

الفصل الأول

Normal Haemoglobin

الهيموغلوبين الطبيعي

Blood Cells and

خلايا الدم وتكون خلايا الدم

Haemopoiesis

أهداف التعلم

- 1- الحصول على فهم أساسي لبنيان ووظائف جزئ الهيموغلوبين .
- 2- التعرف على المواصفات العامة لجينات _ الغلوبين . مواقعها وتركيبها وأنتساخها الجيني وترجمتها الجينية .
- 3- التمكن من معرفة مختلف أنواع خلايا الدم الطبيعية من صورها الفوتوغرافية
- 4- التعرف على الوظائف ومقدار ومدى عمر مختلف أنواع خلايا الدم .
- 5- فهم مضمون الخلية الجذعية (Stem cell) .
- 6- فهم كيفية أنتاج خلايا الدم من الخلايا الجذعية المتعددة القدرات
- 7- (Pluripotent haemopoietic stem cells) وكيفية تنظيم عملية تكون الدم .
- 8- التمكن من تحديد الخلايا الأرومية الحمر (Erythroblasts) والخلايا الطليعة مولدات العدلات (Neutrophil precursors) وخلايا النواء (Megakaryocytes) عن طريق الصور الفوتوغرافية
- 9- الإلمام بالمواقع المختلفة لتكون الدم (Haemopoiesis) في مراحل التطور البشري وكيفية عودة ظهور تكون الدم خارج نقي العظام في بعض أمراض الدم .

الهيمو غلوبين الطبيعي وتخليقه

(Normal haemoglobin and its synthesis)

بنيان الهيمو غلوبين ووظيفته (Structure and function)

الهيمو غلوبينات الطبيعية هي تربيقات (Tetramers) تحتوي على زوجين من سلاسل الغلوبين (Globins) غير متشابهين . كل واحدة من سلاسل الغلوبين الأربعة مُصاحبة بمجموعة هيم واحدة (Haem group) الواقعة ضمن السطح النافر للماء (Hydrophobic) لسلاسل الغلوبين .

تكون سلاسل ألفا (α -chains) في الهيمو غلوبينات عند البالغين (Adult Hbs)

متصلة بسلاسل بيتا لتكون الهيمو غلوبين أ ($HbA; \alpha_2\beta_2$) وترتبط بشكل أقل مع

سلاسل دلتا (δ -chains) لتكون هيمو غلوبين أ 2 ($HbA_2; \alpha_2\delta_2$)

أما الهيمو غلوبين الجنيني فترتبط فيه سلسلتان الفا مع سلسلتين غاما ($HbF; \alpha_2\gamma_2$)

الهيمو غلوبينات الجنينية المضغية (Embryonic haemoglobins)

1- تتحد سلاسل زيتا مع سلاسل إبسلون لتكون هيمو غلوبين غور 1

($Hb\ Gower\ I; \zeta_2\epsilon_2$)

2- وتتحد سلاسل غاما مع سلاسل زيتا لتكون هيمو غلوبين بورتلاند

$Hb\ Portland. \zeta_2\gamma_2$

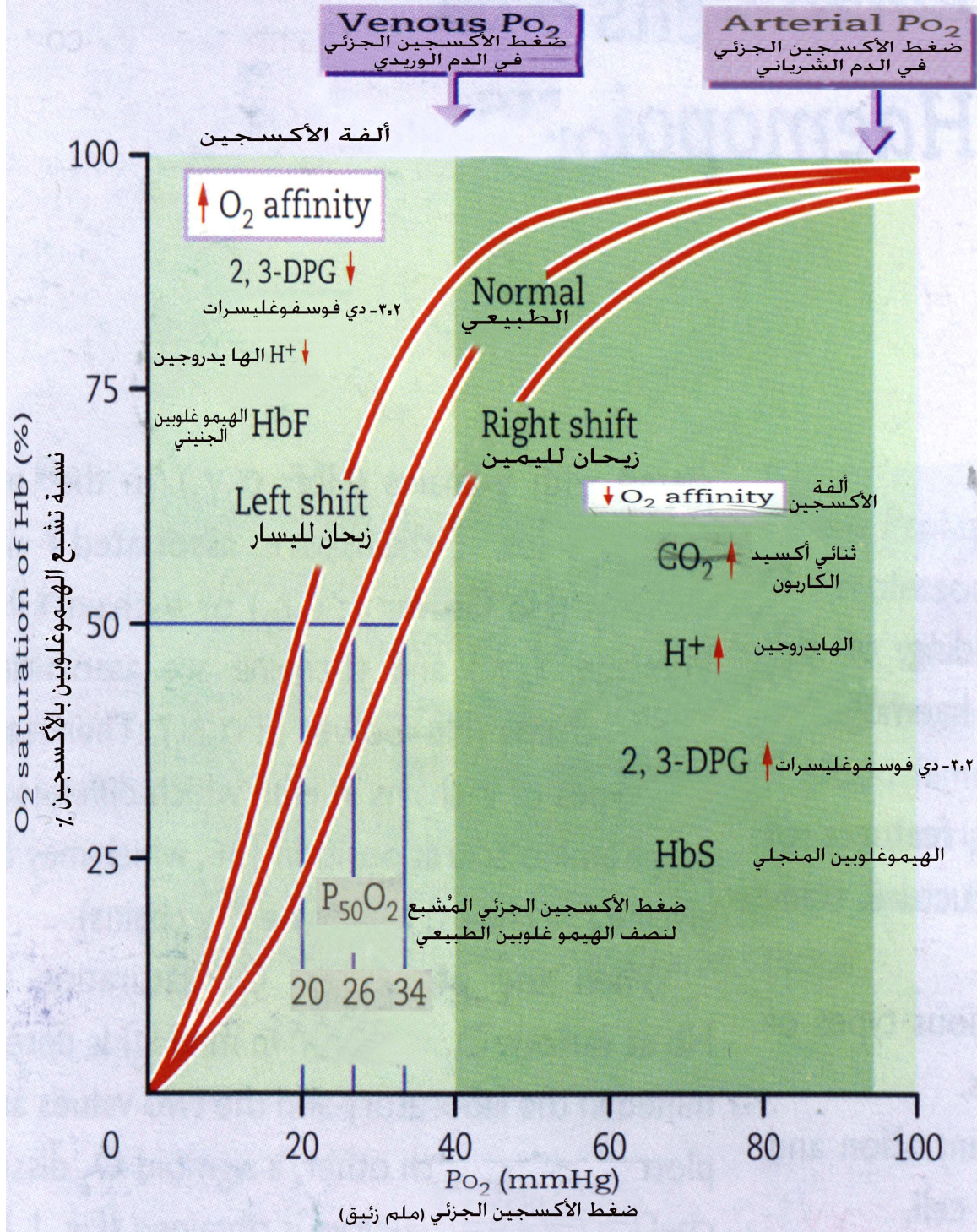
3- وتتحد سلاسل ألفا (α -hains) مع سلاسل إبسلون لتكون هيمو غلوبين

غور 2 ($Hb\ Gower\ 2; \alpha_2\epsilon_2$) .

هناك نوعان من سلاسل غاما (γ chains) في الهيمو غلوبين الجنيني (HbF) والتي تختلف فقط في الحمض الأميني بالموقع 136 فأما غليسين (Glycine) فتكون سلاسل ($G\gamma$) أو مع ألانين (Alanine) فتكون سلاسل ($A\gamma$) .

عندما تُحدد النسبة المئوية لتشبع الهيمو غلوبين بالأكسجين (O_2) ويُقاس في ضغوطات مختلفة بالملم زئبق (mmHg) في المختبر ثم يُرسم المتغيران الإثنان بشكل بياني يتكون لدينا خط بياني منحنى على شكل سجمي (Sigmoid curve) يسمى منحنى تفارق الأكسجين وهو قياس قابلية ألفة الأكسجين أو أنجذابه إلى الهيمو غلوبين (O_2) Affinity) كما هو في الشكل 1.1 .

منحنيات تفارق الأكسجين في الدم البشري



الشكل 1.1

يكون هذا بسبب اتحاد جزيء واحد من الأوكسجين (O_2) مع مجموعة الهيم علي إحدى سلاسل الغلوبين المكونة لجزيء الـ (Hb) الرباعي . مما يسهل اتحاد جزيء الأوكسجين التالي مع مجموعة الهيم الموجودة على سلسلة الغلوبين الأخرى .
التفاعل بين الهيم (Haem) مع (Haem) الآخر ينتج من تغير بسيط في شكل الجزيء وهذا يحدث عندما يتحد الأوكسجين (O_2) مع الهيم (Haem) .
في حالة نزع الأوكسجين من جزيء الهيموغلوبيين تكون سلاسل بيتا (Beta chains) الأثنتين مبتعدة عن بعضهما قليلاً وهذا يسمح لدخول جزيء دي فوسفو غليسريت (2,3 Diphosphoglycerate) (2,3- DPG) إلى داخل جزيء الهيموغلوبيين ويتحد مع سلاسل بيتا (β -chains) . في حالة اتحاد الأوكسجين مع جزيء الهيموغلوبيين (الأوكسجة) يقذف جزيء الـ (2.3-DPG) إلى خارج جزيء الهيموغلوبيين .

الضغط الجزئي للأوكسجين (O_2 partial pressure) الذي عنده يكون الهيموغلوبيين الطبيعي مشبع إلى النصف بالأوكسجين هو 26 ملم زئبق (26 mm Hg) عندما تكون درجة الحموضة والقلوية هي (pH7.4) عند درجة الحرارة 37°م .
يحدث التبادل الغازي للأوكسجين داخل جسم الإنسان في الحالة الطبيعية عند ضغط جزئي الأوكسجين يقع بين 95 ملم زئبق بنسبة تشبع 95% في الدم الشرياني وضغط جزئي للأوكسجين 40 ملم زئبق في الدم الوريدي وبنسبة تشبع 70% .

إن قابلية إنجذاب أو ألفة الأوكسجين للهيموغلوبيين تقل عندما تزيد كمية ثنائي أكسيد الكربون (CO_2) وينزاح منحنى تفارق الأوكسجين إلى جهة اليمين
(The O_2 dissociation curve is shifted to the right)

ويعرف هذا بتأثير بور (Bohr effect) .
يولد ثنائي أكسيد الكربون (CO_2) أيونات الهيدروجين عندما يتفاعل مع الماء كما أن نقص ألفة الأوكسجين (Low O_2 affinity) للهيموغلوبيين ينتج من اتحاد أيونات الهيدروجين مع الهيموغلوبيين المنزوع الأوكسجين (Deoxyhaemoglobin)، هذه الأيونات الهيدروجينية تتحرر عندما يتحد الأوكسجين بالهيموغلوبيين (Oxygenated Hb) وهكذا فإن تأثير بور (Bohr effect) يسهل تحرر الأوكسجين إلى أنسجة الجسم وتفرغ ثنائي أكسيد الكربون في الرئتين . هناك آلية ثانية يقوم عن طريقها ثنائي أكسيد الكربون المتكون في الأنسجة بتقليل قابلية إنجذاب الأوكسجين للهيموغلوبيين (وبهذا يسهل تحرر الأوكسجين) وهي تتم بتفاعل ثنائي أكسيد الكربون مع مجموعة الأمينو في سلاسل ألفا فيتكون كرباميتس (Carbamates) وعندما يتحد الهيموغلوبيين (Hb) مع الأوكسجين (O_2) في حويصلات الرئة يتحرر ثنائي أكسيد الكربون .

تزيد ألفة الأوكسجين للهيموغلوبيين عندما يقل مستوى (2,3 - DPG) كما يحدث ذلك في الدم المخزون وتقل قابلية ألفة الأوكسجين للهيموغلوبيين (O_2 affinity) عندما يزيد مستوى (2,3 - DPG) كما يحصل في حالات نقص التأكسج (Hypoxia) .
إن ألفة الأوكسجين بهيموغلوبيين الدم الجنيني (HbF) أعلى من تلك الموجودة في (HbA) لأن سلاسل غاما تتحد مع (2.3 DPG) بشكل أضعف من سلاسل بيتا -

لذا فان زيادة ألفة الأكسجين بالهيموغلوبين الجنيني تسهل نقل الأكسجين من الأم إلى الجنين . وتقل ألفة الأكسجين (O_2 affinity) في فقر الدم المنجلي (HbS) كما أنها تقل أيضاً في حالة ارتفاع درجة حرارة الجسم (مثلاً أثناء الحمى) .

تخليق الهيموغلوبين

إن جينات (Genes) السلاسل إبسلون وبيتا ودلتا وغاما بنوعيتها ($\epsilon, \beta, \delta, \gamma^A, \gamma^G$) موجودة على الصبغي رقم 11 (Chromosome 11) على شكل عنقود مترابط بالترتيب 5 إلى 3 (3 to 5) ، أما الجين ألفا (α -gene) فهو مزدوج يوجد جينان لألفا بالقرب من جين زيتا (ζ) على الصبغي 16 (Chromosome 16) بترتيب مترابط على شكل (3 إلى 5) [$\zeta, \alpha_2, \alpha_1$] . وهذه الجينات على الصبغيين 11 و 16 مرتبة بالترتيب الذي تنشط فيه لتكون فعالة خلال الحياة داخل رحم الأم . هناك عدد من المتتابعات المحفوظة والموجودة على المنطقة الجينية لجينات الغلوبين.

هذه المتتابعات تدخل في تنظيم تعبير جينات الغلوبين وتعرف بالمرضات (Promoters) . بالإضافة إلى ذلك توجد عناصر تنظيم موضعية تسمى بالمعززات (Enhancers) تقع على مسافات مختلفة إما 3 أو 5 للجين . تدخل المرضات في الألتصاق وتصحيح وضع ابتداء مجموعة الإنتساخ الجيني والتي تشمل الإنزيم بوليميراز الرنا (RNA polymerase) المتدخل في تكوين الحمض النووي الريبسي المرسل الرنا المرسل (mRNA) . إن مرضات ومعززات جين الغلوبين (Globin gene) يمكن التعرف عليها بواسطة عوامل إنتساخ غير خاصة . عوامل الإنتساخ النسيجية الخاصة بسلسلة الكريات الحمر مثل (GATA-1) و (GATA-2) وعوامل السلسلة الحمراء (EKLF) مشابه كروبييل وكذلك عوامل تطوير إنتساخ الطور المرحلي الخاص

(Developmental stage specific transcription factors)

يتأثر التعبير عن الجينات في كامل عنقود جين بيتا غلوبين بمنطقة منظمة بعيدة تعرف بمنطقة السيطرة على موقع بيتا (β -LCR) وتقع في المجرى العلوي لجين أبسولون (ϵ -gene) .

يتم التحكم في التعبير عن الجينات الموجودة على كامل عنقود جين الألفا غلوبين بواسطة عنصر تنظيمي يعرف بـ (HS-40) يقع على المجرى العلوي لجين زيتا (ζ gene)

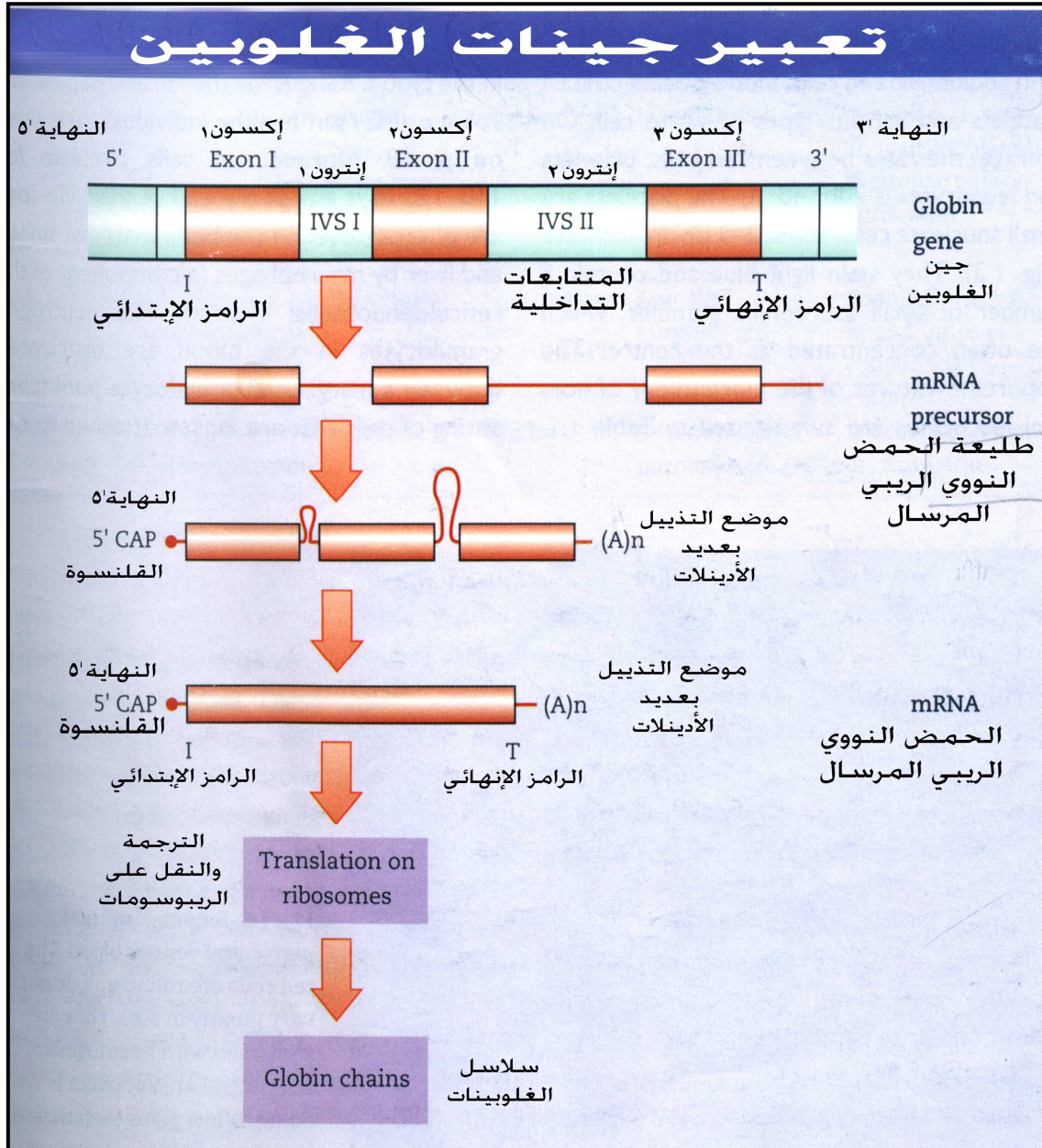
يحتوي جين كل نوع من الغلوبين على منطقتين غير رامزيتين

(Non-coding) ، وتعرف أيضاً بالمتتابعات التداخلية

(Intervening sequences) (IVS) أو (Introns) الأنترونات وهي المناطق

التي لا تمثل في الرنا المرسل الناضج (mRNA) . وهناك ثلاث مناطق رامزة وراثية تسمى إكسونات (Exons) أنظر (الشكل 1.2) إن إنتساخ الرنا المرسل الابتدائي (طليع الرنا المرسل) هو إنتساخ كبير ومتم لجميع المناطق الرامزة وغير الرامزة في جين الغلوبين ، ولكن المناطق المتممة لمتواليات القواعد للأنترونات

(Introns) تحذف بسرعة بواسطة القطع والربط (التضفير) وهي مفقودة في الرنا المرسل الناضج .
يتم تعديل الرنا المرسل داخل النواة عند النهاية 5 عن طريق تكوين مركب القلنسوة (CAP) ويثبت بواسطة التذييل بعديد الأدينيلات (Polyadenylation) عند النهاية 3 .
يدخل الرنا المرسل الناضج (mature mRNA) الهيولي ويلتصق بالريبوسومات (Ribosomes) التي يتم عليها تخليق سلاسل الغلوبين وترجمتها .



الشكل 1.2
تعبير جينات الغلوبين

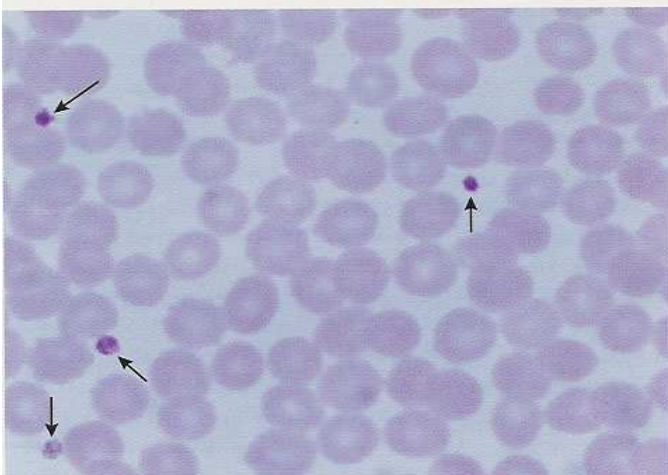
خلايا الدم (Blood cells) ووصفها

• المورفولوجيا

تظهر الكريات الحمر الطبيعية في لطاخة الدم المصبوغة بصبغة روما نسكي (Romanowsky) باللون الأحمر وهي عديمة النواة ، وشكلها دائري ، وقطرها يتراوح بين 6.7 إلى 7.7 ميكروم (معدل 7.2 ميكروم) يجب تقييم ووصف خلايا الدم في منطقة من لطاخة الدم يكون فيها عدد قليل من تراكيب الكريات الحمر . تظهر في تلك المنطقة وسط كل كرية حمراء (وهي مقعرة من الوجهين (Biconcave)) منطقة شاحبة يبلغ قطرها ثلث قطر الكرية الحمراء (أنظر شكل 1.3) .

بالإضافة إلى الكريات الحمر فإن لطاخة الدم تحتوي على صفيحات دموية (Platelets) وأنواع مختلفة من الكريات البيض . تكون في المعدل النسبة بين الكريات الحمر والصفيحات والكريات البيض هي 700 : 40 : 1 يمكن وصف الصفيحات على أنها خلايا صغيرة عديمة النواة ، يتراوح قطرها بين 2-3 ميكروم ، (أنظر الشكل 1.3) تتصبغ بلون أزرق فاتح وتحتوي على عدد من الحبيبات الصغيرة أليفة اللازورد حمراء زهرية اللون (Azurophilic granules) والتي تكون غالباً مركزة في الوسط .

لقد تم تلخيص الصفات المهمة في وصف الكريات البيض الطبيعية في الجدول 1.1



الشكل 1.3

لطاخة من الدم الوريدي الطرقي (الخيطي) الطبيعي تظهر الكريات الحمر مدورة ولا تختلف كثيراً في الحجم . كما أنها ممتلئة جيداً بالهيموغلوبين والمنطقة الوسطية الشاحبة صغيرة .

يوجد كذلك عدد من الصفيحات (الأسهم

(

الجدول 101

مورفولوجيا الكريات البيض الطبيعية كما تظهر بلطاخة الدم احيطي المصبوغة بصبغة رومانسكي

مورفولوجيا الكرية البيضاء					
نوع الخلية	حجم الخلية مكروم	اللون	المهيولي		
			النواة	الحبيبات	النواة
العدلات المحببة	15-9	زهري فاتح	عالية	متعددة دقيقة جداً ارجوانية فاتحة	عادة تتكون من أنثان إلى خمسة قطع
الخلايا اليوزينية المحببة	17-12	أزرق فاتح	عالية	عدة حبيبات كبيرة مدورة برتقالية حمراء اللون	عادة قطعتان
العدلات المحببة	14-10	أزرق غامق	عالية	عدة حبيبات كبيرة ومدورة وارجوانية غامقة اللون إلى سوداء	عادة تتكون من قطعتين الحبيبات تغطي النواة
الوحيدات	30-15	رمادي أزرق فاتح قد توجد فقاعات في الهيليولي	عالية متوسطة أو عالية	اعداد مختلفة دقيقة ارجوانية حمراء	أشكال مختلفة (مدورة ، على شكل (C) أو U ذات فصوص (الكروماتين كيكوي منفتح أو خيطي
الخلايا اللمفاوية	12-7	أزرق فاتح	قليلة أو قليلة جداً	عدد قليل / دقيقة ارجوانية حمراء	مدورة مع تكدسات كبيرة من الكروماتين المكثف
	16-12	أزرق فاتح	أعلى	عدة حبيبات خشنة ارجوانية حمراء اللون	الكروماتين يكون أقل كثافة

العدلات (Neutrophils) واليوزينيات (Eosinophils) والقعدات (Basophils) المحببة (شكل 1.4) تسمى أيضاً كريات الدم البيض المفصصة النوى (Polymorphonuclear)، هناك كتلتين نوويتين أو أكثر في كل خلية مرتبطة ببعضها بواسطة خيوط رفيعة من مادة الكروماتين النووي (Chromatin). في الحالة الطبيعية نسبة العدلات ذات الخمس قطع أو أكثر في النواة هي 3% أو أقل. تم توضيح الكرية البيضاء المعروفة بالوحيدة (Monocyte) في الشكل 1.4 ج واللمفاويات الصغيرة في (الشكل 1.5) والأخيرة تكون حوالي 90% من اللمفاويات في الدم، أما اللمفاويات كبيرة الحجم فإنها تُكون الـ 10% الباقية. كما أن عدد من اللمفاويات الكبيرة تحتوي على حبيبات عديدة بارزة حمراء أرجوانية اللون في الهيولي. أنظر الشكل (1.6).

عدد الكريات ومدى عمرها في الدم (Number and life span)

المجالات المرجعية لتركيز الأنواع المختلفة لخلايا الدم في البالغين موضحة في (الجدول رقم 1.2) مع معلومات عن مدى عمرها في الدم. مدى المجالات المرجعية للهيموغلوبين وحجم الخلايا الحمر المكدسة (pcv) عند الأشخاص الأصحاء سوف توضح لاحقاً.

الكريات الحمر الطبيعية تدور في الدم مدة 110-120 يوماً وفي نهاية مدى عمرها تُلتهم (Phagocytosed) في نقي العظم وفي الطحال والكبد من قبل الخلايا البلعمية (Macrophages) وهي من مكونات الجهاز الشبكي البطاني (Reticuloendothelial system).

العدلات المحببة (Neutrophil granulocyte) في الدم تتوزع بين تجميعية المحببات الهامشية (Marginal pool) (تتكون من خلايا لا صقة بصورة ضعيفة على الخلايا البطانية المبطنة للوريدات) وتجميعه الخلايا المحببة الدوارة في الدم (Circulating granulocytes pool).

يوجد تبادل مستمر بين هاتين التجمعتين. كما أنه في الأشخاص الأصحاء تبلغ تجميعية الخلايا المحببة الدوارة في الدم بين 16-99% من كل الخلايا المحببة في الدم (بمعدل 44%).

عندما تُعد الكريات البيض من عينات الدم الطرفي المحيطي الوريدي فإنه يمكن فقط عد الخلايا المحببة الدوارة في الدم. في الأشخاص البالغين الأصحاء القوقازيين يكون المجال المرجعي لعدد العدلات المطلق هو بين 1.5 - 7.5 $\times 10^9$ / لتر.

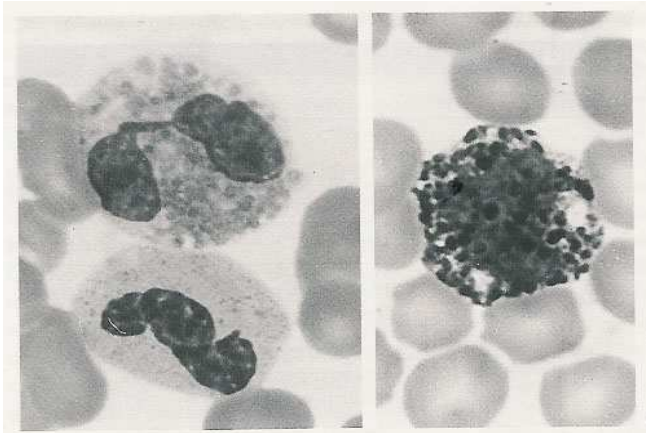
الحد الأدنى للمجال المرجعي يكون أقل في الأشخاص الأصحاء السود ويبلغ 1.0×10^9 / ل.

العدلات المحببة تترك الدورة الدموية بصورة متواصلة مع معدل نصفية (ت 1/2) حوالي 7 ساعات ومن المحتمل أنها تعيش في الأنسجة والإفرازات لمدة 30 ساعة أخرى .

الكريات البيض اللمفاوية تدور بصورة مستمرة بين الدم والجهاز اللمفي وتترك الدم من بين الخلايا البطانية للوريدات (Post-Capillary Venules) التالية للشعيرات في العقد اللمفاوية وتنتقل من خلال العقد اللمفية إلى الأوعية اللمفية الصادرة من العقد اللمفية وتدخل الدم مرة أخرى من خلال القناة الصدرية (Thoracic duct) معظم الخلايا اللمفاوية البشرية تعيش عمراً طويلاً بمعدل مدى عمر بين 4-5 سنوات وبحد أقصى لمدى العمر أكثر من عشرين سنة أما الخلايا اللمفاوية قصيرة العمر فإنها تعيش لمدة ثلاثة أيام تقريباً .

أ

ب



الشكل 1.4

لطاخة دم وريدي طرفي طبيعي

(أ) العدلة احببة

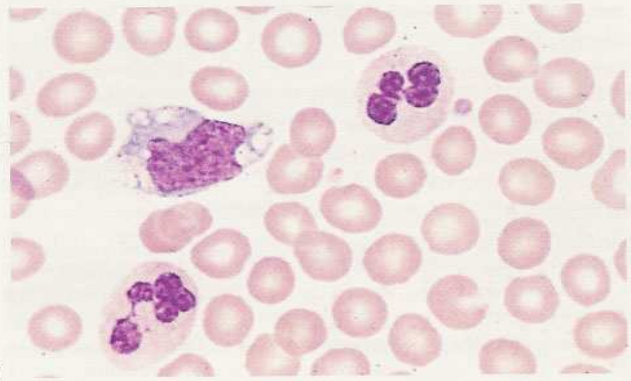
(ب) القعدة المحببة

(ج) وحيدة مع عدلتين محببتين

الوحيدة لها هيولي رمادي مزرق

فاتح مع فقاعات في الهيولي

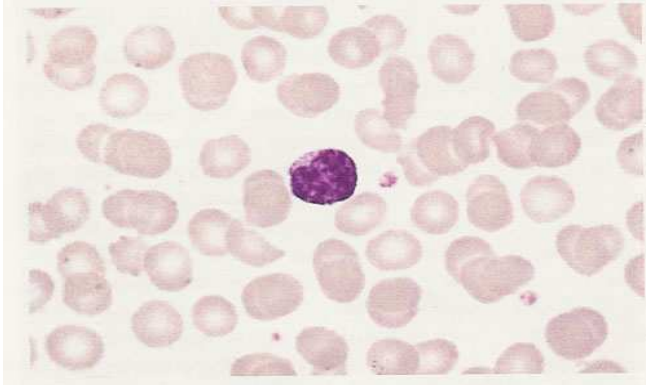
(ج)

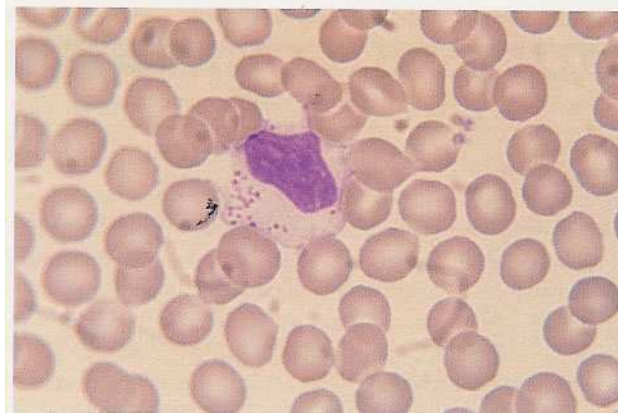


الشكل 1,5

خلية لمفاوية صغيرة في لطاخة

الدم الطبيعي





الشكل 1.6

خلية لمفاوية كبيرة يحتوي الهيولي على العديد من الحبيبات اللازوردية

الخلايا اللمفاوية الحبيبية الكبيرة تشمل الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا والخلايا اللمفاوية الطبيعية القاتلة (الفاتكة)

الجدول 1.2 95 ٪ من مدى الحدود المرجعية لتركيز الأنواع المختلفة من خلايا الدم المحيطي عند البالغين ومدى عمرها في الدم .

تركيز ومدى عمر خلايا الدم		
نوع الخلية	المدى المرجعي (95 ٪ من الحدود المرجعية)	مدى العمر في الدم
الكريات الحمر	للذكور $4.4 - 5.8 \times 10^{12}$ / لتر (ل) للإناث $4.1 - 5.2 \times 10^{12}$ / لتر (ل)	110 - 120 يوماً
الكريات البيض	$4.0 - 11.0 \times 10^9$ / ل	
العدلات الحبيبة	$1.5 - 7.5 \times 10^9$ / ل	ت 1/2 تقريباً 7 ساعات
اليوزينات الحبيبة	$0.02 - 0.60 \times 10^9$ / ل	ت 1/2 تقريباً 6 ساعات
القعدات الحبيبة	$0.01 - 0.15 \times 10^9$ / ل	
الوحدات	$0.2 - 0.8 \times 10^9$ / ل	ت 1/2 تقريباً سبعون ساعة
الخلايا اللمفاوية	$1.2 - 3.5 \times 10^9$ / ل	
الصفائح	$160 - 450 \times 10^9$ / ل	9 - 12 يوماً

ملاحظة : الحدود المرجعية للكريات البيض والعدلات الحبيبة تنطبق على العنصر القوقازي

وظائف خلايا الدم

الوظائف الرئيسية لخلايا الدم مختصرة في الجدول (1.3) وهناك تفصيلات إضافية عن وظيفة الصفائح الدموية مذكورة لاحقاً في الكتاب .

العدلات والوحيدات (Neutrophils and monocytes)

الوحيدات هي الخلايا السلفية الطليعة للخلايا البلعمية في الأنسجة. تحدث بلعمة الأحياء الدقيقة والخلايا المغطاة بالأجسام المضادة (مع شذفها المكشوف Fc) والمتممة (خاصة C_3b) خلال الإرتباط بمستقبلات (Fc and C_3b) الموجودة على سطح العدلات والوحيدات والبلعميات .

يتم بلعمة البكتيريا والفطريات الغير مغطاه بالأضداد بعد الإرتباط بمستقبلات المانوز (Mannose receptors) على سطح الخلايا البلعمية . كما أن قتل الأحياء الدقيقة المبلعمة يشمل الآليات المعتمدة على السوبر أكسيد (O_2^-) وغير المعتمدة على الأكسجين .

الجدول 1.3

الوظائف الرئيسية لخلايا الدم

وظائف خلايا الدم	نوع الخلية	الوظائف الرئيسية
الكريات الحمر		نقل الأكسجين (O ₂) من الرئة إلى الأنسجة نقل ثنائي أكسيد الكربون (CO ₂) من الأنسجة إلى الرئتين
العدلات الحبيبة		عملية الإنجذاب الكيميائي (Chemotaxis) ، عملية البلعمة وقتل البكتيريا المبلعمة
البوزينيئات الحبيبة		جميع وظائف العدلات المذكورة أعلاه ، الخلايا المؤثرة في التدمير المعتمد على الأجسام المضادة لطفيليات التوالي ، تنظيم رد الفعل لفرط التحسس المباشر (إبطال مفعول مادة الهيستامين (Histamine) واللوكوترين الذي يفرز من القعدات والخلايا البدينة (Mast cells)
القعدات الحبيبة		تقوم بتفعيل فرط التحسس الحاد (القعدات المغطاة بالغلوبين المناعي (IgE) تتفاعل مع مستضد خاص وتفرز مادة المستماتين ومادة اللوكوترين) ، تقوم بتغيير الإستجابة لتأثير الإلتهابات بإطلاق الهيبارين (Heparin) وأنزيمات البروتياز (Protease) .
الوحدات والبلعميات		تقوم بعملية الإنجذاب الكيميائي (Chemotaxis) ، وعملية البلعمة ، وقتل بعض الأحياء الدقيقة ، عرض المستضدات ، وإفراز مادة الأنترلوكين (IL-1) وعامل نخر الأورام (TNF) الذي يجرى خلايا السدوي في نقي العظام لكي تنتج (GM-CSF,G-CSF,M-CSF and IL6) وسيأتي ذكر ذلك لاحقاً .
الصفائح		تلتصق بالنسيج الضام تحت البطانة للوعاء الدموي وتشارك في تجلط الدم . وسوف يأتي ذكر ذلك لاحقاً .
الخلايا اللمفاوية		تدخل في الاستجابات المناعية وأنتاج عوامل النمو التي تؤثر على تكون الدم
الخلايا البلعمية (Macrophages) هي خلايا مكثفة نسيجية وتشتق من الوحدات (Monocytes)		

إن عوامل قتل الجراثيم المعتمدة على السوبر أكسيد تشمل الهايدروجين بيروكسيد (H_2O_2) ، حمض الهايبوكلورس (Hypochlorous acid) ، الكلورامينز (Chloramines) وجذور الهيدروكسيل (OH) .

ينتج السوبر أكسيد (O_2^-) بواسطة العدلات وبعض الخلايا البلعمية المُحَفَّزة بواسطة الغاما انترفيرون (\square Interferon) خلال الهبة التنفسية التي تتبع تحفيز هذه الخلايا وتستمر من ثواني قليلة إلى 15 دقيقة .

ينتج تولد السوبر أكسيد (O_2^-) من أختزال الأوكسجين (O_2) بواسطة الـ (NADPH) والذي يُحَفَّز بواسطة أكسيد يز الـ (NADPH oxidase) ، أحد مكوناته هو الفلافو سايتوكروم (Flavocytochrome b558) المرتبط بالغشاء . السوبر أكسيد (O_2^-) يتطافر ويتحول إلى الأوكسجين (O_2) والهايدروجين بيروكسيد (H_2O_2) تولد هذه العملية أيضاً جذور الهيدروكسيل بواسطة التفاعل مع الـ (H_2O_2) .

يؤدي أنزيم المايلوبيرو أكسيديز (Myeloperoxidase) الذي يوجد داخل الحبيبات الأولية في العدلات إلى تحفيز تكوين عامل قوي قاتل للميكروبات هو حمض الهايبوكلورس من جذر الكلوريد (Cl^-) والهايدروجين بيرو أكسيد . إن حمض الهايبوكلورس المتكون يتفاعل مع الأمينات ليكون الكلورأمينات (Chloramines)

أما عملية قتل الجراثيم التي لا تعتمد على الأوكسجين فهي تشمل آلية أختزال الـ (pH) داخل الفقاعات البلعمية (Phagosomes) وإطلاق بعض المواد في داخل الفقاعات البلعمية وهي :

أ - الليزوزيم (Lysozyme) (الموجود في داخل الحبيبات الازوردية (Azurophilic granules) والحبيبات النوعية (Specific granules) والتي تسبب أنتفاخ وأنفجار البكتيريا .

ب - ببتيادات الدفينسن (Defensin) والبروتينات التي تزيد التنافذ إلى داخل البكتيريا (الإثتان موجودان في الحبيبات الأولية) . إن هذه المواد تحدث ضرراً في أغشية الأحياء الدقيقة وتسبب التسرب من الغشاء .

ج - قد يمنع البروتين المتحد بالحديد المسمى لاكتوفيرين (Lactoferrin) البكتيريا المُبتَلعة من أخذ الحديد .

اللمفاويات (Lymphocytes) .

تشمل الخلايا اللمفاوية في الدم المحيطي على ما بين 65-80٪ خلايا لمفاوية تائية (T-lymphocytes) و10-30 ٪ خلايا لمفاوية بائية (B-lymphocytes) و2-10 ٪ ليست تائية ولا بائية أو الخلايا العديمة الواسمة (Null cells) تتكون كلاً الخلايا اللمفاوية البائية و التائية و على سطحها جزئيات خاصة تتمكن من تمييز المستضدات (Antigens) التي تُحدد أن كل خلية لمفاوية يمكنها التعرف على مستضد نوعي مُحدد . الجزئيات المُتعرِّفة على مستضدات الخلايا اللمفاوية البائية والتائية هي على التوالي الغلوبين المناعي وجزء مُستقبل الخلايا التائية . تبدأ الخلايا بالتكاثر عندما تتفاعل مع المستضدات الخاصة في وجود خلايا إضافية (مساعدة) ملانمة . وتتطور خلاياها النسلية إلى خلايا مؤثرة أو خلايا ذات ذاكرة (Memory cells) .

الخلايا المؤثرة (Effector cells) التائية تشمل الخلايا التائية المساعدة (Helper-T-cells; CD4+) والتي تعزز وظائف الخلايا اللمفاوية البائية . كما أنها مطلوبة لنسج الأنواع الأخرى من الخلايا التائية والخلايا الكابتة - الخلايا السامة للخلايا (Suppressor cytotoxic cell CD8+) والتي تقوم بتعطيل وظائف الخلايا اللمفاوية الأخرى وهي سامة للخلايا الغريبة والخلايا المُعداة بالفيروسات . النسبة بين الخلايا المساعدة والخلايا الكابتة هي 1.5 - 2.5 : 1 لذا فإن وظائف الخلايا اللمفاوية التائية تشمل الآتي :

- 1- الوساطة في المناعة الخلوية ضد الفايروسات ، الفطريات وبعض مسببات المرض داخل الخلايا مثل المايكو بكتريا أو البكتريا المتقطرة (Mycobacteria) .
- 2- المشاركة في تفاعلات فرط التحسس الأجل ، ورفض الورم ورفض الرقع أو الطعم .
- 3- التفاعل مع الخلايا اللمفاوية البائية لإنتاج الأجسام المضادة ضد مستضدات معينة

4- كبت وظائف الخلايا اللمفاوية البائية

تنتج الخلايا اللمفاوية التائية (activated T-lymphocytes) المنشطة أيضاً الأنترلوكين 5 (Interleukin 5 IL5) وهو عامل محفز لمستعمرة الخلايا اليوزينية والذي يدخل في تنظيم إنتاج الخلايا اليوزينية المحببة وكذا عامل انترلوكين 3 (IL3) الذي يعتبر أحد عوامل تكوين ونمو خلايا الدم متعددة السلالة (وهذا يشرح زيادة إنتاج اليوزينيات في بعض أنواع اللmfوما التائية (T-cell lymphoma) . كذلك تقوم هذه الخلايا بإنتاج عوامل نمو وتكوين الدم الأخرى مثل (انترلوكين 6 (IL-6) ، وعامل التحفيز لمستعمرة الخلايا المحببة والوحيديات (GM-CSF) ، وعامل التحفيز لمستعمرة الخلايا المحببة (G-CSF) والعامل المحفز لمستعمرة الخلايا البلعمية (M-CSF) .

إنَّ النسب المئوية للخلايا اللمفاوية البائية التي تظهر على سطحها جزئيات الغلوبولينات المناعية (IgM, IgD, IgG and IgA) ، هي على التوالي 40 ، 30 ، 30 و 10 ٪ . والعديد من الخلايا البائية يحتوي على كلا النوعين (IgM) و (IgD) على سطحها ولكن عدد آخر يظهر على سطحها إما (IgG) أو (IgA) فقط .

تُظهر الخلية الواحدة من الخلايا البائية غلوبولينات مناعية ذات نوع واحد من السلسلة الخفيفة (Light chain) وتكون الخلايا التي تفرز السلاسل الخفيفة كابا (K) ضعف عدد الخلايا التي تفرز السلاسل الخفيفة لامبدا (λ) .

تتطور الخلايا البائية المُنشَّطة بواسطة التفاعل مع مستضدات نوعية إلى الخلايا البلازمية التي تفرز الأجسام المضادة أو الخلايا البائية ذات الذاكرة .

تتكون معظم الأجسام المضادة التي تنتج عن الإستجابة الأولية من إنتاج الأجسام المضادة هي من نوع الـ (IgM) . وتقريباً فإن معظم الأجسام المضادة التي تنتج أثناء الإستجابة الثانوية من إنتاج الأجسام المضادة (التي نتجت عن تنشيط الخلايا البائية ذات الذاكرة) تتكون من الـ (IgG) .

تعرف الخلايا العديمة الواسمات (Null cells) في الوقت الحاضر بالخلايا الطبيعية القاتلة (NK cells) (Natural killer cells) . هذه الخلايا تحلل الخلايا المستهدفة المغطاة بالأجسام المضادة ولذلك تسمى أيضاً بالخلايا السامة المعتمدة على الأجسام المضادة (Antibody dependent cytotoxic cells (ADCC)). كما أن الخلايا الطبيعية القاتلة (NK cells) تقتل أيضاً الخلايا الورمية والخلايا المُعدّاة بالفيروسات في غياب الأجسام المضادة .

هناك معلومات إضافية عن الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا التائية والخلايا الطبيعية القاتلة الـ (NK cells) مذكورة في الفصل السابع .

تكون الدم في البالغين (Haemopoiesis in adults)

في البالغين الأصحاء يتكون الدم (إنتاج خلايا الدم) في نقي العظم فقط وهو الموجود في عظام محددة .

المظاهر العامة والتطورات الأولية

تُعتبر أجهزة تكون الدم في البالغين أمثلة للحالة المستمرة لتجديد خلايا الأجهزة التي يكون فيها معدل فقدان الخلايا الناضجة (الكريات الحمر ، الخلايا المحببة ، الوحيدات ، الخلايا اللمفاوية والصفائح) من الدم في حالة توازن بشكل دقيق مع معدل اطلاق الخلايا المتكونة حديثاً إلى الدم المحيطي .

فقدان الخلايا الناضجة يحدث إما بسبب تقدم عمرها أو خلال قيامها بوظائفها الطبيعية .

يتضمن تكوّن خلايا الدم عمليتين هما :

- 1- تطور متقدم في المظاهر التركيبية والوظيفية الخاصة لنوع معين من الخلايا (تميز الخلايا أو النضوج) (Cytodifferentiation or maturation)
- 2- تكاثر الخلايا

تكون وإنتاج خلايا الدم مبين في المخطط التصويري في الشكل (1.7)
تشارك الخلايا الجذعية (Stem cells) والخلايا السلفية (Progenitor cells)
في وقت مبكر في عملية تكون خلايا الدم : هذه الخلايا لا يمكن التعرف عليها
مورفولوجيا في لطاخة النقي ولكن يمكن دراستها بواسطة الفحوص الوظيفية .
لقد تم معرفة وتمييز هذه الخلايا في الإنسان (وهي الوحدات المكونة للمستعمرات
(Colony Forming units) (UCF) } على أساس قدرتها على إنتاج
مستعمرات صغيرة من نوع أو عدة أنواع من الخلايا عندما تزرع في وسط
نصف جامد يحتوي على العوامل المناسبة لنمو خلايا الدم .

الشكل 1.7

العلاقات بين مختلف أنواع الخلايا المكتشفة بتكون الدم



الشكل 1.7 العلاقة بين أنواع الخلايا المتعددة المكتشفة بتكوين خلايا الدم

تعتبر الخلية الجذعية المتعددة القدرات الخلية الأكثر بدائية المكونة للدم وتنتج نوعين من الخلايا الجذعية المتقيدة وهما : - الخلايا الجذعية متعددة القدرات النقية (Multipotent myeloid stem cells) والخلايا الجذعية للمفاوية (Lymphoid stem cells)

الخصائص الأساسية للخلايا الجذعية هي :

1- القابلية الفائقة للإحتفاظ بعددها بواسطة تكاثر الخلايا .

2- القابلية للنضوج إلى أنواع أخرى من الخلايا .

تنتج الخلايا الجذعية للمفاوية الخلايا للمفاوية السلفية والتي في النهاية تنضج إلى جميع أنواع الخلايا للمفاوية التائية والبائية واللايبائية اللاتائية أما الخلايا الجذعية المتعددة القدرات النقية فهي تنمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا السلفية النقية والتي في النهاية تولد الكريات الحمر والعدلات واليوزينيئات والقعدات والوحدات والصفائح والخلايا البدينة والخلايا ناقضة العظم (Osteoclasts) . الخلايا السلفية (Progenitor cells) للمفاوية والنقية لها قدرة محدودة لتجديد نفسها بعكس الخلايا الجذعية .

تسير الخلايا السلفية النقية الغير ناضجة في مسارين أو ثلاثة مسارات للتمايز . وتصبح عند ازدياد نضوجها محدودة القدرة على التمايز وفي النهاية تتحدد في مسار واحد فقط . تسمى الخلايا السلفية أحادية القدرة والمقيدة لإنتاج الكريات الحمر والعدلات المحببة واليوزينيئات المحببة والقعدات المحببة والوحدات / الخلايا البلعمية وخلايا النواء على التوالي (CFU-E) ، (CFU-G) ، (CFU-eo) ، (CFU-baso) (CFU-mega) وتنضج هذه جميعاً إلى أول الخلايا التي يمكن التعرف عليها مورفولوجياً في سلسلة الخلايا المعنية لتصبح سليفة الخلايا الأرومة السوية (Pronormoblasts) والخلايا الأرومة النقية (Myeloblasts) والخلايا الأرومة الوحيدة (Monoblasts) وخلايا أرومة النواء (Megakaryoblasts) . الخلايا الجذعية يقارب تعدادها واحدة في كل 10.000 – 100.000 من الخلايا ذات النوى في النقي . وكذلك يوجد عدد قليل جداً من الخلايا الجذعية في الدم المحيطي ولذلك فإن الخلايا الجذعية التي تستعمل في زراعة النقي يمكن أخذها ليس فقط من نقي العظم وإنما أيضاً من الدم المحيطي . توجد الخلايا السلفية المكونة للدم (ietic progenitorHaemopo cells) أيضاً في كلا النقي والدم المحيطي . على الرغم من وجودها في الدم المحيطي فإن الخلايا الجذعية النقية والخلايا السلفية لا تتطور طبيعياً إلى خلايا دم يمكن التعرف عليها مورفولوجياً إلا في البيئة المكروية (Micro-environment) لنقي العظم فقط .

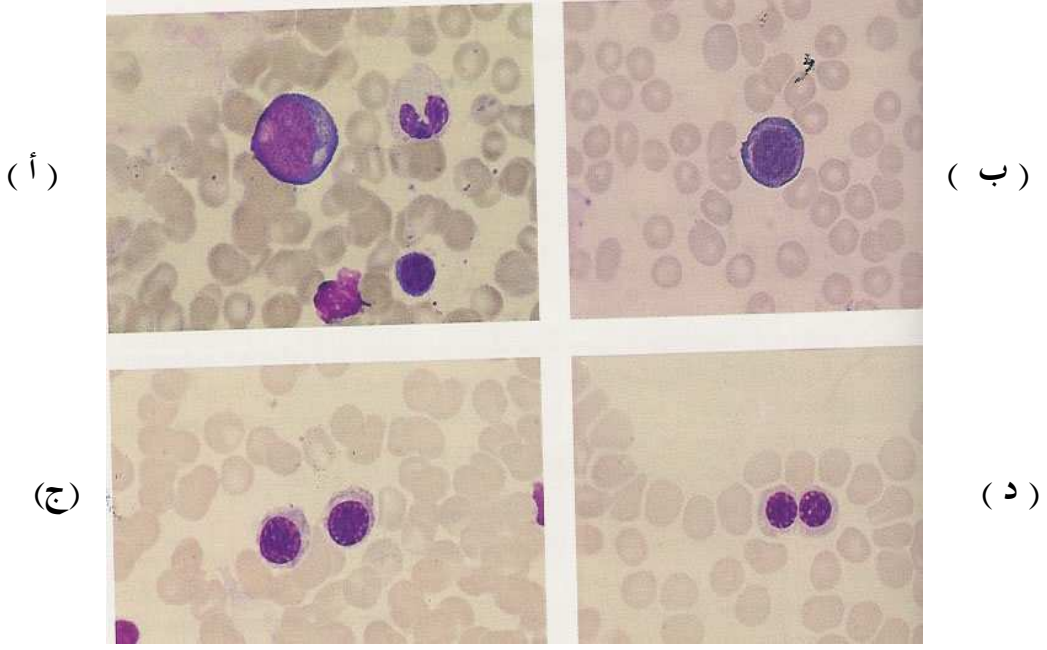
خلايا الدم الممكن التعرف عليها مورفولوجياً والمشتقة من الخلايا الجذعية النقية .

تكون الخلايا الطليعة الأولية والتي يمكن التعرف عليها بالخواص المورفولوجية والكيميائية الخلوية (Cytochemical criteria) في كل سلالة من سلالات الخلايا النقية ، غير تلك المكتنفة في إنتاج الصفائح ، لديها القدرة على الإنقسام والنضوج

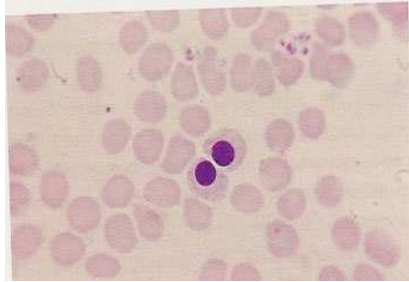
ولا تستطيع الخلايا المتأخرة الطليعة الإنقسام ولكنها تستمر في النضوج . يتم النشاط التكاثري أثناء عملية تكون الدم بألية تكبيرية وليؤكد أن عدداً كبيراً من خلايا الدم الناضجة هي مشتقة من خلية واحدة وتكون مُفَيِّدة لإحدى السلالات المعنية .

تكون الكريات الحمر (Erythropoiesis)

الخلية سليفة الأرومة السوية (Pronormoblast) هي خلية كبيرة الحجم مع كمية قليلة من الهولي غير محبب القعد (ذلك لوجود عدد كبير من الريبوسومات) ولها نواة كبيرة تحتوي على كروماتين متفرق بصورة دقيقة ونويات أنظر الشكل (1.8 أ) إن المراحل المتتالية والتي من خلالها تتحول الخلايا سليفات الأرومات السوية إلى كريات دم حمر في النهاية ، حيث أن الخلايا التي تسمى الأرومات الحمر القعدة السوية (Basophilic normoblasts) (شكل 1.8 ب) تتطور إلى الأرومات الحمر السوية المتعددة الألوان المبكرة والمتأخرة (Early and late polychromatic normoblasts) . (أنظر الشكل 1.8 ج - ه) .



(هـ)



الشكل 1.8

(أ) سليفة الأرومة الحمراء السوية

(ب) الأرومة الحمراء السوية القعدة

(ج) أرومتان حمراوان سويتان مبكرتان متعددتا الألوان .

(د) أرومتان حمراوان سويتان متأخرتان متعددتا الألوان .

(هـ) أرومتان حمراوان سويتان متأخرتان متعددتا الألوان أكثر نضوجاً .

حبيبات الكروماتين المتكثف في الأرومة الحمراء السوية القعدة أكثر خشونة من سليفة الأرومة الحمراء السوية .

النوى في الأرومات الحمرة السوية المتأخرة المتعددة الألوان تحتوي على كتل كبيرة من الكروماتين المتكثف .

الخلايا الشبكية في النقي والخلايا الشبكية في الدم .

تقوم الخلايا سليفة الأرومة السوية ، والخلايا الأرومة الحمر السوية القعدة والأرومة الحمر السوية المتعددة الألوان المبكرة بالإنقسام ولكن الخلية الأرومة الحمراء السوية المتعددة الألوان المتأخرة لا تنقسم .

تُظهر أصناف الخلايا المحتوية على النواة المتزايدة النضوج ما يلي :

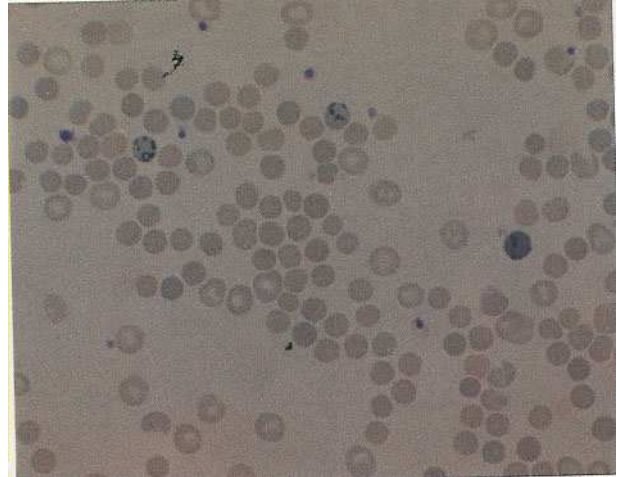
- 1- نقص متطور في حجم الخلية والنواة .
- 2- تزايد مستمر في كمية الكروماتين المتكثف في النواة
- 3- تزايد متطور في نسبة حجم الهيولي إلى حجم النواة .
- 4- تزايد متطور في كمية الـ (Hb) الذي يتلون باللون الزهري يرافق ذلك تناقص متطور في كمية الرنا الرايبو سومي (RNA) في الهيولي (الذي يتلون باللون الأزرق) . وينتج عن هذا تعدد في الألوان (لون رمادي - زهري) . تفقد الأرومة الحمراء السوية المتعددة الألوان المتأخرة نواتها وتصبح الخلية الشبكية في النقي والتي تدخل مجري الدم المحيطي وتدور لمدة يوم إلى يومين قبل أن تصبح كرية حمراء ناضجة .

تُظهر الخلايا الشبكية في لطاخات نقي العظم والدم المصبوغة بصبغة الرومانوسكي بشكل دائري ، متعددة الألوان بصورة خفيفة ويكون قطرها أكبر قليلاً من قطر الكريات الحمر الناضجة . عندما تُحضن الكريات الحمر المتعددة الألوان الحية مع صبغة البريلنت كريسيل الأزرق (Brilliant cresyl blue stain) (تلوين فوق الحيوي) فإن الريبوسومات تُكون ترسبات قعدية من الحبيبات أو الخيوط أو الأثنين معاً في الخلايا الغير ناضجة ويظهر الرنا المترسب (Precipated RNA) على شكل شبكة قعدة الصبغة (ولهذا سميت بالخلايا الشبكية) أنظر الشكل 1.9 .

الشكل 1.9

خلية شبكية في الدم المحيطي

التلوين بالصبغة فوق الحيوية (برلنت كريسيل الأزرق) لاحظ وجود شبكة من الريبوسومات المترسبة أما الكريات الحمر الناضجة فإنها تكون فاقدة للريبوسومات .



إعتماداً على المظاهر المورفولوجية للخلايا الطليعة للكريات الحمر المُنوأة (الأرومات الحمر) الموجودة في النقي تسمى الخلايا الأرومة الحمر السوية (lastsNormob) كما يوصف تُكون الكريات الحمر السوي بأنه نوع أرومي سوي .

الخاصية المميزة لتكوين الكريات الحمر الأرومي السوي هي وجود كميات معتدلة من الكروماتين النووي المتكسد في الأرومات الحمر متعددة الألوان المبكرة (Early polychromatic erythroblasts).

إنه حتى في الأشخاص الأصحاء فإن عدد قليل من الأرومات الحمر تفشل في التطور بشكل طبيعي ويتم إتهامها من قبل الخلايا البلعمية في النقي بعد التعرف عليها . يعرف فقدان الكريات الحمر الكامن بسبب التحطم داخل النقي للخلايا الطليعة المكونة للكريات الحمر (بتكون الكريات الحمر الغير فعال) (Ineffective erythropoiesis)

كما أن مدى تكون الكريات الحمر الغير فعال في النقي الطبيعي هو قليل .

تكون العدلات المحببة (Neutrophil granulopoiesis)

تشبه الخلايا الأرومية النقية (Myeloblasts) ظاهرياً الخلايا سليفات الأرومات الحمر السوية (Pronormoblast) ماعد أن الهيولي في الأرومات النقية ذو صبغة أقل قعدية (الشكل 1.10 أ) .

تسمى الأصناف الخلوية المتتابعة التي من خلالها تتضج الأرومة النقية (Myeloblast) وتصبح عدلات محببة دوارة في الدم المحيطي ، السليفة النقية (Promyelocytes) الشكل (1.10 ب) ، الخلية النقية العدلة (Myelocyte) (شكل 1.10 ج) والخلية خليفة النقية العدلة (Metamyelocyte) ثم الخلية المأطورة (Band) أو (Stab) ثمَّ العدله .

خلال عملية النضوج هذه تحدث التغيرات التالية :

- 1- نقص متزايد في قعدة الهيولي (Cytoplasmic basophilia) وازدياد متطور في كمية الكروماتين المتكثف بعد طور الخلية سليفة النقية .
 - 2- تَكون حبيبات خشنة حمر أرجوانية اللون (أليف اللازورد) في الهيولي في مرحلة الخلية سليفة النقية (الحبيبات الأولية (Primary granules) والتي تبقى مرئية في مرحلة الخلايا النقية ولكن ليس بعد ذلك .
 - 3- تَكون حُبيبات صغيرة التي تسمى الحبيبات النوعية (Specific granules) في كل من الخلايا النقية وخلايا خليفات النقويات وخلايا العدلات .
 - 4- يحدث تَقَرُّض النواة وهو بدرجة متوسطة في الخلايا خليفة النقويات ويشبه حرف C ويزداد التقوس أكثر فأكثر في طور الخلايا المأطورة ويصبح على شكل حرف U (U shaped) ثم تصبح النواة على شكل شريط مقوس بشدة أو ملفوف .
 - 5- زيادة متطورة في تقطع النواة التي على شكل U أو المأطورة الشكل في الخلايا المأطورة تؤدي إلى تكون خلايا حبيبية بنواة ذات فصين وحتى خمس فصوص .
- يحدث انقسام الخلايا في أطوار الخلايا الأرومية النقية (Myeloblasts) والخلايا سليفة النقويات (Promyelocytes) والنقويات (Myelocytes) ولكن لا يوجد إنقسام في طور خليفة النقويات (Metamyelocytes) والمأطورات (Bands) في الحالة الطبيعية .

تكون خلايا النواء (Megakaryocytopoiesis)

أثناء تكون هذه الخلايا يكون هناك تنسخ الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأوكسجين) (DNA) دون إنقسام للنواة أو إنقسام للخلية مما يؤدي إلى تولد خلية كبيرة جداً وحيدة النواة يتراوح فيها كمية الدنا (DNA) بين 8 سي (8c) و 64 سي (64c) . تحتوي خلايا مكونات الدم الأخرى على كمية الدنا بين 2 سي (2c) و 4 سي (4c) ، (1c) 1 سي = كمية الدنا الموجودة في خلية جنسية واحدة (Germ cell) . توجد علاقة تقريبية بين كمية الدنا (DNA) في نواة خلية النواء وبين كل من حجمها ومدى التفصص في نواتها (عدد الفصوص في النواة) . خلية النواء الناضجة موضحة في الشكل (1.11) .

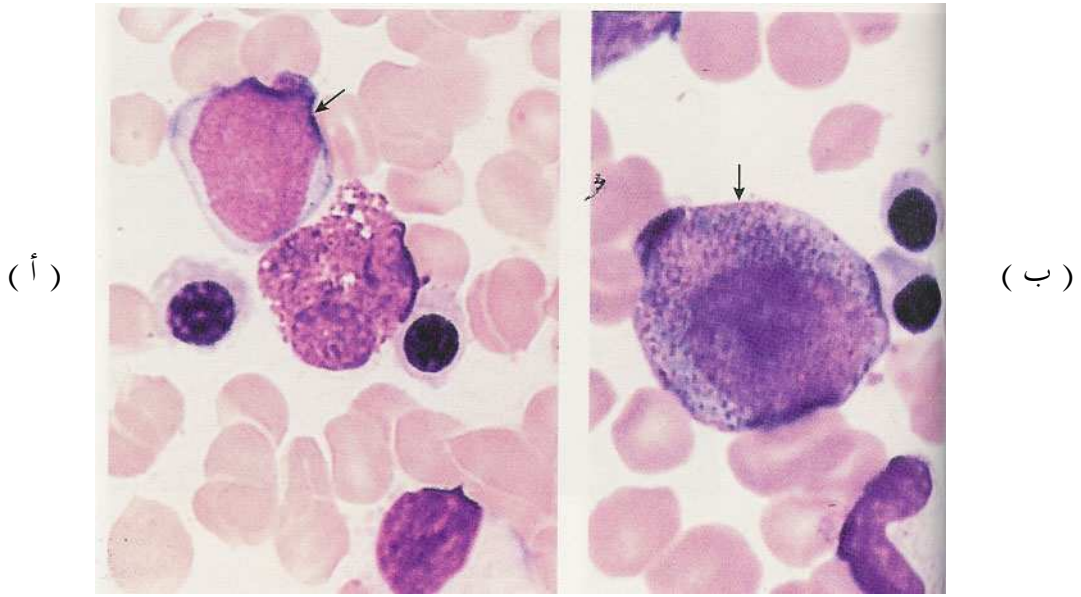
يتكون عدد كبير من الصفائح من الهولي لكل خلية نواء ناضجة وهذه الصفائح سرعان ما تطرح مباشرة في الأوعية الجيبانية في نقي العظم . أما النواة العارية المتبقية في خلية النواء فهي تلتهم (Phagocytosed) بواسطة الخلايا البلعمية .

تكون الخلايا الوحيدات (monocytopoiesis)

أصناف الخلايا التابعة لسلسلة الخلايا الوحيدة والبلعميات (جهاز الخلايا البلعمية وحيدة النوى (Mononuclear phagocyte system) هي بترتيب متصاعد للنضوج ، : الخلايا الأرومية الوحيدة (Monoblasts) ، الخلايا سليفة الخلايا الوحيدة (Promonocytes) ، الخلايا الوحيدة في نقي العظم (Marrow monocytes) ، الخلايا الوحيدة في الدم (Blood monocytes) والخلايا البلعمية في الأنسجة (Tissue macrophages)

تكون الخلايا اللمفاوية (Lymphocytopoiesis)

يتولد من الخلية الجذعية اللمفاوية في نقي العظم الخلايا السلفية للخلايا البائية (B-cell progenitors) يتم ذلك في هذا النسيج (نقي العظم) . كما أن عملية نضج الخلايا السلفية للخلايا اللمفاوية يطرأ عليها عملية النضج إلى الخلايا اللمفاوية البائية في البيئة المكروية في النقي لتذهب بعد ذلك عن طريق الدم وتستقر في مناطق الخلايا البائية للنسيج الليمفاوي المحيطي (جُريبات ولب العقد اللمفية وجُريبات الطحال)



(أ)

(ب)



(ج)

الشكل 1.10

خلايا الطليعة المولدة للعدلات في نقي العظم

(أ) الأرومة النقوية (السهم) الخلايا المُنوأة القريبة من الأرومة النقوية هي خلية يوزينية محبة (في المركز) وأرومتان حمراوان متعددتا الألوان .

(ب) سليفة النقوية (السهم) والخلايا الأخرى المُنوأة هما أرومتان حمراوان متعددتا الألوان وخليفة النقوية .

(ج) خلية نقوية عدلة (السهم) وكذلك عدلتان مآطورتان ملتصقتان بالخلية النقوية .

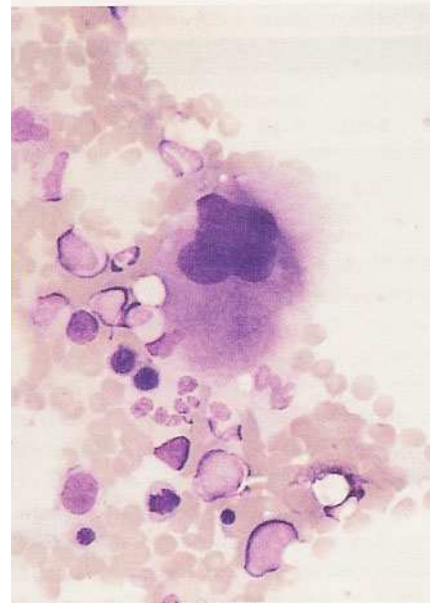
أما الخلايا الجذعية للمفاوية أو الخلايا البدائية السلفية للخلايا التائية المشتقة منها فإنها تهجر من النقي عن طريق الدم إلى غدة التوتة (Thymus) وهناك يحدث النضوج لتصبح خلايا لمفاوية تائية . الخلايا للمفاوية التائية التي تتعرف على نفسها يتم حذفها .

الشكل 1.11

خلية النواء الناضجة (المركز)

هذه خلية ضخمة جداً لها نواة وحيدة مفصصة .

قارن حجم خلية النواء مع أحجام الخلايا الأخرى المنوية في نقي العظم الموجودة في هذا الشكل .



تهاجر الخلايا التائية بعد ذلك إلى مناطق الخلايا التائية للأعضاء للمفاوية المحيطة (المناطق المحاذية للقشرة ولب العقد اللمفية)

(Paracortical area and medulla of lymph nodes)

المُغَلِّفة للشريينات في الطحال (Periarteriolar lymphoid sheaths of the spleen)

إن المصطلحات المستخدمة لوصف الخلايا في المراحل المختلفة لتمايز الخلايا للمفاوية البائية في نقي العظم وتمايز الخلايا للمفاوية التائية في غدة التوتة هي كالاتي :

الخلايا للمفاوية ما قبل قبل البائية ← الخلايا للمفاوية قبل البائية ← الخلايا

المفاوية البائية الغير ناضجة ← الخلايا للمفاوية البائية الناضجة .

Pre Pre B cell → Pre-B-cell → Immature-B cell → Mature B-cell

كما أن الخلية ما قبل التائية (الخلية الأرومية اللمفاوية التوتية) ← الخلية التوتية المبكرة (خلية توتية كبيرة قشرية) ← الخلية التوتية المتوسطة (خلية توتية صغيرة قشرية) ← الخلية التوتية المتأخرة (خلية توتية لبية) ← خلية تائية ناضجة .

كل هذه الأطوار لها المظاهر المورفولوجية للخلايا الأرومية اللمفاوية أو الخلايا اللمفاوية . لذلك فإن التعرف على الأنواع المختلفة من طلائع الخلايا اللمفاوية المختلفة يعتمد ليس فقط على المورفولوجيا ولكن على خواص مختلفة أخرى كتفاعلها مع الأجسام المضادة أحادية النسيلة (clonal antibodies Mono) وحالة إعادة ترتيب (مُراتبة) جين الغلوبولين المناعي (Immunoglobulin gene rearrangement) وكذلك وجود الغلوبولينات المناعية على الغشاء السطحي لهذه الخلايا ووجود سلاسل ثقيلة (Muta chain) أو الغلوبولين المناعي في داخل الهيولي (Intracytoplasmic immunoglobolin) . كذلك الكشف عن نشاط أنزيم ناقلة الحمض النووي منزوع الأوكسجين النهائي (TdT) (Terminal deoxynucleotidyl transferase) والكشف عن حالة إعادة ترتيب جين مستقبلات الخلايا التائية (أنظر الجدول 1.4 والجدول 1.5) كذلك أنظر الفصل السابع .

تنظيم تكوّن الدم (regulation of haemopoiesis)

يعتمد تنظيم الخلايا المكونة للدم المتضمنة الخلايا الجذعية المكونة للدم (Stem cells) والخلايا السلفية يعتمد على التماس القريب بنوع واحد أو أكثر من نوع من الخلايا السلفية في نقي العظم (البلعميات ، الخلايا البطانية ، الأرومات الليفية الخلايا الشحمية والخلايا البانية للعظم وكذلك مع مكونات المسندة خارج الخلايا المشتقة من السدي. الخلايا السلفية (وبعض الخلايا اللمفاوية التائية) تؤثر على تكاثر ونضوج الخلايا الجذعية المكونة للدم والخلايا السلفية بواسطة إنتاج :

- 1- عدد من عوامل نمو وتكوين خلايا الدم المرتبطة بالغشاء والمرتبطة بالمسندة للنقي وكذلك عوامل نمو وتكون الدم الذاتية .
 - 2- عوامل السيتوكينات (Cytokines) المثبطة (كعامل النمو المغير بيتا Transforming growthFactor β وعامل نخر الأورام (TNF) والإنترفيرونات (interferons) على سبيل المثال .
- عوامل نمو وتكون الدم تنتج أيضاً بواسطة الكبد (ثرومبوبيتين) (Thrombopoietin) وأقل من 10٪ من الإريثروبويتين (Erythropoietin) والكلية تنتج معظم الإريثروبويتين .

أحد عوامل النمو المهمة الذي يعمل على الخلايا الجذعية يسمى عامل الخلايا الجذعية (SCF Kit legand or steel factor) . تشمل عوامل النمو المؤثرة على الخلايا السلفية المبكرة تشمل عامل الخلايا الجذعية (SCF) وأنترلوكلين 3 (IL-3) والثرومبوبويتين (Thrombopoietin) (TPO) وعامل تحفيز مستعمرات المحببات والوحيدات (GM-CSF) أما العوامل التي تؤثر على سلالة الخلايا السلفية الملزمة ثنائية القدرة أو أحادية القدرة فهي تتضمن (G-SCF)، (M-CSF)، الأنترلوكلين 5 (IL-5) (يؤثر على وحدة مكونة المستعمرة اليوزينية (CFu-eo) وإن عامل الثرومبوبويتين الذي يؤثر على (CFU-Mega) (وحدة مكونة مستعمرة النواء) وكذلك الإثروبويتين . عوامل نمو تكون الدم تتفاعل مع مستقبلات نوعية على غشاء الخلايا المستهدفة وتوسط تأثيرها على البقاء والتكاثر والتمايز من خلال مراسلات ثانوية (Second messengers). وفي حالة غيابها فإن الخلايا المستهدفة تمر بموت مبرمج للخلايا (ابو بتوسيس) (Apoptosis) . كل عوامل نمو تكون الدم هي عبارة عن غلايكو بروتينات (بروتينات سكرية) (roteinsGlycop) وبعضها مثل الأيرثروبويتين و (GM-CSF, G-CSF) قد تم هندستها وراثياً وهي متوفرة كعوامل تستخدم للعلاج .

الجدول 1.4

تسلسل الأحداث خلال تمايز الخلية للمفاوية البائية

تمايز الخلية للمفاوية البائية					
الخلايا البلازمية	الخلية البائية الناضجة	الخلية للمفاوية البائية غير الناضجة	الخلية للمفاوية ما قبل البائية	الخلية للمفاوية ما قبل البائية	الخواص
+	+	+	+	+	إعادة ترتيب جينات السلسلة الثقيلة
+	+	+	+	- / +	إعادة ترتيب جينات السلسلة الخفيفة
-	-	-	+ / -	+	أنزيم ناقل الحمض النووي منزوع الأكسجين النهائي (TdT)
-	-	-	+	-	إظهار السلسلة الثقيلة (M) في الهيولي
-	-	+	-	-	إظهار الغلوبولين المناعي (IgM) السطحي (ولكن ليس IgD)
-	+	-	-	-	إظهار الغلوبولين المناعي (IgM) و (IgD) السطحي
+	-	-	-	-	إظهار الغلوبولين المناعي Ig في الهيولي
-	-	-	+	+	مستضدات أبيضاض الدم للمفاوي الحاد الشائع (CALLA (CD 10)) سي دي 10
+	+	+	+	+	مستضدات سي دي 19 وسي دي 20 (CD 19 and CD20)

مستضد إبيضاض الدم للمفاوي الحاد الشائع : CALLA

الجدول 1.5 تتابع الأحداث خلال تمايز الخلية للمفاوية التائية

تمايز الخلية التائية للمفاوية

الخواص	الخلايا ما قبل التائية	الخلية التوتية المبكرة	الخلية التوتية الوسطية	الخلية التوتية المتأخرة	الخلية التائية الناضجة
سي دي 7 CD7	+	+	+	+	+
أنزيم ناقلة الحمض النووي منزوع الأكسجين النهائي (TdT)	+ \ -	+	+	-	-
إعادة ترتيب جينات مستقبل الخلية التائية غاما / محذوف (TCR γ) / محذوفة	-	+	+	+	+
إعادة ترتيب جينات مستقبل الخلية التائية بيتا (TCR β)	-	-	+	+	+
إعادة ترتيب جينات (TCR α)	-	-	+ \ -	+	+
مستضدات سي دي 2 (CD2)	-	+	+	+	+
مستضدات سي دي 3 (CD3)	-	+	+	+	+
مستضدات سي دي 4 و سي دي 8 (CD 4 and CD8)	-	-	+ \ -	-	-
مستضدات سي دي 4 أو سي دي 8 (CD4 OR CD8)	-	-	-	+	+
مستقبل الخلية التائية = TCR					

عوامل النمو مثل (G-CSF) و (GM-CSF) لا تؤثر فقط على تكون الدم ولكنها أيضاً تعزز وتقوي وظائف خلايا الدم الناضجة .
 تفاصيل تنظيم الحالة المستقرة لخلايا الدم ما عدا كريات الدم الحمر مازالت غير واضحة بالكامل . يتم تنظيم مُعدل تكون الكريات الحمر بشكل رئيسي بواسطة هرمون الإريثروبويتين الذي يفرز بصورة رئيسية من الكلى غالباً بواسطة الخلايا المحيطة بأنبيبات الكلى . إنتاج الأريثروبويتين يتم تحفيزه عندما يقل إمداد الأكسجين إلى النسيج الكلوي (كما هي الحالة عندما يقل عدد الكريات الحمر) .
 الإريثروبويتين يزيد إنتاج الكريات الحمر في الدرجة الأولى بواسطة تحفيز معدل تحويل الوحدة المكونة لمستعمرة الخلايا الحمر الـ (CFU-E) إلى سليفات الأرومات السويات (Pronormoblasts) كذلك فإنه يختصر الوقت الإجمالي المطلوب لسليفات الأرومات السويات لكي ينضج ليصبح خلايا شبكية في النقي ثم تُطلق هذه الخلايا الشبكية إلى الدورة الدموية .

تكون الدم في داخل الرحم والتغيرات بعد الولادة

(Intrauterine haemopoiesis and postnatal changes)

يبدأ إنتاج خلايا الدم في كيس المح (Yolk sac) للجنين المضغي البشري الذي عمره 14-19 يوماً . يصبح الكبد في الجنين الموقع الرئيسي لتكون الدم في الأثلوث الثاني من الحمل (Second trimester) ويقوم نقي عظم الجنين في الأثلوث الثالث من الحمل بهذه المهمة .

معظم الخلايا المكونة للدم في كيس المح والكبد في الجنين هي أرومات حمر أما الهيموغلوبينات الجنينية المضغية فهي هيموغلوبين غور 1 (Hb Gower I) $(\alpha_2 \epsilon_2 \gamma_2)$ و هيموغلوبين غور 2 $(\alpha_2 \epsilon_2)$ و هيموغلوبين بورت لاند $(\alpha_2 \gamma_2)$ فإنه يتم تخليقها في الأرومات الحمر في كيس المح . أما الهيموغلوبين الجنيني ف $(HbF; \alpha_2 \gamma_2)$ فيتكون في الأرومات الحمر في كبد الجنين ، وكلاً من الهيموغلوبين الجنيني ف والهيموغلوبين أ $(HbA; \alpha_2 \beta_2)$ تتكون في الأرومات الحمر في نقي عظم الجنين . نقي عظم الجنين هو الموضع الأساسي لتكون الخلايا الحبيبية في الحياة داخل الرحم .

بعد الولادة يكون النقي هو الموضع الوحيد لتكون خلايا الدم في الأشخاص الأصحاء . خلال السنوات الأربع الأولى من عمر الطفل تكون تقريباً جميع تجاويف النقي في العظام محتوية على النقي الأحمر المكون لخلايا الدم مع عدد قليل من الخلايا الشحمية . بعد ذلك يتزايد عدد الخلايا الشحمية وتظهر في تجاويف محددة في نقي العظام .

إن المواضع الوحيدة التي يتم فيها تكون نشيط لخلايا الدم في سن 25 عام هي عظام الجمجمة ، والأضلاع ، وعظم القص ، وعظام الكتفين ، وعظام الترقوة ،

والفقرات وعظام الحوض والجزء الأعلى من عظم العجز والنهيات الدانية لأجدال عظام الفخذ والعضد .
إنَّ كل ما تبقى من تجاويف النقي يحتوي على نقي أصفر شحمي وحتى في المواقع التي يحدث فيها تَكون الدم نشيطاً فإن ما يقارب نصف حجم النقي فيها هو من الخلايا الشحمية في الحالة الطبيعية .
في عدد من الأمراض (مثل فقر الدم الأنحلالي المزمن) .
(Chronic haemolytic anaemia) وفقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia) وبعض إبيضاضات الدم (Leukaemias) قد يحدث الآتي :

- 1- استبدال جزئي أو كامل للخلايا الشحمية بخلايا مكونة الدم في تجاويف النقي والتي هي طبيعياً تساند في تكوين الدم .
- 2- امتداد النقي المكون لخلايا الدم إلى تجاويف النقي التي هي في الحالة الطبيعية تحتوي على نقي شحمي غير مكون للدم (كما في العظام الطويلة) 0
- 3- ظهور بؤر لنسيج مكون الدم في الكبد والطحال (تكون الدم خارج النقي) (Extramedullary haemopoiesis)

الفصل الثاني

فقر الدم

Anaemia and :

وكثرة الكريات الحمر

Polycythaemia: General Considerations

إعتبرات عامة

أهداف التعلم

- 1- معرفة كيف تحدث أعراض فقر الدم وكثرة كريات الدم الحمر
- 2- لفهم الآلية التي تؤدي إلى فقر الدم .
- 3- لفهم التصنيف المورفولوجي وطرق التوصل لتشخيص فقر الدم .
- 4- معرفة أسباب كثرة الكريات الحمر الحقيقية والظاهرية .

فقر الدم (Anaemia)

يقال أن فقر الدم موجود إذا كان تركيز الهيموغلوبين أقل من مدى المجال المرجعي (الفترة المرجعية) المحددة لعمر ولجنس الشخص . المجالات المرجعية تشتق من التحليل الاحصائي لمعلومات من عينات لأشخاص مرجعيين أي أشخاص أختيروا على قواعد ومواصفات محددة . المجالات المرجعية لتركيز الهيموغلوبين (Hb) مسجلة في الجدول 2.1 ، وهذه يمكن تحديدها من عينات نموذجية من أشخاص أصحاء والذين قد تم استبعاد وجود نقص الحديد لديهم بفحوصات مخبرية معينة أو بتناولهم الحديد مسبقاً .

أما في المجتمعات التي يتواجد فيها ارتفاع معدل إنتشار الجينات للألفا ثلاثيمية (α -thalassaemia) والبيتا ثلاثيمية (β -thalassaemia) فإن حالات تغير الزيجوتية للثلاثيمية يجب أن تستبعد أيضاً .

معدل مستوى الهيموغلوبين عند الولادة هو 17.0 غم/دل ويرتفع بعد 24 ساعة من الولادة إلى 19.5 غم / دل . وتكون مستويات الهيموغلوبين عند الأطفال بين عمر 6 أشهر و6 سنين أقل من البالغين .

ترجع المستويات العالية للهيموغلوبين عند الذكور البالغين مقارنة بالأنثى البالغات غير الحوامل بشكل كبير لتأثير ارتفاع مستوى هرمون الأندروجين (Androgen) في الذكور . ينخفض مستوى الهيموغلوبين عند الذكور بعد سن السبعين سنة . يزداد مستوى الهيموغلوبين عند القاطنين في الأماكن المرتفعة . وتنخفض المستويات أثناء الحمل الطبيعي ، ويصل إلى مستواه الأدنى في الأسبوع 32 من الحمل حيث يكون معدل الإنخفاض هو بين 1.5 غم إلى 2 غم / د ل .

إنّ الانخفاض في تركيز الهيموغلوبين يحدث على الرغم من ارتفاع كتلة الكريات الحمر بمعدل 300 ملل وينتج ذلك بسبب زيادة حجم البلازما بمعدل لتر واحد . مستوى الهيموغلوبين ينخفض بمقدار 6-8 ٪ بعد ما يقارب النصف ساعة من الراحة في الفراش .

على الرغم من أن المجالات المرجعية ذات قيمة عالية في تقييم المريض لكن يجب أن يُفهم أن لها بعض القصور والقيود . لذلك بما أن المجالات المرجعية تمثل 95٪ من الحدود المرجعية التي أُجريت على مجموعة أشخاص أصحاء . فإنه من المتوقع أن 2.5 ٪ من الأشخاص الإصحاء يكون مستوى الهيموغلوبين لديهم أقل من المدى المرجعي وأن 2.5 ٪ منهم أعلى من المجال المرجعي . ولهذا فليس كل الأشخاص الذين يكون مستوى الهيموغلوبين لديهم خارجاً قليلاً عن المجال المرجعي فإنهم بالضرورة لديهم بعض المشاكل في الدم . والأكثر من هذا بما أن الفرق بين الحدود العليا والدنيا للمجال المرجعي للهيموغلوبين هي أكثر من 3.0 غم / دل فإن مستوى الهيموغلوبين عند شخص معين قد يبقى ضمن حدود المجال المرجعي حتى ولو أنه أنخفض بصورة ملحوظة نتيجة مرض ما . وبمعنى آخر فإن تركيز الهيموغلوبين الطبيعي لا ينبغي بالضرورة أن ينفي وجود خلل في عملية تكون كريات الدم الحمر . كذلك فإنه لا ينفي وجود نقص متوسط في مدى عمر الكريات الحمر لأن نقي العظم السليم يملك إحتياطي فسيولوجي هام ويستطيع زيادة معدل تكوين خلايا الدم الحمر المؤثر بمقدار ست إلى ثمان مرات المعدل الأساسي . أما في المرضى الذين لديهم فقر دم ونقص في حجم البلازما ناجماً عن الجفاف فإن مستوى الهيموغلوبين لديهم قد يبدو طبيعياً ظاهرياً .

الجدول 2.1

المجالات المرجعية السوية للهيموغلوبين

تركيز الهيموغلوبين غم / دل	
20.5 – 13.5	دم الحبل السري
23.5 – 15	اليوم الأول من العمر
14.5 – 11.0	الأطفال بين عمر 6 اشهر و 6 سنوات
15.5 – 12	الأطفال بين عمر 6 – 14 سنة
17 – 13	الذكور البالغين
15.5 – 12	الأناث البالغات (غير الحوامل)
14 – 11	الأناث الحوامل

في الأشخاص الأصحاء توجد علاقة قوية بين الهيموغلوبين ، وعدد الكريات الحمر و حجم الكريات الحمر المكدوسة الـ (PCV) المجالات المرجعية لعدد الكريات الحمر في الذكور البالغين هي 4.4- 5.8 × 10¹² ل/ل والآنث البالغات 4.1 – 5.2 × 10¹² ل/ل أما المجال المرجعي لحجم الكريات الحمر المكدوسة عند الذكور البالغين . فهو 0.40 – 0.51 وعند الأنث البالغات فهو 0.36 – 0.48 .

الاستجابات التلاؤمية لفقر الدم (ve responses to anaemiaAdapti) تتكون الآلية المهمة التعويضية في فقر الدم من زيادة في إنتاج (2,3-DPG) في الكريات الحمر . ويؤدي هذا إلى قلة ألفة الأكسجين إلى الهيموغلوبين (زيحان المنحنى البياني لتفارق الأكسجين إلى اليمين) ونتيجة لهذا يزداد إطلاق الأكسجين للأنسجة 0 عندما ينخفض الهيموغلوبين أقل من 7- 8 غم/دل تحدث التغيرات التلاؤمية أيضاً في الجهاز القلبي الوعائي وتشمل هذه زيادة في حجم الدم المندفح من القلب في حالة الراحة بصورة رئيسية بواسطة زيادة النتاج القلبي وهو حجم الدم الذي يضخه القلب في النبضة القلبية الواحدة (Stroke volume) وكذلك بزيادة عدد ضربات القلب (سرعة القلب).

أعراض وعلامات فقر الدم (Symptoms and signs of anaemia) .

فقر الدم هو مظهر للمرض وليس تشخيصاً نهائياً . الأعراض الموجودة في مريض فقر الدم قد يكون سببها المرض التحتاني المصاحب لفقر الدم أو فقر الدم نفسه . عندما يتطور فقر الدم بصورة بطيئة عند الأطفال واليافعين تظهر الأعراض الناتجة عن فقر الدم بسيطة إلي أن ينقص مقدار الهيموغلوبين إلى ما دون 7-8 غم / دل . تظهر الأعراض المهمة عند مستويات هيموغلوبين أعلى في فقر الدم الذي يحدث بسرعة ، وكذلك عند المرضى الأكبر سناً المصابين بقصور في الأحتياطي القلبي الوعائي . المرضى الأكبر سناً هم الأرجح لتطور أعراض قلبية ودماعية لديهم مقارنة بالمرضى الأصغر سناً وذلك بسبب الأمراض التنكسية الوعائية المصاحبة لهؤلاء المرضى كبار السن .

الآليتان المؤديتان للأعراض والعلامات العديدة في فقر الدم هي :

- 1- نقص أكسجة الأنسجة والتي تؤدي إلى خلل وظيفي منتشر في الأعضاء .
 - 2- التغيرات التلاؤمية وخاصة في الجهاز القلبي الوعائي .
- تشمل الأعراض ، الإنهاك ، الشعور بالتعب بسهولة ، وصعوبة التنفس عند الإجهاد والخفقان ، ذبحة صدرية وعرج متقطع (خاصة في المرضى الأكبر سناً والمصابين بأمراض تنكسية شريانية) ، الصداع ، الدوار ، الشعور بالدوار ، اضطرابات في النظر ، نعاس ، فقد الشهية للطعام ، غثيان ، اضطرابات في الأمعاء ، اضطرابات حيضية عند النساء وكذلك فقدان الشهوة الجنسية عند الجنسين . العلامات الجسمية تشمل الشحوب ، تسرع القلب ، إتساع ضغط النبض مع ظهور النبض في الشعيرات الدموية . نفخات القلب وعلامات فشل القلب الإحتقاني (Congestive heart failure) والنزف والنضح أحياناً في شبكية العين . أما فقر الدم الشديد فقد يؤدي أيضاً إلى فقدان بسيط للبروتين في البول وقصور بسيط في وظائف الكلى وحمى منخفضة الدرجة .

آليات فقر الدم (Mechanism of Anaemia)

توجد حالة مستقرة من التوازن عند البالغين الأصحاء بين معدل إطلاق كريات حمر جديدة من نقي العظم إلى الدم وبين معدل إزالة الكريات الحمر المُسنة من الدم بواسطة البلعميات .

2.2 الآليات المختلفة التي تؤدي لفقر الدم موضحة في الجدول

الجدول 2.2 الآليات المختلفة المؤدية إلى فقر الدم

آليات فقر الدم
فقدان الدم
نقص مدى عمر الكريات الحمر (فقر الدم الأنحلاي) .
نقص وراثي (مثل فقر الدم المنجلي ، كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية)
نقص مكتسب (مثل الملاريا ، بعض الأدوية)
خلل تكون الكريات الحمر
قصور تكون الكريات الحمر
تكون الكريات الحمر غير الفعال
تجميع وتراكد الدم وتدمير الكريات الحمر في الطحال المتضخم
زيادة حجم البلازما (في الحمل ، تضخم الطحال)

أكثر من واحدة من هذه الآليات المذكورة تعمل في نفس الوقت في معظم الحالات والتصنيف الآلي لفقر الدم يجب أن يعتمد على الآلية ذات الأهمية القصوى في التغيرات المرضية الفسيولوجية . قد ينتج الخلل في تكون الكريات الحمر عن تكون غير كاف (نقص كمية النسيج المولد للكريات الحمر) أو بسبب تكون الكريات الحمر غير الفعال (إرتفاع معدل موت الخلايا الطليعة المولدة للكريات الحمر داخل النقي) .

إن عدد الخلايا الشبكية المطلق (أي عدد الخلايا الشبكية في لتر من الدم) يكون مفيداً للتفريق بين فقر الدم الناتج عن زيادة تدمير الكريات الحمر وفقر الدم الناتج عن قصور إنتاج الكريات الحمر . هذا العدد هو مؤشر سهل التحديد نسبياً لتقييم معدل إطلاق الكريات الحمر إلى الدم (تكوين الكريات الحمر الفعال) . يزداد عدد الخلايا الشبكية المطلق في فقر الدم الإنحلاي وكذلك بعد فقدان الدم الحاد وبعد علاج فقر الدم عند المرضى والناجم عن نقص الحديد ، نقص فيتامين ب 12 أو نقص الفولات ، بالمقويات الدموية الملانمة .

يقل عدد الخلايا الشبكية أو يكون طبيعياً عندما يكون سبب فقر الدم هو القصور في تكون الكريات الحمر في النقي .

فقدان الدم (Blood Loss)

فقدان 500 ملل من الدم خلال دقائق قليلة يكون عادة له آثار شبه معدومه وغير مهمة على جهاز الدورة الدموية وقد يؤدي إلى هبوط بسيط في ضغط الدم الوريدي المركزي ولا يحدث أثراً ملحوظاً على ضغط الدم أو معدل النبض . الفقدان السريع لحجم 750 ملل يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في ضغط الدم الوريدي المركزي وانخفاض كمية الدم الخارج من القلب وإنخفاض ضغط الدم وتقلص الأوعية الدموية المحيطية . ويؤدي الفقدان الحاد لحجم 1.5 – 2.0 لتر من الدم لإضطرابات شديدة في الدورة الدموية ويصبح الشخص بارداً ، ندياً بالعرق ومضطرباً وقد يفقد الوعي .

يكون مستوى الهيموغلوبين طبيعي مباشرة بعد النزف الحاد. أما الانخفاض الحاد في حجم الدم فإنه يُصَحَّح بواسطة التمدد البطيء في حجم البلازما خلال الـ 36-72 ساعة التالية . مما يؤدي بصورة تدريجية إلى فقر دم سوي الصباغ سوي الكريات (Normocytic normochromic) ويصبح أدنى مستوى للهيموغلوبين بعد 36-72 ساعة .

تشمل التغيرات الأخرى التي تشاهد في الدم بعد نزف الدم الحاد :

- 1- زيادة عدد الخلايا الشبكية وتصل الحد الأعلى في 7-10 أيام
- 2- زيادة متوسطة في عدد العدلات وزيادة بسيطة في عدد الصفائح وتستمر لعدة أيام .
- 3- وجود خليفات النقويات وأحياناً النقويات في فلم الدم . كما قد تظهر الأرومات الحمر السوية في الدم بعد نزف الدم الشديد .

يسبب فقدان الدم المزمن في النهاية فقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات (Hypochromic microcytic anaemia) ناجماً عن نقص الحديد .

الجدول 2.3

أسباب فقر الدم الناجم عن قصور تكون الكريات الحمر

قصور تكون الكريات الحمر
<p>- نقص المقويات الدموية الأساسية</p> <p>الحديد ، الفولات ، فيتامين ب 12 والبروتينات (أنظر الفصل 4 ، 5) .</p> <p>- الأمراض المزمنة</p> <p>العدوى ، أمراض الكلية ، وأمراض الكبد ، الداء الكولاجيني</p> <p>- إرتشاح النقي</p> <p>الأورام السرطانية ، والورم النقوي ، اللمفومة ، أبيضاض الدم ، التليف النقوي ، أمراض الإختزان في الحسيمات الحالة (مثل داء غوشر) وداء العظم الرخامي .</p> <p>- نقص هورمونات الغدد الصماء</p> <p>قصور وظيفة الغدة الدرقية ، الخصيتين والغدة النخامية الأمامية .</p> <p>- العناصر السامة للنقي ، فقر الدم اللاتنسجي واللاتنسج الكريات الحمر الصرف</p> <p>- أسباب متفرقة .</p> <p>فقر الدم الضخم الأرومات والغير معتمد علي نقص فيتامين ب 12 أو الفولات ، متلازمات البيتا ثلاثييمييه ، متلازمات خلل التنسج النقوي . (ويشمل فقر الدم الحديدي الأرومات المكتسب الأولي) ، وفقر الدم الناتج عن خلل تكون الكريات الحمر الوراثي و الملاريا .</p>

الآليات الأخرى

سوف يناقش فقر الدم الناشئ كلياً أو جزئياً عن انخفاض هام في مدى عمر الكريات الحمر في الفصل الثالث أما الأمراض المُصاحبة بقصور في تكون الكريات الحمر فإنها موجودة في الجدول 2.3 .

ينجم فقر الدم في حالة فشل الكلى المزمن بشكل أساسي عن نقص إنتاج الأيثروروبويتين في الكلى المريضة ويستجيب عادة للعلاج بحقن الأيثروروبويتين البشري المأشوب .

يتطور فقر الدم في متلازمات نقص هرمونات الغدد الصماء لأن تكون الكريات الحمر الطبيعي ، والمعتمد على هرمون الأيثروروبويتين وهو هرمون خاص بسلالة الخلايا الحمر ، يتأثر أيضاً ببعض أفرزات الغدد الصماء وخاصة الأندروجين (Androgen) والثايروكسين (Thyroxine)

التصنيف المورفولوجي لفقر الدم

(Morphological classification of anaemia)

توجد طريقة مفيدة لتصنيف فقر الدم ، تعتمد على مورفولوجيا الكريات الحمر في لطاخة الدم المصبوغة . المصطلحات المستخدمة في هذا التصنيف هي سوي الكريات (Normocytic) ، صغير الكريات (Microcytic) ، كبير الكريات (Macrocytic) ، سوي الصباغ (Normochromic) ، الناقص الصباغ (Hypochromic) .

تكون الكريات الحمر السوية ذات قطر طبيعي ، والكريات الحمر الصغيرة والكبيرة هي التي يكون قطرها أصغر من الطبيعي وأكبر من الطبيعي على التوالي . (أنظر الشكل 2.1 أ- ج)

تُعرّف كلمة سوي الصباغ بأنها الصبغة الطبيعية للكريات الحمر والتي تشغل فيها المنطقة المركزية الشاحبة ما يقارب ثلث قطر الخلية (الشكل 2.1 أ) أما الكرية ناقصة الصباغ فتعني نقص التلون مع زيادة في المنطقة المركزية الشاحبة (الشكل 2.1 ب) .

يعتمد في الوقت الحاضر التصنيف المورفولوجي ليس فقط على الصفات المورفولوجية ولكن أيضاً على الحجم الوسطي للكرية الحمراء (MCV) المحسوب بواسطة أجهزة عد الدم الآلية ولكن يجب أن يُفهم أنه عندما يكون الدم محتوياً فقط على نسبة صغيرة من الكريات الحمر الصغيرة أو الكريات الكبيرة فإن حجم الكرية الوسطي يصبح ضمن المجال الطبيعي .

الأنواع الثلاثة المورفولوجية لفقر الدم وأمثله لبعض الحالات المسببة لها مذكورة في الجدول 2.4 .

أما القيم الطبيعية وغيرها من مؤشرات الكريات الحمر عند الأشخاص البالغين فإنها مذكورة في الجدول 2.5 .

هناك عدد من التشوهات المورفولوجية لكريات الدم الحمر غير التي ذكرت أعلاه والتي يمكن رؤيتها في فيلم الدم المصبغ لمريض فقر الدم ، وبعضها يمكن ذكرها كآتي :

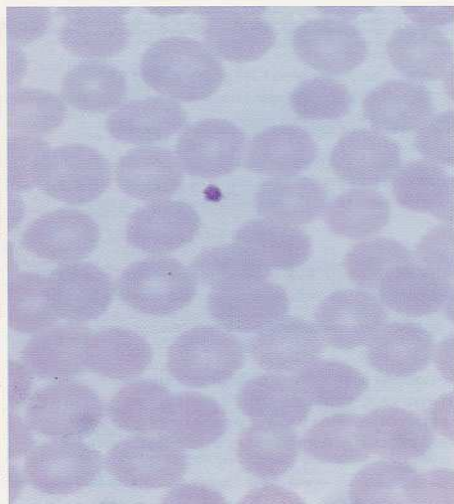
تفاوت حجم الكريات ووجود الكريات البكيلة

(Anisocytosis and poikilocytosis)

يمكن مشاهدة الزيادة في درجة التفاوت في قطر الكريات الحمر (Anisocytosis) والأختلاف في أشكالها (Poikilocytosis) . في الكثير من الحالات المصاحبة لإضطرابات تكون الكريات الحمر وهي غير خاصة بمرض معين .

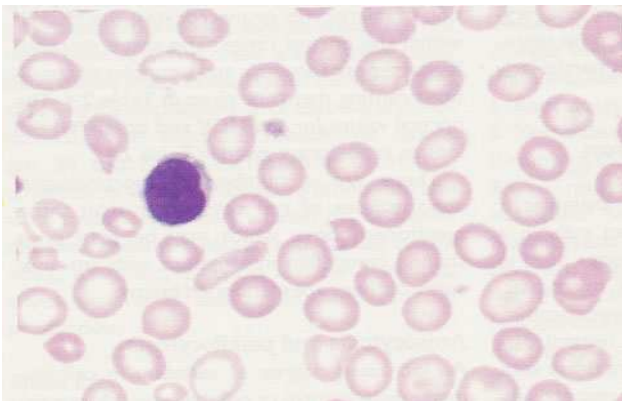
الكريات الحمر الهدفية (Target cells)

هذه خلايا حمر غير طبيعية يوجد فيها منطقة مصبوغة في الوسط وفي المحيط ومنطقة شاحبة بينهما (الشكل 2.1 د. هـ) ، ينتج هذا المظهر عن وجود زيادة في غشاء الخلية مقارنة بحجم الهيولي . توجد الخلايا الهدفية في متلازمات التلاسيمه ، فقر دم الناجم عن نقص الحديد ، فقر الدم المنجلي وهيمو غلوبين HBC في الزيغوت متغايرة الألائل والزيغوت متماثلة الألائل لهيمو غلوبين HBE ، أمراض الكبد ، اليرقان الأنسدادي ، قصور الطحال ، وفي الأفراد الذين تم استئصال الطحال لديهم (الشكل 2.1) .



(أ)

كريات حمر سوية الصباغ سوية الحجم

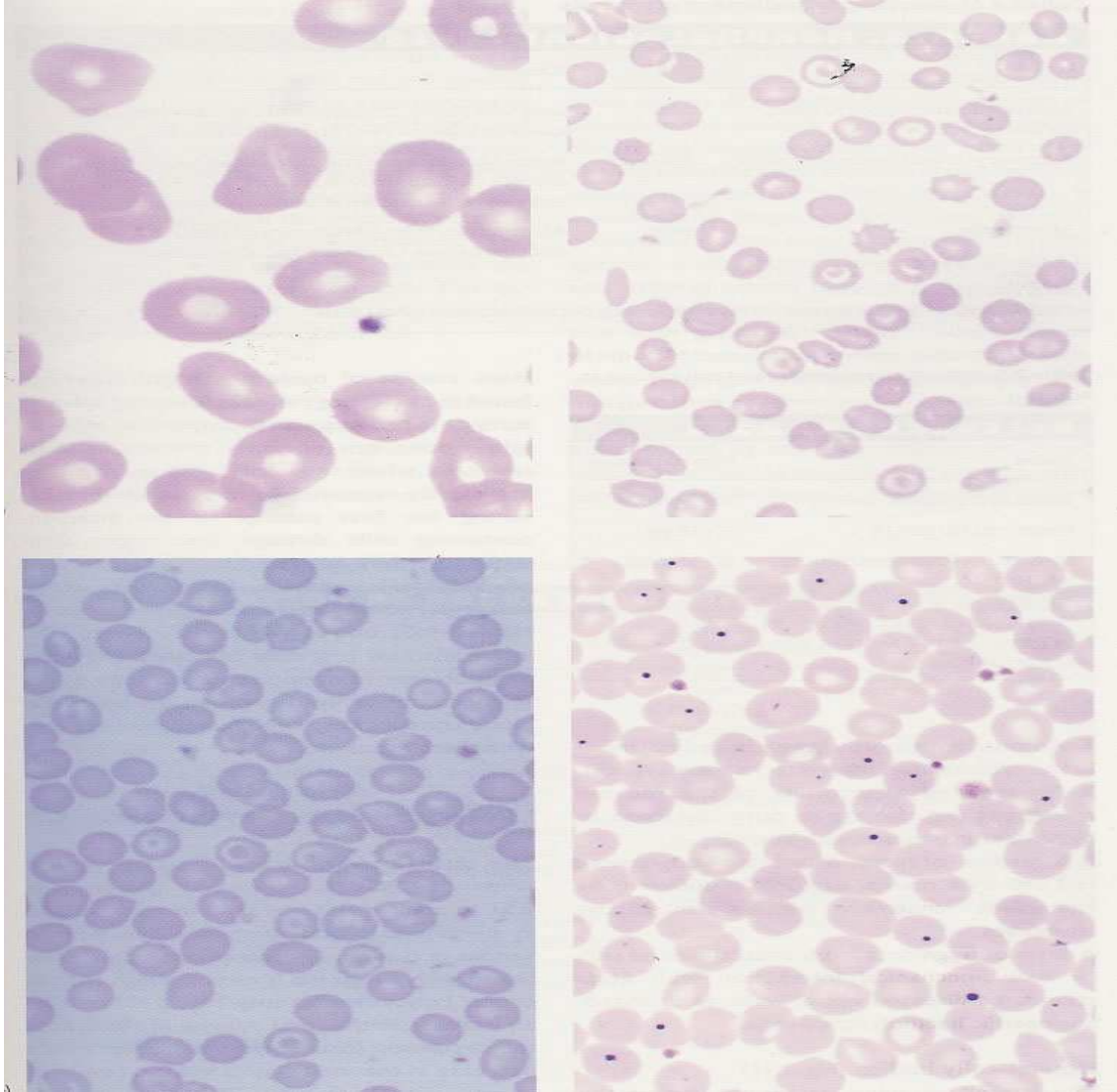


(ب)

كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة

(ج)

(د)



(هـ)

(و)

الشكل 2.1 الكريات الحمر الطبيعية وغير الطبيعية (أ) كريات حمر سوية الصباغ سوية الحجم
(ب) كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة (ج) كريات حمر كبيرة بيضوية (إهليلجية) وكريات بكيلة .
(د) خلايا هدفية ، كريات كروية ، كريات مشوكة في فلم الدم من مريض قد إستصل له الطحال .
الخلايا المشوكة هي كريات حمر لها ما يقارب عشرة شوكات ذات أطوال مختلفة موزعة على سطح الخلية. هذه
الخلايا توجد ليس فقط عند المرضى المستصل لهم الطحال ولكن في حالات أخرى مثل قصور الدرقية وتشمع
الكبد المتقدم الناجم عن الإفراط في شرب الكحول . (هـ) خلايا هدفية من مريض مصاب باليرقان
الإنسدادي . (و) أجسام هاول - جولي في داخل الكريات الحمر .

جدول 2.4 التصنيف المورفولوجي لفقر الدم

فقر الدم : الأنواع المورفولوجية		
النوع	حجم الكرية الوسطي	الأسباب
صغير الكريات وناقص الصباغ أو * منخفض صغير الكريات	منخفض	نقص الحديد ، متلازمات الثلاسيمية وبعض حالات فقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة
السوي الكريات والسوي الصباغ	طبيعي	فقدان الدم الحاد وبعض حالات فقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة ، فشل الكلية المزمن ، بعض أنواع فقر الدم الأنحلالي وفقر الدم الناجم عن كثرة الأرومات البيض والحمرة
الكبير الكريات	عالي	الكحولية ، نقص الفولات ، نقص فيتامين ب 12 (أنظر الفصل 6 للأسباب الأخرى)

حجم الكرية الوسطي = MCV
* الكريات الحمر الصغيرة قد لا تظهر دائماً ناقصة الصباغ في فلم الدم

الجدول 2.5 المجالات المرجعية لمؤشرات الكريات الحمر في البالغين

المجالات المرجعية	
المؤشر	المجالات المرجعية
حجم الكرية الوسطي	82 – 99 فيمتولتر
هيموغلوبين الكرية الوسطي	27 – 33 بيكو غرام
التركيز الوسطي لهيموغلوبين الكرية	32 – 36 غم / دسل

* الحد الأدنى لحجم الكرية الوسطي يكون منخفضاً حتى 70 – 74 فيمتولتر ما بين عمر 1 – 8 سنوات ، في غياب نقص الحديد .

الكريات الحمر الكروية أو الكروية الصغيرة

(Spherocytosis or microspherocytosis)

في أنواع مختلفة عديدة من فقر الدم الأنحلالي تفقد بعض من الكريات الحمر شكلها المقعر من الوجهين وتصبح كثيراً أو قليلاً كروية . تظهر في أفلام الدم كخلايا غامقة اللون وقد فقدت المنطقة الشاحبة المركزية ويكون قطرها أصغر من قطر الكريات الحمر الطبيعية (شكل 2.1 د) .

الكريات الحمر الكروية تنخفض فيها نسبة السطح / الحجم وهذا ينتج عادة من

- 1- تشوه موروث في الهيكل الخلوي لغشاء الكريات الحمر (كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثي) (Hereditary spherocytosis) .
- 2- وجود تشوه مكتسب في غشاء الكريات الحمر مثل (الضرر الذي يحدث نتيجة ذيفان جرثومة المطثية (Clostridial toxin) أو نتيجة الحرارة كما هو في (مرضى الحروق) .
- 3- إبتلاع جزء من الكرية الحمراء المغطاة بالأجسام المضادة بواسطة البلعميات كما يحدث ذلك في حالات فقر الدم الأنحلالي المناعي الذاتي الناجم عن الأجسام المضادة الساخنة التفاعل .
- 4- فقدان أجزاء (شدف) من الكريات الحمر أثناء دورانها في الدم بسبب اصطدامها الميكانيكي بخيوط الفايبرين في الأوعية أو جدران الأوعية الدموية المعتلة كما يحدث ذلك في فقر الدم الأنحلالي الناجم عن أعتلال الأوعية الدموية الدقيقة (Microangiopathic haemolytic anaemia) .

أجسام هاول – جولي (Howell Jolly bodies) (شكل 2.1 و)

هذه الأجسام الصغيرة المستديرة الموجودة داخل الكريات الحمر (المُشتملات) تتكون من مادة نووية. توجد هذه الأجسام في الخلايا الحمر في الدم المحيطي بعد عمليات استئصال الطحال أو عند المرضى الذين لديهم قصور في وظائف الطحال. أجسام هاول – جولي توجد بشكل طبيعي في بعض الكريات الحمر عندما تترك النقي ولكنها تُزال بسرعة بواسطة الطحال وقد يكون ذلك في المرور الأول لهذه الخلايا الحمر المحتوية على هذه الأجسام في الطحال ولذلك فإنها لا تشاهد في أفلام الدم المحيطي عند الأشخاص ذوي الطحال الفعال. في حالات فقر الدم الضخم الأرومات تتكون أجسام هاول – جولي في الأرومات الحمر في النقي وتزداد بمقدار كبير وعندما يكون تكوّن خلايا الدم الضخم الأرومات مصحوباً باستئصال الطحال أو بقصور في وظائف الطحال فإن الدم المحيطي يحتوي على عدد كبير جداً من الكريات الحمر المحتوية على هذه الأجسام.

كثرة الكريات الحمر (Polycythemia)

المصطلح "كثرة الكريات الحمر" عادة ما يطبق عندما يكون حجم الكريات المكدوسة الـ (PCV) بشكل متكرر أعلى من 0.51 عند الذكور البالغين وأعلى من 0.48 عند الإناث البالغات في عينات دم محيطي مأخوذة بدون سد الوريد. الزيادة في حجم الكريات المكدوسة الـ (PCV) يصاحبها مستوى هيموغلوبين عالي وعدد مرتفع للكريات الحمر. قد تنتج كثرة الكريات الحمر إما عن زيادة في الحجم الكلي للكريات الحمر في الدورة الدموية (كثرة الكريات الحمر الحقيقية) أو من نقص في حجم البلازما الكلي وتسمى (كثرة الكريات الحمر الظاهرية أو النسبية) (Apparent or relative polycythemia). لهذا فإن قياس حجم الكريات الحمر الكلي (باستعمال كريات حمر مُوسّمة بالكروم المشع ^{51}Cr أو التكنيشيوم المشع $^{99\text{m}}\text{Tc}$) وحجم البلازما (باستخدام البومين اليود المشع ^{125}I -albumin) وهذه غالباً ما تكون ضرورية عند فحص المرضى. حجم الكريات الحمر الكلي (كتلة الكريات الحمر) يعبر عنها كنسبة مئوية من القيمة المتوقعة لجنس المريض، طول ووزن الشخص الذي يُجرى عليه الفحص. القيمة المتوقعة يُحصل عليها باستخدام معادلات حسابية تأخذ بالحسبان كمية النسيج الشحمي الذي لا يحتوي نسبياً على أوعية دموية. يعتبر المريض بأنه مصاب بكثرة الكريات الحمر الحقيقية عندما تكون كتلة الكريات الحمر التي تم قياسها تتخطى القيمة المتوقعة بأكثر من 25٪. الحالات الأضطرابية المصحوبة بكثرة الكريات الحمر الحقيقية والظاهرية موضحة في الجدول 2.6.

جدول 2.6

أسباب كثرة الكريات الحمر الحقيقية والظاهرية

تصنيف كثرة الكريات الحمر	كثرة الكريات الحمر الحقيقية (زيادة كتلة الكريات الحمر)	كثرة الكريات الحمر الظاهرية (كثرة الكريات الحمر النسبية) (كتلة الكريات الحمر طبيعية)
<ul style="list-style-type: none"> • الأولية* كثرة الكريات الحمر الحقيقية • الثانوية الناجمة عن نقص عام في تأكسج الأنسجة والذي يؤدي إلى زيادة ملائمة في إنتاج الأريثروبويتين . • المناطق المرتفعة ، مرض القلب الزرأقي - مرض الرئة المزمن المصحوب بنقص التأكسج ، نقص التهوية الحويصلية بسبب السمنة المفرطة ، التدخين المفرط (تكون الكربوكسي هيموغلوبين) ، الهيموغلوبينات الغير طبيعية ذات الألفة العالية للأكسجين (مثل هيموغلوبين جيس بيك) • بسبب الزيادة غير الملائمة في إنتاج الأريثروبويتين . - أمراض الكلى (الأورام السرطانية ، الكيسات ، وموه الكلية) ، زراعة الكلى ، سرطانة الخلايا الكبدية ، ورم المخيخ الأرومي الوعائي والأورام العضلية الليفية الجسيمة في الرحم . • الجهول السبب - كثرة الكريات الحمر الجهولة السبب 	<ul style="list-style-type: none"> • الجفاف أو فقدان البلازما • التقيئ • الإسهال • تناول السوائل غير الكافي • الحروق • كثرة الكريات الحمر الظاهرية المزمنة (تسمى أيضاً كثرة الكريات الحمر الكرية الناجمة عن فرط التوتر أو متلازمة غيزبوك (Gaisbock's Syndrome) • المصاحبة للسمنة المفرطة ، أرتفاع ضغط الدم والمعالجة بمدرات البول ، التدخين المفرط وشرب الكحول المفرط . 	<p>* كثرة الكريات الحمر الأولية هي خلل يبدأ في النقي</p>

كثرة الكريات الحمر الحقيقية (True polycythemia)

سوف يناقش السبب المهم لكثرة الكريات الحمر الحقيقية (Polycythaemia vera) في الفصل الثاني عشر . في معظم الحالات المذكورة كمسببات لكثرة الكريات الحمر الحقيقية الناجمة عن إنتاج غير ملائم للإريثروبويتين المذكورة في الجدول 2.6 ، تكون فيها الكميات الزائدة للإريثروبويتين أما مفرزة من خلايا الأورام أو من نسيج كلوي طبيعي مضغوط وناقص التأكسج يحيط بأكياس كلوية أو أورام .

قد توجد أحياناً زيادة في إنتاج الأريثروبويتين مع غياب نقص التأكسج العام وهذا ناتج عن قصور في جريان الدم في الكلى مسبباً نقص أكسجة إنتقائية في الكلى . نتيجة للأسباب العديدة التي تسبب كثرة الكريات الحمر الثانوية المذكورة يكون واضحاً أن تشخيص سبب كثرة الكريات الحمر الحقيقية قد يتطلب عدداً من الفحوص مثل قياس تشبع الدم الشرياني بالأكسجين ، فحص الرحلان الكهربائي للهيمو غلوبين () والذي يكشف عن ثلثي الهيمو غلوبينات الغير طبيعية ذات الألفة العالية للأكسجين () ، قياس منحنيات تفارق الأكسجين للهيمو غلوبين كذلك التصوير فوق الصوتي للبطن ، تصوير الحويضة الوريدي وقياس مستويات الأريثروبويتين في مصل الدم .

يُصاحب كثرة الكريات الحمر الحقيقية الناتجة عن أي سبب زيادة في لزوجة الدم وعندما تكون الأعراض موجودة فإنها بصورة عامة تكون ناجمة عن نقص جريان الدم في الأطراف والقلب والدماغ وذلك بسبب اللزوجة الزائدة . في حالات كثرة الكريات الحمر الحقيقية توجد نسبة عالية من نوبات انسداد الأوعية الدموية المتعلقة جزئياً بفرط اللزوجة للدم وجزئياً بعدد الصفيحات الدموية المرتفع .

إن خطورة الإصابة بنوبات انسداد الأوعية الدموية الناجم عن كثرة الكريات الحمر الثانوية لم تثبت بعد بصورة كافية وقد تكون أقل مما هي عليه في كثرة الكريات الحمر الحقيقية . ولكن النوبات الخثارية يمكن أن توجد في مرضى كثرة الكريات الحمر الثانوية الناجمة عن أمراض القلب الخلقية الزراقية (Congenital cyanotic heart diseases) وأحياناً في المرضى الذين لديهم الهيمو غلوبين ذو الألفة العالية للأكسجين .

العلاج بالفصد (Venesection) له دور واضح في معالجة كثرة الكريات الحمر الحقيقية . لكنّ دورهُ في معالجة كثرة الكريات الحمر الثانوية أقل وضوحاً لأن الزيادة في كتلة الكريات الحمر في هذه الحالة هي تكيفٌ ناتج عن نقص تشبع الدم الشرياني بالأكسجين . عند تقييم الفائدة المحتملة من الفصد يجب أن تكون هناك موازنة بين المنفعة من خفض لزوجة الدم مع الزيادة الناتجة في إرواء الأنسجة وبين الضرر الناتج عن نقص سعة قابلية نقل الأكسجين .

في أمراض القلب الخلقية الزراقية يقوم بعض الأطباء وبحذر بفصد أولئك المرضى الذين لديهم أعراض ناتجة عن فرط اللزوجة فقط لتقليل حجم الكريات المكدوسة (PCV) تقريباً إلى 0.55 بينما يقوم آخرون وبحذر بفصد كل المرضى الذين

لديهم حجم الكريات المكدوسة (PCV) يساوي 0.60 أو أعلى لخفضه إلى حوالي 0.55 .

في حالات كثرة الكريات الحمر الثانوية والناجمة عن انسداد المسالك الهوائية المزمن قد أثبت أن الفصد للوصول بنسبة حجم الكريات المكدوسة إلي 0.51 - 0.53 (ولكن ليس أقل) يحسن وظيفة القلب وجريان الدم في الدماغ .

كثرة الكريات الحمر الظاهرية (Apparent polycythemia) .

توجد كثرة الكريات الحمر الظاهرية بصورة شائعة على شكل ظاهرة وقتية تنتج عندما يحدث إختلال في ميزان السوائل حيث يفوق مقدار فقدان السوائل مقدار أخذها (انظر الجدول 2.6) .

(كثرة الكريات الحمر الظاهرية المزمنة) (كثرة الكريات الحمر الزائفة أو الكربية المصاحبة لفرط التوتر) هي حالة قد ذكرت بأنها تظهر بطريقة خاصة في الرجال في منتصف العمر الذين غالباً ما يكونوا قلقين وذوي ضغط مرتفع وسمان . وتكون أحياناً مُصاحبة بطريقة متكررة لإستهلاك مفرط للكحول ، والجرع القليلة من العلاج بالمدرات البولية والتدخين وقد لا تكون كياناً سريرياً واحداً .

يكون حجم الكريات المكدوسة الـ (pcv) مرتفعاً عند هؤلاء المرضى ولكن كتلة الكريات الحمر تكون طبيعية . تشمل هذه المجموعة بعض الأشخاص الأصحاء الذين لديهم كتلة الكريات الحمر في الحد الأعلى للمستوى الطبيعي وحجم البلازما في الحد الأدنى للمستوى الطبيعي ، يكون حجم البلازما منخفضاً وأحياناً بدرجة كبيرة في ما يقارب 20 ./. من الحالات .

الفصل الثالث

Haemolytic anaemia

فقر الدم الانحلالي

أهداف التعلم

- 1- معرفة الفحوصات للتعرف علي :
 - أ – أن الكريات الحمر يتم تحطيمها بمعدل كبير
 - ب – أن النقي ، ينتج خلايا حمر بمقدار يفوق الحالة الطبيعية .
- 2- معرفة أن فقر الدم الانحلالي مقسم إلى وراثي ومكتسب ومعرفة العوامل المسببة لهذين القسمين .
- 3- فهم نمط الوراثة ، القواعد الكيميائية الحيوية ، المظاهر السريرية والمخبرية لمرضى كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية (Hereditary spherocytosis) .
- 4- فهم أهمية دور أنزيم نازعة هيدروجين الجلوكوز – 6 – فوسفات (G6PD) في استقلاب الجلوكوز وإمراضه والخواص السريرية لمتلازمات انحلال الدم والتي قد تصاحب نقص هذا الأنزيم .
- 5- فهم الطرق التي تؤدي فيها التشوهات في بنية الغلوبينات ومعدل تخليق سلاسل الغلوبين والتي تسبب إعتلالات سريرية ودموية .
- 6- معرفة المظاهر السريرية والمخبرية لفقر الدم المنجلي ومتلازمات الثلاسيميا الشائعة والحصول على فهم عام للمجموعات العرقية (الإثنية) التي يكون فيها احتمالات كبيرة لحدوث هذه الاعتلالات .
- 7- فهم دور الأجسام المضادة الذاتية (Auto-antibodies) في إنتاج فقر الدم الأنحلالي ومعرفة أنواع الأمراض المصاحبة لها .
- 8- معرفة بعض أسباب فقر الدم الأنحلالي المكتسب غير المناعي (Non-immune acquired haemolytic anaemia) .

إن فقر الدم الإنحلالي هو مجموعة من الأمراض التي يكون فيها مدى عمر الكريات الحمر قصيراً . يجب ملاحظة أن المريض الذي لديه كريات حمر ذات مدى عمر قصير ليس بالضرورة دائماً أنه مصاب بفقر الدم . عندما يزيد معدل تحطم الكريات الحمر فإنه يحفز إنتاج الكريات الحمر في النقي بواسطة آلية الأريثروبويتين وذلك في محاولة للحفاظ على تركيز الهيموغلوبيين ضمن المستوى الطبيعي .

في معظم حالات فقر الدم الإنحلالي يستجيب النقي بالطريقة الأمثل لهذا المحفز ويزيد من إنتاج الكريات الحمر إلى حد أقصى يقارب 6-8 أضعاف الإنتاج الطبيعي . لهذا فعندما يكون لدى المرضى مدى عمر كريات حمر منخفض بصورة متوسطة مثلاً 20-30 يوماً بدلاً من الطبيعي 120 يوماً ، فإنهم يزيدون

معدل إنتاج الكريات الحمر بصورة كافية للحفاظ على تركيز الهيموغلوبين ضمن الحد الطبيعي ، بشرط أن لا يفقد الهيموغلوبين الأكسجين بسهولة أكثر مما هو في الحالة الطبيعية وأن يكون النقي لديهم سليم . هؤلاء الأشخاص يوصفون بأن لديهم حالة إنحلالية مُعَاوِضَةٌ بدلاً من وصفهم بأن لديهم فقر دم إنحلالي . من جهة أخرى فإن مدى عُمر الكريات الحمر الذي أنخفض قدره ليصبح 5-10 أيام بغض النظر عن السبب فإنه يكون دائماً مصحوباً بفقر الدم .

تُشاهد استجابة النقي الأقل من الحالة المثلى عندما يوجد نقص في الحديد ، أو نقص في فيتامين ب 12 أو نقص في حمض الفوليك . وكذلك عندما تكون الخلايا الطليعة للكريات الحمر متضررة (أحياناً بسبب العامل المسبب لإنحلال الكريات الحمر) ، وعندما يكون النقي مُرْتَشِحاً بالخلايا السرطانية (مثلاً الأبيضاخ المزمن (Chronic lymphocytic leukaemia) والمُضَاعَف بفقر الدم الإنحلالي الناجم عن المناعة الذاتية وكذلك عندما يوجد تكون كريات حمر غير فعال مثلما يحدث في البيتا ثلاثيمييه ذات الزيجات متماثلة الألائل (Homozygous- β -thalassaemia) .

في غالبية حالات فقر الدم الإنحلالي تقوم الخلايا البلعمية في الطحال والكبد ونقي العظام بإزالة الكريات الحمر الغير طبيعية من الدم بواسطة عملية البلعمة (انحلال الكريات الحمر خارج الأوعية الدموية) في حالات قليلة تنفجر الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية وتُحرر الهيموغلوبين (انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية) .

تشمل حالات فقر الدم الإنحلالي الأكثر شيوعاً ، كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية (Hereditary Spherocytosis) ، كثرة الكريات الحمر الأهلجية الوراثية (Hereditary elliptocytosis) ، نقص أنزيم الـ G6PD ، وفقر الدم المنجلي ، ومتلازمات الثلاثيمييه وحالات فقر الدم الإنحلالي المكتسب (Acquired haemolytic anaemia) .

الدليل على انحلال الكريات الحمر (Evidence of haemolysis)

توجد مجموعتان من الأدلة المخبرية التي يمكن البحث عنها في المريض المشكوك في إصابته بإنحلال الكريات الحمر وهي :

- 1- وجود دليل على زيادة تحطم الكريات الحمر
- 2- وجود دليل على زيادة مُعَاوِضَةٌ في نشاط تكون الكريات الحمر .

الدليل المخبري على زيادة تحطم الكريات الحمر

(Laboratory evidence of increased red cells destruction)

هناك الأنواع المختلفة من الأدلة في هذا الصنف توجد مختصرة في الجدول 3.1

الآثار الكيميائية الحيوية الناتجة عن تحطم الكريات الحمر خارج الأوعية الدموية .

(Biochemical consequences of extravascular haemolysis)
إن أبسط طريقة للحصول على دليل زيادة تحطم الكريات الحمر تكون بواسطة قياس مقدار البيليروبين الغير مقترن في البلازما (Unconjugated plasma bilirubin) .

عندما تتحطم الكرية الحمراء داخل البلعميات فإن الهيم (Haem) يتحول إلى بيليروبين مع اطلاق أحادي أكسيد الكربون . البيليروبين الغير مقترن غير قابل للذوبان في الماء ولذلك فإنه يُنقل إلى الكبد متصلاً بالالبومين (Albumin) . في الكبد يتم تحويله إلى الغلوكورونيد الذواب (ideSoluble glucuron) ويتم إفرازه . تستطيع الكبد السليمة التعامل مع كمية بيليروبين أكثر من المنتج طبيعياً وكذلك تستطيع أن تزيد القدرة على إرتباط البيليروبين في حالات فقر الدم الإنحلالي ولكن هناك حداً أعلى لمعدل تكون الغلوكورونيد بواسطة الكبد وعندما تتعدى كمية البيليروبين هذا المعدل فإن تركيز البيليروبين غير المقترن في البلازما يرتفع . لهذا فإن تركيز البيليروبين لا يزيد عن المجال الطبيعي عندما يكون هناك زيادة متوسطة في معدل تحطم الكريات الحمر ويبدأ بالزيادة عندما يقصر مدى عمر الكريات الحمر إلى حوالي 50 يوماً أو أقل. الإرتفاع في تركيز البيليروبين في البلازما يكون مهم في تشخيص عملية انحلال الكريات الحمر وهذا فقط إذا كانت وظائف الكبد طبيعية بصورة كاملة .

الجدول 3.1

الأدلة المخبرية على زيادة تحطم الكرية الحمراء

زيادة التحطم

- النتائج الكيميائية الحيوية لانحلال الكريات الحمر خارج الأوعية الدموية .
 - فرط بيليروبين مصل الدم الغير مقترن
 - انخفاض نسبة الهابتوغلوبين في مصل الدم .
 - النتائج الكيميائية الحيوية لانحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية
 - انخفاض نسبة الهابتوغلوبين في مصل الدم
 - وجود الهيموغلوبين الحر في بلازما الدم
 - البيلة الهيموغلوبينية
 - البيلة الهيموسيديرية
 - وجود الميثهيمالبومين في الدم *
 - انخفاض مستويات الهيموبيكسين في الدم *
 - دليل مورفولوجي على تحطم الكريات الحمر
 - (كريات حمر كروية صغيرة ، شُدَف من الكريات الحمر وخلايا منجلية)
 - قصر مدى عمر الكريات الحمر
- * فحوص قياس الميثهيمالبومين - والهيموبيكسين نادراً ما تستخدم في الوقت الحاضر .

الآثار الكيميائية الحيوية لانحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية .

(Intravascular haemolysis)

يتحد الهيموغلوبين المتحرر نتيجة انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية مع الهابتوغلوبين (Haptoglobin) وهو بروتين موجود في البلازما له قابلية خاصة للإتحاد بالهيموغلوبين . بما أن مركبات الهيموغلوبين - هابتوغلوبين تؤخذ بسرعة من قبل خلايا الكبد . فإن انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية يؤدي إلى انخفاض في مستويات الهابتوغلوبين في البلازما . تنخفض الهابتوغلوبينات أيضاً في حالة انحلال الكريات الحمر خارج الأوعية الدموية نتيجة لتسرب بعض الهيموغلوبين من الخلايا البلعمية عندما تقوم ببلعمة الكريات الحمر المتضررة . عندما تزيد كمية الهيموغلوبين المتحرر نتيجة تحطم الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية فوق قدرة الهابتوغلوبين على الإتحاد به فإن الهيموغلوبين الحر يظهر في البلازما (Haemoglobinaemia) . يتحرر الهيم (Haem) من الهيموغلوبين وبسرعة يتأكسد إلى الهيماتين (Haematin) ثم أن الهيم المؤكسد يتحد في البداية مع بروتين خاص بالأرتباط بالهيم في البلازما ، هيموبيكسين ، وتزال مركبات الهيم - الهيموبيكسين بواسطة خلايا الكبد (Hepatocytes) . ثم بعد أن تتشبع جزيئات الهيموبيكسين فإن الهيماتين يتحد مع الألبومين (Albumin) ليكون الميثهيمالبومين (Methaemalbuminaemia) الذي يمكن الكشف عنه بواسطة اختبار شوم (Schumm's test) .

عندما يوجد الهيموغلوبين الحر في بلازما الدم (Haemoglobinaemia) يتفكك بعض الهيموغلوبين الحر إلى مثنويات (dimers) وهذه المثنويات تمر خلال كبيبات الكلى وبهذا تسبب ظهور (البيلة الهيموغلوبينية) في البول . بعض من المثنويات تُؤخذ من قبل الخلايا النبيبية الكلوية وتتحول داخل هذه الخلايا إلى الهيموسيديرين (Haemosiderin) . يمكن الكشف عن الهيموسيديرين في ترسبات البول داخل الخلايا النبيبية وخارجها باستخدام تفاعل فيروسيانيد الحمضي (تفاعل بيرلز) .

الدليل المورفولوجي على تحطم الكريات الحمر

(Morphological evidence of damage to red cells)

يُظهر فحص فلم الدم بعناية علامات تُنبئ بوجود انحلال للكريات الحمر مثل وجود كريات حمر غير طبيعية وخلايا متضررة وشُدَف خلية حمراء وفُصيمة كروية وقطع من كريات حمر منحلة (schistocytes) وكريات حمر كروية صغيرة (Microspherocytes) وخلايا منجلية (Sickle cells) وقد توجد خلايا تحتوي على طفيلي الملاريا .

قصر مدى عمر الكريات الحمر (Reduced red cell life-span)

إن أهم طريقة مباشرة لإثبات زيادة تحطم الكريات الحمر هي بقياس مدى عمر الكريات الحمر وإثبات أنه قصير . يمكن تَوسيم الكريات الحمر بواسطة الكروم المشع (^{51}Cr) وإعادة حقنها للمريض . ويتم بعدها متابعة بقاء الكريات الحمر المُوسمة بأخذ عينات من دم المريض على فترات منتظمة وقياس مقدار الإشعاع منها بواسطة وضع جهاز كاشف عن أشعة غاما (Gamma ray detector) على سطح جسم المريض فوق منطقة الطحال والكبد وبهذا يمكن الحصول على دلالة على

الموضع الرئيسي لتحطم الكريات الحمر (أنظر الشكل 3.1) عندما يتجمع الكروم المشع (^{51}Cr) بصورة غالبية في الطحال فإن إستئصال الطحال عادة ما يتبعه شفاء تام أو جزئي من عملية إنحلال الدم . ونادراً ما يستعمل قياس مدى عمر الكريات الحمر لتشخيص إنحلال الدم .

الدليل المخبري على زيادة نشاط تكون الكريات الحمر (Laboratory evidence of increased erythropoietic activity)

إذا أمكن الحصول على دليل زيادة إنتاج الكريات الحمر فإن هذا يوحي بوجود عملية إنحلال الدم مع الأخذ في الاعتبار أنه ليس هناك فقدان للكريات الحمر من خلال نزف دموي وأن المريض لا يستجيب للعلاج بواسطة الحديد أو فيتامين ب 12 أو الفولات . وتوجد طريقتان بسيطتان يمكن استعمالهما لمعرفة وتقييم أي زيادة في نسبة تكون الكريات الحمر وهما : عدد الخلايا الحمر الشبكية (Reticulocytes count) في الدم المحيطي . وكذلك قياس نسبة خلايا السلسلة النقية إلى سلسلة الكريات الحمر في نقي العظم (Myeloid/Erythroid ratio) . أنظر الجدول (3.2)

كثرة الشبكيات (Reticulocytosis)

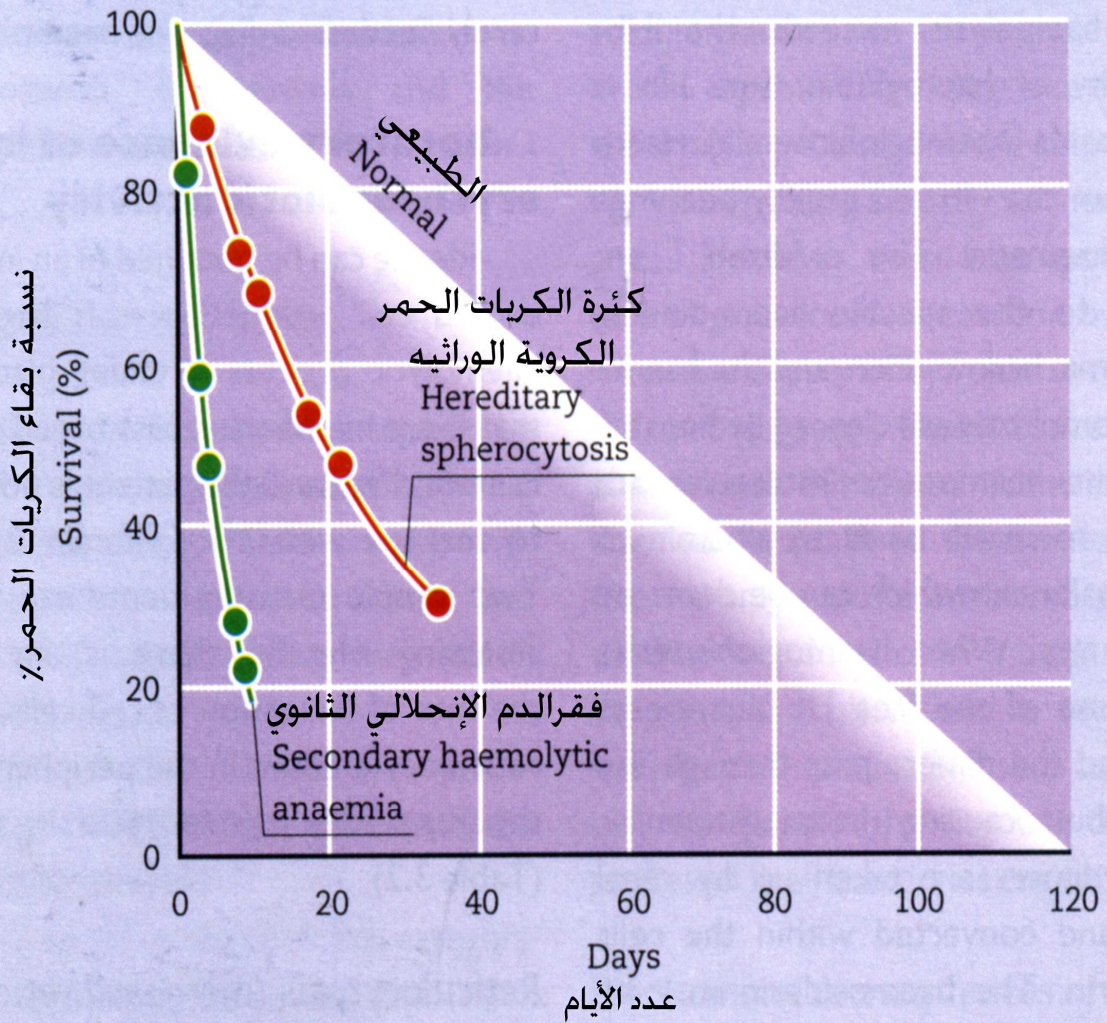
يمكن التعبير عن عدد الخلايا الحمر الشبكية في الدم المحيطي إما بحساب النسبة المئوية من العدد الكلي للكريات الحمر أو بحساب العدد المطلق للخلايا الحمر الشبكية في حجم اللتر الواحد من الدم المحيطي . يبلغ العدد النسبي للخلايا الشبكية في البالغين الطبيعيين في المدى من 0.5 إلى 3.0 % .

والعدد المطلق من 20 إلى 130×10^9 / لتر . من الناحية النظرية فإن عدد الخلايا الشبكية الكلي في الدم المحيطي يجب أن يتناسب مع معدل إنتاج الكريات الحمر في النقي بشرط أن لا يوجد هناك إختلاف في طول الوقت الذي تحتاجه الخلايا الحمر الشبكية لتصبح خلايا حمر ناضجة .

أما من الناحية العملية فإن الخلايا الحمر الشبكية قد تتحرر من النقي قبل نضوجها وذلك بعد أن يتم التحفيز من قبل الأروثروبويتين (Erythropoietin) وتستغرق وقتاً أطول من الشبكيات الطبيعية في الدم المحيطي قبل أن تنضج إلى خلايا حمر ناضجة .

وعليه فإن الزيادة في عدد الخلايا الحمر الشبكية المطلق (Absolute Reticulocytes count) هو في الواقع مؤشر على زيادة نشاط تكون الكريات الحمر بصورة عامة ، فإنه كلما كان عدد الخلايا الشبكية مرتفعاً كلما كان ذلك مصحوباً بزيادة معدل إطلاق الكريات الحمر الحية من النقي إلى الدورة الدموية . وقد تصل نسبة عدد الخلايا الشبكية إلى 50 % أو أكثر عندما يكون نشاط تكون الكريات الحمر في النقي بصورة مفرطة .

قياسات بقاء الكريات الحمر



الشكل 3.1

بقاء الكريات الحمر المُوسَّمة بالكروم المشع (مصححة للكروم المشطف المشع) في الدورة الدموية لمريض مصاب بكثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية (●) الذي عنده تركيز الهيموغلوبين كان 15.5 غم / دل ومتوسط مدى عمر الكريات الحمر كان 30 يوماً وعند المريض المصاب بفقر الدم الانحلالي المناعي الثانوي لمرض إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن (●) الذي كان عنده تركيز الهيموغلوبين 5 غم / دل ومتوسط مدى عمر الكريات الحمر كان 5 أيام .

الجدول 3.2

الدليل على زيادة نشاط تكون الكريات الحمر

زيادة إنتاج الكريات الحمر
<ul style="list-style-type: none">● الدم المحيطي- كثرة الشبكيات مع وجود الأرومات الحمر في الدم .- كبر الكريات الحمر● النقي (نقي العظم)- فرط التنسج في سلسلة الكريات الحمرو قلة نسبة سلسلة الخلايا النقية / سلسلة الخلايا الحمر في نقي العظم● العظام- تغيرات في عظام الجمجمة والعظام الأنبوبية

وجود الأرومات الحمر في الدم المحيطي وكبر الكريات الحمر

Erythroblastaemia and Macrocytosis

قد تكون الزيادة المعتدلة أو المفرطة في تنسج سلسلة الخلايا الحمر (Erythroid hyperplasia) مُصاحبه بوجود عدد قليل من الأرومات الحمر في الدم المحيطي . كذلك قد يحدث أيضاً ارتفاع في حجم الكرية الوسطي (MCV) دون أن يكون ناجماً عن نقص الفولات. وهذا الكبر في حجم الكريات الحمر له علاقة بزيادة نسبة الخلايا الحمر الشبكية في الدم .

الخلايا الشبكية التي تتكون من خلال تكون الكريات الحمر المتسارع (Accelerated erythropoiesis) تكون ذات حجم كبير بصورة غير طبيعية وتتضج لتصبح كريات حمر مدورة كبيرة . بالإضافة إلى ذلك فإن زيادة التنسج المزمن في السلسلة الحمراء في النقي (Chronic erythroid hyperplasia) يفرض حالة زيادة الطلب على الفولات ، وإذا لم يُستجَب لذلك بواسطة تناول الفولات في الطعام بصورة كافية فعند ذلك يتطور إلى كُبر حجم الكريات الحمر (Macrocytosis) الناجم عن نقص الفولات .

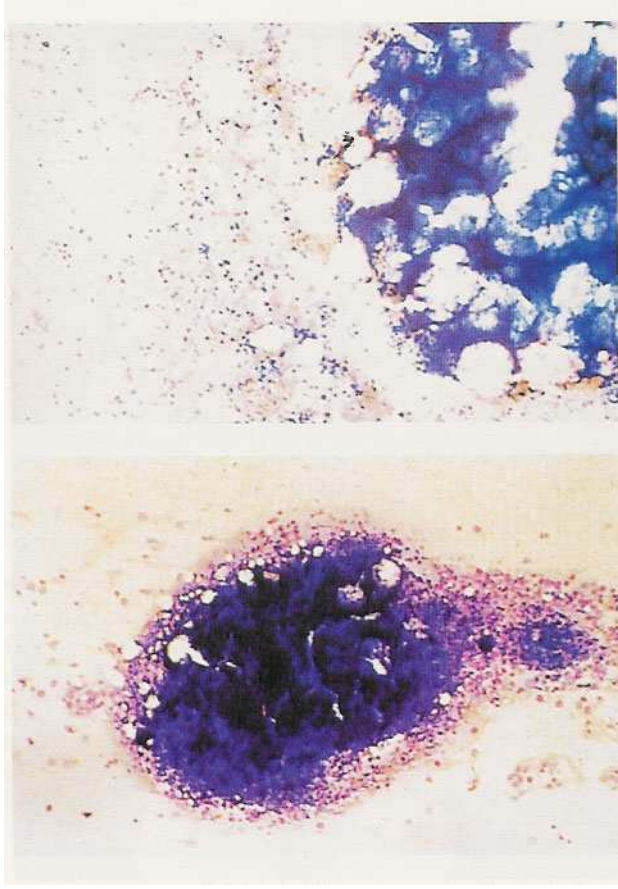
فرط التنسج في السلسلة الحمراء ونقص نسبة السلسلة النقية / السلسلة الحمراء في نقي العظم .

(Erythroid hyperplasia and reduced myeloid / erythroid ratio)

يمكن تقييم درجة فرط التنسج في السلسلة الحمراء في النقي بصورة نصف كمية (Semiquantitative) ويمكن الحصول عليه بواسطة تقدير نسبة السلسلة النقية / السلسلة الحمراء في النقي (M/E ratio).

وهذه يمكن تعريفها بأنها النسبة بين عدد الخلايا النقية بما فيها المحببات الناضجة

وبين عدد الأرومات الحمر في النقي . وتكون النسبة الطبيعية بين السلسلة النقية / السلسلة الحمراء في لطاخة نقي العظم عند البالغين هي من 2-8 (أي أن عدد خلايا سلسلة العدلات أكثر من عدد الخلايا الأرومية الحمر) . يُؤخذ النقص في هذه النسبة على أنه دليل على فرط التنسج في السلسلة الحمراء على شرط أن عدد خلايا سلسلة العدلات الكلي يفترض بأنه طبيعي . إن النقي الذي يظهر فيه فرط التنسج في السلسلة الحمراء يظهر في الحقيقة زيادة التنسج فيه بسبب الإستعاضة عن الخلايا الشحمية بواسطة الخلايا الأرومية الحمر (أنظر الشكل 3.2)



(أ)

(ب)

الشكل 3.2

(أ) شذفة نقي العظم طبيعية الخلوية و التنسج : مايقارب نصف حجمها هي خلايا مكونة للدم (الملونة بالأزرق) وما تبقى خلايا مدورة غير ملونة وهي خلايا شحمية .
(ب) شذفة نقي العظم مفرطة الخلوية والتنسج وإن جميع الخلايا الشحمية فعلياً قد إستبدلت بالخلايا المكونة للدم .

عندما يكون فرط التنسج في السلسلة الحمراء (Erythroid hyperplasia) شديداً فقد تصبح الخلايا الشحمية بصورة فعلية غائبة في نقي العظم . كذلك فإن النسيج المكون لخلايا الدم (Haemopoietic tissue) قد يمتد في داخل تجاويف العظام التي هي في الحالات الطبيعية عادة تحتوي فقط على الشحم وأيضاً قد تتطور الخلايا المكونة للدم خارج النقي (Extramedullary haemopoiesis) وذلك في الكبد والطحال والعقد اللمفية .

يحدث فرط التنسج في السلسلة الحمراء ليس في حالات انحلال الكريات الحمر وبعد النزف الدموي فقط ولكنه يحدث أيضاً في فقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia) وفقر الدم الحديدي الأرومات (Sideroblastic anaemia) .

وذلك بسبب تكون الكريات الحمر غير الفعال في نقي العظم بصورة شديدة (Ineffective erythropoiesis) وكذلك يحدث فرط التنسج في السلسلة الحمراء في حالات مرض كثرة الكريات الحمر وحالات أبيضاض الدم الإحمراري (erythroleukaemia) .

المظاهر السريرية في حالات انحلال الدم

(Clinical features of haemolytic states)

تنتج هذه المظاهر السريرية عن زيادة تحطم الكريات الحمر وعن الزيادة التعويضية في نشاط تكون الكريات الحمر في النقي . قد يظهر على المرضى الشحوب واليرقان البسيط وكذلك زيادة معدل انتشار تكون الحصى الصباغية في كيس الصفراء (المرارة) . وقد تسبب هذه الحصى في بعض الحالات يرقان غامق نتيجة انسداد القنوات الصفراوية . كما أن تضخم الطحال يكون شائعاً .

يصاب مرضى فقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد وبسبب فرط تنسج الكريات الحمر بتوسع في تجاويف العظام ونحافة العظام القشرية وتشوهات العظام (مثلاً على ذلك الحذبة في عظم الجبهة والعظم الجداري في الجمجمة (Frontal and parietal bossing) وفي بعض الحالات القليلة كسور مَرَضِيَّة في العظام (Pathological fractures) .

هذه التغيرات في العظام تسبب تشوهات خاصة في أشعة عظام الجمجمة والعظام الأخرى (الشكل 3.3) . كذلك يصاب بعض المرضى في حالات قليلة بالثقوبات الجلدية المزمنة في الساقين وخاصة على الكعبين .



الشكل 3.3

أشعة الجمجمة لمريض مصاب بالثلاسيميا بيتا ذات الزيجوت متماثلة الألائل يظهر فيها تباعد المسافة بين الصفائح العظمية الرقيقة بصورة غير طبيعية في الجمجمة بسبب فرط تنسج سلسلة الخلايا المكونة للكريات الحمر وظهور تخطيطات إشعاعية في الأشعة ناجمة عن تطور ترايبق عظمية عمودية (بزوايا قائمة) على الصفائح العظمية للجمجمة لتعطي منظر الشعر الواقف كفرشاة الشعر .

النوبات اللاتنسجية (Aplastic crises)

قد تحدث نوبات من " لا تنسج الكريات الحمر الصرف " (Pure red cell aplasia) كمضاعفات في المرضى المصابين بفقر الدم الإنحلالي المزمن وتستمر لمدة أسبوع تقريباً . تختفي الخلايا الأرومية الحمر من نقي العظام ويكون عدد الخلايا الحمر الشبكية المطلق منخفضاً بصورة شديدة قد يصل إلى الصفر وينخفض الهيموغلوبين بسرعة .

هذه النوبات غالباً ما تكون مسبقة بعلّة محمومة مع أعراض في الجهاز الهضمي وآلام في المفاصل ونادراً ما يظهر على الجلد بقع حطاطية أو طفح إحمراي والسبب في ذلك عادة ما يكون ناتج عن العدوى بالفيروس الصغيرة ب 19 (Parvovirus B19) . والتي تصيب الخلايا الحمر السلفيه في النقي .

وقد يحتاج المرضى المصابون بهذا المرض لنقل دم ، كريات حمراء ، بصورة مستعجلة

تشخيص فقر الدم الإنحلالي

(Diagnosis of haemolytic anaemia)

توجد مرحلتان في تشخيص فقر الدم الإنحلالي

1- إثبات وجود حالة إنحلال الكريات الحمراء .

2- معرفة سبب إنحلال الكريات الحمراء .

يتم تشخيص حالات إنحلال الكريات الحمراء بصورة عامة وموثوقة بواسطة إثبات وجود زيادة في كل من عدد الخلايا الحمراء الشبكية في الدم المحيطي وارتفاع تركيز البيليروبين في البلازما ، ويكون ذلك بعد إستبعاد المسببات الأخرى لزيادة الخلايا الحمراء الشبكية (مثلاً بعد النزف الدموي) وإستبعاد الحالات التي تؤدي إلى ارتفاع البيليروبين كما هو الحال في أمراض الكبد . قد يكون فقر الدم موجود أو غير موجود في حالات إنحلال الكريات الحمراء . الأدلة والإثباتات الأخرى على وجود إنحلال الكريات الحمراء قد نوقشت . في الجداول رقم 3.1 و 3.2 .

المراحل التالية في التشخيص هي لمعرفة طبيعة المرض المتسبب بإنحلال الكريات الحمراء . وبهدف الإقتراب من التوصل للتشخيص فإنه يكون نافعاً أن نفرق بين الأمراض الوراثية للكريات الحمراء من جهة والأمراض المكتسبة من جهة أخرى .

يوجد في الأمراض المكتسبة التي تؤدي إلى إنحلال الكريات الحمراء عامل خارجي يؤثر على الكريات الحمراء ويؤدي إلى تحطمها (مثلاً على ذلك الأضداد الذاتية (Auto-Antibodies) كما هو في فقر الدم الإنحلالي الناتج عن المناعة الذاتية (Autoimmune haemolytic anaemia) . قد تنتج أنواع فقر الدم الإنحلالية الوراثية عن نقص في واحد من ثلاث مكونات للكريات الحمراء :

1- غشاء الخلية .

2- جهاز الإنزيمات التي تخص إنتاج الطاقة التي تحافظ على كيان ووظائف الخلية

3- الهيموغلوبين .

فقر الدم الإنحلالي الوراثي

(Congenital haemolytic anaemias)

النواقص في غشاء الكرية الحمراء (Defects of the red cell membrane) توجد شبكة من الخيوط الدقيقة البروتينية تحت غشاء الكرية الحمراء ، وهذه متصلة بالسطح الداخلي لغشاء الكرية الحمراء وتسمى الهيكل الخلوي لغشاء الكرية الحمراء (Red cell membrane cytoskeleton) . هناك أربعة أنواع من البروتين في هذا الهيكل الخلوي وهي السبكترين (spectrin) وأكتن (Actin) وبروتين 4.1 . وأنكرين (Ankyrin) الهيكل الخلوي مهم جداً للحفاظ على الشكل الطبيعي المقعر الوجهين للكرية الحمراء (Biconcave shape) .

كثرة الكريات الحمر المكورة الوراثية

(Hereditary spherocytosis)

إن أكثر أنواع فقر الدم الإنحلالي شيوعاً والناجم عن نقص في تركيب غشاء الكرية الحمراء هو كثرة الكريات الحمر المكورة الوراثي (HS) . ما يقارب 60 % من المرضى مصابين بطفرة وراثية في جين الأنكرين (Ankyrin gene) مما يؤدي إلى نقص في الأنكرين ونقص ثانوي في السبكترين (Spectrin) والبروتين 4.1 (Protein 4.1) .

في حالات أخرى هناك طفرات وراثية متعددة في جينات الشريط 3 (3) Band) والبروتين 4.2 (Protein 4.2) أو السبكترين بيتا (Spectrin β) أو السلاسل ألفا (α -chains) .

لقد افترض أن هذه النواقص تؤدي إلى فك تقارن الهيكل الخلوي مع الغشاء الشحمي ذي الطبقتين والذي ينتهي بتحرر الشحم ذو الطبقتين على شكل فقاعات شحمية لا تحتوي على الهيكل الخلوي . يؤدي فقدان الشحم من الغشاء إلى نقص المساحة السطحية للكرية الحمراء ونتيجة لذلك تصبح الكريات الحمر المتقدمة في العمر كريات مكورة صغيرة (Microspherocytes) .

إن تكرر مرور هذه الكريات في الطحال يزيد من تكورها . والكريات الحمر المكورة الصغيرة أقل قابلية على تغيير شكلها من الخلايا الطبيعية ولهذا فإنها تُحتجز في الطحال وفي النهاية فإن ذلك يعيق مرورها من أوتار بلروث (Billroth cords) إلى الجيوب الوريدية في الطحال (Splenic sinusoids) . الخلايا الحمر المكورة المحتجزة في الطحال يتم إبتلاعها وتحطيمها بواسطة الخلايا البلعمية في الطحال (Splenic macrophages) وتؤدي هذه في النهاية إلى قصر عمر وبقاء الكريات الحمر .

إن إنتشار المرض في شمال أوروبا هو مايقارب شخص واحد إلى كل خمسة آلاف شخص في هذه المجتمعات . ينتقل مرض كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثي على شكل صفة سائدة متعلقة بالصبغي الجسدي . هؤلاء المرضى غالباً يؤكدون وجود تاريخ المرض في عوائلهم مثل الوالدين أو الإخوة والأخوات الذين يعرف عنهم أنهم مصابون بهذا المرض أو أنهم يعانون من فقر دم متكرر ، أو الحصى في كيس الصفراء (المرارة) أو أنهم قد أجرى لهم إستئصال الطحال سابقاً .

قد تظهر أعراض هذا المرض في أي وقت من وقت الولادة ، أو حتى في داخل الرحم وإلى عمر الشيخوخة . هناك اختلاف كبير في شدة المرض وتركيز الهيموغلوبين الذي يتراوح بين 4-5 غرام / دل إلى ما فوق 12 غرام / دل . تبين في إحدى الدراسات أن نصف من لم يُجر لهم عملية إستئصال الطحال هم غير مصابين بفقر الدم .

بالإضافة إلى فقر الدم فإن أهم الأعراض المرضية السريرية في معظم المرضى هي اليرقان (الإصفرار) يكون أكثر شدة عندما يصاحب بوراثة مشتركة مع مرض غلبت الوراثي الذي (يتميز بعدم القدرة على إقتران البيليروبين في خلايا الكبد) ، وكذلك تضخم الطحال . معظم المرضى يكون لديهم حصى صباغية في المرارة ، ويصاب 10-20٪ من هؤلاء الذين لديهم الطحال سالم بالتهاب المرارة الحاد أو إنسداد القنوات الصفراوية .

قد يؤدي إصابة هؤلاء المرضى بعزل فيروسية ولفتره قصيرة إلى تحطم الكريات الحمر ، والتي خلالها يزيد فقر الدم ويزداد اليرقان ويشكو المريض من آلام متكررة في البطن .

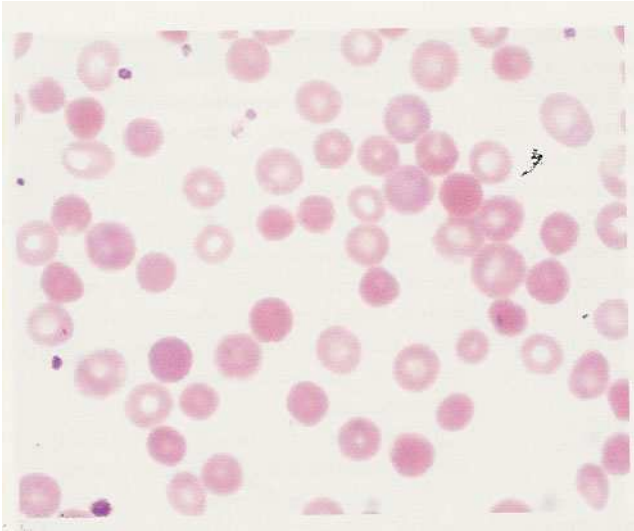
قد تحدث النوبات اللاتنسية (Aplastic crises) التي تؤدي إلى توقف إنتاج الكريات الحمر بصورة مؤقتة في النقي و تكون في العادة بسبب العدوى بالفيروسه الصغيره ب 19 (Parvovirus B19) كما أن المرض قد يتجلى لأول مرة أثناء نوبه تحطم الكريات الحمر أو النوبه اللاتنسية .

فقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia) الناجم عن نقص الفولات قد يحدث احياناً كما هو الحال في أمراض فقر الدم الإنحلالية المزمنة

الأخرى وينتج هذا عن الزيادة في الطلب على الفولات بسبب فرط نشاط النقي وخاصة عندما تكون كميتها في الغذاء غير كافية .

التشخيص (Diagnosis)

المظاهر السريرية الرئيسية للتشخيص هي : التاريخ المرضي في العائلة (Family history) ، الإصفرار (اليرقان) البسيط (Mild jaundice) ، الشحوب الناتج عن فقر الدم (Pallor) ، تضخم الطحال (Splenomegaly)



الشكل 3.4

فلم دم من مريض مصاب بكثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية يظهر العديد من الكريات الحمر الكروية

الفحوص المخبرية التي لها فائدة عظيمة في التشخيص هي:

وجود الكريات الحمر المكورة في فلم الدم المُصَبَغ . أنظر الشكل 3.4 ، زيادة الخلايا الحمر الشبكية في الدم ، ارتفاع تركيز البيليروبين في مصل الدم ، زيادة الهشاشة التناضحية للكريات الحمر ، سلبية اختبار أضداد الغلوبولين (اختبار كومبس) (Negative Coomb's Test) وهذا يَسْتَنَتِي كثرة الكريات الحمر المكورة الناتجة عن الأضداد الذاتية (Autoantibodies) .

تظهر الخلايا الحمر المكورة على شكل خلايا مكورة صغيرة غامقة التلوين ونسبتها تختلف بشدة من مريض إلى مريض .

الإختبار المخبري المهم والذي يجب إجراؤه دائماً عندما يكون عدد الكريات

الحمرة المكورة قليل هو اختبار الهشاشة التناضحية. (Osmotic fragility)

عندما تمزج وتعلق الكريات الحمر الطبيعية في مجال من محاليل ملحية ناقصة التوتر فإنها لن تبدأ بالانحلال إلى أن يخفض تركيز المحلول إلى أقل من 0.55 غرام / دل.

أما في حالة الكريات الحمر المكورة الوراثية (Hereditary spherocytosis) فتكون الكريات الحمر أسمك من الخلايا الطبيعية وقسم منها مكوراً من البداية ولذلك فإنها تستوعب كمية من السوائل التي يمكن أن تدخل داخلها ، أقل من الخلايا الطبيعية وهذه كافية لإنفجارها ، وبعبارة أخرى فإن هذه الخلايا تعاني من الزيادة في الهشاشة التناضحية ولهذا فإن هذه الخلايا المكورة الغير طبيعية تبدأ بالانحلال عند تركيز محلول كلوريد الصوديوم (NaCl) المرتفع بمقدار يصل بين 0.6 – 0.8 غرام / دل .

العلاج (Treatment)

يجب أن تُجري للأطفال المصابين بفقر الدم الشديد (الذين لديهم الهيموغلوبين أقل من 8 غرام / دل) عملية إستئصال الطحال . أما المرضى المصابين بفقر الدم المعتدل ولكنهم يعانون من الأعراض المرضية أو أن لديهم مضاعفات مثل وجود الحصى الصبغية الصفراوية (Gall stones) فإنه يجب أن ينظر لهم بأنهم أيضاً بحاجة إلى إستئصال الطحال في المستقبل .

إن إستئصال الطحال (Splenectomy) وخاصة عند الأطفال تحت عمر الخمس سنوات يؤدي إلى زيادة الخطورة للإصابة بالعدوى القاتلة (Fatal infection) وخاصة الناتجة عن البكتيريا ذات المحفظة (Encapsulated bacteria) ولهذا فإن إستئصال الطحال يجب أن يؤجل إلى ما بعد عمر 5-10 سنوات عندما يكون ذلك ممكناً .

بالإضافة إلى ذلك فإن خطر الأخماج والالتهابات القاتلة بالجراثيم ممكن تقليل خطرهما بواسطة إعطاء هؤلاء المرضى لقاحات ضد البكتيريا ذات المحفظة مثل لقاح ضد البكتيريا المكورة الرئوية (Pneumococcal vaccine)

ولقاح ضد البكتيريا المستدمية النزلية نوع B

(Haemophilus influenzae type B) ولقاح ضد البكتيريا المكورة السحائية (Meningococcal vaccine) ويجب أن تُعطى هذه اللقاحات قبل إجراء عملية إستئصال الطحال . وكذلك إعطاء البنسلين (Pencillin V) للوقاية من الالتهابات بعد إجراء إستئصال الطحال وبصورة مستديمة .

يؤدي إستئصال الطحال إلى ارتفاع تركيز الهيموغلوبين بانتظام إلى الحد الطبيعي وإختفاء اليرقان (الإصفرار) وزيادة مدى عمر الكريات الحمر إلى ما يقارب الحد الطبيعي ولكن الخلايا الحمر المكورة تبقى في الدم .

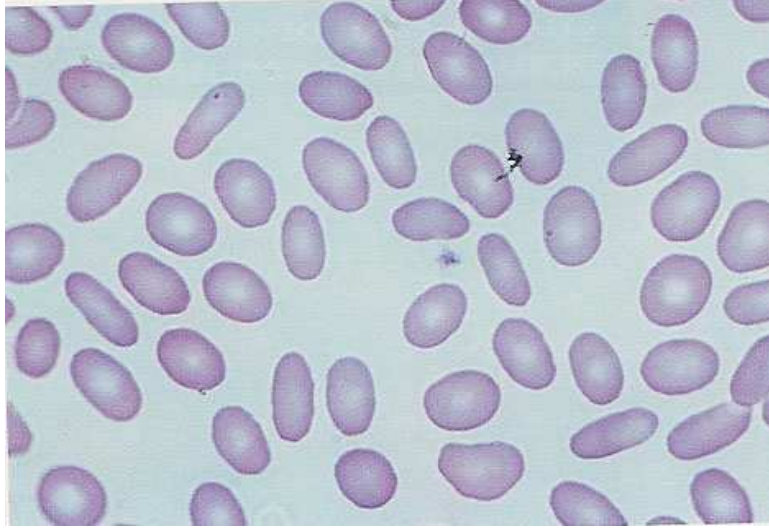
كثرة الكريات الحمر الأهلجية الوراثية وكثرة الكريات البكيلة الحرارية الوراثية

(Hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis)

تصيب هذه الحالات واحد من كل 2500 شخص في المجتمعات وتنتقل وراثياً على شكل خلة سائدة متعلقة بالصبغي الجسدي . (Autosomal dominant trait) . تكون بيضوية وأهلجية أو على شكل عيدان بصورة مميزة في 25-95% من الكريات الحمر في لطخة الدم بينما من 0-5% من الكريات الحمر فقط لها هذه المورفولوجية في الشخص الطبيعي .

معظم الحالات ذاتَ الزوجات متغايرة الألائل (Heterozygotes) لا يوجد فيها قصر ذو أهمية لمدى عمر الكريات الحمر أو أنها تُظهر دليل على وجود حالة إنحلال لكريات الدم الحمر المعاوضة (compensated haemolytic state) . وإن عدد قليل من هؤلاء المرضى يشكون من حالة فقر الدم الإنحلالي المزمن . أما الحالات ذات الزوجات متماثلة الألائل (Homozygotes) فإن المرضى يكونون مصابين بفقر دم إنحلالي شديد من وقت الولادة وفي السنة الأولى من العمر مع وجود عدد كبير من الكريات الحمر المكورة الصغيرة وكريات حمر بكيلة .

(Hereditary pyropoikilocytosis) وهذا يرى حتى في بعض حالات الزوجات متغايرة الألائل .



الشكل 3.5

فلم دم من مريض مصاب بكثرة الكريات الحمر الأهليلجية الوراثية يُظهر العديد من الكريات الحمر الأهليلجية

يُعاني المرضى من طفرات وراثية متعددة تؤثر على جينات السبكترين (Spectrin gene) أو جين البروتين 4.1 (Protein 4.1 gene) وهذا يؤدي إلى تشوهات في ارتباط جزيئات السبكترين المثنوية (Spectrin Dimers) لكي تصبح رباعية الجزيئات .

(Spectrin tetramers) وكذلك نقص جزئي أو كامل للبروتين 4.1 (Protein 4.1) أو أن البروتين 4.1 يكون ذو تركيب غير طبيعي .

تُبدل هذه الطفرات الوراثية القابلية المطاطية لغشاء الكرية الحمراء على تغيير شكلها وتؤدي إلى عجز الكرية الحمراء بصورة مطردة على استرجاع شكلها الدائري بعد أن عانت من تغيير شكلها إلى متطاوّل أو إهليلجي لمرات متكررة من الدوران في الأوعية الدقيقة (Microcirculation)

التغيرات غير الطبيعية في أنزيمات الكرية الحمراء

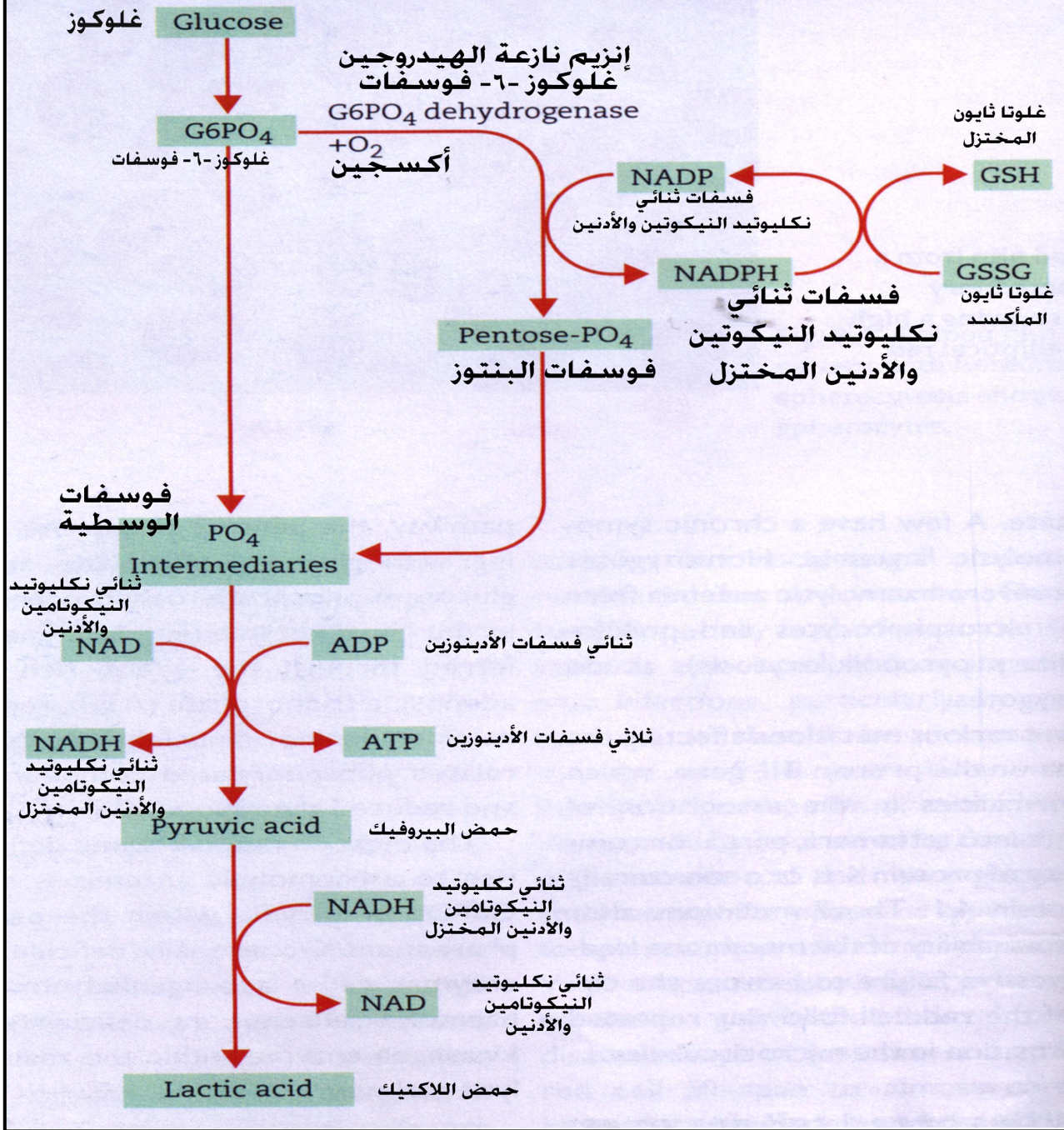
(Abnormalities of red cell enzymes)

قد ينتج فقر الدم الإنحلالي أيضاً من التغيرات الغير طبيعية الوراثية في جهاز الإنزيمات المسؤول عن نقل الطاقة في إستقلاب الجلوكوز .

تتطلب الكرية الحمراء تجهيز مستمر بالطاقة للحفاظ على مرونة وقابلية الانتشاء لغشاء الكرية الحمراء وتغيير شكلها وكذلك تنظيم تبادل أيونات الصوديوم والبوتاسيوم خلال غشاء الكرية الحمراء والحفاظ على الهيموغلوبين مختزلاً والحديد فيه في حالة الحديدوز .

تحصل الكريات الحمر على الطاقة من الغلوكوز (Glucose) عندما يتحول في النهاية إلى الحمض اللبني (Lactic acid) بصورة رئيسية من خلال دورة حل السكر وتمثيله الذي لا يستهلك الأوكسجين (مسلك التمثيل اللاهوائي لحل السكر) والتي تسمى (Anaerobic glycolytic pathway) وهي الدائرة التمثيلية للغلوكوز وتسمى أيضاً باسم دائرة أمبيادين مايروف (Embden myerhof pathway) . بالإضافة إلى هذه توجد طريقة بديلة للتمثيل السكري والحصول على الطاقة في الكريات الحمر والتي تستهلك فيها الأوكسجين هذه المرة وتسمى بالبنتوز فوسفيت شنت (pentose phosphate shunt) تبدأ هذه بمادة الغلوكوز -6- فوسفات (وتحتاج إلى إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فوسفات (G6PD) (Glucose-6- phosphate dehydrogenase) وهذا الإنزيم يعمل كإنزيم أولي ابتدائي في عملية تمثيل الغلوكوز . أنظر الشكل 3.6

إنزيم نازعة الهيدروجين غلوكوز-6- فوسفات في إستقلاب الغلوكوز



الشكل 3.6

شكل تصويري لمسلك إستقلاب الغلوكوز في الكرية الحمراء يظهر أهمية إنزيم نازعة الهيدروجين الغلوكوز -6- فوسفات . قلة نشاط هذا الإنزيم يؤدي إلى نقص المركبات المختزلة مثل فوسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين والأدينين المختزل ومركب الغلوتوثايون المختزل

تنتقل الطاقة من خلال مركبات غنية في الطاقة المسماة أدينوسين تراي فوسفيت (Adenosine triphosphate) (ATP) ونيكوتين أميد أدينين دي نيكلوتايد المختزل (NADH (Reduced nicotinamide dinucleotide) وكذلك المركب الفسفوري الذي له علاقة بهذا المركب (NADPH) ومركب الجلوتاثايون المختزل (GSH) (Reduced glutathione)

يعتبر نقص أنزيم الـ (G6PD) أكثر حالات نقص الإنزيمات التي تؤدي إلى فقر الدم الإنحلالي الوراثي إنتشاراً في العالم . هذا الإنزيم هو ضمن دائرة تحويلة بنتوز فوسفيت شنت (Penotose phosphate shunt)

قد يؤدي نقص بعض الإنزيمات الأخرى أحياناً إلى فقر دم إنحلالي وراثي لا تكوري (Congenital non-spherocytic haemolytic anaemias) مثل نقص إنزيم كيناز البيروفات (Pyrurate kinase) الذي يدخل ضمن عملية تمثيل الجلوكوز التي لا تستهلك الأوكسجين والمسماة دائرة حل الجلوكوز اللاهوائية . (Anaerobic glycolytic pathway) .

نقص إنزيم نازعة الهيدروجين - 6 - فوسفات

يوجد نوعان من الإنزيم الطبيعي (G6PD) إن أكثر الأنواع شيوعاً في العالم هو نوع ب (G6PD-B) . بينما حوالي 20% من الأفارقة الأصحاء لديهم نوع أ (G6PD-A) الذي هو إنزيم ذو فعالية طبيعية وينتج عن تبديل بسيط في أحد الحوامض الأمينية في الإنزيم نوع ب (G6PD-B) .

يُقدّر عدد المصابين بنقص فعالية إنزيم الـ (G6PD) بحوالي أربعمائة مليون شخص في العالم .

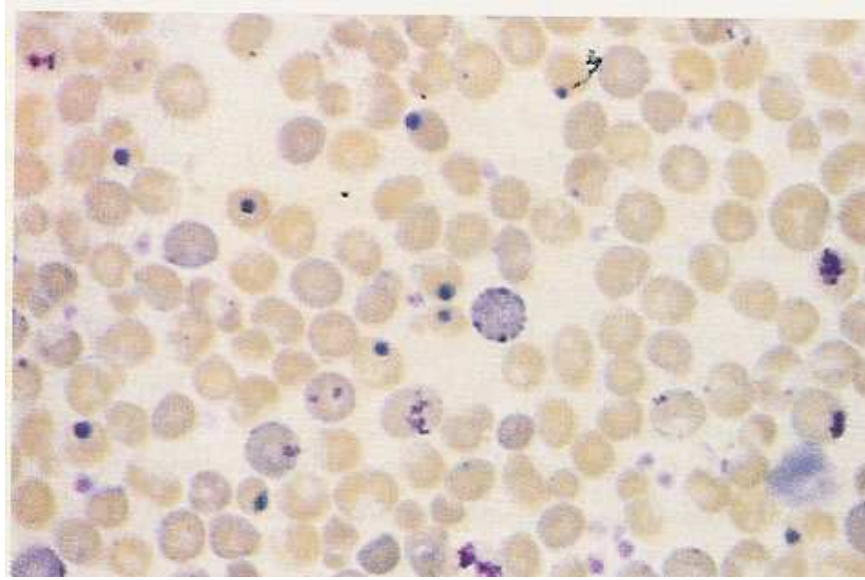
يقع النقص الجيني على الصبغي الجنسي الأنثوي المسمى (X) ولهذا فإن الأعراض السريرية لنقص هذا الإنزيم تصيب الذكور ، كما يرمز لها بـ (XY) وأن (X) هو الصبغي الغير طبيعي .

المصابات من الأنثى ذات الزيجوت متماثلة الألائل

(Homozgous women) والتي يرمز لهن بـ (X X) يتأثرن أيضاً سريرياً بالمرض ولكن عددهن قليل .

الصبغي الطبيعي (X) في الأنثى الحاملة للمرض ذات الزيغوت متغايرة الألائل (Heterozygous woman) والتي يرمز لها (XX) يجعلها تحتفظ عادة بفعالية كافية للإنزيم (G6PD) لمنع مظاهر المرض السريرية .

إن شيوع نقص الإنزيم (G6PD) وإنتشاره بصورة كبيرة في بعض المجتمعات له قيمة بقائية داروينية ، وهناك أدلة تفيد بأن نقص الإنزيم يعطي حماية ضد مرض الملاريا الخبيثة الناجمة عن الإصابة بطيفيلي الملاريا المسمى المتصورة المنجلية (Plasmodium falciparum) خاصة عند الإناث المصابات بنقص الإنزيم (G6PD) ذات الزيغوت متغايرة الألائل (Heterozygous females) .



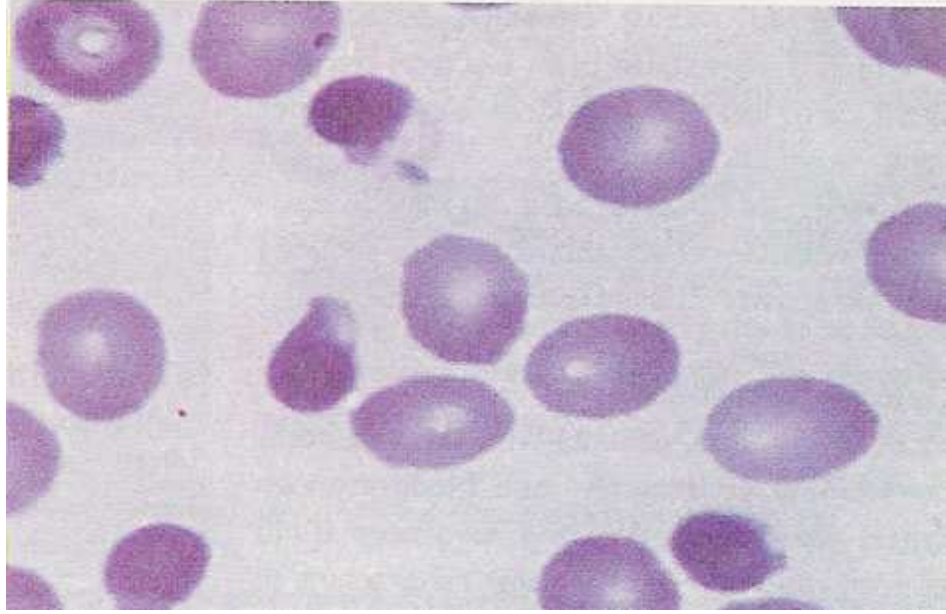
الشكل 3.7

أجسام مدورة غامقة اللون مرتبطة بغشاء الكريات الحمر (أجسام هاينز) تتضمن الهيموغلوبين المُسَخ (التلوين بواسطة الصبغة فوق الحيوية الميثيل البنفسجي) .

فلم الدم هذا من مريض قد إستصل له الطحال وهو مصاب بداء هيموغلوبين H .

أجسام هاينز تتكون من هيموغلوبين H المُسَخ . المُشتملات المشابهة تحدث للهيموغلوبين المُسَخ قد توجد في حالات نقص إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز - 6 -

فوسفات وتحدث لهيموغلوبين A المُسَخ عند المرضى الذين تعرضوا للمواد المؤكسدة .



الشكل 3.8

فلم دم يظهر كريات حمر معضوضة من مريض مصاب بنقص إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز - 6 - فوسفات الذي أعطى دواء البريماكوين . هذه الكريات الحمر غير منتظمة الشكل وكثيفة بصورة غير طبيعية وتظهر مناطق ملونة بصورة خفيفة جداً مباشرة تحت جزءاً من غشاء الكرية الحمراء (صبغة مي غرانبيود غمزا)

إن نقص الإنزيم (G6PD) يكون شائعاً فقط في المجتمعات التي تعرضت لفترات طويلة لمرض الملاريا الثلاثية . ويحدث لدى الإناث ذات الزيغوت متغايرة الألائل (Heterozygous females) المصابات بالملاريا عدد أقل من الطفيلات في الكريات الحمر مقارنة بالإناث الطبيعيات .

يوجد نقص إنزيم الـ (G6PD) في حوالي 20% من السود في غرب ووسط أفريقيا وفي نسب متفاوتة في جنوب أوروبا والشرق الأوسط والهند وتايلاند وجنوب الصين . أما نقص الإنزيم في شمال أوروبا فهو نادر .

جميع أنواع نقص إنزيم (G6PD) المختلفة وعددها 130 نوعاً تقريباً تنشأ من طفرة وراثية ذات نقطة واحدة (Single-point maturation) ضمن

المنطقة الرامزة (Codon) في جين الـ (G6PD) . هناك نوعان فقط ينتشران كثيراً و يكونان أكثر من 95% من حالات نقص الإنزيم (G6PD) .

أما النوع الأكثر شيوعاً فهو النوع الأفريقي المسمى نوع (-A) الذي تكون فيه فعالية إنزيم (G6PD) منخفضة إلى حوالي 10% من الطبيعي . أما النوع الأقل شيوعاً فهو نوع حوض البحر الأبيض المتوسط والذي تكون فيه فعالية الإنزيم بين 1-3% من الطبيعي .

الفعالية القليلة للإنزيم تؤدي إلى نقص تركيز المركبات المختزلة مثل (NADPH) و (GSH) (أنظر الشكل 3.6) . إن الغاية من وجود هذه المواد هي للحفاظ على الهيموغلوبين (Hb) والبروتينات الأخرى في الكريات الحمر في حالة مختزلة فعالة . لهذا فإن المرضى الذين لديهم مستوى قليل من الإنزيم (G6PD) يكونون محميون بصورة ضعيفة ضد الأدوية المؤكسدة . عندما تدخل المؤكسيدات الكريات الحمر فإنها أولاً تغير الهيموغلوبين (Hb) إلى ميثيموغلوبين (Methaemoglobin) وفي النهاية يترسب الهيموغلوبين في الكريات الحمر على شكل كتل مستديرة تسمى أجسام هاينز (Heinz bodies) أنظر الشكل 3.7 . أجسام هاينز والأجزاء الملتصقة بها في غشاء الكريات الحمر تُزال بواسطة الخلايا البلعمية في الطحال (Splenic macrophages) عندما تمر هذه الكريات الحمر خلال الطحال . الخلايا الخارجة من الطحال والخالية من المشتملات تأخذ صبغة غامقة اللون وفيها بقع غير مصبوغة على حافات الكريات الحمر وكما تظهر في لطاخة الدم في الشكل 3.8 وتسمى الخلايا المعضوضعة (Ilsbite ce) وفي النهاية يحدث لها انحلال خارج الأوعية الدموية (Extravascular haemolysis) كما أن أجزاء من غشاء الكريات الحمر قد يتعرض لأكسدة شديدة مما يؤدي إلى تحلل الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية (Intravascular haemolysis) . الأدوية المؤكسدة التي تؤدي إلى هذا النوع من فقر الدم الانحلالي تشمل الأدوية ضد الملاريا مثل البريماكوين والكلوروكوين والمالوبريم والفانسيديار (primaquine ،chloroquine ،Maloprim, fansidar) وكذلك الأدوية الأخرى مثل السلفينوميد والنايتروفورنتين والكلور مفينكول

Chloramphenicol, sulphonamide, nitrofurantoin وحتى الأسبرين في جرع عالية (Aspirin in high doses) وكذلك دواء الفيناسيتين (Phenacetin) وقرائن فيتامين ك (Vitamin K analoges) .

يتوفر في الوقت الحاضر عدة فحوص مخبرية كشفية مسحية عن نقص إنزيم الـ (G6PD) (Screening tests) وفحوص المعايرة أو الفحوص الكمية (Assays tests) للكشف عن مقدار إنزيم (G6PD)

تعتمد هذه الفحوص على تقييم إنتاج مركب (NADPH) في الكريات الحمر في حضور أنزيم الـ (G6PD) ووجود كمية زائدة من مادة الغلوكوز -6- فوسفات (Glucose-6-phosphate).

إن مادة الـ (NADPH) المتكونة يمكن الكشف عنها بواسطة جهاز السبكتروفوتوميتر (spectrophotometer) أو على قابليتها على اختزال مادة ناتروبلوتتزازوليوم (Nitroblue tetrazolium (NBT) في حضور عامل نقل إلكتروني أو بواسطة قابليتها على الإضاءة التألقية الفلورية في الأشعة ما فوق البنفسجية وكذلك يمكن الكشف عن مادة (NADPH) بواسطة قابليتها لإنتاج إضاءة فلورية متألفة فيما لو تعرضت لأشعة ضوئية ما فوق البنفسجية .

هناك عدد من المتلازمات السريرية المصاحبة لنقص فعالية إنزيم الـ (G6PD) في الأنواع المختلفة من هذا الإنزيم . هذه موضحة كالآتي :

نوبات فقر الدم الانحلالي الحاد

في معظم الأوقات المرضى الذين لديهم النوعين الشائعين لإنزيم (G6PD) لنوع (A-) ونوع حوض البحر الأبيض المتوسط (Mediterranean type) هم لا يشكون من أي أعراض ويتمتعون بتركيز هيموغلوبين طبيعي مع قصر بسيط في مدى عمر الكريات الحمر فقط . ولكن نوبات فقر الدم الانحلالي تحدث لهؤلاء الأشخاص أثناء الالتهابات والأخماج أو بعد تعرضهم للأدوية والمواد الكيماوية المؤكسدة . يكون فقر الدم في أشد حالاته من 7-10 أيام بعد تناول المواد المؤكسدة .

تعتمد درجة انخفاض الهيموغلوبين عند هؤلاء المرضى جزئياً على كمية ونوع الدواء الذي أخذه المريض وكذلك أيضاً على مقدار نقص نشاط الإنزيم (G6PD) . المرضى الذين يعانون من نقص الإنزيم (G6PD) من نوع (A-) بعد ما يقارب العشرة أيام وعلى الرغم من الاستمرار في تناول الدواء المؤكسد يرتفع تركيز الهيموغلوبين عندهم مرة أخرى وقد يصل إلى الحد الطبيعي وهذا ناتج لأن الخلايا الحمر المعمرة أو القديمة فقط تملك نشاط ضعيف من إنزيم الـ (G6PD) والتي تتأثر بالدواء المؤكسد وتتحطم . إن أجسام هاينز (Heinz bodies) يمكن الكشف عنها في الكريات الحمر الدوارة في الدم في الفترة المبكرة من النوبات الانحلالية .

المرضى الذين يعانون من نقص فعالية إنزيم الـ (G6PD) من نوع البحر الأبيض المتوسط (Mediterranean type) والذين يكون لديهم معدل نشاط الإنزيم الـ (G6PD) قليل جداً فإنه قد يكون انحلال الدم لديهم مستمراً ولا يتوقف تلقائياً

الفُوال (Favism)

مرض الفُوال معروف منذ أكثر من ألفي عام . وهو فقر دم انحلالي حاد يحدث بعد أكل الفول (الباقلاء) (Vicia Fava) عند الأشخاص المصابين بنقص إنزيم الـ (G6PD) (الشائع هو نوع البحر الأبيض المتوسط) . يصيب الفُوال الأطفال عادة ويؤدي إلى فقر دم شديد يتطور بسرعة وغالباً ما يكون مصحوباً بالبيلة الهيموغلوبينية (Haemoglobinuria) . تحتوي الفُوال (الباقلاء) على اثنين من البيتا كليكوسايدز (Two β -glycosides) المسماة فيسين (Vicine) وكونفسين (Convicine) التي تحرر جذور حرة (Free radicals) وفي النهاية تؤكسد الغلوتوثايون (GSH) ومحتويات الكريات الحمر الأخرى .

الاصفرار – اليرقان عند الولادة (Neonatal jaundice)

فرط البيليروبين في الدم (Hyperbilirubinaemia) يحتاج في بعض الأحيان إلى تبديل ونقل الدم وقد تحدث عند الأطفال حديثي الولادة الذين يشكون من نقص إنزيم الـ (G6PD).

قد يكون فرط البيليروبين في الدم ناجماً عن نقص وظائف خلايا الكبد أو قد يكون ناتجاً عن وجود مواد مؤكسدة تحطم الكريات الحمر .

الأطفال الرضع المصابون قد يشفون تماماً بعد تجاوز عمر شهر أو أكثر ولكن قد تحدث لهم نوبات انحلال الدم الحاد متأخرة في حياتهم (كما هو مبين أعلاه) .

فقر الدم الانحلالي الوراثي غير ذي الكريات الحمر المكورة

(Congenital Non-spherocytic haemolytic anaemia)

في حالات نادرة يكون نقص إنزيم الـ (G6PD) شديداً جداً مما يؤدي إلى وجود حالة انحلال الكريات الحمر وفقر دم انحلالي خلال فترة حياة المريض بكاملها .

التغيرات الغير طبيعية في بنيان أو تخليق الهيموغلوبين

Abnormalities of the structure or synthesis of haemoglobin

تتكون جزئيات الهيموغلوبين الموجودة في الحياة الجنينية وبعد الولادة من أربع سلاسل ببتيدات عديدة (سلاسل الغلوبين) (Globin chains) إثنين تسمى سلاسل ألفا (Alpha-chains) وتسمى الإثنين الأخرين سلاسل الألفا (Non α -chain) التي تتحد مع بعضها فتكون جزئ كروي بروتيني ترتبط كل سلسلة غلوبين بجزئ واحد من مجموعة من الهيم الذي بدوره يتحد مع الأكسجين . معظم الهيموغلوبين (Hb) عند البالغين الإصحاء يسمى هيموغلوبين A (Haemoglobin A) ويحتوي تركيبته على سلسلتين من غلوبين ألفا وعلى اثنين من سلاسل غلوبين بيتا ($\alpha_2 \beta_2$) وما يقارب 1.5 – 3.5 ./. من الهيموغلوبين هو هيموغلوبين A₂ المتكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين دلتا ($\alpha_2 \delta_2$) كما أن أقل من 1 ./. من الهيموغلوبين يتكون من الخضاب الجنيني – المسمى (HbF) والذي يتكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين غاما ($\alpha_2 \gamma_2$) .

تقع التغيرات الغير طبيعية الوراثية للهيموغلوبين في صنفين

- 1- إعتلال في تركيب الهيموغلوبينات المختلفة (Haemoglobinopathies) في هذه الحالات هناك تغيير وتبديل في تركيب الأحماض الأمينية في الغلوبين بدون نقص في معدل تخليق السلسلة الغير طبيعية .
- 2- متلازمات الثلاسيميا (Thalassaemia syndrome) والتي يكون فيها نقص في معدل تخليق إحدى سلاسل الغلوبين .

في متلازمات الثلاسيميا يكون تتابع الأحماض الأمينية في سلاسل الغلوبين طبيعية في العادة لكنه في بعض الحالات التي تظهر فيها صورة الدم شبيهة للثلاسيميا هي في الحقيقة ناتجة عن وجود سلاسل الغلوبين الغير الطبيعية في بنائها والتي تُخلَق بنسبة قليلة مثل على ذلك هيموغلوبين كونسنت سبرنغ وهيموغلوبين ليور (Hb constant spring and Hb lepore) أو تكون ناتجة عن هيموغلوبين غير طبيعي وغير مستقر بصورة شديدة مثال على ذلك هيموغلوبين إنديان بولص (Hb Indianapolis)

أنواع الهيموغلوبينات المعتلة في البنيان

(Structural haemoglobin variants)

يوجد أكثر من 700 نوع من الهيموغلوبينات الغير طبيعية تم اكتشافها حتى الآن ولكن معظمها نادراً وعدد قليل منها يؤدي إلى أعراض مرضية سريرية وتغيرات في صورة الدم الطبيعية . معظم أنواع الهيموغلوبينات المعتلة التركيب هي في الحقيقة ناتجة عن طفرة وراثية ذات نقطة أحادية تؤثر على أحد القواعد من الثلاثي القاعدي الرامز الوراثي – في جين الغلوبين ولذلك فإنه ينتج إستبدال حامض أميني واحد بدلاً من الحامض الموجود طبيعياً في ذلك الموقع في سلسلة الغلوبين المتأثرة وينتج عن ذلك أنواع مختلفة من الهيموغلوبينات المعتلة مثال على ذلك هيموغلوبين

S ، هيموغلوبين C ، هيموغلوبين D ، وهيموغلوبين E (HbS· HbC· HbD, and HbE)

إذا كانت طفرة وراثية أحادية النقطة تؤثر على الوحدة الأساسية للرامز الوراثي التوقيفي (**Stop codon of the α -gene globin**) لجين سلاسل الغلوبين ألفا فإن تكون سلاسل الألفا المنتجة تتميز بأن لها زيادة في عدد الأحماض الأمينية في أحد طرفيها كما هو الحال في هيموغلوبين كونستنت سبرنغ (**Hb constant spring**) كما أن عدد قليل من الهيموغلوبينات المعتلة تنتج عن فقدان واحد أو أكثر من القواعد الثلاثية (**Base triplets**) أو إدخال قاعدة إضافية ثلاثية (**Extra base triplets**) وينتج عن ذلك فقدان واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية أو إكتساب أحماض أمينية إضافية في داخل سلاسل الغلوبين . في حالات قليلة جداً فإن الهيموغلوبين المعتل يتكون من إلتحام الجينات وينتج من ذلك تكون سلاسل غلوبين هجينة جزءاً منها سلاسل دلتا وجزءاً منها سلاسل بيتا ويتكون منها هيموغلوبين ليبور (**Hb Lepore**) أو سلاسل غاما مع سلاسل بيتا ويتكون منها هيموغلوبين غينيا .

الأطياف والمظاهر السريرية والدموية الغير طبيعية الناجمة عن الهيموغلوبينات المعتلة ملخصة في الجدول 3.3

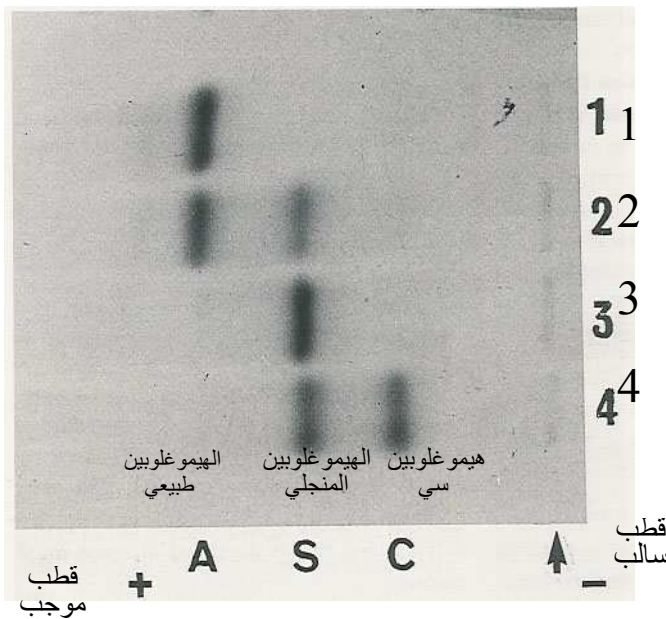
أكثر الهيموغلوبينات المعتلة التركيب شيوعاً في العالم هو هيموغلوبين (Hbs)S وهذا سوف يناقش بصورة تفصيلية لاحقاً .

الجدول 3.3

التغيرات السريرية والدموية الغير طبيعية المصاحبة لبعض الهيموغلوبينات المعتلة في التركيب

التأثيرات للهيموغلوبينات	المعتلة في التركيب
نوع الهيموغلوبين	الأعراض السريرية والتغيرات الدموية الغير طبيعية
الهيموغلوبين المنجلي HbS	نوبات ألم متكررة (في البالغين) وفقر دم إنحلالي مزمن له علاقة بتمنجل خلايا الدم الحمر والنتاج عن فقدان الأكسجين في الدم
الهيموغلوبين C HbC	فقر الدم الإنحلالي المزمن بسبب فقدان الكريات الحمر القابلة على تغيير شكلها في حالة فقدان الأكسجين وهذا يكون أقل ذوباناً من هيموغلوبين A الفاقد للأكسجين .
هيموغلوبين كولن Hb Koln وهيموغلوبين هيمر سميث (Hb Hammersmith)	فقر دم إنحلالي تلقائي أو بسبب تناول الأدوية بسبب عدم ثبات أو عدم إستقرار الهيموغلوبين وفي النهاية يؤدي إلى ترسب الهيموغلوبين داخل الكريات الحمر .
هيموغلوبين M بوستن وهيموغلوبين M سيسكتون (HbM saskatoon)	زراق المريض بسبب وجود الميثهيموغلوبين الوراثي الناجم عن استبدال الأحماض الأمينية قرب أو في داخل جيب الهيم في جزئ الغلوبين
هيموغلوبين جيزبيك (b chesapeakeH)	كثرة الكريات الحمر الوراثي بسبب زيادة ألفة الأكسجين
هيموغلوبين كنساس (Hb kunsas)	فقر الدم مع الزراق بسبب نقص ألفة الأكسجين
هيموغلوبين كونستانت سبرنغ (Hb constant spring) وهيموغلوبين ليپور (Hb lepore) وهيموغلوبين E (HbE)	متلازمة مشابهة للثلاسيمية بسبب نقص تكوين سلاسل الغلوبين الغير الطبيعية .
هيموغلوبين إنديان بولص (Hb indianapolis)	متلازمة مشابهة للثلاسيمية بسبب عدم إستقرار جزئ الهيموغلوبين الشديد .

عندما يتم استبدال حمض أميني بدل آخر في غير موضعه الطبيعي على سلسلة الغلوبين يؤدي ذلك إلى تغير الشحنة الكهربائية لجزئ هذا الهيموغلوبين ويغير ذلك شكل الرحلان الكهربائي وهذا يمكن توضيحه بطريقة الرحلان الكهربائي . إن سرعة الرحلان متميزة وخاصة لكل هيموغلوبين معتل (أنظر شكل 3.9) الهيموغلوبينات المعتلة يمكن تمييزها وتشخيصها أيضاً بصورة جيدة بواسطة جهاز الإستشراب الكروماتوغرافي السائل عالي الضغط الرفيع الإنجاز ((HPLC) (High-pressure liquid chromatography) .



الشكل 3.9

الرحلان الكهربائي لحالة دموية على أسيتات السلولوز في محيط قاعدي (PH8.5)

السهم يؤشر على موقع وضع الحلالة الدموية (موقع الإبتداء) .

(1) هيموغلوبين طبيعي للبالغين

(2) شخص مصاب بالخللة المنجلية (35 . /) من الهيموغلوبين هو الهيموغلوبين المنجلي ومعظم الباقي هيموغلوبين طبيعي .

(3) مريض مصاب بفقر الدم المنجلي (معظم الهيموغلوبين هو الهيموغلوبين المنجلي ولا يوجد هيموغلوبين طبيعي .

(4) زيجوت متغايرة الألائل مزدوجة هيموغلوبين المنجلي S وهيموغلوبين C وهذا يؤدي إلى مرض يكون في العادة أقل شدة من مرض الهيموغلوبين المنجلي ذي الزيجوت متماثلة الألائل .

الهيموغلوبين المنجلي (Haemoglobin S) الشكل 3.9

في هذا الهيموغلوبين يكون استبدال الحامض الأميني حامض الغلوتاميك (glutamic acid) ذو الشحنة الكهربائية في موقع رقم 6 على سلسلة الغلوبين بيتا الطبيعية بالحامض الأميني عديم الشحنة الكهربائية فالين (Valine). هذا التغيير ينتج بأن هيموغلوبين S الفاقد للأكسجين (deoxygenated Hbs) يكون أقل ذوباناً بمقدار 50 مرة من هيموغلوبين (A) الطبيعي فاقد الأكسجين (deoxygenated HbA). تتجمع جزئيات هيموغلوبين S فاقد الأكسجين ابتداءً مع بعضها (Polymerize) بدون تكوين ألياف وفيما بعد تتجمع لتكون ألياف وخيوط طويلة (tactoids) أنظر (الشكل 3.10) وهذا يؤدي إلى تغيير شكل الكرية الحمراء إلى الشكل المنجلي النموذجي (الشكل 3.11). يتغير شكل الكريات الحمر في خلة الدم المنجلي الزيجوت غير متماثل الألائل إلى شكل منجلي عند ضغط أكسجين جزئي منخفض جداً وأقل من تركيز الأكسجين الذي يحدث فيه تمنجل الكريات الحمر في فقر الدم المنجلي ذو الزيجوت متماثل الألائل (Homozygotes S/S) وهي لا تتمنجل عادة في الجسم الحي.

يحدث إنتشار جين الهيموغلوبين المنجلي (HbS) بصورة خاصة في مناطق واسعة من أفريقيا الإستوائية وكذلك في بعض البلدان التي تحاذي السواحل الشمالية للبحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط وجنوب الهند (أنظر الشكل 3.12). يختلف إنتشار هذا الجين في هذه المناطق من نسبة قليلة جداً إلى نسب عالية لما يقارب 40٪ من السكان في بعض المناطق. عند الأمريكيين السود تبلغ نسبة إنتشار جين هيموغلوبين S حوالي 8٪.

يتطابق توزيع جين هيموغلوبين S مع المناطق التي يتواجد ويتوطن فيها طفيلي الملاريا الخبيثة (Falciparum malaria). إن وجود وبقاء هذا الجين لذو خطر كامن في نسب عالية من هذه المناطق مما يترتب عليه حقائق بأن المرضى ذوي الزيجوت غير متماثل الألائل (HbSA) (Heterozygotes) يموتون في بداية عمر الطفولة بعد إصابتهم بالملاريا الخبيثة بنسبة أقل من الأطفال الذين لديهم الهيموغلوبين الطبيعي (HbA) فقط.

الخُلة المنجلية ذات الزيجوت غير متماثلة الألائل (Sickle cell trait)

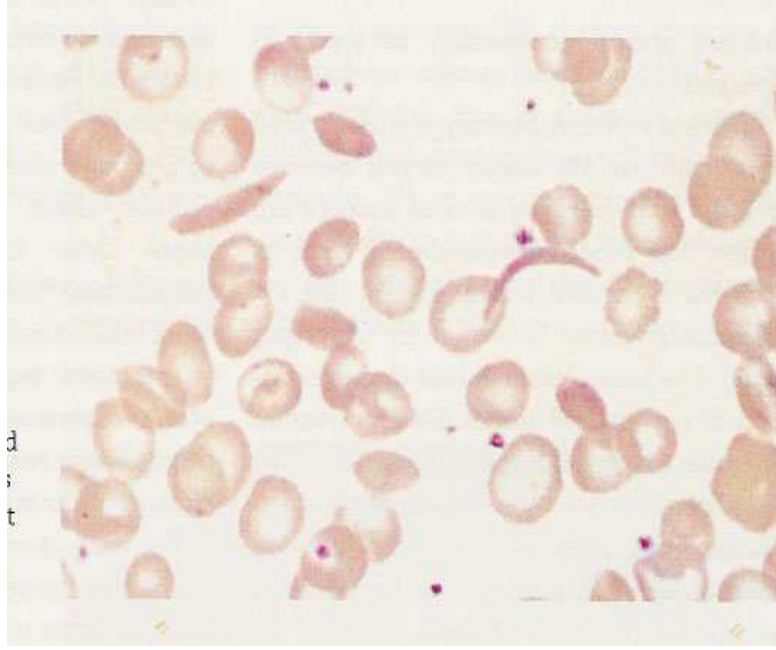
في هذه الحالة يوجد جين هيموغلوبين A الطبيعي وجين هيموغلوبين S وتسمى هذه الحالة الخلة المنجلية (Sickle cell trait). تحتوي الكريات الحمر على نسبة 20-45٪ هيموغلوبين S والمتبقي يكون هيموغلوبين A. الخلة المنجلية ذات الزيجوت غير متماثلة الألائل لا تحتوي على 50٪ هيموغلوبين S لأن سلسلة البيتا المعتلة وهي سلسلة بيتا S (β_s) لها ألفة أرتباط أقل من سلسلة بيتا الطبيعية مع سلسلة ألفا.

الأشخاص المصابين بالخلة المنجلية هم في الحقيقة طبيعي الدم ولا يشكون من الأعراض السريرية . وعلى كل حال قد تحدث البيلة الدموية التلقائية (Spontaneous haematuria) في بعض الحالات . وكذلك بعض الحالات القليلة يحدث فيها تنخر أو نخر في حليمات الكلى (Papillary necrosis) وبيلة دموية بالإضافة إلى ذلك فإن بعض المرضى يصابون بحالة عدم القدرة على تركيز البول وخاصة الأشخاص الأكبر سناً . الكريات الحمر لا تتمنجل في حالات الخلة المنجلية (Sickle cell trait) إلا عندما تنخفض نسبة التشبع بالأوكسجين إلى أقل من 40٪ . وهذا المستوى قليلاً ما يحدث في الدم الوريدي . نوبات الألم (painful crises) وإحتشاء الطحال قد تحدث في بعض الأشخاص الذين يعانون من نقص الأوكسجة الشديد .



الشكل 3.10

صورة مجهر الكتروني لخلية حمراء منجلية من مريض متمائل الألائل للهيموغلوبين المنجلي يظهر في الصورة ألياف من جزئيات الهيموغلوبين المنجلي المبلمرة المنزوعة الأوكسجين تسير موازية للمحور الطولي للخلية .



الشكل 3.11

فلم دم من مريض مصاب بفقر الدم المنجلي مماثل الألائل تظهر خليتان منجليتان همايها مدببة وبعض الكريات الحمر المتمنجلة جزئياً .

فقر الدم المنجلي (Sickle cell anaemia)

يوصف المريض الممتائل الألائل للهيموغلوبين المنجلي (HbS) بوصف بأنه مصاب بفقر الدم المنجلي . تحتوي الكريات الحمر عند هؤلاء المرضى على 80% أو أكثر من هيموغلوبين (HbS) ولا تحتوي على شيء من هيموغلوبين البالغين الطبيعي (HbA) وما تبقى هو بصورة رئيسية الهيموغلوبين الجنيني (HbF) . تتمنجل الخلايا الحمر عند هؤلاء المرضى عندما يكون توتر الأوكسجين طبيعياً في الدم الوريدي . تحدث في البداية عدة دورات من التمنجل عندما تتعرض الخلايا لفقدان الأوكسجين ، ثم تسترجع بعض الخلايا وضعها إلي ما قبل التمنجل عند الأكسجة مرة أخرى وتكرر عملية الأكسجة هذه وفقدان الأوكسجين والتمنجل والارتداد عن التمنجل في الدورة الدموية . في النهاية تتكون الخلايا المنجلية التي لا عودة لها للشكل الطبيعي . الخلايا الحمر التي تحتوي على هيموغلوبين (HbS) فاقد الأوكسجين (Deoxygenated HbS) سواءاً المتمنجلة منها أو غير المتمنجلة تكون أقل قابلية لتغيير شكلها من الكريات الحمر الطبيعية ولهذا فإنها تتحطم خارج الأوعية الدموية . تؤدي الزيادة في صلابة هذه الخلايا إلى إحشارها في الأوعية الدموية وفي النهاية تؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية الصغيرة وفي بعض الحالات تؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية المتوسطة الحجم وبهذا تسبب إحتشاء الأنسجة (Tissue infarction) .

الأعراض الناتجة عن إحتشاء الأنسجة لا توجد بصورة مستمرة عند هؤلاء المرضى ولكنها تحدث على شكل نوبات .

يوجد فقر الدم الإنحلالي المزمن عند هؤلاء المرضى وفي كل الأعمار وبتراوح تركيز الهيموغلوبين ما بين 6-9 غرام / دل . تكون الأعراض الناتجة عن فقر الدم هي أقل مما هو متوقع أن يحدث عند مثل هذا المستوى للهيموغلوبين ، ذلك لأن هيموغلوبين (HbS) له ألفة منخفضة للأكسجين ، ولهذا يكون منحني تفارق الأكسجين منزاحاً إلى اليمين . قد يؤدي إنحلال الدم لتكون حصي المرارة الصباغي (Pigment gall stones) . قد تصاب مختلف الأنسجة بالإحتشاء في الأعمار المختلفة ، ولهذا فإن الأعراض السريرية تختلف بصورة كبيرة مع تفاوت العمر .

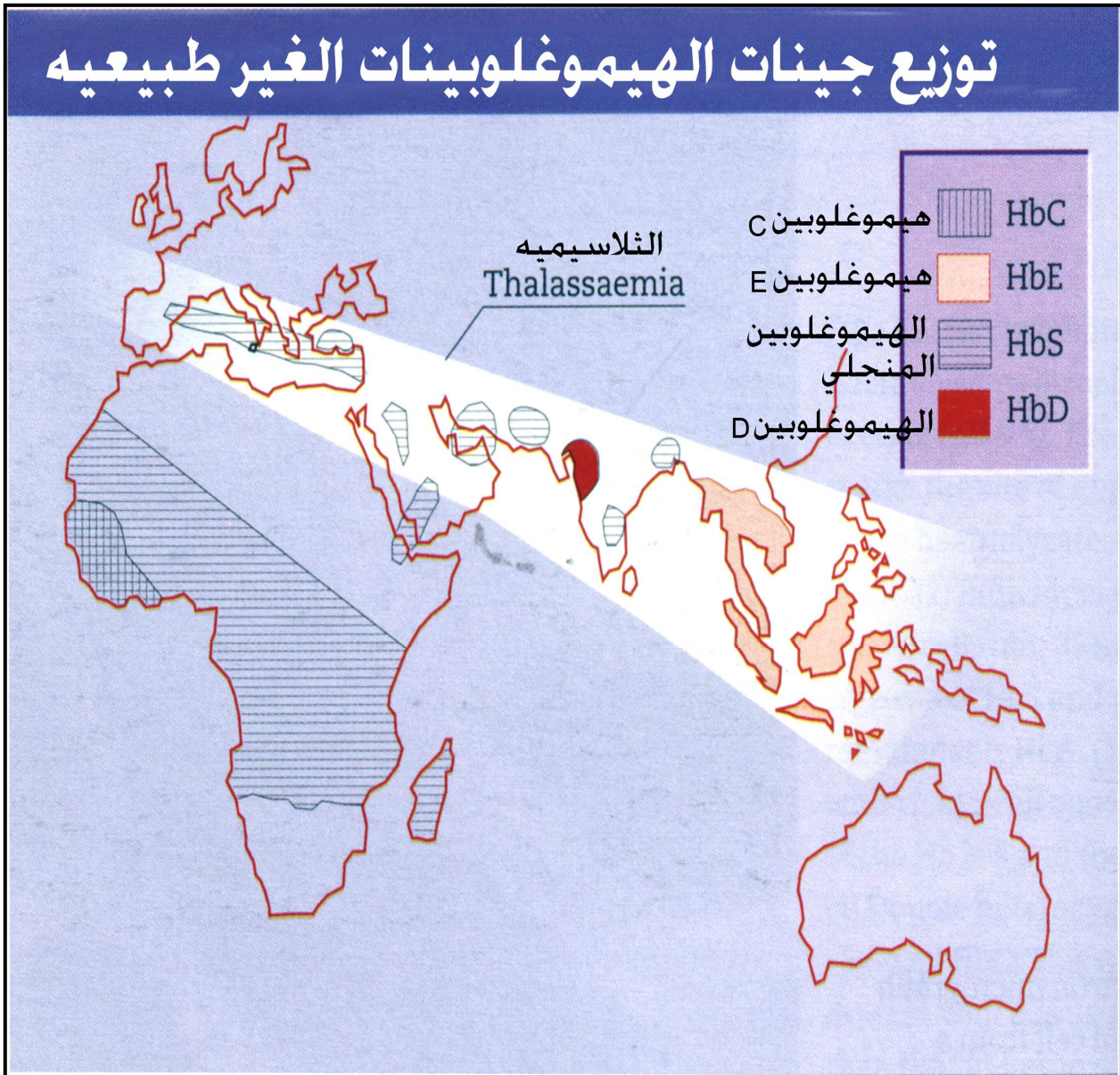
بالإضافة إلى ذلك فإن بعض المرضى يعانون بصورة بسيطة ويشكون من عدد قليل من نوبات إحتشاء الأنسجة في أي عمر . إن بساطة المرض في بعض المرضى وخفة أعراضه له علاقة بالوراثة المشتركة مع واحد أو أكثر من جينات الألفا ثلاثيية (الذي يؤدي إلى انخفاض التركيز الوسطي للهيموغلوبين في الكرية الحمراء (MCHC) أو الوراثة المشتركة للهيموغلوبين (HbS) مع جين الهيموغلوبين الجيني الوراثي المستديم (HPFH) .

من الأعراض المهمة لفقر الدم المنجلي في السنوات الأولى من عمر الطفولة هي التهاب عظام الأصابع في الكفين والقدمين (Dactylitis) أو ما يسمى متلازمة اليد والقدم (Hand and foot syndrome) .

وهذه تنتج عن انسداد في الشرايين المغذية لعظام اليدين والقدمين

أنظر الشكل 3.13 .

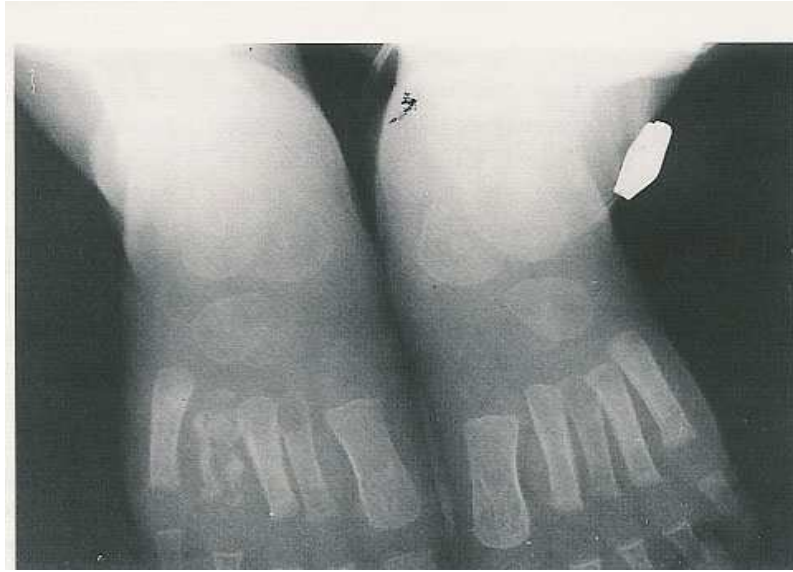
توزيع جينات الهيموغلوبينات الغير طبيعيه



توزيع جينات الهيموغلوبينات الغير طبيعيه

الشكل 3.12

توزيع جينات الهيموغلوبينات الغير طبيعيه الرئيسية (S.E.C.D) والثلاسيمييه



الشكل 3.13

أشعة للقدمين لطفل مصاب بفقر الدم المنجلي بعد أسبوعين من إصابته بمتلازمة - اليد والقدم - تُظهر تنخر العظم المشطي الرابع للقدم اليمنى

توصف هذه الظاهرة بتورم مصحوب بالألم والتورم الإحمراري الذي يكون متجانساً في اليدين والقدمين وتستمر هذه الحالة لمدة 10-14 يوماً . الأطفال صغار العمر قد يصابون أيضاً بمتلازمة الإحتجاز الطحالي وتراكد الدم وإحتجاز الكريات الحمر في الطحال (Splenic sequestration syndrome) وهذه لها خطورة كبيرة على الحياة . الذي يحدث في هذه الحالة الخطرة هو إحتجاز كميات كبيرة وبسرعة من الكريات الحمر في الطحال يؤدي إلى فقر دم شديد وتضخم مفرط في الطحال ونقص في حجم الدم وصدمة ناتجة عن نقص حجم الدم الحاد (hypovolaemic shock) بعض الحالات الأخرى من الأطفال صغار العمر يصابون أيضاً بالإحتجاز الكبدي (بالتمنجل وإحتجاز الدم كذلك في الكبد) (Hepatic sequestration) . المرضى المصابون بفقر الدم المنجلي يكونون معرضين للإصابة بالإلتهابات المفاجئة والشديدة ببعض أنواع البكتريا وخاصة في السنوات الثلاثة الأولى من العمر . وقد يكون السبب الظاهري هو القصور في وظائف الطحال (Hyposplenism) على الرغم من تضخم الطحال في هذا العمر وكذلك فقدان تسهيل بلعمة الجراثيم . متلازمة التهاب الصدر الحاد (حمى حادة مع قصور في التنفس وألم في الصدر وتغيرات غير طبيعية في أشعة الصدر) هي أكثر سبب لوفاة الأطفال المصابين بفقر الدم المنجلي فوق عمر السنة الثانية من العمر ، هذه المتلازمة (التهاب الصدر الحاد) تنتج عن إحتشاء أنسجة الرئة مصحوبة بالتهاب الرئة الحاد وإحتجاز الدم في الرئة (Acute chest syndrome) .

قد تحدث السكتة الدماغية الناجمة عن إحتشاء المخ (Cerebral infarction) خاصة عند المرضى ما بين 3-10 سنوات من العمر .

في الأطفال الأكبر سناً والبالغين تكون هناك نوبات متكررة من إنسداد الأوعية الدموية الصغيرة المنتشرة والتي تؤدي إلى نوبات من الألم التي تصيب عادة العظام والمفاصل الكبيرة للأطراف الأربعة والظهر . تكون هذه النوبات والنكسات مصحوبة بحمى بسيطة وقد تستمر من بضعة أيام إلى بضعة أسابيع . في بعض الحالات يكون الألم غالباً في أحد الأطراف أو في الصدر أو في البطن . المرضى في هذا العمر يصابون أيضاً بإحتشاءات كبيرة في العظام تؤدي إلى نخر وتحطم رؤس عظمي الفخذين والعضدين وسيقان العظام الطويلة أيضاً . يمكن في أكثر الأحوال جس الطحال عند الأطفال ولكن مع التقدم في العمر يضمر حجم الطحال نتيجة لنوبات الإحتشاء المتكررة بسبب التمنجل ولهذا فإنه لا يمكن جس الطحال عند المرضى البالغين .



الشكل 3.14

قرحة الساق المزمنة مع زيادة التصبغ في الجلد المحيط بالقرحة عند امرأة مصابة بفقر الدم المنجلي

الأعراض السريرية الأخرى تتضمن الإلتهابات ببكتريا السلمونيلة للعظام المتخررة (Salmonella osteomyelitis of nectrotic bones) وكذلك حدوث تقرحات جلدية مزمنة على الساقين والنعوظ أو الإنتصاب المستمر للقضيب (Priapism) بعض المرضى يصابون بأمراض الرئتين المزمنة أو تليف الرئتين . كذلك فإن بعض المرضى يصابون بأمراض شبكية العين المنجلي المتكاثرة المتشعب (Proliferative Sickle retinopathy) (PSR) الذي قد يتطور لديهم ويمكن أن يؤدي إلى العمى بسبب النزف داخل الغرفة الزجاجية للعين وإنفصال شبكية العين (Retinal detachment) .

مرض الشبكية المنجلي المتكاثر المتشعب (PSR) يكون أكثر شيوعاً في حالات ثنائي الزيجوت غير متماثلة الألائل (Double heterozygote) لهيموغلوبين أس سي بعبارة أخرى مرضى هيموغلوبين أس سي (HbSC) عنه في حالات فقر الدم المنجلي .

في بعض الحالات من مرضى فقر الدم المنجلي قد تحدث نوبات لانتسجية ناتجة عن العدوي بواسطة الفيروسية الصغيرة (Parvovirus B19) .

كذلك تحدث زيادة فقر الدم عند المرضى بسبب نقص الفولات الثانوي . يكون المرضى المصابون بفقر الدم المنجلي غير قادرين على تركيز البول بصورة طبيعية في المراحل الأولى من عمرهم . في بعض الحالات تحدث البيلة الدموية غير المصحوبة بالألم والتي تنتج عن إحتشاءات صغيرة في منطقة لب الكلى أو تنخر الحليمات الكلوية وقد يصاب بعض المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي البالغين بالمتلازمة الكلوية وقد يتطور هذا إلى عجز الكلى .

عجز الكلى المزمن يصاب به المرضى فوق سن الأربعين سنة وينتج عن إحتشاء قشرة الكلى وإحتشاء لب الكلى وتليف الحويصلات الكلوية وتضرر الأنبيبات الكلوية والإلتهابات . كذلك تقل نسبة الخصوبة عند الرجال . ويتصاحب الحمل عند النساء مع زيادة الأعراض المرضية وزيادة كبيرة في فقدان الأجنة في فترة ما قبل الولادة .

تكون نسبة الوفيات المبكرة عالية ويعتمد حجمها على نوعية الرعاية الصحية للمرضى والحياة المعيشية لهم . في دراسة تطلعية مستقبلية في دولة جمايكة تبين أن 13 % من الأطفال المصابين يموتون خلال السنتين الأولى من العمر . الأسباب الرئيسية التي تؤدي للوفاة هي إحتجاز الكريات الحمر الحاد في الطحال ، الإلتهاب الرئوي الحاد والإنتانات الناجمة عن المكورات الرئوية وإلتهاب السحايا . وإنتان الدم أو تسمم الدم ، وهذه تحدث بصورة مفاجئة وسريعة وخطرة ولكنها قابلة للعلاج .

التشخيص (Diagnosis)

عدد كبير من مرضى فقر الدم المنجلي يكون على الأقل لديهم عدد من الخلايا المنجلية تظهر في فلم الدم المحيطي (أنظر الشكل 3.11) . يمكن تشخيص هذا المرض بالموجودات التالية :

- 1- النتيجة الموجبة للفحوص الكاشفة عن هيموغلوبين الدم المنجلي (HbS) .
- 2- وجود شريط واحد كبير في موقع الهيموغلوبين المنجلي للرحلان الكهربائي في المحيط القاعدي والحامضي (أنظر الشكل 3.9) .
- 3- وجود خلة الهيموغلوبين المنجلي ذي الزيجوت غير متماثل الألائل عند كلا والدي المريض .

الفحوص الكاشفة للهيموغلوبين المنجلي في الكريات الحمر تعتمد على نقص ذوبان الهيموغلوبين الفاقد للأكسجين وتشمل ظهور تعكر وعتمة بعد إضافة الكريات الحمر لمحلول حال الكريات الحمر يحتوي على مادة مختزلة للأكسجين مثل مركب صوديوم ديثيونايت (Sodium dithionite) وهذا الفحص يسمى فحص قابلية ذوبان الهيموغلوبين المنجلي (ذوبانية الهيموغلوبين المنجلي)

(Sickle cell solubility test)

الزيجوت غير متماثلة الألائل للهيموغلوبين المنجلي يعطي أيضاً نتيجة موجبة لهذه الفحوص ولكنه لا يظهر خلايا منجلية في فلم الدم ويكون خضابهم مزيج من الهيموغلوبين الطبيعي والهيموغلوبين المنجلي من خلال الكشف عن ذلك بواسطة الرحلان الكهربائي .

القواعد الأساسية في علاج فقر الدم المنجلي تشمل الآتي :

1- التلقيح بواسطة لقاح المكورة الرئوية (Pneumococcal vaccine) ولقاح المكورات السحائية (Meningococcal vaccine) ولقاح المستدمية النزلية نوع ب (Haemophilus influenzae type B vaccine) وكذلك العلاج الوقائي بواسطة البنسلين (Penicillin V) لتقليل خطر الإلتهابات المداهمة الخاطفة .
يحتاج المرضى الذين ليس لديهم مناعة ضد فيروس إتهاب الكبد B بتلقيحهم ضد هذا الفيروس وذلك بسبب حاجتهم إلى نقل الدم المتكرر .
2- إعطاء حامض الفوليك يومياً لمنع نقص الفولات الثانوي .
3- إجتناوب العوامل والأسباب المؤدية لنوبات الألم مثلاً كالجفاف ونقص التأكسج وبطئ الدورة الدموية وبرودة الجلد .

4- علاج الإلتهابات الجرثومية بصورة جيدة والتي قد تكون هي المسببة للنوبات
5- علاج نوبات الألم عن طريق الفم أو عن طريق إعطاء السوائل في الوريد مع إعطاء مهدئات الألم وهذا يتضمن في بعض الحالات إعطاء مشتقات الأفيون عندما يكون ضرورياً لتهدئة الألم الشديد (الإرواء تحت الجلد المستمر لدواء الديمورفين)
6- الكشف المبكر عن التمنجل في الرئة وذلك عن طريق قياس توتر الغازات في الدم وكذلك أشعة الصدر ، وإعطاء الأكسجين عن طريق القناع في حالة نقص التأكسج عند المرضى .

7- نقل الدم للمرضى في بعض الظروف . نقل الدم مطلوب في حالات إحتجاز الدم في الأعضاء كالطحال والكبد وحالات نوبات اللا تنسج . يكون تبادل الدم نافعاً في بعض الحالات وخاصة في النوبات الرئوية الشديدة وحالات النعوظ المستمر أو انتصاب القضيب المستمر وكذلك في الحالات التي تكون فيها إصابات وضرر الجهاز العصبي . وكذلك عندما تكون النوبات متكررة ، في هذه الحالات تبادل الدم يجب أن يعقبه نقل دم منتظم لكي يُحافظ على مستوى الهيموغلوبين المنجلي تحت مستوى 40% .

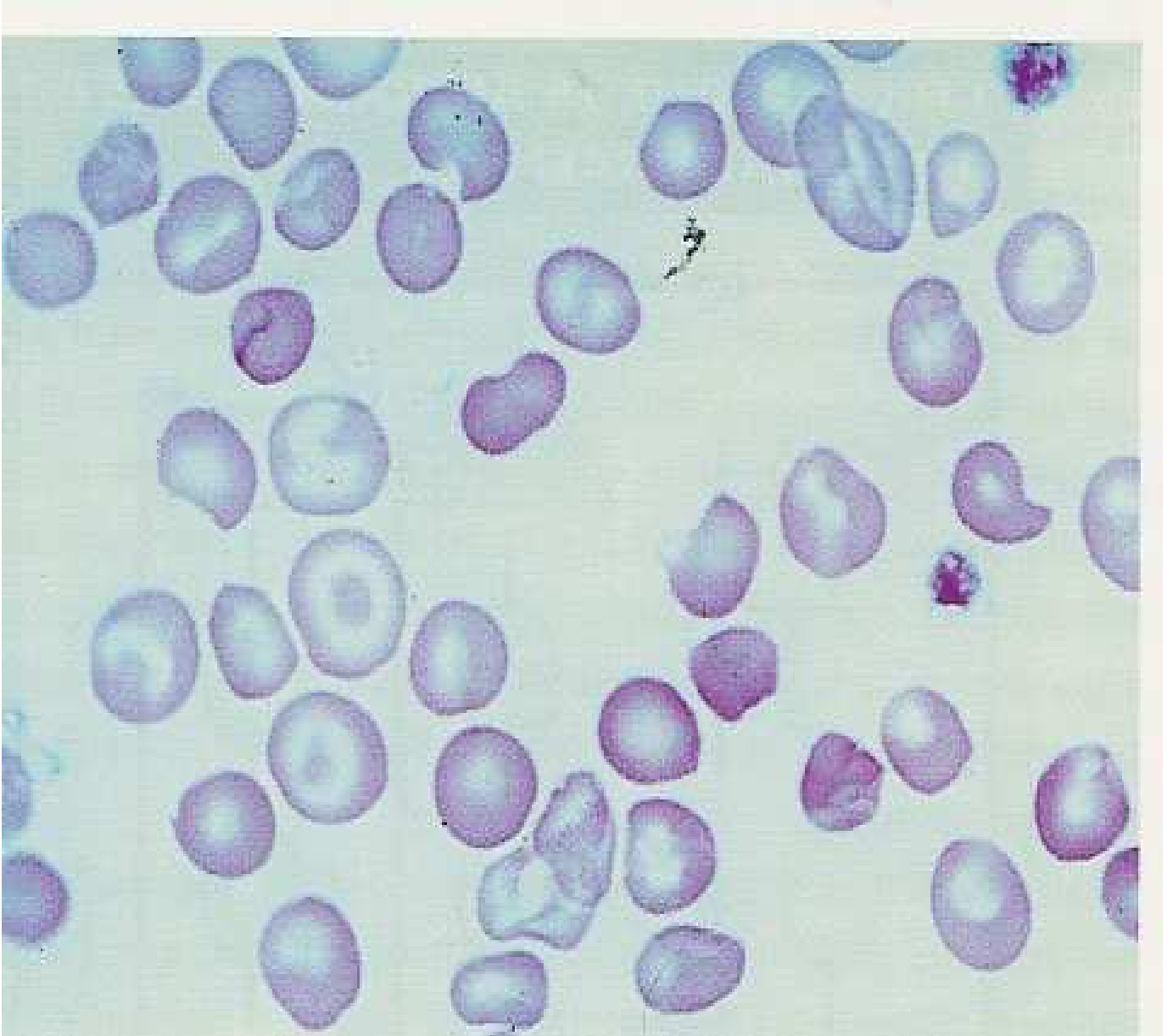
المرضى الذين بحاجة لنقل الدم بصورة مستمرة لفترة طويلة أطول من 1-2 سنة يجب أن يُعطوا مادة خالبة للحديد مثل مادة ديسفيروكسمين (Desferoxamine) وذلك لمنع التحميل المفرط للأنسجة بالحديد (فرط الحديدية) .
قد يكون نقل الدم المنتظم مطلوب أثناء فترة الحمل عند النساء اللواتي يعانين من نوبات متكررة أو أنهن قد عانين من قصور رعاية في تاريخ الحمل والولادة أو مضاعفات ومشاكل أثناء الحمل والولادة .

8- المرضى الذين يعانون من نوبات شديدة ومتكررة ثلاث نوبات أو أكثر بالسنة يمكن معالجتهم لمدة طويلة بواسطة دواء الهيدروكسي يوريه (Hydroxyurea) الذي يحرض على تزايد إنتاج الهيموغلوبين الجنيني (HbF) ويؤدي إلى نقص واضح في عدد النوبات. الزيادة في سلسلة تكوين الغلوبين غاما (γ -chain) لها منفعة لأنها تؤدي إلى تكوين جزئ هيموغلوبين يتألف من سلاسل ($\alpha_2\gamma\beta^s$) التي لا تترسب في تجمع مكثور الجزئيات (البلمرات) مع جزئيات سلاسل ($\alpha_2\beta_2^s$) في حالة فقدان الأوكسجين (deoxygenation).

عدد كبير من الأطفال المصابين بفقر الدم المنجلي تم شفاؤهم بصورة تامة بواسطة زراعة نقي العظم. الوفيات الناتجة عن زراعة نقي العظام تبدو قليلة والمشكلة الكبرى الناتجة عن زراعة نقي العظام هو فشل الإنبات لزراعة نقي العظام.

هيموغلوبين E وهيموغلوبين C (HbE and C)

هيموغلوبين E وهيموغلوبين C تتجم عن استبدال لحمض أميني واحد في سلسلة بيتا.



الشكل 3.15

كريات حمر هدفية في فلم الدم من مريض مصاب بهيموغلوبين سي (HbC) ذي الزيجوت
متمثلة الألائل

هيموغلوبين E شائع جداً في جنوب شرق آسيا ويتواجد بنسبة حوالي 50%
من الناس في بعض مناطق تايلاند . المرضى متغايري الألائل لهيموغلوبين E
يتملكون 20-30% هيموغلوبين E من هيموغلوبينهم وهم لا يشكون من أعراض

سريرية وعادة لا يشكون من فقر الدم ولكن حجم الكريات الحمر الوسطى (MCV) لديهم منخفضاً والسبب هو إستبدال قاعدة نووية واحدة في الدنا (DNA) في جين الغلوبين (B globin gene) وهذا يؤدي إلى نشوء موقع إنشطاري بديل في انتساخ الرنا المرسل الأولى (Primary mRNA) ونتيجة لذلك يحدث نقص في إنتاج الرنا المرسل الناضج لسلسلة بيتا في هيموغلوبين E يتبع ذلك نقص إنتاج سلسلة بيتا في هيموغلوبين E (β_E chain). قد يحتوي فلم الدم علي عدد قليل من الكريات الحمر الهدفية (Target cells) أما مرضى هيموغلوبين E ذو الزيخوت متماثلة الألائل (Homozygote) فإنهم يتصفون بفقر دم بسيط مع إنخفاض في الحجم الوسطي للكريات الحمر وعدد كبير من الخلايا الهدفية . هيموغلوبين C (Hbc) وجوده محدود في منطقة غرب أفريقيا والذين منشأهم منها . تتراوح نسبته في نيجيريا حوالي 7٪ من السكان وكذلك في شمال غانا تبلغ نسبته ما يقارب 22 ٪ . أما الزيخوت غير متماثلي الألائل لهيموغلوبين C (Heterozygote C) فإن 30-40٪ من هيموغلوبينهم يكون هيموغلوبين C (HbC) وهم لا يشكون من أي أعراض مرضية وليس لديهم فقر دم وعندهم في دمهم المحيطي ما يقرب 6-40٪ من الكريات الحمر كريات هدفية (Target cells) في دمهم المحيطي .

أما متماثلي الألائل (Homozygote) لهيموغلوبين C فيعانون فقر دم بسيط وانخفاض في حجم الكريات الحمر الوسطى أو تكون كرياتهم الحمر طبيعية في بعض الحالات ، ولديهم تضخم في الطحال وعدد كبير من الكريات الحمر الهدفية . (أنظر الشكل 3.15) .

الثلاسيميا (Thalassaemia)

تقسم الثلاسيميا بصورة عامة إلى مجموعتين

- الألفا ثلاسيميا (α -thalassaemia)

- البيتا ثلاسيميا (β -thalassaemia)

ويعتمد هذا على ما إذا كان النقص في تخليق سلاسل الغلوبين ألفا أو سلاسل الغلوبين بيتا كلاً على حدة .

الألفا ثلاسيميا (α -thalassaemia)

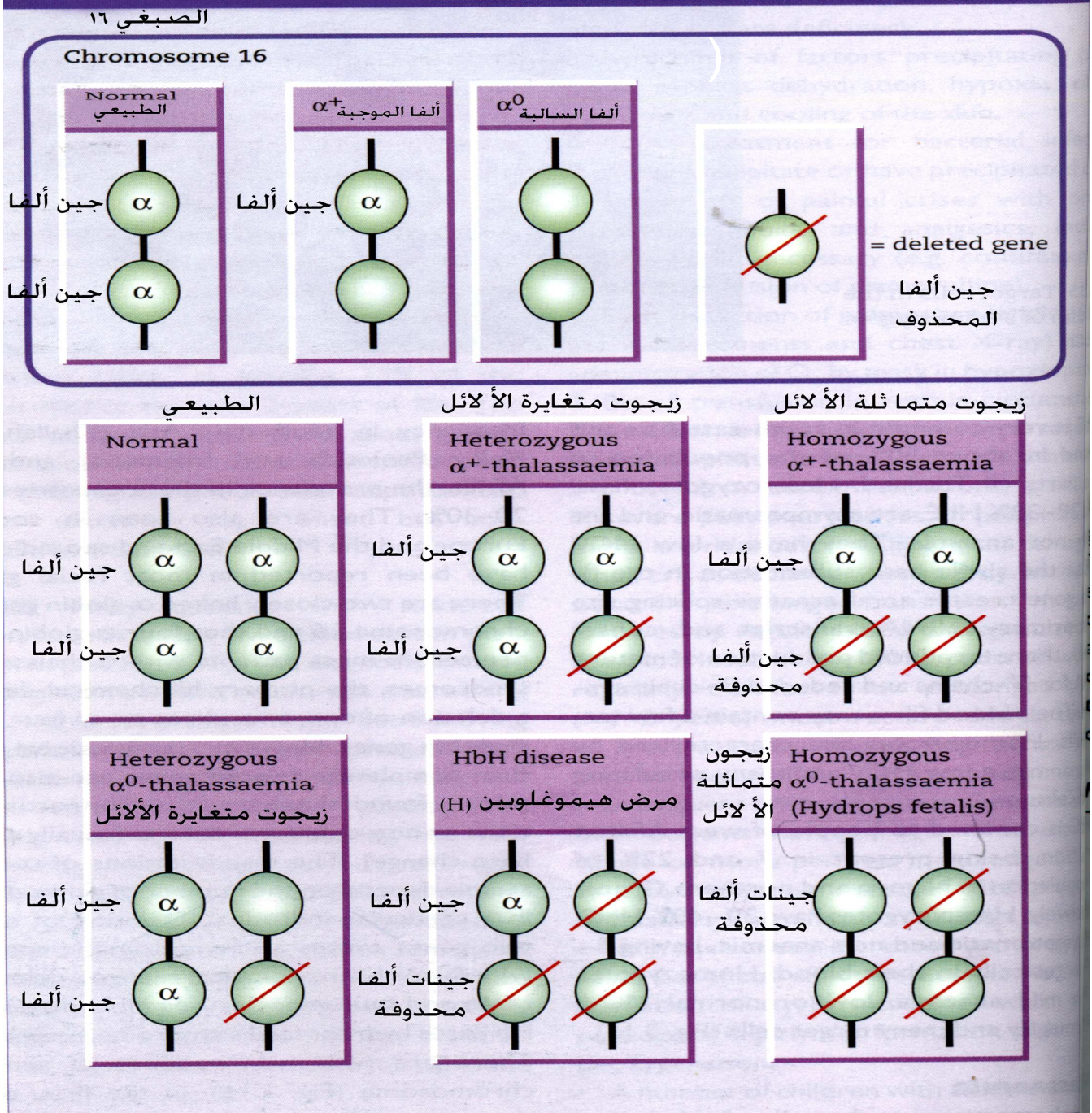
توجد الألفا ثلاسيميا بنسبة انتشار عالية في جنوب شرق آسيا (تايلاند ومنطقة جزر الملاييزا وأندونيسيا) وكذلك غرب أفريقيا ونسبة انتشارها في هذه الأقطار يتراوح بين 20-30 ٪ . كذلك تتواجد الألفا ثلاسيميا في جنوب أوروبا والشرق الأوسط كما أنها موجودة على شكل حالات متفرقة في العديد من المجموعات العرقية المختلفة .

هناك اثنان من جينات الألفا المرتبطة بصورة لصيقة مع بعضها وموقعها على الصبغي (16) ولهذا فإنه يوجد 4 جينات ألفا في كل خلية .

في معظم المرضى المصابين بمتلازمات الألفا ثلاثيية يكون الإختلال الكيميائي الحيوي هو حذف أو فقد (deletion) جين واحد أو إثنين أو ثلاثة أو جميع جينات غلوبين ألفا الأربع ولكن في بعض الحالات القليلة يكون إختلال وظيفة الجين بدلاً من حذف كامل الجين وهذه تكون بسبب حذف جزئي من الجين أو نقص الجين غير المحذوف (non-deletion defect) ويكون عادة من تغير في أحد القواعد في الجين (a single base change) . تعتمد أعراض المرض في متلازمات الألفا ثلاثيية على عدد الجينات المحذوفة عند ذلك الشخص .

حذف جين واحد أو إثنين لا يسبب أعراضاً مرضية سريرية ولكنه يؤدي إلى تغيرات دموية بسيطة . ولكن حذف ثلاث جينات يؤدي إلى مرض هيموغلوبين H (HbH disease) . وحذف أربع جينات يؤدي إلى متلازمة هيموغلوبين بارترز الإستسقائية الجنينية والتي تؤدي إلى الوفاة الحتمية (Hb Barts hydrops fetalis) . يوجد نوعين من الصبغيات الغير الطبيعية (أنظر شكل 3.16) .

التشوهات في (الصبغي ١٦) ألفا الموجبة وألفا السالبة في التلاسيمية ألفا



الشكل 3.16 مبيان يوضح كيف أن الشكلين للصبغي 16 الغير طبيعي (ألفا الموجب وألفا السالب) مرتبة لتعطي الأشكال المختلفة للتلاسيمية ألفا. الزيجوت المتماثلة الألائل للتلاسيمية ألفا النوع السالب يصابون بمتلازمة هيموغلوبين بارترز، موه الجنين، (داء إستسقاء الجنين)

النوع الأول يكون بحذف جين واحد من الإثنين على الصبغي 16 (α -thalassaemia determinant) وتسمى خلة الثلاسيميا ألفا المحددة الموجبة . أما النوع الثاني فيكون الجينان الأثنان محذوفان وتسمى خلة الثلاسيميا ألفا المحددة السالبة (α^0 thalassaemia determinant) . هذان النوعان من الألفا ثلاسيميا يوجدان في منطقة جنوب شرق آسيا ومنطقة حوض البحر الأبيض المتوسط . النوع الرئيسي من خلة الألفا ثلاسيميا المحددة المتواجد في غرب أفريقيا والشرق الأوسط والهند وجزر المحيط الهادي هو الألفا ثلاسيميا المحددة الموجبة (α^+) أما الألفا ثلاسيميا المحددة (α^0) فهي نادرة جداً في هذه المناطق . في المجتمعات التي توجد فيها الألفا ثلاسيميا المحددة (α^0) بصورة نادرة يكون مرض هيموغلوبين (H) (HbH) أيضاً نادراً كما أنه لا توجد متلازمة إستسقاء الجنين المسمى هيموغلوبين بارتز (Hb Bart's hydrops fetalis) . يتواجد في شمال تايلاند النوعان من خلة الألفا ثلاسيميا (α^+ and α^0) المحددة وتكون شائعة بصورة خاصة وينجم عن 0.4% من الولادات إسقاط وموت للأجنة بسبب مرض هيموغلوبين بارتز (Hb Bart's hydrops fetalis) وكذلك يوجد مرض هيموغلوبين H (HbH disease) بنسبة 1% في المجتمع .

خلة الألفا ثلاسيميا

(α^+ thalassaemia trait deletion of one α -globin gene)

(حذف جين غلوبين ألفا واحد من على الصبغي 16)

تكون هذه الحالة عندما توجد الألفا ثلاسيميا المحددة موجودة على أحد الصبغيين 16 فقط بحالة الزيجوت غير متماثل الألائل (α^+ heterozygote) لا يشكو المرضى من أعراض سريرية ولكنهم قد يكون لديهم فقر دم بسيط . حوالي 15% من المرضى يكون عندهم حجم الكريات الحمر الوسطي (MCV) منخفضاً وكذلك هيموغلوبين الكرية الوسطي (MCH) يكون منخفضاً .

خلة الألفا ثلاسيميا (α^0 -thalassaemia trait)

(حذف جينين ألفا من على الصبغي 16)

تُشاهد هذه في الألفا ثلاسيميا ذات الزيجوت غير متماثلة الألائل المحددة ويكون تركيز الهيموغلوبين إما طبيعي أو منخفض قليلاً ويكون عادة هناك انخفاض في حجم الكريات الوسطي (MCV) وكذلك إنخفاض في هيموغلوبين الكرية الوسطي (MCH) . هناك تغيرات دموية مشابهة موجودة في الألفا ثلاسيميا المحددة عند المرضى ذي الزيجوت المتماثلة الألائل والتي يكون فيها حذف إثنين من جينات ألفا (α^+ thalassaemia determinant homozygotes) الذين لديهم جينين للغلوبين ألفا محذوفين .

داء هيموغلوبين H (HbH disease)

تكون في هذا المرض ثلاثة من جينات الألفا محذوفة . ويتصف هذا المرض بفقر دم مزمن وينتج من تواجد الثلاسيمييه ألفا (α^+) الموجبة المحددة والثلاسيمييه ألفا (α^0) المحددة . تنتج سلاسل الألفا بكمية قليلة جداً وهناك زيادة كبيرة في سلاسل بيتا التي تتحد مع بعضها لتكون جزئ هيموغلوبين مكون من أربع سلاسل بيتا (β_4) . يعرف هذا الهيموغلوبين H . هذا الهيموغلوبين مركب غير مستقر ويترسب في الكريات الحمر وعندما تكبر في عمرها يكون أجسام صلبة تسمى أجسام هاينز (Heinz bodies) (أنظر الشكل 3.7) والتي يتم إزالتها من الكريات الحمر أثناء مرورها بالطحال . الضرر الذي يحدث لغشاء الكريات الحمر عند إزالة هذه الأجسام يؤدي إلى قصر مدى عمرها . الحالة السريرية لمرضى الهيموغلوبين H (HbH) تكون متباينة . معظم المرضى يكونون متأثرين بصورة متوسطة ويعانون من فقر دم معتدل . وهذه حالة مشابهة للثلاسيمييه بيتا المتوسطة

(β -thalassaemia intermedia) وهناك قسم من المرضى يعانون بصورة شديدة وآخرون يظهر عليهم المرض بصورة بسيطة فقط وهؤلاء يعيشون حياة طبيعية تقريباً .

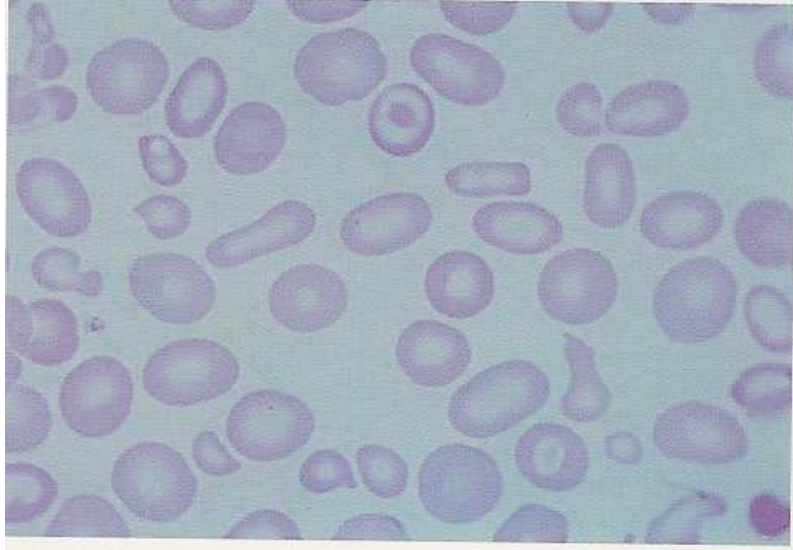
يوجد تضخم بالطحال في معظم المرضى ويكون تركيز الهيموغلوبين عادةً ما بين 7-11 غرام / دل ولكنه في بعضهم قد يكون قليلاً جداً إلى حد 3-4 غرام / دل . تكون الكريات الحمر ناقصة الصباغ (Hypochromic) وتظهر بمظاهر مختلفة في الأحجام والأشكال (أنظر الشكل 3.17) كما أن الحجم الوسطي للكريات الحمر (MCV) وهيموغلوبين الكرية الوسطي (MCH) منخفضان .

متلازمة هيموغلوبين بارتز وإستسقاء الجنين

(Hb Bart's hydrops fetalis)

(حذف أربع جينات ألفا)

هذه الحالة تحدث عند تواجد الثلاسيمييه ألفا المحددة ذات الزيغوت متماثلة الألائل (α^0 -thalassaemia determinant) ولا يوجد في هذه الحالة تكوين لسلسلة الألفا ، والسلسلة غالبية الوجود هي سلسلة غاما (γ -chain) التي تتحد مع بعضها لتكون رباعيات وتكون هيموغلوبين بارتز (γ_4 ; Hb Bart's) . كذلك فإن الهيموغلوبين الجنيني المضغي المتكون في الأسابيع الأولى عادة من حياة الجنين يستمر تكوينه مثل هيموغلوبين بورتلاند (Hb-Portland; $\gamma_2 \gamma_2$) وتتصف هذه الحالة بموت الجنين داخل الرحم يعقبه الإسقاط (إملاص ، ولادة وليد ميت) ويولد الجنين عادة ميتاً . يحدث هذا عندما يكون عمر الجنين بين 25-40 أسبوعاً من الحمل أو أن الجنين يموت مباشرة بعد الولادة .



الشكل 3.17

فلم دم من مريض مصاب بمرض هيموغلوبين H يُظهر صغر الكريات الحمر ، نقص الصباغ في الكريات الحمر ، تفاوت الكريات الحمر في الحجم وكذلك وجود الكريات الحمر البكيلة .

الثلاسيميا بيتا (β -thalassaemia)

تنتشر متلازمات الثلاسيميا بيتا في جنوب أوروبا بنسبة بين 10-30 % وفي جنوب شرق آسيا بنسبة حوالي 5% وأفريقيا حوالي 1.5 % . تُشاهد متلازمة الثلاسيميا بيتا بصورة واضحة في الشرق الأوسط والهند وباكستان وجنوب الصين . لقد أُفترض أن سبب إنتشار جين الثلاسيميا بيتا في هذه المناطق بصورة عالية وهو ناتج عن أن الثلاسيميا بيتا تمنح نوعاً من الوقاية المؤثرة ضد طفيلي الملاريا الخبيثة في حالة الثلاسيميا بيتا ذات الزيجوت متغايرة الألائل (Heterozygote) . تنتج الثلاسيميا بيتا أكثر من 125 إختلاف غير طبيعي في الجين بيتا أو المؤثرات على مناطق مجرى المحفزات على خاصرة الجين بيتا أو المنطقة المسيطرة على موقع جين بيتا .

تختلف نسبة إنتشار أي حالة غير طبيعية بصورة خاصة في الثلاسيميا بيتا من عرق إلى عرق وهي غير متشابهة في كل الأعراق . عندما تكون جينات سلاسل بيتا متأثرة تكون هذه الجينات عادة غير محذوفة كلياً ولكن غالباً ما يكون هناك تبديل قاعدة واحدة في الجين أو إضافات أو حذفات صغيرة في الجين .

المرضى الذين يكون لديهم تشوهات جينية والتي تؤدي إلى انعدام إنتاج سلاسل بيتا يوصفون على أنهم ثلاسيميا بيتا صفر (β^0 -thalassaemia) . والمرضى الذين تشوهاتهم الجينية تؤدي إلى نقص في معدل إنتاج سلاسل بيتا يوصفون بأنهم ثلاسيميا بيتا موجبة (β^+ -thalassaemia)

الثلاسيميا (β^0) هي الغالبة والأكثر إنتشاراً في الهند وباكستان أما الثلاسيميا (β^+) تكون منتشرة وتمثل الغالبية في منطقة سردينيا وقبرص . النوعان المذكوران أعلاه موجودان في اليونان والشرق الأوسط وتايلاند .

الطفرة الوراثية في منطقة الرامز الوراثي في الجين بيتا تؤدي إلى اضطراب القراءة الطبيعية لإطار الرامز الوراثي أو الإدخال الغير ناضج للرامز الوراثي الإتهائي وتسمى طفرات هوائية (Nonsense mutation) الطفرة الوراثية قد تؤثر على الرامز الوراثي الإبتدائي والمناطق المكتنفة في تجهيز الرنا (RNA) وكذلك موقع التذليل بعديد الأدينيلات أو موقع القلنسة (Polyadenylation site) .

في بعض الطفرات الوراثية للثلاسيمييه بيتا ينعدم إنتاج الرنا المرسال (mRNA) على الإطلاق وفي بعض الحالات الأخرى ينخفض إنتاجه وهناك البعض الآخر يكون إنتاج الرنا المرسال فيها ذو تركيبة غير طبيعية أو أن وظيفته غير طبيعية أو يتم إستنساخ الرنا المرسال غير الطبيعي وتم الترجمة في بعض الحالات إلى تركيبة غير طبيعية وتنتج عنها سلاسل بيتا التي لا تستطيع تكوين سلاسل رباعيات حيوية

الثلاسيمييه بيتا متغايرة الزيجوت

(Heterozygous β -thalassaemia)

تكون أغلب الحالات المصابة خالية من الأعراض المرضية . تركيز الهيموغلوبين إما أن يكون طبيعياً كما هو الحال في الثلاسيمييه بيتا الدنيا (β -thalassaemia minima) أو أن تركيز الهيموغلوبين يكون منخفضاً قليلاً كما هو الحال في الثلاسيمييه بيتا الصغرى (β -thalassaemia minor) وعدد الكريات الحمر يكون عالياً والحجم الوسطي للكريات الحمر منخفضاً . فلم الدم الملون بصبغة رومانسكي يُظهر صغر الكريات الحمر وخلايا هدمية وخلايا حمر تحتوي على مشتملات ترقطية قعدة التلوين وهي عدد من المشتملات الحبيبية صغيرة الحجم أو كبيرة الحجم لونها أزرق إلى اسود وهي مكونة من رايبوسومات متجمعة .

يكون هيموغلوبين (HbA₂) مرتفع إلى نسبة (3.5 – 7%) ونصف الحالات لديهم ارتفاع نسبة هيموغلوبين (HbF) إلى ما بين 1-5%. ويكون تركيز الحديد في مصل الدم (Serum iron) وتركيز الترانسفيرين (serum transferrin) وتركيز الفيريتين (serum ferritin) جميعها ذات مستويات طبيعية في مصل الدم ويلاحظ هذا في حالة عدم عوز نقص الحديد المرافق لمتلازمة الثلاسيميا بيتا .

الثلاسيميا بيتا ذات الزيغوت متماثلة الألائل

(Homozygous β thalassaemia)

هذا المرض يسبب واحدة من إثنين من متلازمات بيتا الأولى تتصف بفقر دم شديد عادة تظهر بين سن 2-12 شهراً من العمر وتسمى الثلاسيميا بيتا الكبرى (β -thalassaemia major) والأخرى تتصف بفقر دم متوسط الشدة يظهر بعد عمر 1-2 سنة من العمر وتسمى الثلاسيميا بيتا الوسطى

(β -thalassaemia intermedia)

إن عدم الإستطاعة على إنتاج سلاسل بيتا يؤدي إلى تواجد زيادة كبيرة من سلاسل ألفا وتسمى هذه الحالة (عدم توازن سلاسل الغلوبين) وذلك في الخلايا الأرومية الحمر المتعددة التلون المبكرة (Early and late polychromatic erythroblasts) والمتأخرة .

يترسب بعض من الزيادة في سلاسل ألفا في داخل الخلايا ويؤدي كلاً من سلاسل ألفا الحرة والمترسبة إلى اضطراب في الوظائف المختلفة للخلايا . عدد كبير من الخلايا الأرومية الحمر التي تحتوي على السلاسل المترسبة يُبتلع ويحطم في النهاية من قبل البلعميات في النقي وتسمى هذه الحالة تكون الكريات الحمر غير الفعال (Ineffective erythropoiesis) . كذلك فإنه يحدث قصر واضح في مدى عمر الكريات الحمر التي تحتوي على سلاسل ألفا الحرة والمترسبة والتي تدخل الدورة الدموية وعليه فإن فقر الدم ينتج من تعاضد عدم كفاية إنتاج الهيموغلوبين نتيجة لنقص سلاسل بيتا وحالة تكون الكريات الحمر غير الفعال وانحلال الكريات الحمر في الدورة الدموية المحيطة .

تكون الاستجابة لفقر الدم وتكون الكريات الحمر غير الفعال من قبل نقي العظام استجابة كبيرة جداً وتؤدي إلى زيادة كبيرة في فرط التنسج للخلايا المكونة للكريات الحمر مما يؤدي إلى تغيير في أشكال العظام وخاصة عظام الجمجمة والعظام الطويلة وعظام اليدين .

الثلاسيميا بيتا الكبرى (فقر دم كولي)

(β -thalassaemia major " cooley's anaemia")

هذا المرض لا يظهر عند الولادة بسبب أن إنتاج الهيموغلوبين الجنيني المتكون من سلسلتي ألفا وسلسلتي غاما ($HbF\alpha_2\gamma_2$) لا يتأثر. لكن الطفل المصاب بالمرض بعد أن يصبح عمره أشهر قليلة يشكو من فقر دم شديد بحيث يتراوح تركيز الهيموغلوبين بين 2.5 غرام / دل إلى 6.5 غرام / دل ويشكو كذلك من يرقان بسيط ، وفي هذا

العمر يفترض أن الهيموغلوبين A يُعَوَّض عن الهيموغلوبين الجنيني (HbF). كذلك فإن هؤلاء الأطفال يكونون متخلفي النمو ويشكون من تضخم في البطن بسبب تضخم الطحال وتضخم الكبد مُصاحبه بحمي متكررة .

إذا لم يُبدأ بنقل الدم للمريض بصورة منتظمة ومبكرة فإن التخلف بالنمو يكون واضحاً أكثر ويزداد التضخم بالبطن ويكون تطور العضلات ضعيفاً وتظهر تشوهات متعددة في العظام بسبب الزيادة المفرطة في النسيج المكون للكريات الحمر في نقي العظم .

التغيرات في العظام تسبب الوجه النموذجي المعروف بالوجه الثلاثي النموذجي الذي يتصف ب بروز عظم الجبهة في الوجه (الحذبة الجبهية)

(Frontal bone bossing) وكذلك الحذبة في العظم الجداري في الجمجمة (Parietal bone boosing) وكذلك توسع في عظم الوجنتين وعظم الفك العلوي والسفلي مما يؤدي إلى تشوه شديد في الأسنان وسوء إطباق الأسنان مع إنخفاض في جسر الأنف .

العظام الطويلة وعظام اليد يظهر فيها رقة قشرة السمحاق وقلة كثافتها مما يؤدي إلى كسور في العظام الطويلة . يظهر في أشعة الجمجمة تباعد المسافة بين الصفائح العظمية الثنائية وظهور تخطيطات إشعاعية في العظام التي تحت السمحاق مما يعطي منظر الشعر الواقف كفرشاة الشعر (Hair on end appearance) (أنظر الشكل 3.3) .

تؤدي الزيادة في تحطم الكريات الحمر إلى تضخم الطحال الواضح الذي يزيد بدوره من فقر الدم بسبب زيادة تجميع الكريات الحمر في الطحال والزيادة في حجم البلازما وفرط الطحالية الثانوية (Secondary hypersplenism) . مما يؤدي هذا إلى قصر إضافي في مدى عمر الكريات الحمر ، كما أن فرط الطحالية يتسبب كذلك بقلة العدلات وقلة الصفيحات .

يؤدي كذلك إزدياد امتصاص الحديد من الأمعاء بالإضافة إلى نقل الدم المتكرر (كل قنينة واحدة من الدم تحتوي على مقدار 200 ملغم من الحديد) إلى تحميل مفرط بالحديد وزيادة ترسب الحديد في الأنسجة مما يؤدي إلى الوفاة بين عمر 10-20 سنة في حالة عدم إستعمال الأدوية الخالية للحديد بصورة منتظمة ودائمة .

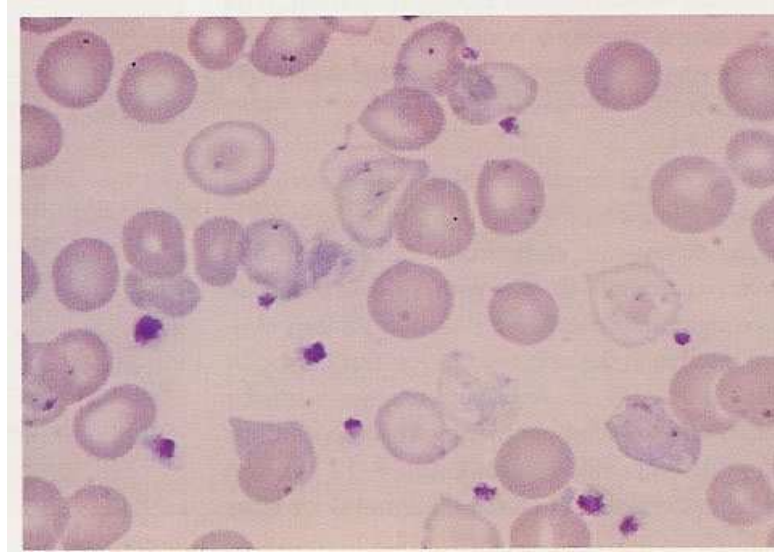
إن فرط الحديد وترسبه في الأنسجة يؤدي إلى مضاعفات خطيرة كتليف الكبد وإلى داء السكري وإلى إعتلال في العضلة القلبية الذي يؤدي إلى اضطراب النظم لضربات القلب الخطر أو عجز القلب وقد يؤدي ذلك إلى الوفاة . يسبب ترسب الحديد في الأنسجة أيضاً اضطراب وظائف الغدد الصماء مما يؤدي إلى عدم النمو بصورة طبيعية وفي فترة البلوغ إلى تأخر أو عدم نمو الأعضاء التناسلية والمظاهرة الجنسية الثانوية في كلا الجنسين .

تشخيص الثلاسيميا بيتا الكبرى

يحتوي الدم المحيطي على الكريات الحمر ناقصة الصباغ صغيرة الحجم (Hypochromic microcytic) والتي تختلف بأحجامها وبأشكالها بصورة كبيرة ويوجد عدد كبير من الخلايا الهدفية (أنظر الشكل 3.18) .

يُظهر الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين وجود الهيموغلوبين الجنيني (HbF) و بصورة غالبية أو ارتفاعاً شديداً فيه .

ينخفض أو يغيب هيموغلوبين A (HbA) ويعتمد ذلك على ما إذا كان الجين الغير طبيعي من نوع (β^0) أو (β^+) كما أن تركيز الحديد في مصل الدم (serum iron) يكون مرتفعاً وتركيز الترانسفيرين (serum transferrin) عادةً ما يكون منخفضاً قليلاً ، وترتفع نسبة إشباع الترانسفيرين . ويرتفع تركيز الفيريتين (Serum ferritin) في مصل الدم ويكون ذلك متناسقاً مع مقدار التحميل المفرط بالحديد أو ترسب الحديد في الأنسجة .



الشكل 3.18

فلم دم من الدم المحيطي لمريض ، يُعطى نقل دم بانتظام ، مصاب بالثلاسيميا بيتا ذات الزيجات متماثلة الألائل يظهر فيه كريات حمر هدفية ذات هيموغلوبين قليل جداً وكريات حمر ناقصة الصباغ مع العديد من الكريات الحمر السوية الصباغ السوية الحجم التي هي من الدم الطبيعي المنقول للمريض .

علاج الثلاسيميا الكبرى (Treatment of β thalassaemia major)

العلاج يتركز على نقل الدم المنتظم كل 4-6 أسابيع لكي يبقى تركيز الهيموغلوبين عند المرضى أعلى من 11.0 غرام / دل ويُحافظ عليه بهذا المستوى بصورة دائمة ينمو الأطفال مع هذا العلاج ويبلغون بصورة طبيعية ويعيشون حياة طبيعية . إذا كان الطحال متضخم بإفراط وكان هناك دليل واضح على وجود إحتجاز الدم المنقول وزيادة في الحاجة لنقل الدم فإنه في هذه الحالة يكون إستئصال الطحال جراحياً أمراً مطلوباً ويخفف من الحاجة لنقل الدم . من الأمور المهمة في العلاج تقليل الضرر على الأنسجة بسبب فرط الحديد الثانوي وترسيبه في الأنسجة وتقليل الضرر في الأنسجة بواسطة معالجة المرضى بالأدوية الخالبة للحديد

(Iron chelating agents) مثل دواء الديسفيروكسامين (Desferroxamine) (DFO) .

هذا الدواء يُعطى عن طريق الحقن تحت الجلد خلال الليل بإستعمال جهاز ضخ محمول خاص وقد تبين أن طريقة العلاج هذه تُحدد وتقلل ترسب الحديد في الأنسجة وتطيل أمد الحياة لهؤلاء المرضى ، لكنَّ هذه الطريقة تكون مكلفة مادياً وعدم المواظبة والإمتثال على العلاج بصورة مستمرة ومنتظمة تكون شائعة بين هؤلاء المرضى . كما أن الأضرار الجانبية الخطرة التي يسببها هذا الدواء تعتبر قليلة بين المرضى وتشمل العدوى بواسطة جرثومة اليرسنية الملهبة للأمعاء والقولون (yersinia enterocolitica infection) وكذلك عتمة عدسة العين (Lens opacity) وإعتلال شبكية العين (Retinopathy) والصمم للנגمات العالية (High-tone deafness) .

يتوفر الآن دواء يؤخذ عن طريق الفم وهو دواء خالب للحديد يسمى هذا الدواء ديفيري برون (Iron chelator deferiprone) ويرمز له بـ (L1) . إن أثر هذا الدواء في علاج فرط الحديد لا يزال مختلف عليه وهو أقل تأثير على إزالة الحديد من الأنسجة وأكثر سمية من الديسفيروكسامين (DFO) ولكن الإمتثال على تناوله وقبوله من قبل المرضى أفضل من الـ (DFO) . استعمال الـ (L1) مع الـ (DFO) في وقت واحد يؤدي إلى تضاعف إفراغ الحديد بالإضافة إلى تقليل الأثر الجانبي والسمية المتعلقة بالـ (L1) ، ويتم في الوقت الحاضر تقييم هذا الدواء .

يعالج حديثاً قسم من المرضى وبصورة ناجحة بواسطة زراعة نقي العظم من بين الأشقاء المتطابقين نسيجياً لمستضدات الكريات البيض البشرية أو من الوالدين (HLA-matched sibilling or parent) .

تُحمل عملية زراعة نقي العظم خطورة قد تؤدي للوفاة بنسبة 5-10 % من المرضى، ولكن الذين يعيشون تكون نسبة نجاح زراعة نقي العظم فيهم عالية بما يقارب

80 ./.

التوعية الجينية وتشخيص الثلاسيميا بيتا الكبرى ما قبل الولادة

عندما تُكتشف امرأة حامل بأن تخليق وتركيب الهيموغلوبين عندها غير طبيعي فعليه يجب أن يُجري لزوجها فحوص مخبرية مختلفة . أما إذا كان هناك خطر في حدوث مرض سريرياً كبيراً في المواليد فإنه يجب عمل فحوص تشخيصية على الجنين أثناء الحمل . التشخيص قبل الولادة وأثناء الحمل يمكن إجراؤه مبكراً في الحمل بواسطة التحليل الجيني وفحص الدنا (DNA) من أخذ عينة أو خزعة من الزغب الكوريني في الأسابيع الأولى من الحمل (9-12 أسبوعاً من بداية الحمل) أو عن طريق أخذ عينة من السائل السلوي المحيط بالجنين وفحص الدنا (DNA) الموجود في خلايا السائل السلوي وهذا يكون في الأسبوع (13 – 16 من بداية الحمل) أو بعد ذلك يمكن فحص الدنا (DNA) بواسطة أخذ عينة من دم الجنين من الحبل السري عندما يكون عمر الجنين بين 18-20 أسبوع من بداية الحمل . لقد استعملت عدة طرق في السنين الماضية ولكن هناك طريقتان تستعملان بصورة شائعة في الوقت الحاضر وتعتمد على تكبير الدنا مليون مرة أو أكثر من مليون بأستعمال طريقة تفاعل سلسلة البوليميراز (Polymerase Chain Reaction (PCR)) .

الطريقة الأولى تعتمد على إستعمال مُبتدئ (مَشْرَع) الخاص بالأليل (Allele-specific primers) الذي يكبر فقط الأئل خاصة ويسمى نظام الطفرة الحرون التكبير (The amplification refractory mutation system) (ARMS) . ويرمز له بالـ (ARMS) .

الطريقة الثانية تستعمل مُبتدئ جامع الذي يُكبر جميع الألائل وأليل خاص يمكن الكشف عنه بإستعمال مسابير قليل النيكلوتيد الخاص بالأليل (Allele specific oligonucleotide probes) .

إن الطريقة كانت تعتمد في الماضي على أخذ الخلايا الشبكية (Reticulocytes) من دم الجنين وقياس كمية إنتاج سلسلة بيتا (β -chain) وكان تشخيص الثلاسيميا الكبرى ذات الزيغوت المتماثلة الألائل (β - thalassaemia Homozygous) يعتمد على غياب إنتاج سلسلة بيتا أو أن إنتاج سلاسل بيتا منخفض جداً .

الثلاسيميا بيتا الوسطى (β - thalassaemia intermedia)

- معظم المرضى المصابين بهذا المرض يتمتعون نسبياً بحالة جيدة ويحتاجون لنقل الدم أثناء إصابتهم بالاحماج والالتهابات فقط .
- الأعراض السريرية تشمل تشوة العظام وتضخم الطحال الذي قد يكون مفرطاً مما يستوجب إستصاله جراحياً .
- تكوّن كتل متعددة من أنسجة تكوين الدم خارج نقي العظم والتي تؤدي إلى أعراض ناجمة عن الضغط على بعض أعضاء الجسم
- الأعراض السريرية الأخرى تقرح الجلد على الساق فوق منطقة العقبين (Leg ulcer) بصورة متكررة وكذلك داء الهيموسيديريبي عند البالغين من العمر بسبب زيادة امتصاص الحديد (Haemosiderosis) .

- إن الأعراض السريرية في الثلاسيميا بيتا الوسطى هي أقل شدة من الثلاسيميا بيتا الكبرى لأن درجة عدم التوازن في إنتاج سلاسل الغلوبين هي أقل من حالة الثلاسيميا بيتا الكبرى . كما أنّ قلة عدم التوازن في إنتاج سلاسل الغلوبين يكون ناتجاً عن وجود زيجوت متماثلة الألائل للجينات في الثلاسيميا بيتا البسيطة (mild β^+ thalassaemia gene) وكذلك وجود زيجوت متماثلة الألائل لهيموغلوبين ليور (Homozygosity For Hb lepre) أو الثلاسيميا بيتا دلتا أو تغاير الزيجوت للثلاسيميا بيتا و الثلاسيميا بيتا دلتا

(β - thalassaemia and $\delta\beta$ - thalassaemia)

- أو تغاير الزيجوت للثلاسيميا بيتا وهيموغلوبين E (β - thalassaemia and HbE) في حالات أخرى تكون درجة عدم التوازن في إنتاج سلاسل الغلوبين في الثلاسيميا بيتا ذات الزيجوت متماثلة الألائل (Homozygous) قد تنخفض بسبب الوراثة المزدوجة مع جين ألفا ثلاثيية جين واحد أو جينين أو تتجه لزيادة إنتاج سلسلة غاما الناجمة عن طفرة وراثية تؤدي إلى إستدامة إنتاج هيموغلوبين F الجنيني الوراثي (HPFH)

- كما ذكر سابقاً فإن الأعراض السريرية للثلاسيميا الوسطى توجد أيضاً في مرض هيموغلوبين H (HbH disease : an α -thalassaemia syndrome) الذي هو متلازمة الثلاسيميا ألفا .

فقر الدم الإنحلالي المكتسب

(Acquired haemolytic anaemia)

قد تتحطم في هذه الحالات الكريات الحمر أما بواسطة عملية مناعية أو عملية غير مناعية

فقر الدم الإنحلالي المناعي (Immune haemolytic anaemia)

تتفاعل في هذه الحالات الكريات الحمر مع الأضداد (Antibodies) مع تنشيط المثممة (Complement) أو بدون تنشيط المثممة وفي النهاية يتم تحطيم الكريات الحمر . إن الكريات الحمر المغشاة بالأضداد من نوع الغلوبولين المناعي (IgG) تتفاعل مع المستقبلات المسماة FC (FC receptors) على الخلايا البلعمية (Macrophages) وبعد ذلك إما تلتهم جزئياً أو بالكامل من قبل الخلايا البلعمية .

عندما يكون الإلتهاام من قبل البلعميات جزئياً فإن الأجزاء من الخلية الحمراء التي لم تلتهم من قبل البلعميات تجري في الدورة على شكل خلية حمراء مكورة صغيرة (spherocyte) . الكريات الحمر المغشاة بالمتنمات المنشطة (C_3) تتفاعل مع مستقبلات (C_3) على سطح الخلايا البلعمية ثم تلتهم عادة بالكامل من قبل البلعميات . في أكثر الحالات التي يتم فيها تنشيط المتنمات فإن الخطوات التي تتبع ذلك تتقدم لحد التصاق المتتممة (C_3) على سطح الخلايا .

في حالات قليلة تكون عملية تنشيط المتتممة أكثر شدة وتستمر حتى تُرسب مُعقد المتتممة المؤذية للغشاء (C_5-C_9) على سطح الكريات الحمر مما يؤدي إلى إنحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية . يشمل فقر الدم الإنحلالي المناعي أيضاً التفاعلات الإنحلالية الناجمة عن نقل الدم (haemolytic transfusion reaction) وكذلك مرض إنحلال الدم عند الوليد (haemolytic disease of the new born) وفقر الدم الإنحلالي الناجم عن المناعة الذاتية

(Auto immune haemolytic anaemia) وفقر الدم الإنحلالي الناجم عن تناول بعض الأدوية (drug related haemolytic anaemia) أما في البيلة الهيموغلوبينية الليلية الإنتيابية (Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) فإن هناك نقص مكتسب في غشاء الكريات الحمر الذي يؤدي إلى إنحلال الكريات الحمر الناجمة عن أذية متواسطة المتتممة .

فقر الدم الإنحلالي الناجم عن المناعة الذاتية

(Auto- immune haemolytic anaemia)

تصنيف فقر الدم الإنحلالي الناجم عن المناعة الذاتية مدون في الجدول 3.4 إن الأضداد التي تسبب إنحلال الدم المناعي ربما تكون نوعان : الأضداد الساخنة (الأضداد الدفئية) (Warm antibodies) أو الأضداد البرديه (Cold antibodies) .

الأضداد الساخنة (الأضداد الدفئية) تعمل هذه الأضداد بأفضل ما يمكن عند درجة حرارة 37 م° ولكنها لا تؤدي إلى تراس الكريات الحمر أما الأضداد البردية فإنها تعمل أفضل ما يمكن في درجة حرارة أقل من 32 م° وفي العادة تؤدي إلى تراس الكريات الحمر . تكون الأعراض السريرية المصاحبة لهذين النوعين من الأضداد مختلفة كذلك .

فقر الدم الإنحلالي الناجم عن المناعة الذاتية بالأضداد الدفئية

(Autoimmune haemolytic anaemia with warm antibodies)

المرضى المصابون تكون أعمارهم عادة فوق سن 50 سنة . في الحالات المجهولة السبب (Idiopathic) تكون حالة إنحلال الدم هي الظاهرة الغالبة على الصورة السريرية مع عدم وجود دليل على تواجد أي مرض آخر . أما في الحالات الثانوية فإن إنحلال الدم يكون مصاحباً لمرض أولي مثل إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن (Chronic lymphocytic leukaemia) أو مرض الذئبة الحمامية المجموعية (Systemic lupus erythematosus) .

إن ما يقارب من 50-70% من الأضداد الدفئية لها خاصية مستضدات مجموعة فصيلة الدم (Rh antigen) . وبعض المتبقي من هذه الأضداد يكون لها خاصية المستضدات لمجموعات فصائل الدم الأخرى .

الأعراض السريرية ليس لها علاقة بحرارة الجو المحيط . وتكون الأعراض السريرية متباينة كثيراً من حالة إلى أخرى فقد يظهر فقر دم شديد حاد ومفاجيء عند بعض المرضى والبعض الآخر من المرضى قد يعاني من أعراض بسيطة أو قد لا يعاني من أية أعراض مع فقر دم بسيط ومزمن إذا كانت سرعة الإنحلال طفيفة وكان إنتاج النقي للكريات الحمر نشطاً فيكون قادراً على التعويض عن إنحلال الكريات الحمر (Compensated haemolytic anaemia) .

غالباً ما يكون هناك يرقان خفيف مع ضخامة الطحال المعتدلة التي دائماً ما تكون موجودة عند جميع المرضى تقريباً .

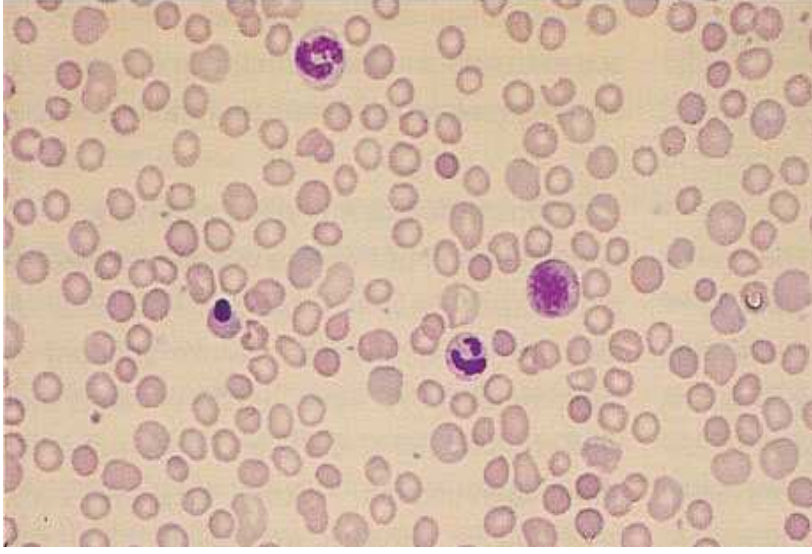
تشمل الموجودات الدموية (haematological findings) ، فقر الدم ، مع وجود الكريات الحمر المكورة الصغيرة (spherocytes) في لطاخة الدم (أنظر الشكل 3.19) وزيادة الخلايا الشبكية . ووجود الأرومات الحمر (erythroblasts) وزيادة عدد الكريات البيض العدلات (neutrophils leucocytosis) . إن المضادات (IgG) أو مركبات المتممة (Complement component) أو الاثنين معاً الملتصقة بغشاء الكريات الحمر يمكن الفحص عنها وإكتشافها باستعمال إختبار ضد الغلوبولين المباشر (Direct antiglobulin test) . إن معالجة المرضى بواسطة دواء البريد نزلون (Prednisolone) يخفف من انحلال الدم في معظم المرضى . يُعطي البرد نيزولون في البداية بجرعات كبيرة فإذا لم يكن هناك استجابة للستيرويد أو إذا لم يمكن الحفاظ على دوام إنخفاض انحلال الدم عندما تقلل جرعة الستيرويد (steroids) في هذه الحالات يكون إستئصال الطحال جراحياً أو العلاج بإستعمال الأدوية الكابتة للمناعة (Immuno suppressive) مثل أدوية (Vinca alkaloids) أو (azathioprine) هي الخيارات التي يجب إستعمالها وقد تكون هذه مفيدة في العلاج . يمكن العلاج أيضاً بواسطة جرعات عالية من المضادات المناعية التي تحقن عن طريق الوريد (Intravenous immunoglobulin) ولكنها أقل تأثيراً مما هو عليه في حالات فرورية قلة الصفيحات المناعية الذاتية المجهولة السبب (Idopathic autoimmune thrombocytopenic purpura) . أما المرضى المصابون بفقر الدم الشديد فإنه يمكن نقل الدم لهم وذلك بعد إجراء إختبارات توافق الدم وإذا لم يمكن الحصول على دم متوافق تماماً معهم فإنه في هذه الحالة يمكن نقل الدم لهم بالنوع الأقل نسبة لعدم التوافق في الفصائل (ABO and Rh)

جدول 3.4

تصنيف فاقات الدم الإنحلالية الناجمة عن المناعة الذاتية

فاقات الدم الإنحلالية الناجمة عن المناعة الذاتية

- الناجمة عن الأضداد الدفنية
 - مجهولة السبب
 - الثانوية والمصاحبة لبعض الأمراض مثل إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن واللمفومة ، وبعض الأورام الخبيثة ، وكذلك داء الذأبة الحمامية المجموعية
- الناجمة عن الأضداد البردية
 - مرض الراصة الدموية البرودية
 - المجهولة السبب
 - الثانوي والناجم عن إتهاب الرئة بالمفطورة الرئوية وكذلك الإلتهاب بكثرة الوحيدات العدوائية وكذلك اللمفومات
- البيلة الهيموغلوبينية البردية الإنتيابية
 - مجهولة السبب
 - الثانوية نتيجة للإلتهابات ببعض الفيروسات وكذلك في حالات مرضى الزهري الولادي والزهري الثالثي



الشكل 3.19

فلم دم من مريض مصاب بفقر الدم الإنحلالي المناعي الذاتي المجهول السبب (اضداد متفاعلة بالدف) (أضداد دفيية) تظهر الصورة المجهرية أرومة حمراء واحدة بالإضافة للعديد من الكريات الحمر الكروية الصغيرة .

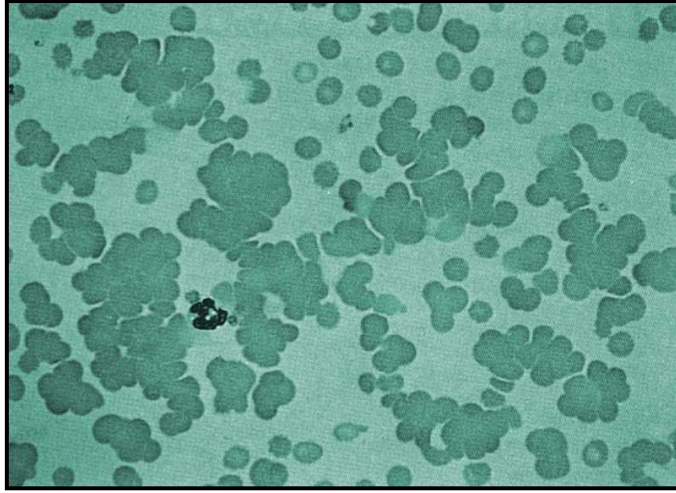
مرض الراصة الدموية البرودية

(CHAD) (cold haemagglutinin disease)

تتفاعل الأضداد البردية مع الكريات الحمر فقط عند درجة حرارة أقل من 32°م تكون الأعراض أسوء في الجو البارد لأن درجة حرارة الجلد غالباً ما تكون تحت درجة 32°م عندما تتعرض للبرد . التعرض للبرد يسبب زراق الأطراف (acrocyanosis) وهو زراق إحمراري وخدر في أصابع اليدين واصابع القدمين والأذنين والأنف . هذه الأعراض ناجمة عن تراص الكريات الحمر في الأوعية الدموية في الجلد .

الأضداد البردية الملتصقة بالكريات الحمر تُنشط جهاز المتممة مما يؤدي إلى إنحلال الكريات الحمر في داخل الأوعية الدموية ويتبعه وجود الهيموغلوبين الحر في مصل الدم (Haemoglobinaemia) . وكذلك البيلاية الهيموغلوبينية (Haemoglobinuria) .

يظهر في فلم الدم الذي يُعمل عند درجة حرارة الغرفة كتل كبيرة ومتعددة من الكريات الحمر المتراصة (أنظر الشكل 3.20)



الشكل 3.20

العديد من الكريات الحمر المتراصة تظهر في فلم الدم من مريض مصاب بمرض الراصة الدموية البرودية المجهول السبب

الأضداد البردية التي تسبب تراص الكريات الحمر في مرض الراصة الدموية البرودية المزمن المجهول السبب (Chronic idiopathic haemagglutinin disease) هي أضداد من الغلوبولين المناعي (IgM) أحادي النسيلة (Monoclonal) وعادة تكون هذه الأضداد ذات خاصية ضد مستضدات فصيلة الدم (I antigen). إن عيار أو تركيز الأضداد (titre) عند درجة حرارة 4° م قد يصل من 1 / 2000 إلى 1 / 500.000 أما العيار الطبيعي فهو من 1 / 10 إلى 1 / 40. أما تركيب المستضدات (I and i) فهي من السكريات الموجودة على سطح الكريات.

إن الكريات الحمر عند البالغين تحتوي على المستضدات (I) أكثر من (i) في حالات نادرة قد يشكو المرضى المصابون بحالة المفطورة الرئوية (mycoplasma pneumonia) أو حالة الإصابة بكثرة الوحيدات العدوائية (Infectious mononucleosis) من مرض تراص الكريات الحمر البرودية الحاد ذاتي الشفاء وذلك بسبب إنتاج مضادات الـ (IgM) متعددة النسائل (Polyclonal) ذات خاصية ضد مستضدات (I) أو (i) على التوالي.

يمكن علاج مرض تراص الكريات الحمر المزمن البرودي المجهول السبب بواسطة إبقاء المريض دافئ في فصل الشتاء وإذا كانت هناك ضرورة فيمكن إستعمال دواء الكلورومبيوسيل (Chlorambucil) أو دواء السيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)

البيلة الهيموغلوبينية البردية الإنتيابية

(Paroxysmal cold haemoglobinuria)

هذا المرض نادر الحدوث وسببه تولد أضداد الغلوبولين المناعي (IgG) والتي لها خاصية ضد المستضدات من فصيلة الدم (P) . المستضدات (P) هي مركبة من السكريات والشحوم المسماة غلايكوليد (سكري شحمي) . هذه الأضداد (anti-P) لها قابلية الارتباط بالمتمة (complement) وتسمى أضداد دوناث لاند إشتاير . يعاني المريض المصاب من نوبات حادة من البيلة الهيموغلوبينية الشديدة الناجمة عن انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية بعد تعرض المريض للبرد . يعتمد التشخيص على فحص إيجابية وجود هذه الأضداد في مصل دم المريض . يوجد فحص كاشف سريع وهو بواسطة وضع الكريات الحمر للمريض مع مصله بحاضنة في درجة حرارة 4 درجة مئوية وبعد ذلك تدفئة مزيج الكريات الحمر والمصل إلى 37 درجة مئوية . الأضداد (antibodies) وأجزاء المتمة الأولية (early complement) ترتبط بالكريات الحمر عند درجة الحرارة 4 درجة مئوية ولكن انحلال الكريات الحمر يحدث فقط بعد التدفئة وعندما تصل درجة الحرارة إلى 37 درجة مئوية وهذا الإختبار يسمى إختبار دوناث لاند إشتاير (Donath Landsteiner test) .

البيلة الهيموغلوبينية الليلية الإنتيابية

(Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH))

هذا مرض مكتسب وسببه تطور نسيله غير طبيعية من الخلايا المكون لخلايا الدم تشتق من خلية جذعية مكونة لخلايا الدم غير طبيعية والتي تُنتج في النهاية كريات حمر وكريات بيض وصفائح مصابة بنواقص في أغشيتها الخلوية . هناك تسعة أنواع على الأقل من بروتينات غشاء الكريات تكون مرتبطة بالغشاء بواسطة مركب الكلوسايل فوسفوتايدلينوستول المثبت (Glycosyl-phosphatidylinostol (GPI) anchor) تكون هذه إما محذوفة أو قليلة بسبب نقص صناعة الـ (GPI anchor) .

هناك نوعين على الأقل من بروتينات الغشاء متأثرة والمعروفة بـ (DAF) وكذلك (MIRL) ، وهما يؤثران على تحويل تنشيط المتمة مما يؤدي إلى وقاية الخلية من الانحلال الذي يمكن أن يكون بتواسط المتمة . الخلايا المصابة لهذا السبب تصبح زائدة التحسس والتأثر بصورة غير عادية لمركب المتمة النهائية (C₅-C₉) . المظاهر المهمة لهذا المرض هي انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية الدموية وتكرر تجلط الدم داخل الأوردة وقلة كريات الدم الشاملة الحمر والبيض والصفائح (pancytopenia) .

انحلال الدم عادة يكون خفيف ومزمن ولكنه قد يكون شديداً وعلى شكل نوبات مع البيلة الهيموغلوبينية والتي تحدث في أغلب الأحيان أثناء الليل . قد يحدث النقص الحاصل كما ذكرنا أعلاه (PNH defect) أحياناً في فقر الدم اللاتنسجي (Aplastic anaemia) ويتطور أثناء مسار المرض . وقد يسبق حالة اللاتنسج في نقي العظم بوقت قصير أو أنه قد يحدث بعد النقاهة من فقر الدم اللاتنسجي . عدد من هؤلاء المرضى ، مرضى الـ (PNH) ينتهي بهم الحال إلى إبيضاض الدم الحاد (Acute leukaemia) .

يعتمد التشخيص على أن الكريات الحمر تكون عندها استعداد وقابلة للإنحلال عندما تحضن مع مصل المريض المحمض الطازج ويسمى هذا إختبار المصل المحمض (إختبار هام) .

(Ham test)

فقر الدم الإنحلالي الغير مناعي

(non-immune haemolytic anaemia)

الأسباب العديدة لفقر الدم الإنحلالي المكتسب الغير المناعي تتلخص في الجدول (3.5).

تتحطم الكريات الحمر في هذه الحالات لأسباب ميكانيكية عندما تصطدم بسطح غير طبيعي (مثل حالات صمامات القلب الإصطناعية) (أنظر الشكل 3.21) أو في حالات فقر الدم الإنحلالي الناجم عن إعتلال الأوعية الدقيقة وذلك عند مرور الكريات الحمر في الأوعية الدقيقة عبر خيوط الفايبرين ونتيجة للضرر الحاصل على الكريات الحمر يؤدي ذلك إلى وجود الخلايا المجزأة (الشُدْف) في فلم الدم (red cell fragments)

الجدول 3.5

أسباب فقر الدم الإنحلالي المكتسب غير المناعي

- إنحلال الكريات الحمر المكتسب غير المناعي
- الضرر على الكريات الحمر الناتج عن الشدات الميكانيكية .
 - التشوهات في القلب والأوعية الدموية الكبيرة
 - صمام القلب الأبهر الاصطناعي (أنظر الشكل 3.21)
 - أمراض صمام القلب الأبهر الشديدة .
 - تضيق الشريان الأبهر .
 - فقر الدم الإنحلالي الناجم عن إعتلال الأوعية الدقيقة
 - متلازمة إنحلال الدم اليوريمية .
 - فرقرية قلة الصفيحات الخثرية . (TTP)
 - إنتشار الأمراض السرطانية .
 - إرتفاع ضغط الدم الخبيث .
 - تخثر الدم داخل الأوعية الدموية المنتشر .
 - البيلة الهيموغلوبينية السيرية .
 - الحروق .
 - العدوى مثل الإصابة بجرثومة المطثية الحاطمة . والإصابة بالملاريا
- أنظر الشكل 3.22 والشكل 3.23 والإصابة بجرثومة البارتونيلة .
- الأدوية والمواد الكيماوية والسموم * الأدوية والكيماويات ذات الفاعلية المؤكسدة كالزرنينخ والسموم مثل سموم بعض العناكب وسموم الأفاعي .
 - فرط الطحالية.
- *بعض الأدوية تؤدي إلى انحلال الدم عن طريق آلية التواسط المناعي

فقر الدم الانحلالي الناجم عن الأدوية

(Haemolytic anaemia due to drugs)

إن أي دواء ممكن أن يؤثر على مكونات التركيب الأساسي أو نشاط ووظائف الكريات الحمر من المحتمل أن يؤدي إلى قصر مدى عمر الكريات الحمر . لذلك فإنه ليس مستغرباً بأن عدد كبيراً من الأدوية قد تأكد أثرها ونشرت في المجالات العلمية بأنها السبب المباشر أو غير المباشر لإنحلال الكريات الحمر . عند التثبت من أي حالة فقر دم إنحلالي فإنه من الضروري الإستفسار عن قرب ، للتأكد من أن المريض قد تعرض لتعاطي الأدوية والمواد الكيميائية . بعض الأدوية تؤدي إلى إنحلال الدم بواسطة آلية غير مناعية وبعضها الآخر عن طريق آلية التوسط المناعي .

إن عمل وآلية الأدوية على الكريات الحمر غير معروف بالضبط ولكنه هناك أربعة آليات لعمل الأدوية يمكن معرفتها :

1- بعض المواد الكيميائية مثل البنزين (Benzene) والتولين (Toluene) والسيونين (Saponin) هي مذيبات للشحوم تؤثر مباشرة على غشاء الكريات الحمر وتضرر الشحوم الموجودة في تركيبها .

2- بعض الأدوية مثل البريماكوين (Primaquine) والسلفو ناميدز (Sulphonamides) والفيناستين (phenacetin) تؤكسد وتغير الهيموغلوبين ومكونات الخلية الحمراء الأخرى عند المرضى المصابون بنقص إنزيم الـ (G6PD) أو إنزيمات الكريات الحمر الأخرى . على كل حال هذه الأدوية لو أعطيت للمريض بجرعات كبيرة فإنها تؤثر حتى على الكريات الحمر الطبيعية . عندما تعطى بعض الأدوية بالجرعات العادية المألوفة والمناسبة فإن هناك نوعين من الأدوية المؤكسدة مثل دابسون (Dapson) وسلفاساليزين (sulphasalazine) تؤدي إلى إنحلال الكريات الحمر في معظم المرضى .

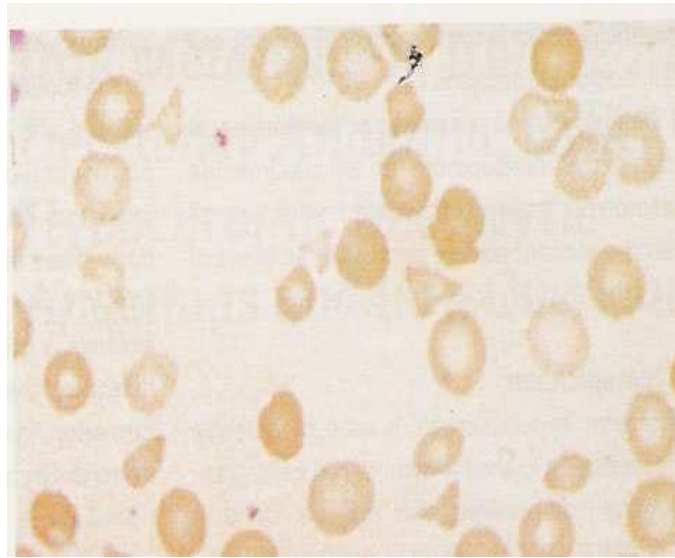
3- هناك بعض الأدوية تتحد مع مركبات على سطح الكريات الحمر وتكون نمط معقد دوائي وبشكل مستضدات (antigens) . الأضداد المتولدة ضد هذه المستضدات تتفاعل مع معقد الدواء وسطح الخلايا وفي النهاية تؤدي إلى تدمير الكريات الحمر . عندما يعطى دواء البنسلين (penicillin) بجرعات كبيرة جداً (أكثر من 6 غرام / باليوم) في بعض الحالات يؤدي إلى فقر الدم الإنحلالي . إن بعض الأدوية مثل كوينادين (quinidine) وكيونين (quinine) والسلفونومايدز (sulphonamides) تصبح مستضدات (antigens) بعد إتحادها مع بروتينات البلازما .

الأضداد التي تتكون تكون معقداً مناعياً من الأضداد والمستضدات جواله في الدورة الدموية وممزوجة على سطح الكريات الحمر، وكان يعتقد أن المعقدات المناعية من الأضداد والمستضدات الممزوجة على الكريات الحمر تقوم بتنشيط المتممة ثم في النهاية تؤدي إلى إنحلال الكريات الحمر وتسمى هذه بنمط المتفرج

البرئ (the innocent bystander) ولكن آلية تنشيط المتممة معروفة الآن بأنها أكثر تعقيداً .

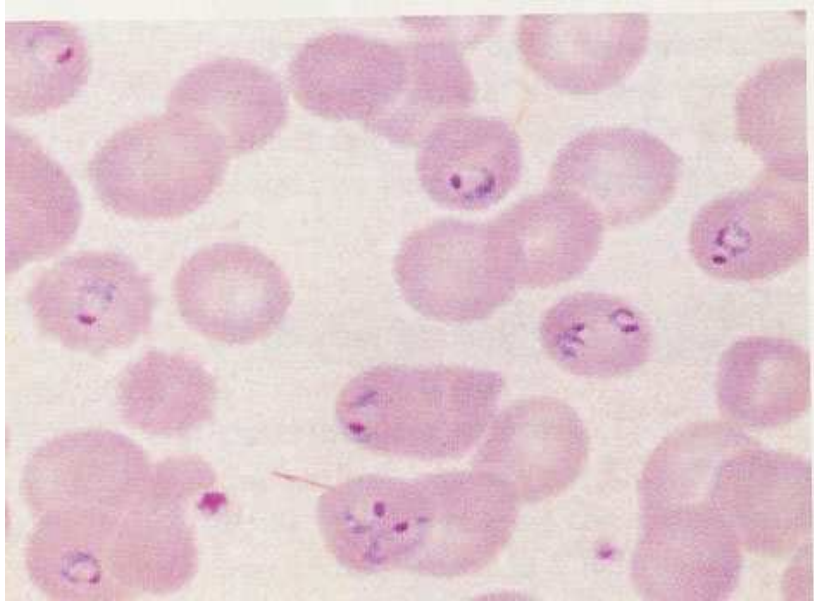
ترتبط هذه الأدوية بسطح الكريات الحمر بجاذبية ضعيفة والأضداد المتكونة والمعتمدة على وجود الدواء ليست في الواقع موجهة ضد الدواء فقط وإنما أيضاً ضد مستضدات غشاء الكريات الحمر كذلك .

4- الأدوية مثلاً على ذلك الدواء مثيل دوبا (methyldopa) وحامض الميفانيمك (mefenamic acid) أو حامض فليفونيميك (flufenamic acid) تثير تطور فقر الدم الإحلالي الناجم عن المناعة الذاتية (auto immune haemolytic anaemia) بسبب تكون أضداد ذاتية دوائية (warm autoantibodies) ربما بواسطة تأثير الدواء على الخلايا اللمفاوية التائية الكابتة (suppressor T-lymphocytes)



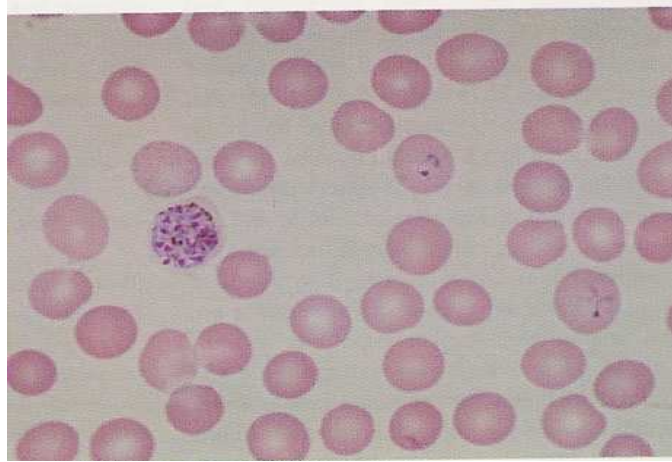
الشكل 3.21

تظهر في الصورة شُدَف كريات حمر (فصيمات كروية) قطع من كريات حمر منحللة في فلم الدم من مريض عنده صمام القلب الأهر الإصطناعي (بديل) فيه خلل وظيفي .



الشكل 3.22

فلم دم من مريض مصاب بمالاريا المتصورات المنجلية يُظهر العديد من الكريات الحمر المصابة بالطفيلي . شكل الخاتم في المتصورات المنجلية يكون أصغر حجماً ومرهف بالمقارنة بالمتصورة النشيطة ولا يسبب ضخامة حجم الكريات الحمر المطفولة في المتصورات المنجلية . قد يوجد أكثر من طفيلي في الكرية الحمراء الواحدة .



الشكل 3.23

فلم دم من مريض مصاب بمالاريا المتصورات النشيطة يظهر اثنين من الكريات الحمر مصابة بالطفيلي (مطفولة) كل واحدة تحتوي على طفيلي واحد على شكل حلقة أو طور الأترفه المبكر وأمبيي أتروفة متأخر) كرية حمراء أخرى تحتوي على طفيلي في طور المنقسمة . بعض الكريات المطفولة تظهر متضخمة قليلاً .

فرط الطحالية (Hypersplenism)

التعبير فرط الطحالية يستعمل ويعبر عن وصف حالة قصر مدى عمر الكريات الحمر والكريات البيض (العدلات) والصفائح التي يمكن أن توجد عند المرضى الذين يشكون من تضخم الطحال لأي سبب من الأسباب. إن نقص الكريات الشامل (pancytopenia) يوجد عند المرضى المصابين بتضخم الطحال وهذا ناتج جزئياً من زيادة تجميع وإحتجاز خلايا الدم في الطحال وكذلك زيادة حجم البلازما وإن درجة التأثير لهذين السببين تتناسب مع حجم الطحال. في بعض أمراض الدم التي يكون فيها فقر الدم ناتج عن أسباب وراثية أو أسباب مكتسبة ناجمة عن نقص في تركيب الكريات الحمر أو إعتلال في تكون وإنتاج الكريات الحمر فإن الزيادة في تضخم الطحال المصاحبه لهذه الحالات تؤدي إلى زيادة فقر الدم بسبب العوامل التي ذكرت أعلاه.

الفصل الرابع

**Iron Metabolism
Iron Deficiency Anaemia, Other
Hypochromic Microcytic
Anaemias and Iron Overload**

إستقلاب الحديد

فقر الدم الناجم عن عوز الحديد

أنواع فقر الدم الأخرى الناقصة الصباغ الصغيرة الكريات
والتحميل المفرط بالحديد

أهداف التعلم

- 1- معرفة مصادر الغذاء وآلية الامتصاص ومواقع الخزن وطرق نقل الحديد في البلازما وآلية ومدى فقدان الحديد عند الرجال والنساء .
- 2- معرفة أسباب نقص الحديد في كل الأعمار وفي كلا الجنسين .
- 3- معرفة مراحل نقص الحديد وتقدمها من طور نفاذ الحديد في الجسم إلى طور فقر الدم الناجم عن نقص الحديد .
- 4- معرفة طرز تجلي فقر الدم الناجم عن نقص الحديد .
- 5- معرفة التغيرات التي تحدث في مورفولوجيا الكريات الحمر وفي المناسب والمشعرات الكروية للكريات الحمر ومستويات الحديد في البلازما ، والترانسفيرين والفيريتين ومخازن الحديد في نقي العظم ، هذه التغيرات المصاحبة لفقر الدم الناجم عن نقص الحديد .
- 6- معرفة كيفية التفريق بين فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد .

- 7- معرفة المبادئ لعلاج نقص الحديد بواسطة كلا الطريقتين عن طريق الفم وعن طريق الحقن سواءاً بالعضلات أو بالأوردة .
- 8- معرفة الأسباب المؤدية إلى تكون الكريات الحمر ناقصة الصباغ والصغيرة الكريات والناجمة عن أسباب أخرى غير نقص الحديد
- 9- تفهم الأسباب ومضاعفات التحميل المفرط بالحديد .

إن فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً في جميع أنحاء العالم ويصيب ما يقارب 25% من سكان العالم . وإنتشاره في البلدان الفقيرة أعلى بصورة واضحة منه في البلدان الغنية . فقر الدم الناجم عن نقص الحديد يكون مشكلة صحية عالمية للأسباب الثلاثة المهمة التالية :

- الأول : فقر الدم أثناء الحمل (الناجم عن نقص الحديد بصورة رئيسية) يكون مصحوباً بزيادة في خطورة إنتاج مواليد ناقصي الوزن وكذلك المواليد الخدج وارتفاع نسبة الوفيات ما قبل وبعد الولادة .
- الثاني : هناك أدلة ثابتة على أن المواليد والأطفال المصابين بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد يشكون من ضعف في تطور القوى النفسية والحركية لديهم وكذلك في إنجازهم المعرفي والعقلي .
- الثالث : المرضى المصابون بنقص الحديد يشكون من نقص بمعدل إنتاجهم في العمل

إستقلاب الحديد

(Metabolism of iron)

توزيع الحديد في الجسم (Distribution of iron in the body)

المركبات الأساسية التي تحتوي على الحديد توجد في البلازما وفي كل الخلايا .

بما أن الحديد المتأين (Ionized iron) سام فلذلك يكون معظم الحديد موجود تقريباً داخل مركب الهيم (Haem) في داخل جزيء الهيموغلوبين (Hb) وكذلك جزيء ميوغلوبين العضلات (Mb) (Myoglobin) وإنزيمات السيتوكروم (Cytochrome) أو يكون متحد مباشرة مع البروتين مثل الترانسفيرين ، الفيريتين ، والهيموسيديرين (Transferrin, ferritin and haemosiderin) مجموع كمية الحديد في الجسم الصحيح البالغ يقارب 2-5 غرام . إن ثلثي كمية الحديد توجد في الهيموغلوبين في الكريات الحمر ولذلك فإن كل ملل واحد من الكريات الحمر يحتوي تقريباً على 1 ملغم حديد . الشخص البالغ عنده 2 غرام من الحديد في كتلة الكريات الحمر . وكذلك ما يقرب من 0.15 غرام حديد موجود في الميوغلوبين (Mb) في العضلات وإنزيمات التنفس في كل الخلايا . معظم ما تبقى من الحديد يكون مخزون في الخلايا البلعمية في الطحال ونقي العظام وكذلك خلايا الكبد بنوعها (الخلايا المتنية (Parenchymal) وخلايا كوبفر (Kupffer cells) . إن مخزون الحديد يتراوح ما بين 0-1 غرام أو أكثر . إن الحديد المخزون يوجد على شكلين الأول هو الفيريتين (Ferritin) والنوع الآخر هو الهيموسيديرين

(Haemosiderin) . الفيريتين مركب قابل للذوبان في الماء ويتكون من غلاف بروتيني يحتوي على لب من الحديد وهذا يحتوي على أكثر من 4500 ذرة حديد . بينما الهيمو سيديرين مركب غير قابل للذوبان ويتكون من تكذسات جزئيات الفيريتين التي فقدت جزئياً غشائها البروتيني الخارجي . يظهر الهيمو سيديرين كحبيبات ذهبية – بنية اللون في مستحضرات الأنسجة غير المصبوغة ولكنها تُظهر كحبيبات زرقاء اللون في داخل البلعميات عندما تصبغ بواسطة صبغة الفيروسيانيد الحمضي (Perl's acid ferrocyanide method) . والمسماة تفاعل البروشين الأزرق (Prussian blue reaction) . بما أن الفيريتين (Ferritin) قابل للذوبان في الماء فإنها تتسرب في الأنسجة عند تحضيرها ولذلك فلا يمكن صبغه بواسطة صبغة الحديد (تفاعل البروشين الأزرق) .

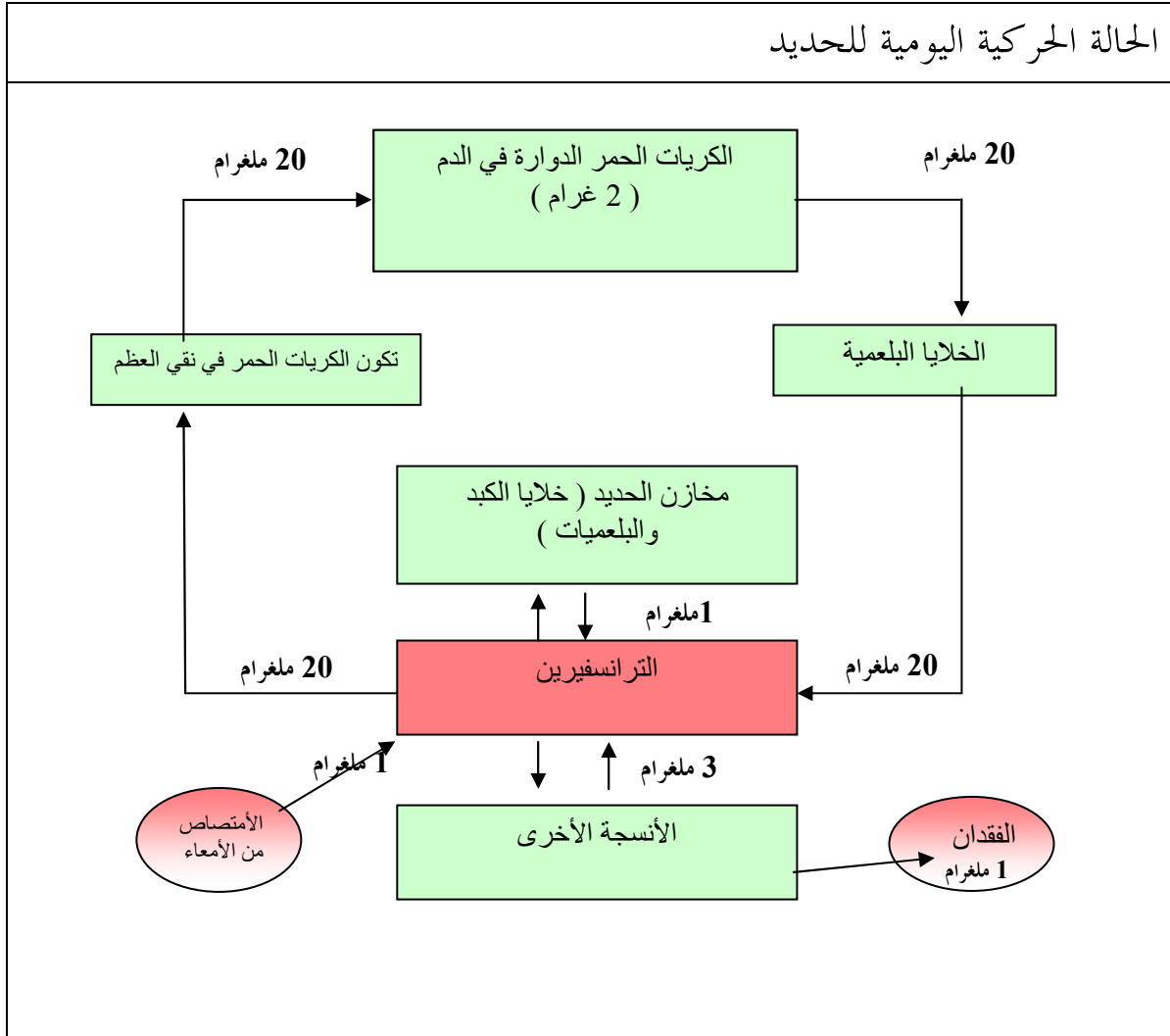
الحالة الديناميكية (الحركية) للحديد في الجسم

(Dynamic state of body iron)

يدور الحديد بصورة مستمرة من خلال البلازما مرتبط بالبروتين الناقل للحديد الترانسفيرين (Transferrin) . القسم الأكبر من هذا الحديد الدوار يشتق من الحديد الناتج عن تحطم الكريات الحمر والذي يقارب (20 ملل) من الكريات الحمر يومياً والذي يحرر ما يقارب (20 ملغم) من الحديد أنظر الشكل 4.1 . بالإضافة إلى ذلك فإن البلازما ينقل ما يقارب (5 ملغم) من الحديد المشتق من أماكن خزن الحديد ومن الحديد الذي تم امتصاصه من الجهاز الهضمي يومياً . يتم إزالة الحديد من البلازما بسرعة بواسطة الأنسجة المكونة للكريات الحمر في النقي بصورة رئيسية وقسم من الحديد يذهب إلى الخلايا الأخرى المنقسمة وإلى مخازن الحديد . نصف الوقت الذي يُستغرق لمرور الحديد في الدورة الدموية هو 50-110 دقيقة ويعتمد هذا على تركيز الحديد في البلازما .

الشكل 4.1

الحالة الحركية اليومية للحديد في الجسم



الشكل 4.1

الحالة الديناميكية (الحركية) اليومية للحديد في الجسم

إمتصاص الحديد (Iron absorption)

يوجد الحديد في كل من الخضراوات واللحوم وتحتوي الوجبات الغذائية العادية للقرت (الذي يأكل كل شيء) ما يقارب 10-20 ملغم من الحديد في اليوم . والحديد في الطعام معظمه على شكل معقد الهيم – البروتين ذي الأصل الحيواني (المشتق من الأطعمة ذات الأصل الحيواني) ومعقد الحديد البروتيني وهو الموجود في الأطعمة النباتية وكذلك يوجد الحديد على شكل غير عضوي .

الإنسان البالغ الطبيعي الذي لديه مخزون طبيعي من الحديد يمتص ما يقارب 5-10 % من الحديد الذي يتناوله في الطعام وهذا يعادل ما مقداره 0.5 – 2.0 ملغم يومياً ويُمتص الحديد بصورة رئيسية في الإثنى عشر .

يُمتص جزئ الهيم بدرجة عالية ويؤخذ من قبل الخلايا المبطننة للأمعاء وبداخلها ينفصل الحديد من مركب حلقة البورفيرين بواسطة الإنزيم المسمى هيم أكسجيناز (Haem oxygenase) . الحديد الغير مشتق من الهيم يمتص بصورة أقل لأنه يمكن إرتباطه بسهولة مع بعض المركبات اللجائن ويصبح غير قابل للإمتصاص كالفائيت (Phytate) والفوسفات (Phosphate) الموجودة في الطعام.

قابلية ذوبان الحديد الغير مشتق من الهيم وإمتصاصه يتحسن بصورة مضطربة بواسطة حامض كلور الماء (حامض الهايدروكلورك) الذي تفرزه المعدة (Gastric HCL) كذلك فإن الامتصاص يزداد بواسطة تكوين معقدات مع الببتيدات (Complex with peptides) وتشتق هذه من نتائج هضم البروتين الحيواني . إن الحديد الموجود بحالة ثلاثية الفريك (Ferric iron) يجب أن يختزل إلى الحالة الثنائية الفيروز (Ferrous Iron) وذلك لكي يكون قابل للإمتصاص . هذه العملية تُسهل بواسطة الساييتوكروم b (cytochrome b) المتواجدة في خلايا القمة في حافة الغشاء الفرشاتي للخلية المعوية للأثنى عشري (Apical brush border) بعد ذلك يُنقل الحديد بحالته الثنائية الحديدوز إلى داخل الخلايا المعوية للأثنى عشري بواسطة ناقل الحديد الثنائي (DMT 1) .

حامض الأسكوربيك (Ascorbic acid) فيتامين C يسهل امتصاص الحديد غير المشتق من الهيم (onN-haem iron) لأنه عامل مختزل وكذلك لأنه يُكون معقد جزيئي مع الحديد يمكن امتصاصه بسهولة .

إن امتصاص الحديد لا يستمر بصورة ثابتة بمقدار 5-10 % من مجموع الحديد في الغذاء ولكن يتناسب بصورة عكسية مع حجم مخازن الحديد في الجسم ويتناسب مباشرة مع معدل تكوين الكريات الحمر في النقي . عندما يكون أخذ الحديد أكثر من الكمية التي يحتاجها الجسم للنمو وتعويض ما يفقد يومياً من الجسم فإن الزيادة تخزن في الكبد والطحال ونقي العظام . كذلك عندما يزداد مخزون الحديد فإنه تقل نسبة تراكمه في أماكن الخزن في الجسم بصورة رئيسية بسبب تقليل نسبة الإمتصاص وبطء معدل سرعة الإمتصاص وتكون المحصلة توازن وتبقى كمية المخزون من الحديد ثابتة في الجسم

إما إذا نقصت كمية الحديد المخزون فإنه يتم تنشيط عملية امتصاص الحديد وتزيد نسبة الحديد الممتص من الطعام حتى ترتفع إلى أكثر من 50% من الحديد الموجود في الطعام كما يحدث ذلك في حالة نقص الحديد .

الحديد الذي يدخل من محتويات الأمعاء إلى داخل الخلايا المعوية ومنها إما يُمرَّر إلى بروتين البلازما الناقل للحديد المسمى ترانسفيرين (Transferrin) أو أن الحديد يبقى داخل الخلايا ويتحد مع الأبوفيرتين (Apo ferritin) ليكون الفيرتين (Ferritin) . قبل نقل الحديد من الخلايا البطانية المعوية إلى البلازما تجري عليه عملية أكسدة من الحالة الثنائية إلى الحالة الثلاثية (الحديدك) وهذه تتواسط بواسطة ناقل عبر غشاء الخلايا يسمى فيروپورتين (Ferroportin) يتواجد في القواعد الجانبية لغشاء الخلايا المعوية للإثنى عشري . هذه العملية تُنظم بواسطة آلية غير معروفة تستجيب في الحالة الطبيعية إلى الحاجة للحديد .

يزداد نقل الحديد عندما يقل الحديد المخزون وتسمى هذه عملية تنظيم مخازن الحديد (Iron stores regulators) وأيضاً يزداد نقل الحديد عندما يزيد معدل تكون الكريات الحمر في النقي ويسمى منظم سلسلة الكريات الحمر (Erythroid regulator) . إن الحديد الذي لا ينقل إلى البلازما يبقى في الخلايا المعوية حتى تُؤسَّف (التقشر) هذه الخلايا وتطرح في البراز ويفقد الحديد في البراز . أما في الحالات المرضية مع الزيادة المفرطة في تنسج سلسلة الكريات الحمر كما هو الحال في تكون الكريات الحمر غير الفعال (Ineffective erythropoiesis) بصورة كبيرة في النقي فإن إمتصاص الحديد يزداد على الرغم من زيادة الحديد المخزون وهذا يفترض إنه في هذه الحالة يكون منظم خزن الحديد (Iron stores regul) في حالة عدم التنسيق مع منظم سلسلة الكريات الحمر (Erythroid regulator) .

فقدان الحديد (Iron Loss)

لا توجد آلية خاصة لإفراغ الحديد من الجسم ولكنه على كل حال هناك فقدان يومي للحديد نتيجة التقشر المستمر للخلايا المعوية في الأمعاء وكذلك خلايا الجلد والتي في جميعها إنزيمات تحتوي على الحديد . عند البالغين الذكور مقدار فقدان الحديد هو 1 ملغم يومياً أما عند النساء فيكون الفقدان اليومي للحديد أكبر من هذا المقدار نتيجة للطمث الشهري والحمل وسوف تناقش لاحقاً .

تقييم حالة الحديد في الجسم (Iron status Assessment of i)

حديد البلازما وتركيز الترنسفيرين في البلازما ومقدار تشبع الترنسفيرين إن حديد البلازما يقل والترنسفيرين يزداد في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد (الجدول 4.1) . تركيز الترنسفيرين يمكن قياسه الآن بسهولة بواسطة الطريقة الكيميائية المناعية (Immunology) .

في الماضي كان قياس تركيز الترنسفيرين بصورة غير مباشرة بواسطة تقدير أكبر كمية من الحديد الذي ممكن أن يتحد بالبلازما. وتسمى السعة الإجمالية الرابطة للحديد

(TIBC) (Total Iron Binding Capacity) .

إن مقدار الترنسفيرين في البلازما يرتفع في حالة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد عندما ينخفض تركيز الهيموغلوبين إلى مادون 9 غرام / دل وكذلك في أغلب الأحيان يرتفع الترنسفيرين عندما يكون تركيز الهيموغلوبين في مدي ما بين 9-11 غرام / دل ولذلك فإن ارتفاع تركيز الترنسفيرين في البلازما يعتبر مقياس نافع للتشخيص ولكن ارتفاع الترنسفيرين عند النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل يقلل من أهمية قياس الترنسفيرين في هذه الحالات .

يقل تركيز الترنسفيرين بصورة متكررة تحت المستوى الطبيعي عند المرضى المصابين بالالتهابات والأورام والتهاب المفاصل الروماتويدي ولهذا فإنه يكون مفيد لتشخيص فقر الدم الناجم عن هذه الأمراض مقارنة بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد.

المقياس الآخر النافع في التشخيص هو مقدار تشبع الترنسفيرين (Extent of transferrin saturation) وهذا يعني مقدار الحديد المرتبط في الترنسفيرين ويعبر عنه بالنسبة المئوية للسعة الإجمالية الرابطة للحديد (Percentage of TIBC) (الجدول 4.1) .

إن نسبة 16. / أو أقل توجد في الغالب عندما يكون هناك خلل في تجهيز الحديد إلى الأنسجة كما هو الحال عند المرضى الذين يشكون من فقدان مخزون الحديد وعند المرضى المصابون بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد كما أن القيمة تكون قليلة عند المرضى المصابون بفقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة .

الجدول 4.1

قياس حالة الحديد عند الأشخاص الذين لديهم مخزون طبيعي من الحديد والأشخاص الذين لديهم نفاذ مخزون الحديد بدون فقر الدم والأشخاص المصابون بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد

نفاذ مخزون الحديد				حالة الحديد
فقر الدم الناجم عن نقص الحديد	نقص في تجهيز الحديد للأنسجة بدون فقر الدم	بدون نقص في تجهيز الحديد للأنسجة	مخزون الحديد الطبيعي	
أقل من 20	أقل من 20	عادة أقل من 20	20-300	فيرتين البلازما (مكروغرام / لتر)
أكثر من 3.4	أكثر من 3.4	في بعض الحالات أكثر من 3.4	1.7 - 3.4	الترنسفيرين (غرام / لتر)
أقل من 10	أقل من 10	طبيعي	10-30	حديد البلازما (مكرومول / لتر)
أقل من 16	أقل من 16	أكثر من 16	أكثر من 16	نسبة تشبيح الترنسفيرين
تحت مقدار المدى المرجعي	ضمن المدى المرجعي	طبيعي	طبيعي	تركيز الهيموغلوبين

مستويات الفيريتين في البلازما (Serum ferritin levels)

إن تركيز الفيريتين في البلازما يتناسب بصورة عامة مع كمية الحديد المخزون في الأنسجة وذلك عندما يكون مقدار فيرتين البلازما تحت 4000 ميكروغرام / لتر وإنه ضمن هذا المدى إذا كان مستوى الفيريتين 100 ميكروغرام / لتر فإن هذا يعادل 1 غرام من الحديد المخزون .

يكون مستوى الفيريتين منخفضاً في حالة نقص الحديد (الجدول 4.1) لكنه على كل حال ليس هناك قيمة واحدة للفيريتين التي تفرق بوضوح بين المرضى الذين لديهم مخزون حديد عن الذين ليس لديهم مخزون . هناك تراكم واضح في مستوى الفيريتين للتفريق بين هاتين المجموعتين (الشكل 4.2) .

في دراسة موضحة في (الشكل 4.2) أثبتت أن كل النساء اللاتي ، لديهن مستوى الفيريتين تحت 14 ميكروغرام / لتر ، يعانين من نقص الحديد ولكن تبين أن 25 % من النساء اللاتي يعانين من نقص الحديد لديهن مستوى الفيريتين أعلى من هذا المستوى .

ارتفاع مستوى الفيريتين قد يكون موجوداً مع وجود مخزون حديد طبيعي أو مخزون حديد منخفض في حالات الالتهابات الحادة والمزمنة وحالات السرطان وهذا ناتج عن زيادة صناعة الفيريتين بوساطة من قبل السيتوكينات الإلتهابية المشتقة من البلعميات وأكسيد النترريك . المستويات المرتفعة للفيريتين أيضاً موجودة في التهابات الكبد وإحتشاء الطحال وإحتشاء نقي العظام وهذا ناتج عن تحرر الفيريتين من هذه الخلايا الغنية بالفيريتين .

تركيز مستقبلية الترانسفيرين في البلازما

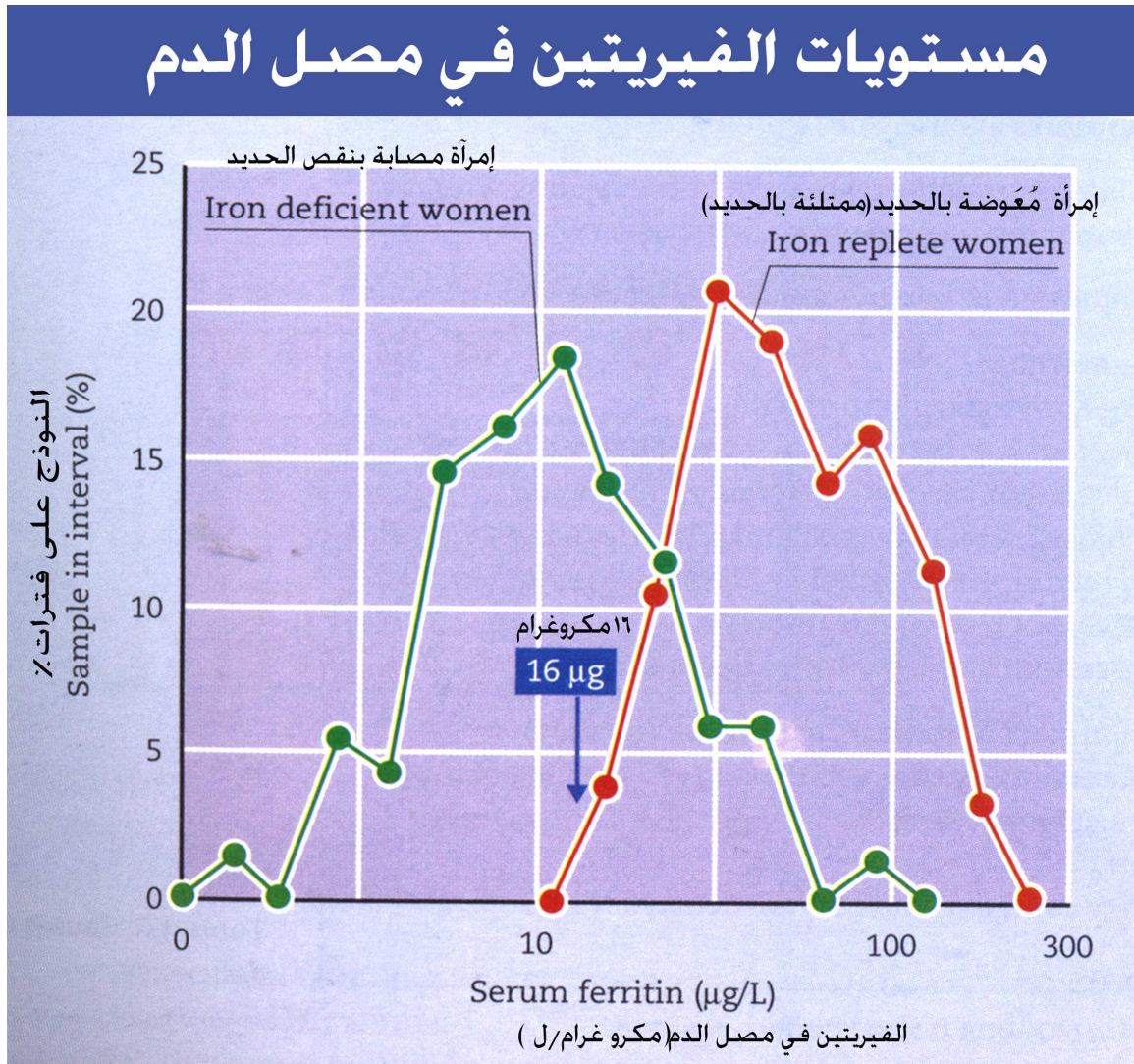
(Serum transferrin receptor concentration)

إن مستقبلية الترانسفيرين موجودة على كل الخلايا وإن الحديد يستطيع الدخول بواسطة عملية الإلتقام الخلوي (osisEndocyt) بعد إرتباط معقد الترانسفيرين المتحد بالحديد مع مستقبلية الترانسفيرين . تتحرر مستقبلية الترانسفيرين على شكل مواد ذائبة في الدورة الدموية من قبل الخلايا الأرومية الحمر (Erythroblasts) . يؤدي نقص الحديد في البلازما إلى زيادة صناعة المستقبلات على سطح الخلايا الأرومية الحمر وهذه الزيادة تعادل 2-3 أضعاف تركيز مستقبلية الترانسفيرين في البلازما . إن مستوى مستقبلات الترانسفيرين في البلازما لا يتأثر في الأمراض التي تسبب فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة .

يرتفع مستوى مستقبلية الترانسفيرين في البلازما أيضاً عند المرضى المصابون بفرط تنسج سلسلة الجملة الحمراء في النقي والتي لا علاقة لها بحالة الحديد في الجسم .

الشكل 4.2

توزيع الفيريتين في مصلى الدم عند 105 امرأة لديهن حديد قابل للإنبصاغ في نقي العظام (●) و69 امرأة مفقود لديهن الحديد القابل للإنبصاغ في نقي العظام (●) (المصدر مجلة أمراض الدم البريطانية العدد 85 ، 787 - 798) .



نفاذ الحديد من الجسم وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد

(Iron depletion and iron deficiency anaemia)

إن عملية نفاذ الحديد من المخزونات في الجسم تمر بثلاثة مراحل يمكن تمييزها كما يلي :

- 1- نفاذ مخزونات الحديد بدون نقص في تجهيز الحديد إلى الأنسجة وبدون حدوث فقر الدم .
- 2- الزيادة في نفاذ الحديد المخزون من الجسم ينتج في نقص تجهيز الحديد للأنسجة .

في هذه المرحلة تكون نسبة تشبع الترانسفيرين في البلازما أقل من 16٪. ويزيد تركيز مستقبلة الترانسفيرين في البلازما بسبب ارتفاع تنظيم مستقبلات الترانسفيرين على الخلايا الأرومية الحمر ويكون تركيز الهيموغلوبين (Hb) وحجم الكرية الوسطي (MCV) وهيموغلوبين الكرية الوسطي (MCH) غالباً كلها ضمن المدى المرجعي الطبيعي ولكن فلم الدم قد يحتوي على عدد قليل من الكريات الحمر ناقصة الصباغ .

- 3- الاستمرار في نفاذ مخزون الحديد من الجسم يؤدي في النهاية إلى زيادة في نقص تجهيز الحديد ونقص في تركيز الهيموغلوبين ثم ظهور صورة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد .

نفاذ مخزون الحديد بدون فقر الدم كما هو في المرحلة الأولى والمرحلة الثانية أكثر شيوعاً من حالة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد .

انتشار فقر الدم الناجم عن نقص الحديد

Prevalence of iron deficiency

فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو أكثر أمراض الدم شيوعاً بل أنه أكثر الأمراض غير المعدية شيوعاً في كل أنحاء العالم . على الرغم من أن هذا المرض موجود عند الفقراء بسبب النقص في غذائهم ولكنه أيضاً منتشر بين الأغنياء . فقر الدم الناجم عن نقص الحديد وكذلك حالة نفاذ الحديد المخزون بدون فقر الدم يظهران بصورة متكررة في ثلاثة مراحل من العمر وبصورة رئيسية في الأطفال (الرضع والأطفال في عمر ما قبل المدرسة من كلا الجنسين) ، وكذلك في النساء خلال فترة الإنجاب ، وكذلك في عمر الشيخوخة . حالة نفاذ الحديد المخزون في الجسم بدون فقر الدم تنتشر بصورة عالية في سن البلوغ .

الجدول 4.2

أسباب نقص الحديد

أسباب نقص الحديد
<ul style="list-style-type: none">● نقص مخزون الحديد عند الولادة بسبب الخُدَّاج .● عدم كفاية الحديد الناجم عن رضاعة الثدي لمدة طويلة أو الرضاعة الاصطناعية بدون إضافة الحديد في الحليب وكذلك في الأشخاص النباتيين وكذلك الفقر لشديد● الزيادة في الاحتياج للحديد كما هو الحال في النساء الحوامل والنساء المرضعات● النزف الدموي المزمن- عن طريق الرحم (غزارة الطمث وزيادة مدة الطمث)- وعن طريق الجهاز الهضمي (الفَتَق الحجابي فَتَق هَيْتس ، ودوالي المريء ، وقرحة المعدة والأثنى عشر ورتج ميكلز، ورتج القولون وتقرح القولون ، وسرطان المعدة وسرطان القولون والمستقيم ، والبواسير ، وتوسع الشعيرات الدموية الوراثية ، والإحتشار بالديدان الشصية وهذه شائعة جداً في المناطق الحارة .● الأسباب الأخرى- النزف الذي يحدثه المرضى لأنفسهم ، البيلة الدموية المتكررة● سوء الامتصاص (الداء الذلاقي) وإستئصال المعدة الجزئي .● إنحلال الدم المزمن داخل الأوعية الدموية المؤدي إلى البيله الهيموغلوبينية والبيلة الهيموسيديرية (نادرة) .

أسباب نقص الحديد (Causes of iron deficiency)

يتم نفاذ مخزون الحديد من الجسم إذا كانت نسبة الإمتصاص قاصرة عن تعويض الحديد المفقود من الجسم . الإمتصاص القليل للحديد قد يكون بسبب قلة الحديد في محتويات الطعام أو بسبب سوء الامتصاص من الأمعاء . على الطرف الآخر فقدان الحديد الناتج عن النزف الدموي يكون بمعدل أكبر مما يمكن التعويض عنه . أسباب نقص الحديد ملخصة في الجدول 4.2 أعلاه .

أسباب نقص الحديد التي لها علاقة بالجهاز الهضمي

(Causes of iron deficiency related to the gastrointestinal tract)

عندما يحدث فقر الدم الناجم عن نقص الحديد عند الرجال والنساء في سن اليأس (ما بعد انقطاع الطمث) وأيضاً في النساء الشابات اللاتي يشكين من أعراض الجهاز الهضمي ، في هذه الحالات يجب أن يأخذ بنظر الاعتبار أن السبب هو فقدان الدم الخفي من الجهاز الهضمي .

هؤلاء المرضى يجب أن تُجرى لهم فحوص مناظير للجهاز الهضمي وفحوص شعاعية للجهاز الهضمي . أسباب النزف الدموي الناتج عن الأمراض العديدة في أعلى الجهاز الهضمي تعادل ثلاثة أضعاف الأسباب الناجمة عن أمراض القولون .

إستئصال المعدة التي أجريت بطريقة بوليا والتي كانت شائعة قبل سنة 1960م فإنه عادة ما يعقبها نقص الحديد . كما أنه يصاب 40٪ من المرضى ، الذين أجريت لهم عملية إستئصال المعدة الجزئي ، بنقص الحديد بعد 9-14 سنة من إجراء العملية ويكون عندهم نسبة تشبع الترانسفيرين أقل من 16٪ . وبعد العقد الثالث من إجراء عملية الإستئصال فإن 70-90٪ يصابون بنقص الحديد وسبب نقص الحديد عند هؤلاء المرضى هو قلة إمتصاص الحديد وذلك بسبب مرور الطعام بسرعة غير طبيعية في الإثني عشري بالإضافة لذلك فإنه قد لوحظ وجود النزيف من بقايا الغشاء المخاطي المبطن للمعدة .

سوء الامتصاص بسبب مرض الأمعاء الجوفي الدلاقي (Coeliac disease) هو سبب مهم لنقص الحديد وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد . كذلك سبب نقص الحديد قد يرجع لعدم كفاية أخذه ونقصه في الطعام وخاصة عند الأشخاص الذين يتناولون أطعمه في غالبها نباتية لأن الحديد المشتق من غير الهيم (Nonhaem Iron) يمتص بصورة قليلة ولكن على كل حال فإن محتويات الحديد في الأطعمة التي يتناولها النباتيون تكفي . ونسبة نقص الحديد عند هؤلاء الأشخاص هي ليست بأكثر من الأشخاص الآكلين لكل شئ . إن الأطعمة الحيوانية والأطعمة النباتية التي تحتوي على كميات كبيرة من الفايثيت (Phytate) والألياف (High fibre diet) تسبب نقص الحديد في عدد أكبر من الحالات .

أسباب نقص الحديد عند الأطفال في سن الرضاعة

(Causes of iron deficiency in infancy)

يسبب عاملان مهمان نقص الحديد عند الأطفال الرضع . السبب الأول هو أن مخزون الحديد غير كافي لدى هؤلاء الرضع عند الولادة . والسبب الثاني هو أن كمية الحديد في غذاء هؤلاء الرضع غير كافية .

كمية الحديد المنتقلة من الأم تعتمد على مخزون وحالة الحديد عند الأم . كما أن الطفل المولود لأم لديها نقص الحديد يكون معرض لأن يصاب بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد ستة أضعاف أكثر من الطفل المولود لأم لديها مخزون طبيعي من الحديد . يترسب ما يقارب من نصف مخزون الحديد في مخزون الحديد للجنين في الشهر الأخير من عمر الجنين في رحم أمه . لذلك فإنّ الأطفال الخدج يستنفذون مخزونهم من الحديد قبل أن يبدأوا بتناول الأطعمة الصلبة الغنية بالحديد . إنّ الأطفال بسبب نموهم بحاجة إلى امتصاص 0.5 – 1.0 ملغم من الحديد باليوم وذلك في السنة الأولى من العمر وهذه الكمية لا يمكن الحصول عليها من حليب الأم بسبب وجود تركيز قليل من الحديد في حليب الأم . الأطفال غير الرضع من ثدي أمهاتهم يجب إعطائهم مزيج حليب مُطعم بالحديد . إنّ الفطام يجب أن يبدأ عندهم بين عمر 4-6 أشهر لكي يكون مؤكداً الحصول على الاحتياج اليومي من الحديد .

أسباب نقص الحديد عند النساء في سن الأنجاب

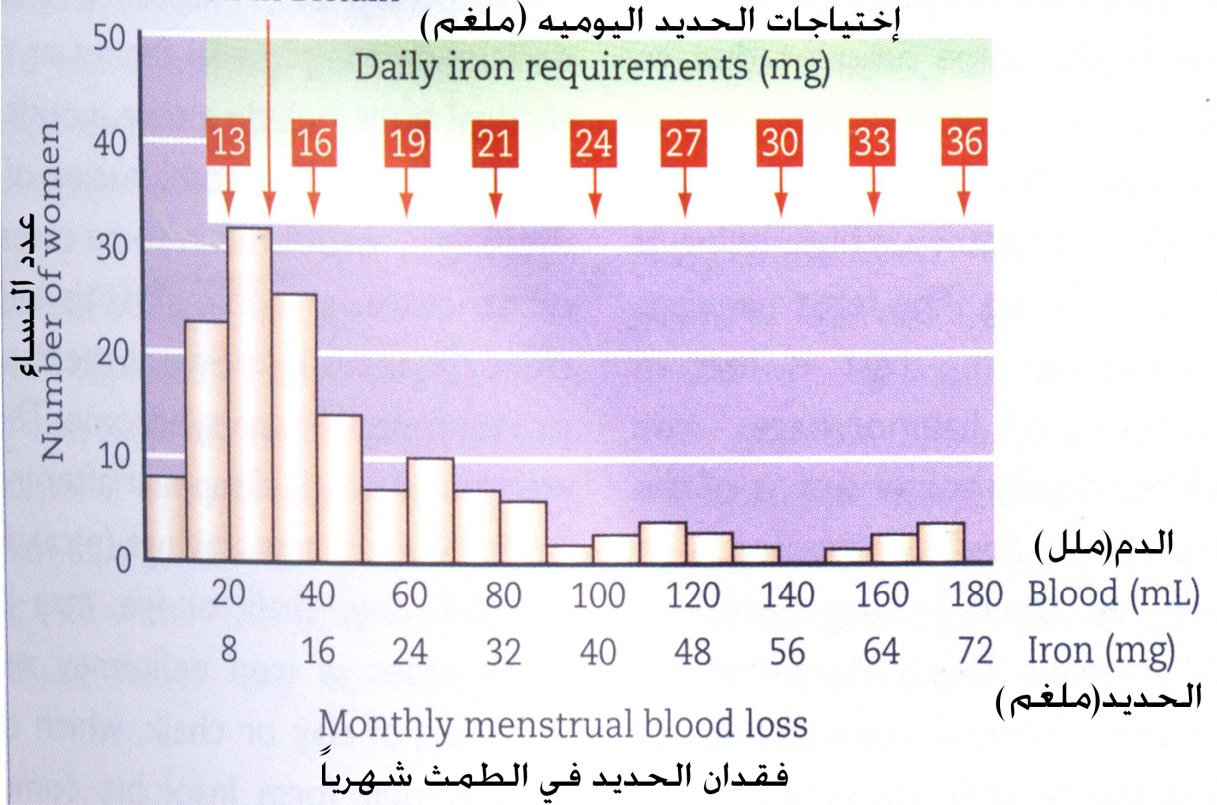
(Causes of iron deficiency in women of child bearing age)

إن نسبة انتشار نقص الحديد عند النساء عالية بسبب فقدان الحديد المتزايد أثناء الطمث وكذلك فقدان الحديد في خلال فترة الحمل والرضاعة .

فقدان الحديد في الطمث

معدل تناول الحديد اليومي في بريطانيا

Average daily intake
of iron in Britain



الشكل 4.3

فقدان الدم أثناء الطمث عند 151 امرأة طبيعية .

الإحتياجات اليومية للحديد قد حسبت على قاعدة أن 10 ٪ من الحديد في الطعام يتم إمتصاصه

(المصدر مجلة بعد التخرج الطبية) العدد 41 ، 418 - 424)

فقدان الحديد أثناء الطمث

(Iron loss through menstruation)

إنه من الملاحظ أن عدد كبير من النساء يفقدن كمية من الدم أثناء الطمث مما يؤدي إلى نقص المخزون من الحديد بصورة سريعة . إن معظم النساء اللاتي يفقدن كمية من الدم أكثر من 60 ملل في كل فترة طمث فإنهن يصبين بحالة نَقَاد الحديد أو حالة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد .

فقدان الدم في الطمث الشهري عند النساء الطبيعيات يكون بين 10-180 ملل . أنظر (الشكل 4.3) الذي يوضح الاحتياجات التقديرية للحديد على افتراض أنه يمكن امتصاص 10% من الحديد في الغذاء . وأنه يمكن ملاحظة إن النساء اللاتي يفقدن 60 ملل من الدم في الطمث بأنهن يحتجن 20 ملغم من الحديد في الطعام المتناول يومياً وهذا يعادل أكبر مقدار من الحديد يمكن أن يحتويه الطعام اليومي العادي .

أسباب نقص الحديد أثناء الحمل

(Causes of iron deficiency in pregnancy)

ينخفض تركيز الهيموغلوبين أثناء الحمل ويكون المدى الطبيعي الواطئ لتركيز الهيموغلوبين هو بين 10-12 غرام / دل . كما أن منظمة الصحة العالمية (WHO) قد أوصت أنه أقل حد طبيعي لتركيز الهيموغلوبين عند الحوامل هو 11 غرام / دل من الناحية العملية .

إن السبب الرئيسي لانخفاض تركيز الهيموغلوبين هو بسبب زيادة حجم البلازما عند الحوامل . كما أن الزيادة في حجم كتلة الكريات الحمر تكون بمقدار 200-500 ملل ولكنه يوجد زيادة أكبر في حجم البلازما وذلك ينتج عن تخفيف الدم (Haemodilution) . هذه الزيادة في حجم كتلة الكريات الحمر تتطلب زيادة إضافية من الحديد تقدر أيضاً بمقدار 200-500 ملغم حديد ولكن ذلك يُعَوِّض بسبب توقف الطمث أثناء الحمل وهذا يقلل من فقدان الحديد الذي كان يمكن فقده أثناء الحمل والذي عُوض عنه بسبب تَوَقُّف الطمث .

يكون مقدار الحديد الذي تحتاجه الأم أثناء كل فترة حمل عالياً ويُقدَّر ما بين 500-700 ملغم . يحتاج الجنين إلى ما يقارب 250 ملغم من الحديد وما تبقى فإنه يفقد في المشيمة (entaPlac) ومن خلال النزف أثناء الولادة بما يقارب 300 ملل . لذلك فإن المرأة الحامل تحتاج لامتصاص 2-3 ملغم من الحديد يومياً أكثر مما كانت عليه قبل الحمل . هذا المقدار من الحديد أكثر مما تستطيع امتصاصه من الطعام العادي في الحالة الطبيعية في اليوم إذا لم يكن مطعماً بالحديد . إذا لم يكن مخزون الحديد عند المرأة عند بداية الحمل أكثر من 200 ملغم فإنها بالتأكيد سوف تصاب بنفاد ما لديها من الحديد المخزون .

إن نفاذ الحديد وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد كلاهما قد يحدثان أثناء الحمل ونسبة انتشارهما تختلف باختلاف البلدان ويعتمد ذلك على حالة الحديد المتواجدة عند مجتمع النساء الغير حوامل في تلك البلاد .

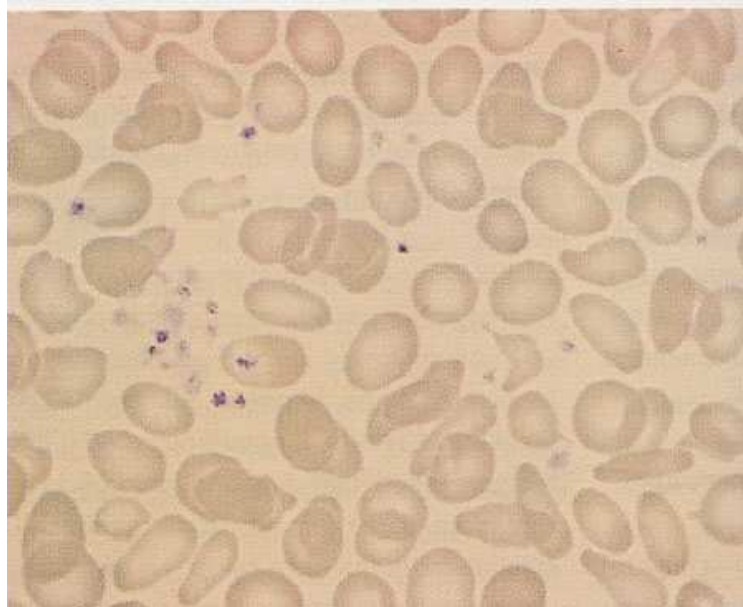
الأعراض والعلامات السريرية في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد

الأعراض (Symptoms of iron deficiency anaemia)

إن فقر الدم الناجم عن نقص الحديد يتطور بصورة بطيئة ولذلك فإنه يَسْمَحُ بظهور آليات تلائمية تعمل للتعويض عن الأضرار والآثار الناتجة عن تطور فقر الدم وبسبب ذلك فإن الأعراض الناتجة عن فقر الدم غالباً ما تظهر فقط في حالة هبوط تركيز الهيموغلوبين إلى ما دون مستوى 8 غرام / دل وهذه قد سبق شرحها في الفصل الثاني من هذا الكتاب .

الأعراض التي يُسببها نقص الحديد لخلايا الغشاء المخاطي المبطن للجهاز الهضمي والأجهزة الأخرى تشمل إتهاب الحلق وقصامة الأظافر وتكسرها بسهولة وتقرح الأظافر وكذلك صعوبة بلع الطعام . إن تلازم صعوبة البلع خلف الغضروف الحلقي المترافقة مع وجود وتر غشائي أو تضيق في المريء وإتهاب اللسان الضموري وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد هذه المتلازمة تعرف بمتلازمة باترسون كيللي أو تسمى متلازمة بلمر فنسن

(Paterson-Kelly or Plummer-Vinson Syndrome) .



الشكل 4.4

فلم الدم المحيطي من مريض مصاب بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد غير مُعَالَج يُظهر كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة وكريات حمر متطاولة (تشبه الأقلام) بكيلة .

إن صعوبة البلع والوتر الغشائي وفقر الدم تختفي بعد العلاج بواسطة الحديد .
من الأعراض الأخرى هي ظاهرة غريبة وهي (شهوة الغرائب) وأكل مواد لا
تؤكل (Pica) مثل أكل التراب والطين والتلج والطباشير هذه الظاهرة تحدث في
بعض حالات فقر الدم الناجم عن نقص الحديد . إن أكل الطين والطباشير التي
تحتوي على مواد تشكل مركبات غير قابلة للذوبان في الأمعاء مع الحديد الغير مشتق
من الهيم في الأمعاء قد تكون هي السبب في نقص الحديد وليست هي بسبب نقص
الحديد .

الأطفال في سن الرضاعة والأطفال الآخرون المصابون بفقر الدم الناجم عن نقص
الحديد يكونون غير ناجحين في فحوص التطور الحركي والعقلي ، كما هو الحال في
أقرانهم في نفس الأعمار من الأطفال الأصحاء . والعلاج بواسطة الحديد يؤدي إلى
نتائج وآثار نافعة في المدى القصير وعلى المدى الطويل كذلك .

علامات فقر الدم الناجم عن نقص الحديد

(Signs of iron deficiency anaemia)

العلامات العامة لفقر الدم قد ذكرت سابقاً في بداية الفصل الثاني من هذا الكتاب
بالإضافة لتلك العلامات فإن هناك علامات أخرى تنتج عن نقص الحديد في النسيج
المخاطي مثل احمرار اللسان وفقدان الحليمات على اللسان (Glossitis) وكذلك
الأظافر تصبح غير طبيعية مثل اتخاذها شكل مسطح أو مقعر كشكل الملعقة وتسمى
هذه الظاهرة بالكولينيكييا (Koilonychia) وتشقق والتهاب زوايا الفم التي تسمى بالـ
(Angular stomatitis) وبما أن فقر الدم الشديد الناجم عن نقص الحديد والذي لم
تتم معالجته لمدة طويلة غير شائع في الوقت الحاضر فإن علامات نقص الحديد في
الأغشية المخاطية قليلاً ما تشاهد في الوقت الحاضر مقارنة بالماضي . يمكن جس
طرف الطحال عند ما يقارب 10 ٪ من الحالات .

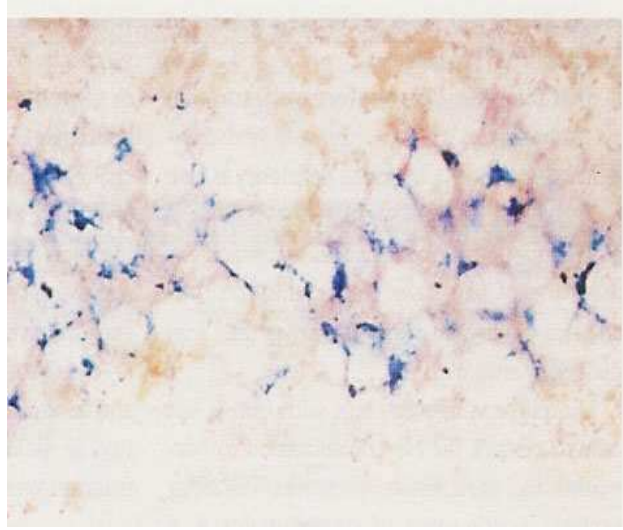
التغيرات الدموية

(Haematological changes)

إن المرضى المصابون بنفاد مخزون الحديد ونقص في تجهيز الحديد لسلسلة جملة
الخلايا الحمر في نقي العظام يظهر لديهم عدد قليل من الكريات الحمر ناقصة
الصبغ في فلم الدم في الوقت الذي يكون فيه تركيز الهيموغلوبين وحجم الكرية
الوسطي (MCV) وهيموغلوبين الكرية الوسطي (MCH) جميعها ضمن المدى
المرجعي . لكن هذه المقادير قد تكون تحت القيمة الطبيعية لذلك المريض فيما لو كان
يحصل على الحديد بكمية كافية .

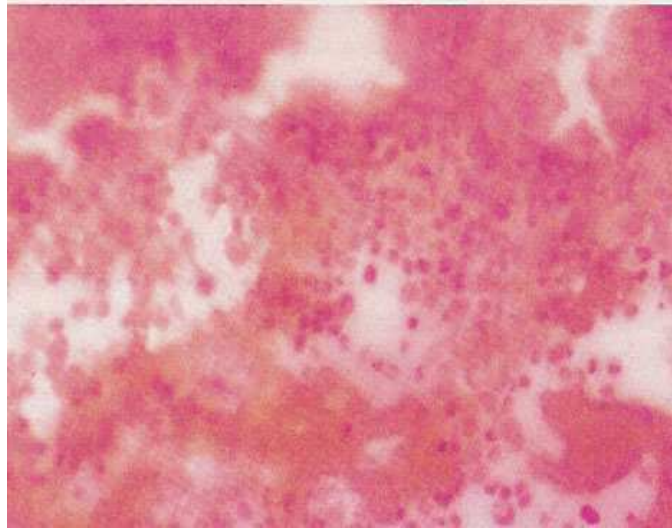
عندما يقل أخذ ودعم الحديد بصورة مستمرة ينخفض تركيز الهيموغلوبين وحجم
الكرية الوسطي وهيموغلوبين الكرية الوسطي وعندئذ تظهر في فلم الدم كريات
حمر ناقصة الصبغ ويقل قطر الكريات الحمر وتكون صغيرة الحجم
(Microcytosis) ويظهر اختلاف في أحجامها (Anisocytosis) واختلاف في
أشكالها ووجود الكريات البكيلة (Poikilocytosis) أنظر (الشكل 4.4) .

قسم من الكريات الحمر البكيلة لها شكل متطاول أو شكل الأرقام
(pencil shaped) وبعض الكريات الحمر تأخذ شكل الخلايا الهدفية (Target
cells) كما أنه تحدث زيادة قليلة ودون المستوى الأمثل في الخلايا الشبكية
(Reticulocytes) مقارنة بدرجة فقر الدم .
لطاخة نقي العظم الملونة بصبغة الحديد بطريقة حمض الفيروسيانيد (بيرلز)
(Perl's acid ferrocyanide method) تُظهر غياب الحديد الممكن صبغه في
الخلايا البلعمية في شُدَف نقي العظم أنظر (الشكل 4.5 والشكل 4.6) .



الشكل 4.5

شُدفة نقي العظم تحتوي على كمية طبيعية من الحديد المخزون . الهيموسيديرين يتلون باللون الأزرق بواسطة صبغة حمض الفيروسيينايد (صبغة بيرلز)



الشكل 4.6

شُدفة نقي عظم من مريض مصاب بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد تُظهر غياب مخزون الحديد (صبغة حمض الفيروسيينايد ، صبغة بيرلز)

علاج فقر الدم الناجم عن نقص الحديد

(Treatment of iron deficiency anaemia)

يجب أن يُعالج المرضى عن طريق الفم بحبات تحتوي كل منها على 200 ملغم من مركب سلفات الحديدوز (ولكنها تحتوي على 60 ملغم حديد) . وتعطى على شكل حبة واحدة ثلاث مرات يومياً .

أقل استجابة في المرضى المصابين بفقر الدم الناجم عن نقص الحديد هي إرتفاع في تركيز الهيموغلوبين بنحو 2 غرام / دل في فترة 3 أسابيع من العلاج ، وأغلب المرضى تكون إستجابتهم بإرتفاع الهيموغلوبين أكثر من ذلك .

إذا لم يستجب المريض للعلاج فيجب أخذ عدة احتمالات بنظر الاعتبار وهي :

1- أن المريض لم يأخذ حبوب الحديد بسبب الأعراض الجانبية لهذه الحبوب مثل آلام المعدة والجهاز الهضمي والإسهال أو الإمساك . هذه التأثيرات الجانبية يمكن تقليلها بإعطاء المريض حبوب الحديد مع الطعام وتقليل جرعة حبوب سلفات الحديدوز (Ferrus sulphate) أو إبدالها بحبوب غلوكونات الحديدوز (Ferrous gluconate) التي تحتوي كل حبة منها على 35 ملغم من الحديد في كل حبة تزن 300 ملغم من مركب غلوكونات الحديدوز .

2- إذا كان نقص الحديد ناجم عن نزف دموي ولا يزال النزف مستمر مثل النزف المستمر من الجهاز الهضمي .

3- أن يكون المريض مصاباً بمتلازمة سوء الامتصاص الشديد (Severe malabsorption syndrome) .

4- أيضاً وجود نقص فيتامين ب 12 (Vitamin B₁₂) أو نقص الفولات (Folate deficiency) بالإضافة إلى نقص الحديد .

5- أن التشخيص الأولي لم يكن صحيحاً مثلاً أن يكون المريض مصاباً بمتلازمة الثلاسيميا (Thalassaemia trait) أو فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة (Anaemia of chronic disorders) ولم يكن في الحقيقة مصاباً بنقص الحديد .

إن الغاية في العلاج بالحديد هي ليست فقط إرجاع مستوى تركيز الهيموغلوبين إلى المستوى الطبيعي ولكن أيضاً لإعادة مخزون الحديد في الجسم إلى الحد الطبيعي وهذا يحتاج إلي الاستمرار بالعلاج لفترة 4-6 أشهر بعد رجوع الهيموغلوبين إلى المستوى الطبيعي .

إن المرضى الذين ليس بإستطاعتهم تحمل أي نوع من العلاج بالحديد عن طريق الفم والذين يعانون من نزف دموي مستمر لا يستهان به والمرضى المصابون بمتلازمة سوء الامتصاص الشديد يجب إعطائهم الحديد عن طريق الحقن بالوريد أو الحقن بالعضلات . المركب المسمى سوربتول الحديد (Iron sorbitol) والمسمى (Jectofer) يمكن إعطاؤه يومياً عن طريق الحقن العميق في العضلات (Deep intramuscular injections) يومياً ولمدة عشرة أيام .

أو يمكن إعطاء مركب سكروز الحديد (Iron sucrose) المسمى (Venofer) عن طريق الحقن بالوريد (Intravenously) .
التفاعلات والآثار الجانبية وخاصة للحديد الذي يعطي عن طريق الحقن بالوريد تشمل الحمى وأمراض المفاصل ومظاهر شديدة وفورية للحساسية .
إنه من المعلوم أن مخزون الحديد يكون مفقود عند النساء الحوامل لكنه هناك اختلاف هل أنه يجب معالجة جميع النساء الحوامل بإعطائهن الحديد بدون اعتبار لتركيز الهيموغلوبين لديهن أو أنه يجب إعطاء الحديد فقط عندما ينخفض تركيز الهيموغلوبين تحت مستوى إعتباطي مثلاً أقل من 11 غرام / دل .
إن الرأي الذي يقف ضد معالجة جميع النساء الحوامل بالحديد يرى بأنه عندما يتم ذلك فإن الكشوف والفحوص الدموية المخبرية ، والتي يجب أن تُجرى ، سوف تُهمل وعليه فإن الأسباب الأخرى لفقر الدم سوف لن تُكتشف (مثل نقص الفولات) .
بالإضافة إلى ذلك فإن عدداً غير قليل من النساء الحوامل لا يتناولن حبوب الحديد الموصوفة لهن ولا يُعلمن أطباء وطبيبات الولادة المشرفين على علاجهن بذلك .
ويرى البعض أنه من الأفضل والمأمون قياس تركيز الهيموغلوبين بصورة متكررة للحوامل وأن يوصف لهن الحديد عندما يتطلب الأمر ذلك .

الأنواع الأخرى من فقر الدم الناقص الصباغ الصغير الكريات

الكريات الحمر ناقصة الصباغ الصغيرة الحجم تتكون عندما يكون هناك نقص ذو أهمية في صناعة الهيم (Haem) أو صناعة سلاسل ألفا (α chain) أو سلاسل البيتا (β -chains) المكونة لجزئ الهيموغلوبين (Hb molecule) إن نقص الحديد هو أهم سبب لهذه التغيرات . بعض الأسباب الأخرى مدرجة في الجدول 4.3 .
يظهر الجدول 4.4 الطريقة التي يمكن بواسطتها التفريق بين الثلاثة أسباب المهمة التي تؤدي إلى الكريات الحمر الناقصة الصباغ الصغيرة الحجم والتي يمكن تمييز الواحدة منها عن الأخرى باعتماد الموجودات المخبرية مثل تركيز الحديد في البلازما وتركيز الترانسفيرين في البلازما وتركيز الفيريتين ومستقبله الترانسفيرين في البلازما وكذلك كمية الحديد القابل للتصبيغ الذي تحتويه الخلايا البلعمية في نقي العظام .

فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة (Anaemia of chronic disorder) .

هذا النوع من فقر الدم الشائع في المرضى الراقدين في المستشفيات والذي يتصاحب مع الأمراض المزمنة مثل أمراض العدوى المزمنة (Chronic infections) مثل مرض السل (Tuberculosis) وكذلك الأورام (Neoplasia) وإلتهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid arthritis) .
فقر الدم في هذه الأمراض مبدئياً يرجع إلى قلة إنتاج الكريات الحمر مع نقص بسيط أو متوسط في مدى عمر الكريات الحمر . في أغلب الأحيان تكون الكريات الحمر في هذه الأمراض سوية الحجم سوية الصباغ (Normocytic normochromic)

ولو أنه في حوالي 30 – 35 ./. من المرضى تكون الكريات الحمر ناقصة الصباغ وصغيرة الحجم (microcytic and hypochromic) .

+++ فقر الدم في هذه الأمراض المزمنة يتطور بالعادة خلال الشهرين الأوليين من المرض وبعد ذلك يستقر بصورة مقبولة عند حد ثابت .

طبيعة ونسق التغيرات في إستقلاب الحديد يسمح في العادة للتفريق بين فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد .

في كلا الحالتين يكون تركيز الحديد في البلازما منخفضاً ولكن يمكن التفريق بينهما بواسطة قياس فيريتين البلازما (Serum ferritin) وقياس الترانسفيرين في البلازما (Plasma transferrin) وقياس مستقبلة الترانسفيرين في البلازما (أنظر الجدول 4.4) .

تتصف حالة نقص الحديد بانخفاض مستوى الفيريتين في البلازما وإرتفاع الترانسفيرين ، وإرتفاع مستوى مستقبلة الترانسفيرين ، بينما على النقيض من ذلك فإنه في فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة يكون مستوى الفيريتين طبيعياً أو مرتفع و الترانسفيرين منخفض بصورة متكررة ومستقبلة الترانسفيرين في البلازما تكون في أكثر الأحوال طبيعية .

بالإضافة إلى ذلك إذا كان حجم الكريات الحمر الوسطي (MCV) تحت (70 فيتولتر) فإنه يكون نقص الحديد هو الأكثر احتمالاً ووقوعاً .

عندما يكون لا يزال هناك شك في التشخيص بعد الفحوص التي أجريت على الدم المحيطي فإنه يجب التعرف على وجود أو فقدان مخزون الحديد في نقي العظم .

الجدول 4.3

الأسباب المؤدية للكريات الحمر الناقصة الصباغ الصغيرة الكريات

أسباب الكريات الحمر الناقصة الصباغ والصغيرة الكريات
- نقص الحديد
- فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة \pm *
- فقر الدم الحديدي الأرومات *
- التسمم بالرصاص *
- الثلاسيميا بيتا ذات الزيغوت متغاير الألائل والثلاسيميا بيتا ذات الزيغوت متماثلة الألائل \pm
- خلة الثلاسيميا ألفا المحددة الموجبة (α^+ - thalassaemia trait) \pm +
- خلة الثلاسيميا ألفا المحددة السالبة (α^0 - thalassaemia trait) \pm
- مرض هيموغلوبين H (Hb H)
- هيموغلوبين E ذو الزيغوت متغايرة الألائل ومتماثلة الألائل \pm
(Hetrozygotes and homozygotes for HbE)
- هيموغلوبين C ذو الزيغوت متماثلة الألائل
+ \pm (Homozygotes for HbC)
* السبب في تكون الكريات الحمر ناقصة الصبغة هو الخلل في صناعة الهيم في كل من فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة والتسمم بالرصاص وفقر الدم الحديدي الأرومات
+ بعض المرضى في هيموغلوبين C لديهم كريات حمر سوية الحجم سوية الصبغة وكذلك في متلازمة الثلاسيميا ألفا الموجبة المحددة .
\pm أما الكريات الحمر ناقصة الصباغ فسيبها نقص تكون سلاسل الغلوبين في كل من الثلاسيميا ألفا والثلاسيميا بيتا وهيموغلوبين H وهيموغلوبين C وهيموغلوبين E

الجدول 4.4

الفحوص النافعة للتفريق بين الثلاثة أسباب المهمة التي تؤدي إلى الكريات الحمر الصغيرة الحجم الناقصة الصبغة

التشخيص التفريقي			
الفحوص	فقر الدم الناجم عن نقص الحديد	فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة	متلازمات التلاسيمية
حديد البلازما	منخفض	منخفض	طبيعي
ترانسفيرين البلازما	طبيعي أو مرتفع	طبيعي أو منخفض	طبيعي
فيبرتين البلازما	منخفض	طبيعي أو مرتفع	طبيعي
مستقبلات الترانسفيرين في البلازما	مرتفعة	طبيعية أو منخفضة	طبيعية أو مرتفعة
مخزون الحديد في نقي العظام	مفقود	طبيعي أو مرتفع	طبيعي أو مرتفع

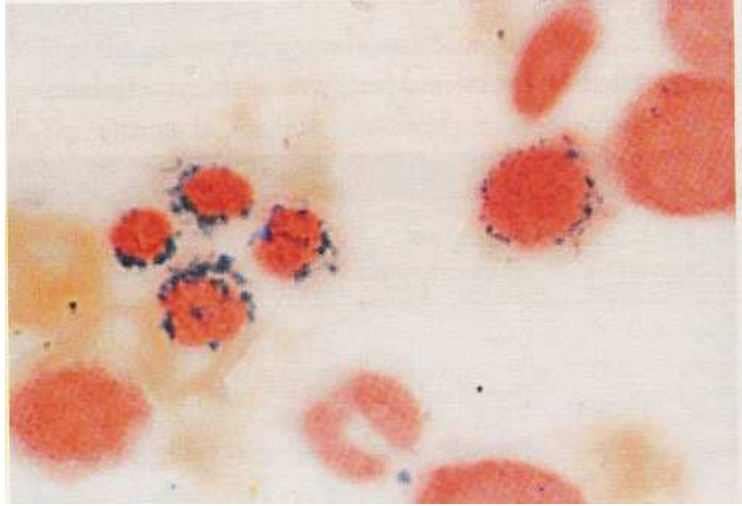
يكون مخزون الحديد خاصة في نقي العظام طبيعياً أو مرتفعاً في فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة ولكنه يكون مفقوداً في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد . إن التعقيد في سبب منشأ مرض فقر الدم المصاحب للأمراض المزمنة له علاقة بتثبيط المناعة الخلوية (Cellular immunity) وتحرر السيتوكينات الإلتهابية (Inflammatory cytokines)

إن الآلية الإعتلالية الإمرضية تشمل الآتي :

- 1- إختلال تحرر الحديد من الخلايا البلعمية.
- 2- إنخفاض مستوى الأرتروبويتين (Erythropoietin) غير المتناسب مع المستوي المطلوب لتلك الدرجة من فقر الدم .
- 3- كبت عملية تكون الكريات الحمر في النقي بواسطة السيتوكينات المتحررة بادئة الإلتهابات ، مثل عامل تنخر الأورام والأنترليكين 1 (TNF and Interleukin-1) المُنْتَجَة بواسطة الخلايا البلعمية المُنَشَّطَة (Activated macrophages) والإنترفيرون غاما (γ-interferon)
- 4- الزيادة في عملية التهام الكريات الحمر بواسطة الخلايا البلعمية المُنَشَّطَة (Erythrophagocytosis) . (بلعمة الكريات الحمر) .

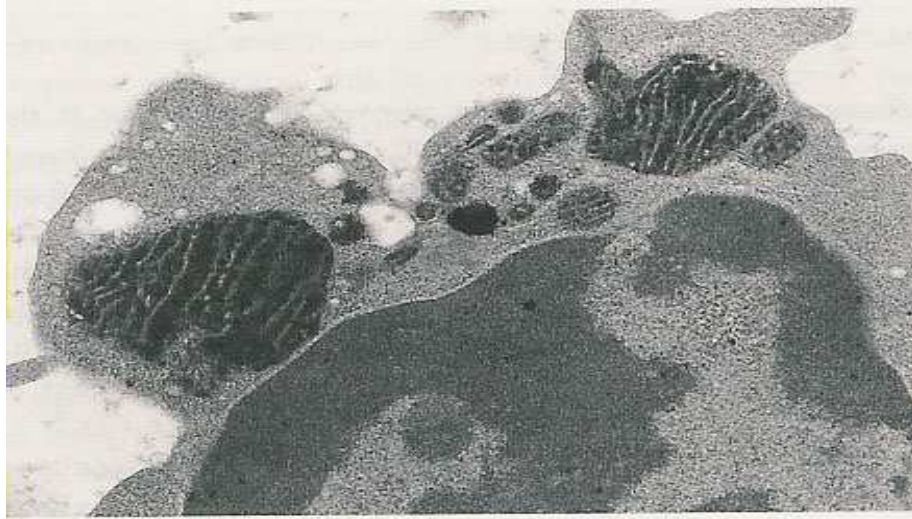
فقر الدم الحديدي الأروماتي (Sideroblastic anaemias)

يستعمل التعبير " تكون الدم الحديدي الأروماتي " يستعمل لوصف إنتاج نوع من الخلايا الحمر الغير طبيعية التي يتكون فيها عدد غير قليل من الأرومات الحمر التي تحتوي على خاتم من الحبيبات الحديدية الكبيرة محيطة بالنواة (الشكل 4.7) هذه الحبيبات لا تظهر بالصبغة العادية المعروفة بصبغة رومنيسكي (Romanowsky stain) في لطاخة نقي العظم ولكنها تظهر على شكل لون أزرق في لطاخة نقي العظم المصبغة بطريقة بيرلز حمض الفيروسيانيد (Perl's acid ferrocyanide method) والتي تصنع الهيمو سيدرين (Haemosiderin) . الخلايا الغير طبيعية التي ورد وصفها أعلاه تسمى الأرومات الحديدية ذات الخاتم (الحلقة) (Ring sideroblasts) . أظهرت الدراسات بواسطة المجهر الإلكتروني للتركيب الدقيق لهذه الخلايا أن الحبيبات في الخلايا الحديدية الخاتمية تتكون من الميتوكوندرية المحملة بالحديد (Iron laden mitochondria) المادة التي تحتوي على الحديد تنرسب بين قنازع أو عروف الميتوكوندريه (Mitochondrial cristae) أنظر الشكل 4.8 .



الشكل 4.7

لطاخة نقي عظم من مريض مصاب بفقر الدم الحديدي الأروماتي الأولي المكتسب ملونة بواسطة طريقة بيرلز حمض الفيروسيانيد (تفاعل بروشين الأزرق) . الأرومات الحمر تحتوي على العديد من الحبيبات الزرقاء الداكنة الخشنة التي تحتوي على الحديد والتي في الغالب مرتبة حول النواة (محيطة بالنواة) على شكل حلقة (خاتم)



الشكل 4.8

صورة مجهر إلكتروني لجزء من الأرومة الحديدية الحلقية (الخاتمية) تظهر مادة كثيفة جداً إلكترونية غامقة بين قنازع الميتاكوندرية (المنقدرة) .

نتيجة للضرر للميتوكوندريه فإن نسب مختلفة من الكريات الحمر تُنتج صغيرة الحجم وناقصة الصباغ .

إنّ تكون الدم بالأرومات الحديدية قد يكون موروثاً ومرتبطة بالصبغي الجنسي (×) الأنثوي على شكل صفة متنحية تسمى (X-linked recessive) والنوع الآخر هو فقر الدم الحديدي الأرومات المكتسب . إن النوع الشائع من فقر الدم الحديدي الأرومات الوراثي المرتبطة بالصبغي الجنسي × . يظهر بسبب طفرات وراثية في الجين الخاص بالجملة الحمراء المسؤول عن إنتاج إنزيم السيثناز الذي له خاصية إنتاج مركب الدلتا أمينو ليفولانيت

(Erythroid specific δ aminolaevulinate synthase gene) والخاص بالجملة الحمراء (ALAS 2 gene) .

الـ (ALAS) هو الإنزيم الذي يقوم بتحفيز الخطوة الأولى في صناعة الهيم في الميتوكوندريه .مركب فوسفات البيريدوكسال مطلوب لكل من نشاط الإنزيم وتثبيته لذا يستجيب بعض المرضى للعلاج بواسطة جرعات عالية من البيريدوكسين (Vitamin B6) عن طريق الفم .

تحدث التغيرات الغير طبيعية على هيئة حالات مكتسبة كما في صنف متلازمات إختلال أو عسر تنسج النقي (elodysplastic syndrome My) المعروف بحالة فقر الدم عديم الإستجابة المترافقة مع الأرومات الحديدية ذات الخاتم (Refractory anaemia with ring sideroblasts) والذي يسمى بفقر الدم الحديدي الأرومات المكتسب الأولي (Primary acquired sideroblastic anaemia) وكذلك في حالات

قليلة من المرضى المصابين بالإضطرابات النقوية التكاثرية المزمنة (Chronic myeloproliferative disorder) .

فقر الدم الحديدي الأرومات المكتسب قد يكون ثانوياً كما هو في حالة الإدمان على الكحول وكذلك العلاج ببعض الأدوية مثل دواء أيزونيازيد (Isoniazid) ودواء الكلورامفينيكول (Chloramphenicol) وكذلك نتيجة التسمم بالرصاص .

التحميل المفرط بالحديد (Iron overload)

بما أنه لا توجد آلية لدى الجسم للتخلص من الحديد وإفراغه بصورة فعالة فإنه نتيجة لذلك فإن الزيادة في مخزون الحديد الكلي في الجسم تحدث بصورة مضطربة في فئتين من المرضى .

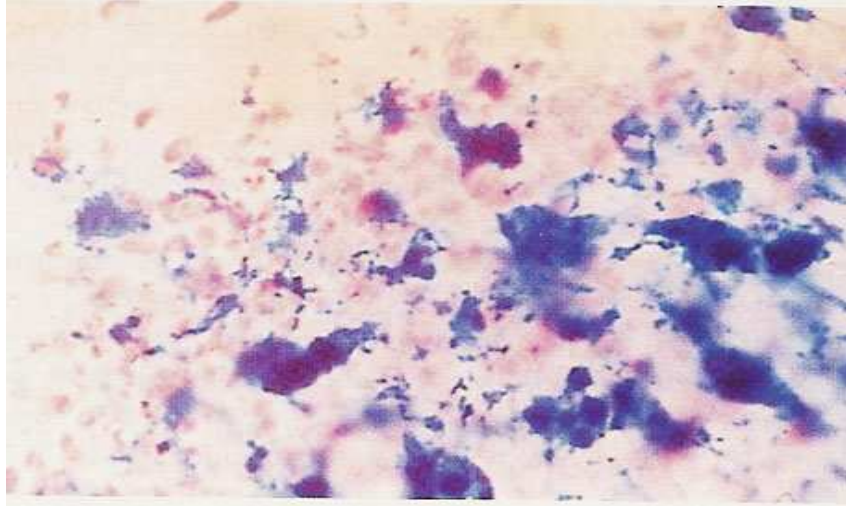
1- المرضى الذين يمتصون الحديد بكميات كبيرة على مدى فترة زمنية طويلة.

2- المرضى الذين يُنقل لهم الدم على مدى سنوات عديدة لأنهم يعانون من أمراض الدم مثل الثلاسيميا الكبرى وفقر الدم اللاتنسجي (Aplastic anaemia) ومرض اللاتنسج للكريات الحمر الصريف (Pure red cell aplasia)

يزداد امتصاص الحديد من الغذاء الطبيعي بصورة غير عادية من تاريخ الولادة لدى المرضى المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (Hereditary haemochromatosis) الذي ينتقل وراثياً بصورة متلازمة جسمية متنحية (trait Autosomal recessive) .

يقع الجين المسؤول (HFE) على الصبغي الجسدي رقم 6 - قريب جداً من الموقع الجيني لمستضدات الكريات البيض البشرية (HLA) ومعظم المرضى لديهم نفس نقطة الطفرة الوراثية في منتجات الجين (C282Y) . المرضى ذو الزيغوت متماثلة الألائل في الغالب تظهر عليهم أعراض نتيجة الضرر للأنسجة بسبب التحميل المفرط بالحديد بين عمر 40 سنة وإلى عمر 60 سنة .

كذلك يزداد امتصاص الحديد لدى المرضى المصابين بزيادة تنسج جملة الكريات الحمر الشديد بسبب انحلال الدم المحيطي أو بسبب تكون الكريات الحمر غير الفعال . بعض المرضى في الحالات الأخيرة السابقة كما هو في مرضى الثلاسيميا الوسطى أو فقر الدم الحديدي الأرومات الوراثي يصابون بالتحميل المفرط بالحديد على الرغم من عدم نقل الدم لهم لحد مؤثر . عندما تزداد مخزونات الحديد بصورة مفرطة (أنظر الشكل 4.9) فإن أعضاء الجسم كالقلب والكبد والغدد الصماء والأنسجة الأخرى تصاب بضرر مضطرب .



الشكل 4.9

شُدفة نقي عظم من مريض يُعطي نقل دم بصورة مزمنة لأنه مصاب بفقر الدم اللاتنسجي يظهر زيادة مفرطة في الحديد المخزون مقارنة بالكمية الطبيعية كما تظهر في الشكل 4.5 (صبغة بيرلز حمض الفيروسيانيد) .

المظاهر المرضية السريرية للتحميل المفرط بالحديد تشمل تلون الجلد باللون البرونزي وإضطراب وظائف القلب وتشمع الكبد ومرض السكر وضمور الخصيتين وأمراض المفاصل .
تَشْبَعُ الترانسفيرين بالبلازما يزداد مبكراً خلال تطور حالة التحميل المفرط بالحديد (erloadIron ov) .
يُعطي مستوى الفيريتين في البلازما تقديراً عاماً لتقييم درجة التحميل المفرط بالحديد وخاصة مع وصول مستوى الفيريتين بالبلازما إلى مستوى 4000 ميكروغرام / ل وقد يصل إلى مستوى 10.000 ميكروغرام / ل في المرضى المتأثرين بشدة .
يمكن التأكد من تشخيص التحميل المفرط بالحديد بواسطة أخذ خزعة نسيج من الكبد والتي تسمح بإجراء التحليل الكيميائي وتقدير كمية الحديد في نسيج الكبد بصورة دقيقة يُعتمد عليها وكذلك التوزيع النسيجي لمادة الهيموسيدرين في الخلايا ودرجة الضرر الحاصل بالنسيج ويُعتبر معرفة النمط الجيني أو الطراز الجيني (HFE Genotyping) لمرض ترسب الأصبغة الدموية الوراثي طريقة تشخيصية ذات قيمة عالية.

يمكن أن يعالج مرض ترسب الأصبغة الدموية الوراثي بواسطة الفصادات المتكررة (Repeated phlebotomy) . أما مرض التحميل المفرط بالحديد الثانوي الناجم عن نقل الدم فإنه يجب منعه أو التقليل منه بواسطة حقن مادة الديسفيروكسامين الخالب للحديد (Desferrioxamine) . المرضى الذين تطور لديهم مرض التحميل المفرط بالحديد كنتيجة ثانوية للزيادة الكبيرة في الجملة الحمراء وتكون الكريات الحمر النشط يجب معالجتهم أيضاً بواسطة الديسفيروكسامين (Desferrioxamine) .

الفصل الخامس

كبر الكريات الحمر Macrocytosis and Macrocytic Anaemia وفقر الدم كبير الكريات

أهداف التعلم

- 1- فهم العلاقة بين التعابير مثل كبر الكريات الحمر (Macrocytic) وضخامة الأرومات الحمر (Megaloblastic). ونقص فيتامين ب 12 (Vitamin B12) ونقص الفولات (Folate deficiency).
 - 2- معرفة مصادر الغذاء وآليات الامتصاص وسعة وموضع الخزن وآليات ونسبة فقدان من الجسم لكل من فيتامين ب 12 والفولات.
 - 3- الإحاطة بأسباب نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات.
 - 4- معرفة الأعراض والعلامات السريرية الناجمة عن نقص فيتامين ب 12 ذات العلاقة بجهاز تكون خلايا الدم والجهاز العصبي المركزي والأعصاب المحيطة وكذلك الجهاز الهضمي.
 - 5- فهم القواعد الأساسية المرتبطة بتشخيص فقر الدم الوبيل (Pernicious anaemia) بواسطة إجراء الفحوص المخبرية المختلفة.
 - 6- فهم طريقة التفريق بين فقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia) الناجم عن نقص فيتامين ب 12 عن ذلك الناجم عن نقص الفولات.
 - 7- فهم القواعد الأساسية في العلاج بواسطة فيتامين ب 12 والفولات.
 - 8- معرفة الأسباب الأخرى التي تؤدي إلى كبر الكريات الحمر والتي يكون لها سبباً آخر غير نقص فيتامين ب 12 والفولات.
- إن كبر الكريات الحمر وفقر الدم الكبير الكريات الحمر يوجدان في أنواع مختلفة من الأمراض التي لا علاقة لبعضها ببعض.
- في بعض الحالات المصاحبة لكبر الكريات الحمر تكون الخلايا المولدة للكريات الحمر طبيعية المورفولوجيا وتكون عملية تكون الأرومات الحمر طبيعية (Normoblastic erythropoiesis) ولكن في بعض الحالات تظهر المورفولوجيا غير طبيعية كما هو الحال في حالات نقص فيتامين ب 12 (B12) الناجم عن فقر الدم الوبيل.
- يُوصف النقي الذي يحتوي على هذه الأرومات الحمر الضخمة الغير طبيعية بأنه يُظهر تكون الجملة الحمراء الضخمة الأرومات. تبين إنه من خلال إجراء الفحوص

لمعرفة سبب فقر الدم الكبير الكريات الحمر (Macrocytic anaemia) يكون من النافع معرفة نوع تكون الكريات الحمر في النقي بواسطة فحص لطاخة النقي المصبوغة والتي تم الحصول عليها بواسطة رشف نقي العظام (Marrow aspiration biopsy) ولكن يمكن على كل حال الحصول على التشخيص غالباً وفي بعض الحالات بدون إجراء رشف نقي العظم .

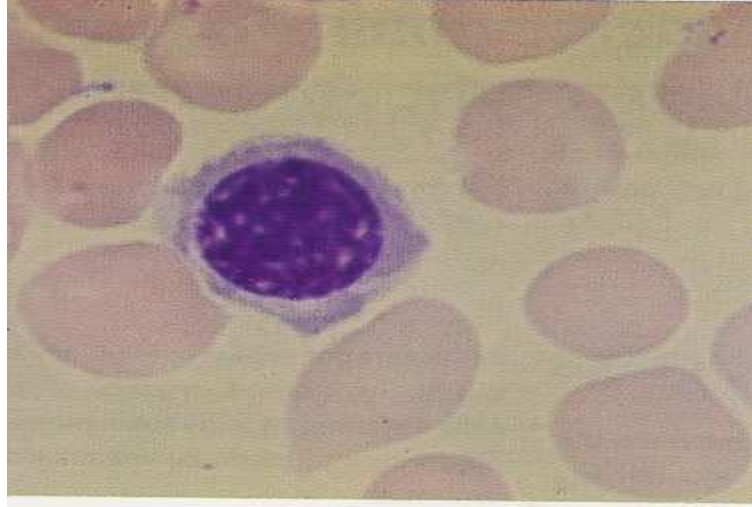
تكون الكريات الحمر الضخمة الأرومات

(Megaloblastic erythropoiesis)

أسباب تكون الخلايا الحمر الضخمة الأرومات

- 1- نقص فيتامين ب 12 (Vitamin B12) أو نقص الفولات (Folate)
- 2- اضطراب إستقلاب فيتامين ب 12 أو الفولات بسبب تعرض المرضى إلى أكسيد النيتروز (Nitrous oxide) أو دواء الميثوتريكسيت (Methotrexate) .
- 3- التغيرات الكيميائية الحيوية الغير طبيعية التي لا علاقة لها بفيتامين ب 12 أو الفولات - مثل مرض البيلة لحامض الأروتيك (Orotic aciduria) وكذلك نتيجة العلاج بواسطة أزداد البيورين (Antipurine) .

يتصف تكون الأرومات الحمر الضخمة بوجود خلايا أرومية ضخمة مكونة للكريات الحمر التي تتصف بأن قطر الخلايا وقطر النواة أكبر من حجم مكونات الخلايا الحمر الطبيعية (الأرومات السوية) (Normoblasts) .
هذه الخلايا تتصف بأن الكروماتين في النواة يكون أكثر إنتشاراً وإنتحاً دقيقاً مما هو عليه في الأرومات الحمر الطبيعية (Normoblasts) التي لها نفس النضوج في الهيولي (Cytoplasm) (أنظر الشكل 5.1)



(أ)

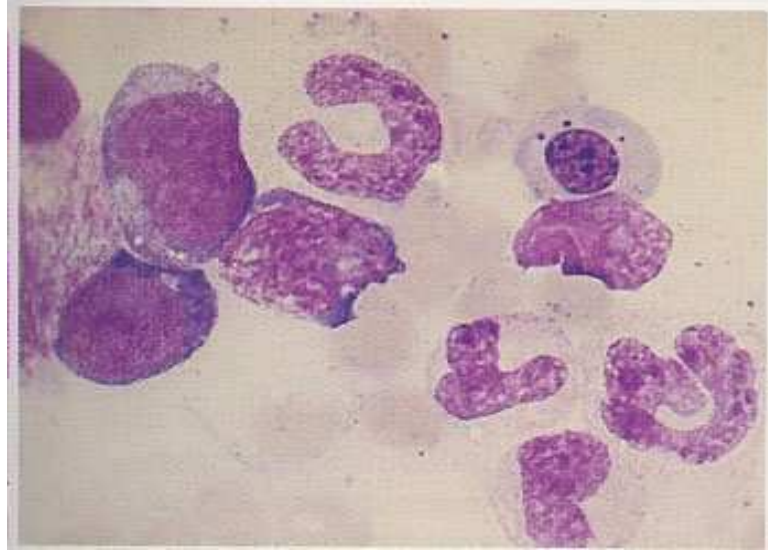


(ب)

الشكل 5.1

(أ) أرومة حمراء سوية متعددة الألوان مبكرة من نقي عظم شخص سوي
(ب) أرومات حمراء ضخمة متعددة الألوان مبكرة من مريض مصاب بفقر الدم الوبيل
هذه الخلايا أكبر ولها نواة مرهفة ومنفتحة تشبه المنخل تحتوي على جسيمات صغيرة من الكروماتين المكثف أكثر من الأرومة الحمراء السوية المتعددة الألوان .

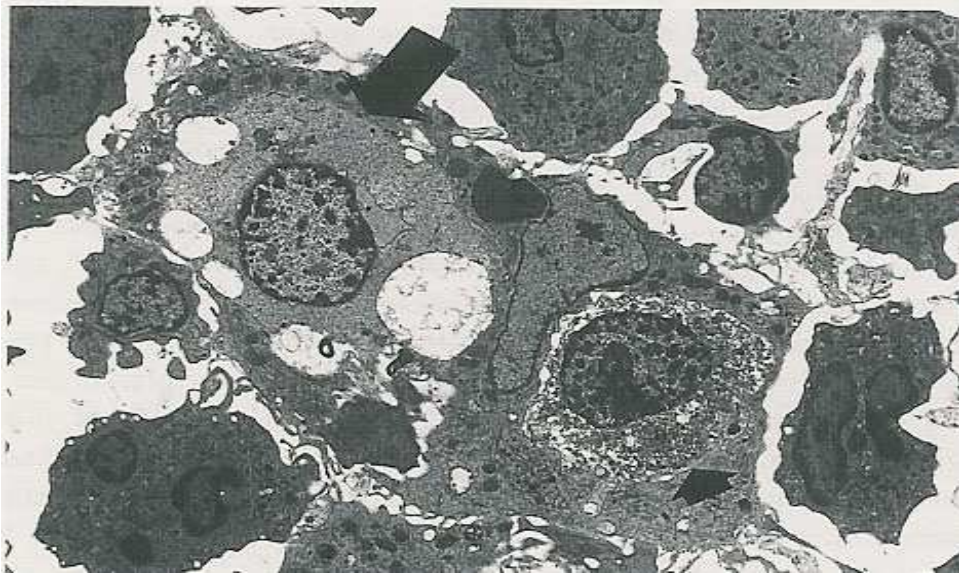
نقي العظم الذي يحتوي على تكون الأرومات الحمر الضخمة غالباً ما يحتوي أيضاً على خليفات النقويات العملاقة (amyelocytesGiant met). هذه الخلايا تكون بحجم يعادل ضعف حجم خليفات النقويات الطبيعية وتحتوي على نواة ذات شكل حذاء الحصان أو أن النواة ذات شكل مشابهة للشريط الطويل الملتوي (أنظر الشكل 5.2).



الشكل 5.2

اثنين من خليفات النقويات العملاقة قرب خليفات النقويات ذات الحجم الطبيعي في لطاحة نقي عظم من مريض مصاب بفقر الدم الوبيل غير مُعالج . توجد أيضاً أرومة حمراء ضخمة تحتوي على أجسام هاول جولي (نوى صغيرة جداً) .

تعاني الأرومات الحمر الضخمة من اضطراب كبير في الإنقسام وأن عدداً كبيراً من الأرومات الضخمة البالغة تُبتلع وتُحطم من قبل الخلايا البلعمية في النقي (Marrow macrophages) (أنظر الشكل 5.3) .



الشكل 5.3

صورة مجهرية إلكترونية لخلية بلعمية في نقي العظم من مريض مصاب بفقر الدم الويبل الشديد . هيوبي الخلية البلعمية يحتوي على أرومتين ضخمتين مُبلعمتين (الأَسهم) في مراحل مختلفة من التدرُّك (التحطيم) .

علي الرغم من أن نقي العظام الضخم الأرومات يحتوي على زيادة تنسج الخلايا الحمر (Erythroid hyperplasia) ولكن هذه الزيادة في الحقيقة هي تَكُون الكريات الحمر اللافعال (effective erythropoiesisIn) . و يَنْتُج عن هذا كريات حمر تُطرح على شكل كريات حمر جديدة في الدورة الدموية بمعدل تحت المستوى المطلوب مُقارَنة بدرجة فقر الدم الموجود . أيضاً تُحَطَم عدد كبير من خليفات النقويات العملاقة (Giant metamyelocytes) في نقي العظام بواسطة الخلايا البلعمية وتسمى هذه الظاهرة بتكون الكريات البيض الحبيبية اللا فعال (Ineffective granulocytopoiesis) .

إن التغيرات الحاصلة عند تكون الخلايا الأرومية الضخمة يحدث نتيجة اضطراب في صناعة الدنا (DNA) ولكن التفاصيل الكيميائية الحيوية وقواعد التغيرات الغير طبيعية في المورفولوجيا (Morphology) تبقى غير واضحة وغير مؤكدة . الطريقة التي يؤدي فيها نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات إلى خلل في صناعة الدنا (DNA) سوف تناقش لاحقاً .

يؤدي نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات إلى تغيرات في الخلايا الأخرى ولا يقتصر ذلك فقط على خلايا النقي وإنما يشمل كذلك عدة أنواع من الخلايا الأخرى . التغيرات الخاصة الغير طبيعية التي تحدث في النواة توجد في عدة أنواع من خلايا الأغشية المخاطية والتي تشمل بطانة الفم والأنف واللسان والجهاز البولي والأمعاء الدقيقة والمهبل وعنق الرحم .

صورة الدم عند المرضى المصابون بتكون الدم الضخم الأرومات

. (Blood picture in patients with megaloblastic haemopoiesis)

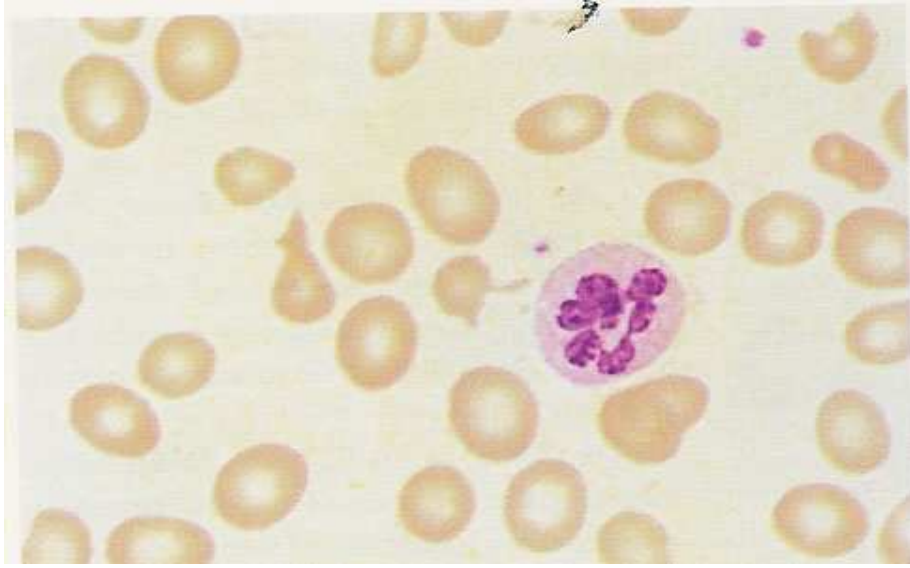
تتصف بصورة خاصة صورة الدم بإرتفاع حجم الكرية الوسطي (MCV) مصحوباً بدرجات متفاوتة من فقر الدم . إن المرضى المُشَخَّصون مبكراً يكون لديهم إرتفاع في حجم الكرية الوسطي للكريات الحمر بدون فقر الدم . ولكن على كل حال حتى هؤلاء المرضى يرتفع لديهم مستوى الهيموغلوبين (Hb) بعد علاج سبب النقص التحتاني ويشير هذا على أن هيموغلوبين هؤلاء المرضى على الرغم من أنه ضمن المدى الطبيعي العام ، لكنه يبدو أنه كان أقل من المستوى الطبيعي لهؤلاء المرضى .

يكون عدد الخلايا الشبكية المطلق أما طبيعي أو منخفض أو مرتفع قليلاً وأن أي زيادة هي في الحقيقة أقل كثيراً من ذلك المستوى الذي يشاهد في الأشخاص الذين لديهم نقي العظم يعمل بصورة طبيعية ودرجة مشابهة من فقر الدم . إن مدى عمر الكريات الحمر منخفضاً قليلاً ولكن فقر الدم ناجم عن تكون الجملة الحمراء الضخمة الأرومات اللا فعال

(Ineffectiveness of megaloblastic erythropoiesis) . كما أنه يشاهد

وجود الكريات الحمر الكبيرة (Macrocytes) في فلم الدم عند المرضى المصابين بتكون الكريات الحمر الضخم الأرومات . قسم من الكريات الحمر في فلم الدم تظهر متطاولة الشكل (أنظر الشكل 5.4) وكذلك فإن الكريات الحمر تظهر بأشكال مختلفة (بكيلة) وأحجام مختلفة وخاصة عند المرضى المصابين بفقر دم متوسط أو فقر دم شديد . فقر الدم المصحوب بكبير الكريات الحمر والناجم عن تكون الدم الضخم الأرومات يسمى بإسم فقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia) . المرضى المصابون بتكون الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص فيتامين ب 12 أو نقص الفولات تظهر عندهم العدلات المحببة (Neutrophils) في الدم المحيطي ذات نوى متعددة القطع (أنظر الشكل 5.4) .

في الحالة الطبيعية تظهر أقل من 3 % من العدلات ذات خمسة أو أكثر من الفصوص في النواة ولكن في حالة نقص فيتامين ب 12 أو نقص حامض الفوليك يكون أكثر من 3 % من العدلات ذات خمسة قطع أو أكثر وقد توجد بعض العدلات تحتوي على ثمانية أو عشرة قطع في النواة . إن ظاهرة زيادة عدد القطع في نوى العدلات هي ظاهرة ليست تشخيصية لنقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات لأن هذه الظاهرة قد تحدث في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد وفي حالات العجز الكلوي حتى ولو أن مخزون فيتامين ب 12 أو مخزون الفولات كان كافياً وطبيعياً .



الشكل 5.4

فلم دم من مريض مصاب بفقر الدم الوبيل يُظهر كريات حمر بيضوية كبيرة وخلايا أخرى بكيلة وفرط تقطع النواة في العدلة .

العدلات ذات الزيادة في عدد قطع النواة هي في الحقيقة ليست مشتقة من الخلايا خليفات النقويات العملاقة (Giant metamyelocytes) ولكنها مشتقة من خليفات النقويات ذات المظهر الطبيعي (Normal looking metamyelocytes) . عندما تكون التغيرات الضخمة الأرومات بسبب نقص فيتامين ب 12 أو نقص الفولات شديدة فإنه قد يحدث نقص في عدد العدلات ونقص عدد الصفائح بسبب تكون العدلات اللافعال وتكون الصفائح اللافعال أيضاً . (Ineffective granulocytogenesis and thrombocytogenesis) .

فقر الدم الضخم الأرومات (Megaloblastic anaemia)

فقر الدم الكبير الكريات الحمر المُصاحب لتكون الدم الضخم الأرومات (Macrocytic anaemias with megaloblastic erythropoiesis)

نقص فيتامين ب 12 (Vitamin B12 deficiency)

الكيمياء الحيوية

جزء فيتامين ب 12 يتكون من :

1- وجود نواة مركزية على شكل دودة مسطحة تشبه الورقة النباتية تتكون

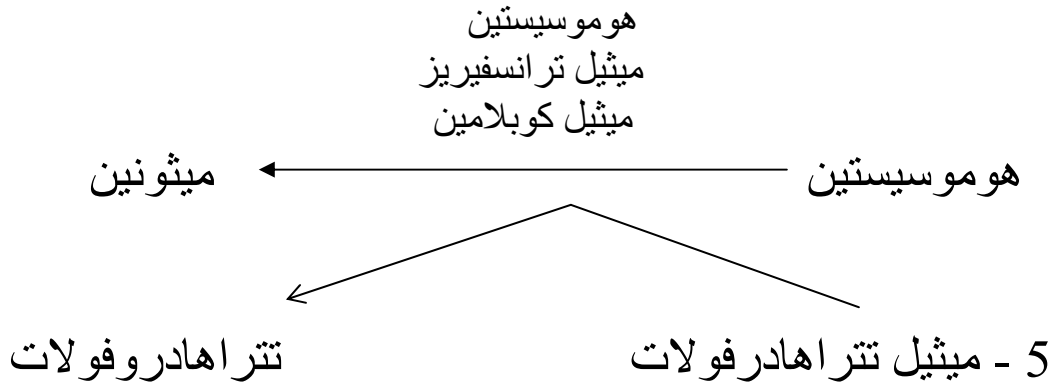
من أربعة حلقات بايرول (أنظر الشكل 5.5) .

2- مركب ريبونيكلو تايد 5.6 دايميثيل بينز أmaidزول
(The ribonucleotide of 5.6 dimethylbenzimidazole).

3- ذرة الكوبلت موقعها في وسط النواة المركزية للمركب مرتبطة إلى أربعة حلقات بايرول بواسطة أواصر، وإلى كل ذرة من ذرات النايتروجين التابعة للريبونيكليوتايد وإلى جذر عضوي (انظر الشكل 5.5).

كما أن الشكلين الحيويين الفعالين لفيتامين ب 12 هما ميثيل الكوبلامين (Methylcobalamin) والأدينوسيل كوبلامين (Adenosylcobalamin) المركب العضوي المرتبط بذرة الكوبلت هو الميثيل والأدينوسيل بالتالي .
الآليات الكيميائية الحيوية التي تؤدي إلى فقر الدم والأمراض العصبية الناجمة عن نقص فيتامين ب 12 لا تزال غير مؤكدة . على كل حال فإن كلاً من فقر الدم والأمراض العصبية قد تكون بسبب الإختلال أو الإعتلال في أحد إثنين من التفاعلات المعروفة بأنها تتطلب فيتامين ب 12 في الإنسان وبصورة خاصة .
عملية تغيير الهوموسيستين إلى الميثونين بواسطة أنزيم هيموسستين ميثيل ترانسفيريز

(Methylation of homocystine to methionine by homocysteine methyltransferase)
وهذا يعتمد على مركب - 5 - ميثيل تتراهيدروفوليت وميثيل كوبلامين (5-methyltetrahydrofolate and methylcobalamin)



بما أن مركب 5 - ميثيل تتراهيدروفوليت يعمل كمتبرع لجذر الميثيل فإن فشل هذا التفاعل ينتج ليس فقط بإختلال صناعة الميثونين ولكن أيضاً يتسبب في تراكم مركب 5- ميثيل تتراهيدروفوليت ومركب الهوموسستين وزيادة تركيز الهوموسستين في البلازما .

الإختلال في تفاعل الهوموسستين - مثيل ترنسفيريز في النهاية يؤدي إلى نقص في توفر مركب 10.5 مثيلين تتراهيدروفوليت (5,10 methylenetetrahydrofolate) دي أوكسي يوريدين مونوفوسفيت

(Methylation of deoxyuridine monophosphate) لتصبح ثايميدين مونوفوسفيت (Thymidine monophosphate) ثم بالنهاية إلى نقص صناعة مادة الثايميدين تراي فوسفيت (Thymidine triphosphate) .

يسبب هذا التفاعل بصورة أخرى :
أ - البطيء في تطاول شريط الدنا (Slowing of DNA strand elongation) بسبب عدم كفاية تجهيز الثايميدين (Thymidine triphosphate) تراي فوسفيت لصناعة الدنا (DNA) .

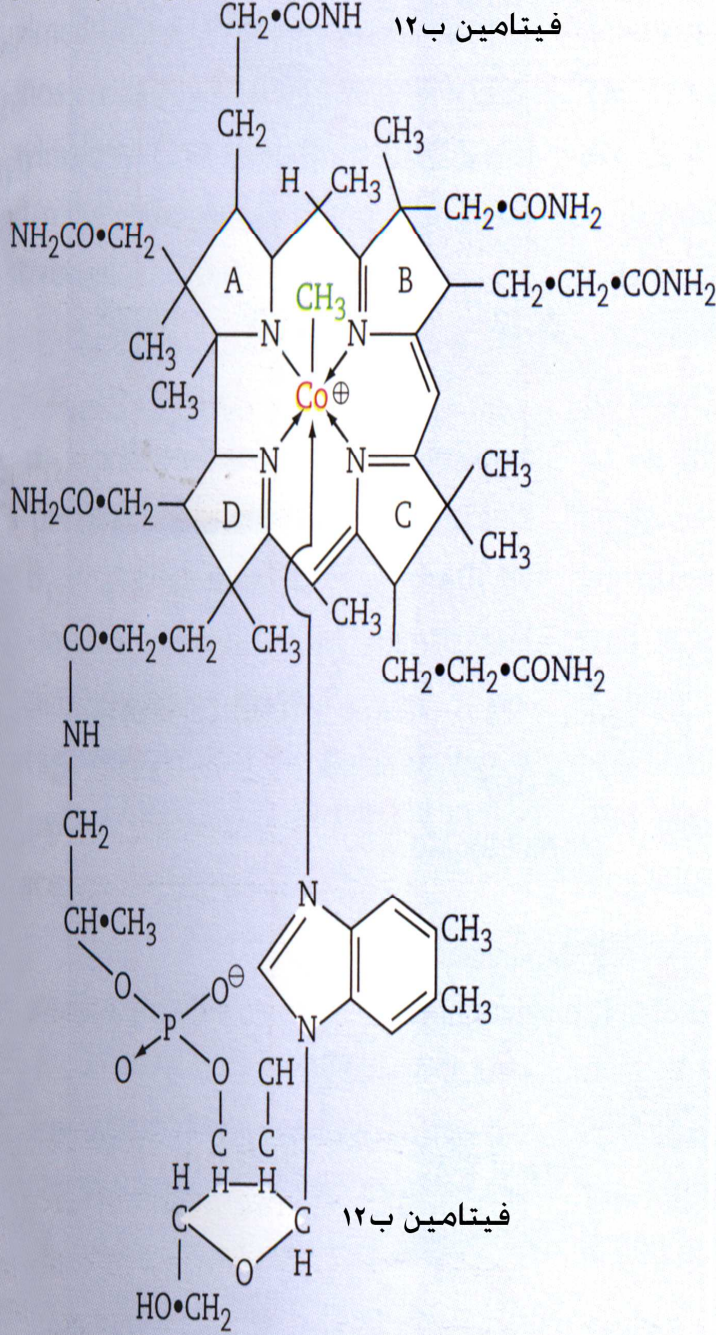
ب - تراكم الدي أوكسي يوريدين مونوفوسفيت (Deoxyuridine monophosphate) في داخل الخلية ثم فسفرته إلى الدي أو كسي يوريدين تراي فوسفيت (Deoxyuridine triphosphate)

ج - عدم إدماج اليوروسيل (Uracil) في الدنا (DNA) من دي أوكسي يوريدين تراي فوسفيت (في وجود الثيامين (أنظر الشكل 5.6) على الرغم من أن هناك قليل من الشك بأن صناعة الدنا (DNA) تختل أو تتوقف نتيجة نقص فيتامين ب 12 ولكن عملية النقص الحرج الذي يؤدي إلى التغيرات المسببة للخلايا الضخمة تبقى غير واضحة .

بنیان فیتامین ب ۱۲ و حمض الفولیک

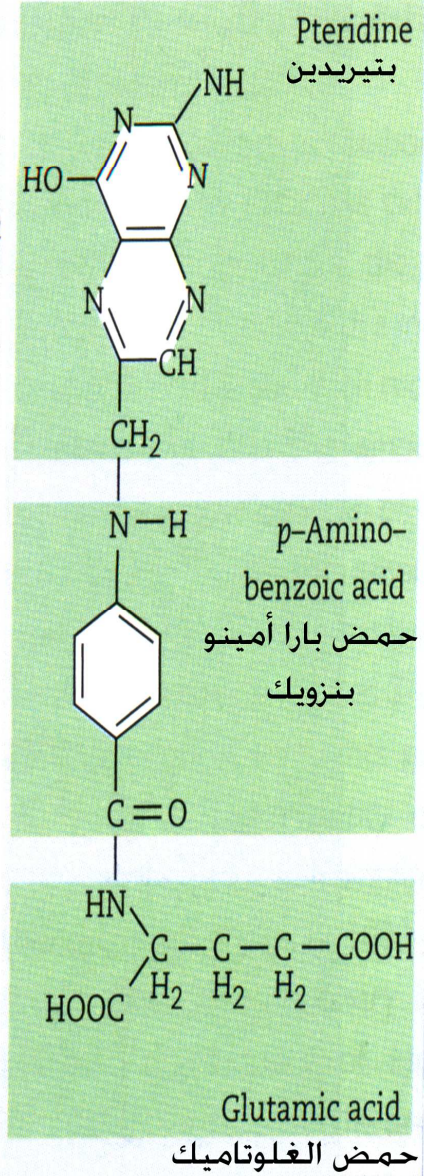
Methylcobalamin

میتیل کوبالامین



Folic acid

حمض الفولیک



بنیان فیتامین ب 12 و حمض الفولیک

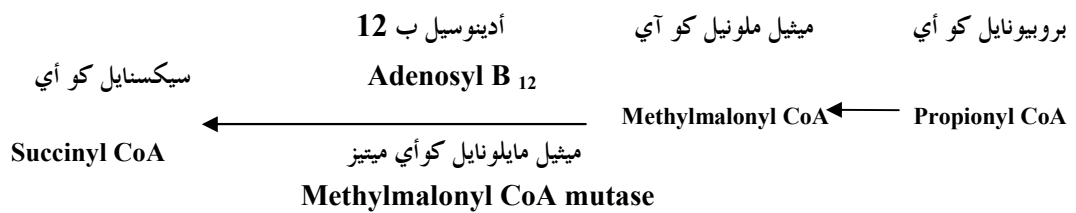
الشکل 5.5

بنیان (ترکیب) فیتامین ب 12 و حمض الفولیک

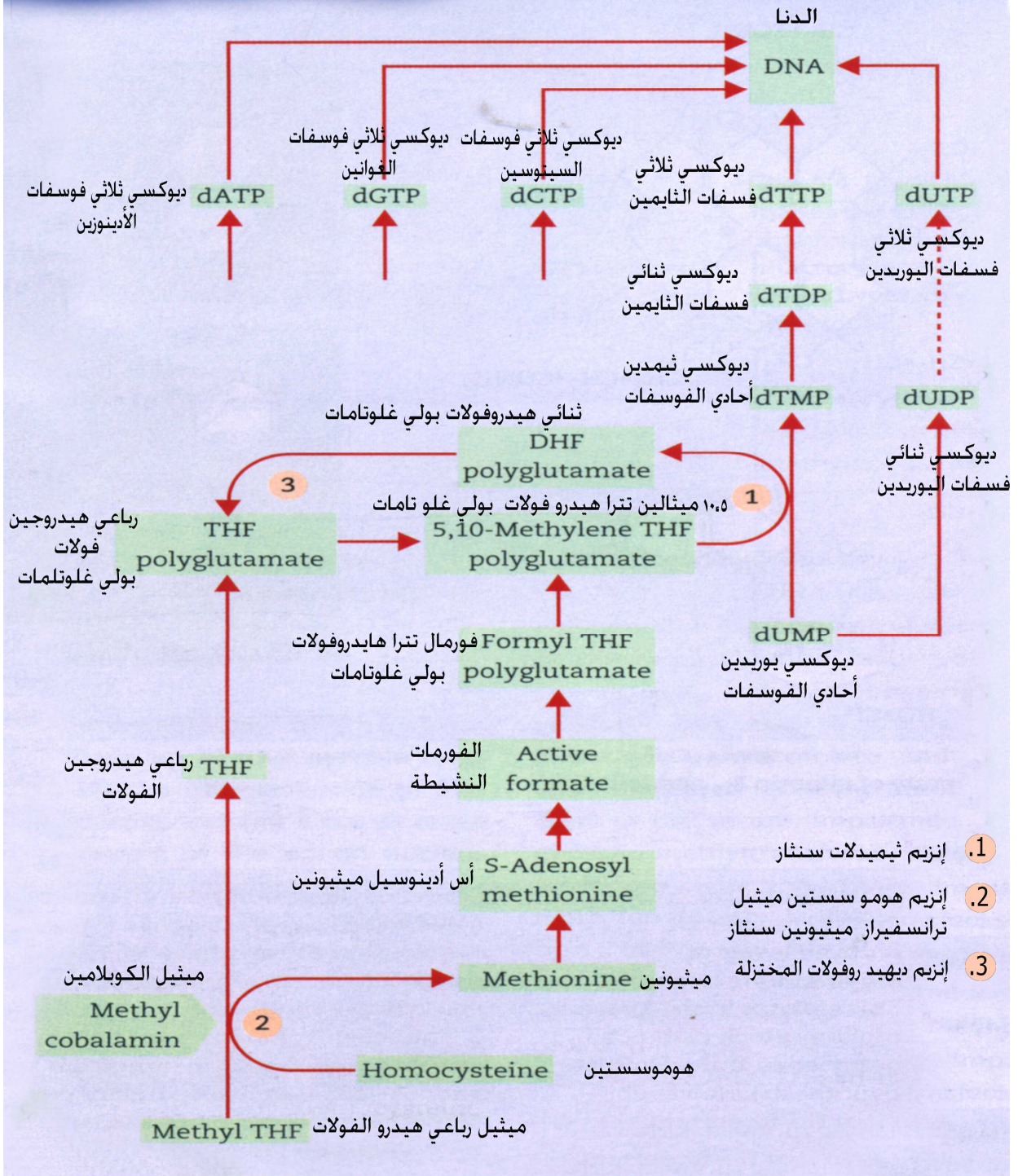
يفترض أن إختلال تفاعل الهوموسستين ميثيل ترنسفيريز (Homocysteine methyl transferase reaction) يُنتج نقص في مستوى 10.5 - ميثيلن تتراهيدروفولات بواسطة قنص الفوليت داخل الخلية على شكل 5- ميثيل تتراهيدروفولات وهذا غير ممكن تحويله إلى 10.5 ميثيلن تتراهيدروفوليت (5.10-methylene tetrahydrofolate) وتسمى هذه بنظرية قنص الميثيل فولات (Methylfolate trap hypothesis) على كل حال المعلومات الحديثة تقترح أن الأحداث المهمة المتتابعة في إختلال تفاعل الهوموسستين ميثيل ترنسفيريز ليست بسبب تراكم 5- ميثيل تتراهيدروفولات (5-methyltetrahydrofolate) داخل الخلية ولكنه ناتج عن عجز صناعة الميثايونين (Methionine) والذي في النهاية ينتج نقص في صناعة S-أدينوسيل ميثايونين (S-adenosylmethionine) ، مما يؤدي إلى نقص في تجهيز الفورمات الفعالة (Active formate) المطلوبة في صناعة 10.5 ميثيلن تتراهيدروفولات (5.10-methylene tetrahydrofolate) . وتعرف هذه بنظرية المجاعة للفورمات (Formate Starvation hypothesis)

أما التفاعل الثاني المعروف بأنه يحتاج إلى فيتامين ب 12 في البشر هو تحول الميثيل مالونيل كو أنزيم أي إلى سيكسينال كوأنزيم أي ، المعتمد على الأدينوسايل كوبلامين بواسطة الأنزيم ميثايل ميلونايل كو أنزيم أي ميوتيز (methylmalony Co.A mutase) .

إشتراك فيتامين ب 12 في هذا التفاعل يوضح سبب إرتفاع تركيز حامض الميثيل مالونيك في البلازما في حالات نقص فيتامين ب 12



السبل المتأثرة بنقص فيتامين ب ١٢ ونقص الفولات



الشكل 5.6 السبل الكيميائية الحيوية المتأثرة بنقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات .
(1) إنزيم ثيميديلات سنثاز (2) إنزيم هوموسستين ميثيل ترانسفيراز (ميثيونين سنثاز)
(3) إنزيم ديهيدروفولات المختزلة .

هناك دليل على أن الأمراض العصبية (Neuropathy) المصاحبة لنقص فيتامين ب 12 قد تكون ناجمة عن نقص عملية إستقلاب الميثيلين في بروتينات الجهاز العصبي (Hypomethylation of nervous system) وذلك بسبب قلة توفر مادة ال-S-أدينوسايل ميثايونين (S-adenosylmethionine). هل أن الإختلال في تحويل الميثيل مالينوويل كواي (Methylmalonyl CoA) إلى سيكسنايل كواي (Succinyl CoA) والمعتمد على الأديدنوسايل كوبلايمين (Adenosyl cobalmin) يشارك أيضاً كسبب وكمشأ للمرض في الجهاز العصبي أم لا هذا الأمر قابل للجدل وليس مؤكداً .

فيتامين ب 12 في الغذاء (Vitamin B₁₂ in the diet)

يُنْتَج فيتامين ب 12 بالكامل بواسطة بكتريا ولا يوجد في النباتات على الإطلاق . الحيوانات آكلة النباتات تحصل على فيتامين ب 12 بصورة رئيسية بواسطة صنعة من قبل بكتريا في كرش الحيوانات المجترة . الحيوانات الأخرى والبشر يحصلون على فيتامين ب 12 بواسطة أكل الطعام من أصل حيواني . معدل مقدار فيتامين ب 12 في الطعام المختلط (نباتي وحيواني) تساوي ما يقارب 5 ميكروغرام باليوم . المظاهر الغذائية لهذا الفيتامين مختصرة في الجدول 5.1 .

الجدول 5.1

المظاهر الرئيسية والغذائية لفيتامين ب 12 والفولات وإمتصاصهما

الأهمية الغذائية والإمتصاص لفيتامين ب 12 والفولات		
فيتامين ب 12	الفولات	
المصادر الغذائية	فقط الأطعمة من أصل حيواني وخاصة الكبد ولا تتأثر بالطبخ	معظم الأطعمة وخاصة الكبد والخضراوات والخميرة وتتحطم بواسطة الطبخ
معدل تناول اليومي *	5 ميكروغرام	400 ميكروغرام
أقل مقدار للإحتياج اليومي *	1-3 ميكروغرام	100-200 ميكروغرام [↑]
المخزون في الجسم *	3-5 ملغم معظمه في الكبد	8-20 ملغم معظمه في الكبد
الوقت المطلوب لحدوث النقص في حالة غياب تناول من الطعام أو عدم الإمتصاص من الأمعاء *	فقر الدم يحدث من 2-10 سنوات	كبر الكريات الحمر يحدث في 5 أشهر
متطلبات الإمتصاص	العامل الداخلي المفرز بواسطة الخلايا الجدارية في المعدة	تحويل متعددة الغلوتاميت إلى أحادية غلوتاميت بواسطة إنزيم الفولات كونجكيز في الأمعاء
مكان الإمتصاص	نهاية المعي اللفانفي	المعي الإثني عشر والمعوي الصائم
		* عند البالغين [↑] مرتفع أثناء الحمل والرضاعة

آليات الامتصاص (Mechanism of absorption)

يكون فيتامين ب 12 في الطعام بصورة شاملة مرتبط بالبروتين ويتم تحريره من حالة الارتباط هذه في داخل المعدة بواسطة تاثير الببسين . يتحد معظم فيتامين ب 12 المحرر بسرعة مع بروتين ارتباطي موجود في اللعاب وعصارات المعدة تسمى الـ (R-binder) . يتحرر فيتامين ب 12 من هذه البروتينات المتحد معها (R-binder- B_{12}) في المعى الصائم (Jejunum) بسبب اثر إنزيم البنكرياس تربسين .
فيتامين ب 12 المتحرر يتحد بعد ذلك بالعامل الداخلي (Intrinsic factor) . وظيفة هذا العامل الداخلي هو نقل فيتامين ب 12 إلى داخل الخلايا المعوية المُبطنة للنصف النهائي من الأمعاء الدقيقة .

العامل الداخلي (Intrinsic factor) يُنتج من جسم المعدة وقاع المعدة (Body and fundus of the stomach) ، من نفس الخلايا التي تنتج حمض كلور الماء ، حمض الهيدروكلوريك (HCL) ، وهي الخلايا الجدارية في المعدة (Parietal cells) . تركيبة العامل الداخلي الكيماوية هي غلايكوبروتين ووزنه الجزيئي حوالي 57 كيلو ديلتون (57 KDa) وكل جزيء منه يتحد مع جزيء واحد من فيتامين ب 12 .

كمية العامل الداخلي في عصارة المعدة يمكن قياسها بطريقة غير مباشرة بواسطة قياس كمية فيتامين ب 12 الممكن أن يتحد بالعامل الداخلي . معدل الإفراز للعامل الداخلي هو 3000 وحدة في الساعة) ويزداد حتى يصل إلى 3-5 أضعاف هذه الكمية بعد إعطاء عامل محفز مثل مادة الهستامين و الغاسترين (Histamine and gastrin) .

كمية ب 12 المطلوب إمتصاصها يوميا لكي يتم الحفاظ على مخزون الجسم هي 1-3 ميكروغرام وتحتاج فقط من 1000-3000 وحدة من العامل الداخلي لكي يتم إمتصاصها . لذلك فإن كمية العامل الداخلي المفرزة من المعدة يوميا تعادل 50.000 وحدة وهي كمية تعتبر زائدة عما يتطلبه إمتصاص فيتامين ب 12 .
إن اقل كمية من فيتامين ب 12 التي يجب إمتصاصها باليوم قد تكون أقل من 0.5 ميكروغرام لكي تحافظ على الصحة و تحافظ إلى حد ما على مخزون الجسم .

مخزون ومعدل فقدان فيتامين ب 12

(Storage and rate of loss of vitamin B₁₂)

يُخزن فيتامين ب 12 في الكبد ويصل معدل المخزون الكلي في جسم الإنسان الطبيعي البالغ حتى 3-5 ملغم . أما فقدان فيتامين ب 12 فإنه يحدث عن طريق البول والغائط بصورة رئيسية من خلال تقشر الخلايا المبطنة للغشاء المخاطي للأمعاء ومن خلال الإفراز في الصفراء .

توجد دورة بين الأمعاء والكبد لفيتامين ب 12 حيث يُفرز ما يقارب من 3-6 ميكروغرام كل يوم إلى الأمعاء بصورة رئيسية من خلال الصفراء ومعظمه يُعاد إمتصاصه بصورة طبيعية في نهاية المعى اللفائفي (Distal ileum) ما عدا ما يقارب 1 ميكروغرام .

نسبة فقدان فيتامين ب 12 تصل إلي ما يقارب من 0.05 إلى 0.1 ./. من مخزون الجسم يومياً ولذلك فإن هناك تأخير يقدر بسنتين أو أكثر ما بين ظهور المرض الذي يؤدي إلى الإعتلال في امتصاص فيتامين ب 12 ونقص مخزون فيتامين ب 12 إلى مستوى 300-500 ميكروغرام تقريباً والذي يسبب فقر الدم الضخم الأرومات الحمر لذا فإن توقف امتصاص فيتامين ب 12 المفاجيء نتيجة لإجراء عملية إستئصال المعدة الكامل يحتاج ما يقارب من 2-10 سنوات قبل أن يظهر فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص فيتامين ب 12 .

الإعتلال العصبي الناجم عن نقص فيتامين ب 12 (Vitamin B₁₂ neuropathy)
المرضى المصابون بنقص فيتامين ب 12 لأي سبب من الأسباب قد يتطور لديهم تغيرات تنكسية في الجهاز العصبي (Degenerative changes in the nervous system) .

إن التغيرات المرضية يمكن وضعها تحت ثلاثة عناوين :

1- إعتلال عصبي محيطي (Peripheral neuropathy)

2- تنكس النخاع المشترك تحت الحاد .

(Subacute combined degeneration of the cord)

3- زوال المايلين البؤري للمادة البيضاء في الدماغ

(Focal demyelination of the white matter of the brain)

في حالات تنكس النخاع المشترك تحت الحاد توجد بؤر تنكس في الحبل النخاعي في الأعمدة الخلفية والجانبية وهي الأكثر شدة (ولكنها ليست محدودة فقط فيها) وتصيب المنطقة العنقية السفلية والصدرية العليا (أنظر الشكل 5.7)



الشكل 5.7

تنكس النخاع المشترك تحت الحاد في المنطقة العنقية
 الأعمدة الخلفية والجانبية تُظهر زوال الميالين ولهذا تُظهر شاحبة اللون (طريقة ويغرت - بال للميالين)
 (أعيد إنتاجها بعد السماح من دكتور / أر . أو . برنارد)

التغيرات الهيستولوجية في الأنسجة العصبية هي مناطق تنكسية (Degenerating areas) تحتوي على فراغات محاطة بخلايا بلعمية محملة بمادة الميالين (Myelin laden macrophages) .
 يعتبر على كل حال التعبير تنكس الحبل النخاعي المشترك تحت الحاد مُضلاً لأن أعراض المرض تكون مختلة وليست تحت حادة . الإعتلال في الحبل النخاعي الخلفي والجانبية يمكن أن يحدث في كل منهما على حدة وليس من الضروري أن يكون مشترك ، وتشمل المتلازمة إعتلالات في الأعصاب المحيطية أو نصفي المخ بالإضافة إلى الحبل النخاعي .
 تشمل عادة الأعراض والعلامات المرضية الأطراف السفلى أولاً وتكون متناظرة . أكثر الأعراض شيوعاً هي مذل وخدر متناظر (Paraesthesia) في الأطراف وتَرْنُح المشي وضعف العضلات .
 وتشمل الأعراض الأخرى ضعف البصر والدوخة عند الوقوف والإنتصاب والشعور بالدوار عند القيام وتيبس الأطراف والعنانة وفقدان السيطرة على التبول والتغوط و يصاب بعض المرضى بفقدان الذاكرة والتهيجية وكآبة بسيطة واللامبالاة والتقلبات في المزاج وتكون شائعة نسبياً . لكن بعض الأعراض النفسية الخطرة مثل الذهول والهلوسة والكآبة الشديدة ودُهان كبريائي ودُهان هوس ليست شائعة . على كل حال

فإنَّ بعض المرضى القلائل قد أنقذوا من المصحات النفسية وأرجعوا إلى صحتهم الطبيعية بواسطة علاجهم وحقتهم بواسطة فيتامين ب 12 .

يكون العمى في بعض الحالات ناجماً عن ضمور القرص البصري ولكنه نادراً .

إعتماداً على الفحص السريري للجهاز العصبي يكون هناك صعوبة في التفريق بين إعتلال الأعصاب المحيطية وإعتلال العمود الخلفي في الحبل النخاعي لأنه في كلتا الحالتين تضعف المنعكسات الوترية وحس الإهتزاز وحس الوضع وكذلك قد يوجد الترنح (Ataxia) .

على كل حال الشعور بفرط التألم في عضلات باطن الساق (Hyperalgesia) يكون مؤشراً على إلتهاب الأعصاب المحيطية (Peripheral neuritis) . أما ضعف الإحساس بالإهتزاز وضعف الإحساس بالوضع مقارنة بالإحساس باللمس والوخز بالدبوس يشير أكثر إلى الإصابة بإعتلال العمود الجانبي للحبل النخاعي .

يكون منعكس الأخمص الإنبساطي (Extensor plantar response) مؤشر على إعتلال الجملة الهرمية (Pyramidal tract) . تختلف الحالة بصورة انفرادية في بعض المرضى في درجة الإعتلال لأي من الحبل النخاعي الخلفي والجانبي أو أن حالة إعتلال الأعصاب المحيطية تكون غالبية على المتلازمات العصبية . قد يحدث الإعتلال في الحبل النخاعي في غياب إعتلال الأعصاب المحيطية وبالعكس .

تُعد فحوص التوصيل العصبي وإجراء فحص تفريسة التصوير الرنيني المغناطيسي (MRI scans) للحبل النخاعي فحوصاً مهمة .

إن شدة التغيرات العصبية الغير طبيعية تتناسب بصورة عكسية مع الهيماتوكريت في الدم (Haematocrit) (حجم الكريات الحمر المكدوسة) .

قد تحدث الإضطرابات العصبية بدون وجود فقر الدم على الرغم من أن فحص النقي يُظهر في العادة وجود الأرومات الضخمة وبدرجة بسيطة .

أسباب نقص فيتامين ب 12

(Causes of vitamin B₁₂ cydeficien)

هذه الأسباب مختصرة في (الجدول 5.2) .

السببان الأكثر شيوعاً لنقص فيتامين ب 12 هما فقر الدم الوبيل (Pernicious anaemia) والتغذية بالنباتات الصرفة . (Veganism)

التناول غير الكافي من الطعام (Inadequate intake) .

التغذية بالنباتات الصرفة (Vaganism) .

ينتج نقص فيتامين ب 12 بصورة رئيسية من تناول طعام يحتوي على كمية قليلة جداً من فيتامين ب 12 وهذا يحدث فقط عند النباتيين المتشددين الذين لا يتناولون أطعمة بروتينية حيوانية على الإطلاق . على الرغم من عدم وجود فيتامين ب 12 في النباتات

لكن طعام النباتيين من المحتمل أن يحتوي القليل من فيتامين ب 12 نتيجة لتلوث الماء بالبكتريا والخضراوات والتخمير البكتيري للخضار المكدمة والمخدشة .
يوجد إنخفاض في مستوى فيتامين ب 12 في البلازما عند أكثر من 50% من النباتيين المتشددين . على كل حال معظم النباتيين اللذين لديهم انخفاض في مستوى فيتامين ب 12 في البلازما يتمتعون بصحة جيدة ولا يظهر لديهم فقر دم أو كبر الكريات الحمر (Macrocytosis) . ولكن عدد قليل فقط منهم يصاب بفقر الدم الضخم الأرومات أو الأمراض العصبية الناجمة عن نقص فيتامين ب 12 . وهذه الظاهرة هي نتيجة لوجود كمية قليلة جداً من فيتامين ب 12 في وجبات الطعام ووجود دورة طبيعية لفيتامين ب 12 بين الأمعاء والكبد كما ذكر ذلك سابقاً .

جدول 5.2

آليات وأسباب نقص فيتامين ب 12

نقص فيتامين ب 12
<ul style="list-style-type: none">● قلة تناول فيتامين ب 12 في الطعام- التغذية بالنباتات الصرفة- النباتيين اللبنيين في بعض الحالات● قلة إفراز العامل الداخلي- فقر الدم الوبيل- إستئصال المعدة الكلي أو الجزئي- نقص العامل الداخلي الوراثي في حالات نادرة● قلة تحرر فيتامين ب 12 في الطعام- إستئصال المعدة الجزئي ، قطع العصب التائه ، إلتهاب المعدة ، تناول الأدوية المضادة للحموضة ، والإفراط في شرب الكحول
<ul style="list-style-type: none">● تحول مسار فيتامين ب 12- زمرة البكتريا الغير الطبيعية المعوية ، الارتوج المتعددة في المعى الصائم ، وتضيق الأمعاء الدقيقة ، متلازمة العروة الراكدة في الأمعاء● الدودة الشريطية السمكية (دايفلوبوثيريم لاتوم)● سوء الإمتصاص- مرض كرونز ، قطع المعى اللفانفي- إسهال البلاد الحارة المزمن- سوء امتصاص فيتامين ب 12 الإنتقائي الوراثي المصاحب للبيئة البروتينية المسمى (متلازمة إمري سلاند غريزبك

عدم كفاية إفراز العامل الداخلي

(Inadequate secretion of intrinsic factor)

فقر الدم الوبيل (Pernicious anaemia)

فقر الدم الوبيل هو عبارة عن مرض يحدث فيه إختلال شديد أو عدم إمتصاص لفيتامين ب 12 بسبب النقص الشديد في إفراز العامل الداخلي (Intrinsic factor) الناتج عن إلتهاب المعدة الضموري الشديد ، أو ضمور المعدة . (atrophic gastritis or gastric atrophy) .

من أوائل من وصفو هذا المرض هو توماس أدسن من مستشفى غايز في لندن في سنة 1849 م ولذلك يسمى هذا المرض فقر الدم الوبيل الأديسوني (Addisonian pernicious anaemia) . يظهر أن هذا المرض هو مرض مناعي ذاتي معتمد على قاعدة الوراثة الجينية .

العوامل الجينية وحالة المناعة الذاتية

(Genetic factor and autoimmune processes)

إنه ما يقارب من 20% من المرضى لديهم أقارب مصابون بفقر الدم الوبيل وهذا يشير إلى وجود عامل جيني يؤهب إلى تطور ضمور المعدة في حياة البلوغ بالإضافة إلى ذلك فإن 10% من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل لديهم أعراض سريرية أو دون السريرية بالإصابة بأمراض الغدة الدرقية الناجمة عن المناعة الذاتية وهذا مؤشر على أن ضمور المعدة مرض مناعي ذاتي .

توجد الأضداد تجاه الخلايا الجدارية في المعدة في بلازما 85% من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل . هذه الأضداد موجهة ضد الوحدات الفرعية للألفا والبيتا لمضخة البروتون (H^+ ، K^+ ATPase) للخلايا الجدارية في المعدة أما الأضداد الموجهة ضد العامل الداخلي فإنها توجد في بلازما يقارب من 55% من المرضى وفي عصارة المعدة إلى ما يقارب 60% من المرضى .

إن هذه الأضداد في الحقيقة لا يمكن إثبات وجودها في كل الحالات . كذلك فإن ملاحظة أن بعض المرضى المصابين باضطرابات الغدة الدرقية (Thyr oid disorders) يتواجد عندهم أضداد العامل الداخلي في البلازما ولكن ليس لديهم نقص فيتامين ب 12 وهذا يبين إن هذه الأضداد ليست في الحقيقة السبب الأول لضمور المعدة وفشل إفراز العامل الداخلي الناجم عن ذلك . وإنما قد تكون بدلاً عن ذلك ناجمة عن الضرر في الغشاء المخاطي للمعدة ، وبعبارة أخرى فإن ضمور المعدة قد ينجم عن مناعة متواسطة بالخلايا ضد الخلايا الجدارية وخلايا المعدة الأخرى كما هو الحال في التجارب التي أجريت على نموذج الفئران المصابة بالتهاب المعدة الضموري المزمن المناعي الذاتي

(Autoimmune chronic atrophic gastritis)

الأضرار المرضية في المعدة (Gastric lesion)

جميع حالات فقر الدم الوبيل مصابة بالأضرار المرضية في المعدة وهي تتفاوت من الإلتهاب المعدي الضموري الشديد إلى ضمور المعدة كما أن إفراز العامل الداخلي ينخفض إلى حد صفر - 200 وحدة فقط في الساعة الواحدة ولا يتأثر إفراز العامل الداخلي بالمحفزات مثلاً بواسطة مادة الهستامين . لذا ينجم نقص فيتامين ب 12 مما يؤدي إلى فقر الدم الضخم الأرومات أو إلى ضرر في الجهاز العصبي أو الإثنين معاً . بما أن الإثنين العامل الداخلي (Intrinsic factor) وحمض الهيدروكلوريك

(HCL) تفرز من قبل نفس الخلايا في المعدة (الخلايا الجدارية) لهذا فإن حالة فقد حمض المعدة (اللاهيدروكلورية) التي لا تتأثر بالمحفزات مثل الهستامين والبنتاغاسترين (Pentagastrin fast and histamine fast) هي ظاهرة مرافقة على الدوام لمرضى فقر الدم الوبيل (emiaPernicious ana) وأنه لا يمكن إثبات التشخيص لهذا المرض عند وجود مقادير مقبولة من حمض الهيدوكلوريك مفرزة داخل المعدة .

إن مستوى قياس الحموضة والقاعدية (The pH) في عصارة المعدة المرتاحة هو بين 6-8 pH في فقر الدم الوبيل . أما بعد أعلى درجة للتحفيز بواسطة الهستامين أو البنتاغاسترين فإن الـ (pH) لا ينخفض بأكثر من نصف وحدة (0.5 وحدة PH) . على كل حال فإنه ليس كل الأشخاص الذين لديهم ضمور المعدة أو فقدان حمض الهيدروكلوريك (HCL) مصابون بفقر الدم الوبيل ، والسبب المفترض هو أن عدد من هؤلاء المرضى المصابين بضمور المعدة يستمرون بإفراز كميات قليلة من العامل الداخلي في المعدة المطلوبة لإمتصاص كمية كافية من فيتامين ب 12 .

الأنسجة المتأثرة بنقص فيتامين ب 12 (Tissues affected by B₁₂ deficiency)
يجب أن لا يعتبر مرض فقر الدم الوبيل على أنه فقط حالة تؤدي إلى نقص تكوين الكريات الحمر في النقي وإضرار الجهاز العصبي ، ولكن ينظر له أيضاً أن نقص فيتامين ب 12 يؤثر على عدة أنواع من الخلايا في الجسم وتشمل كل أنواع الخلايا المنقسمة .

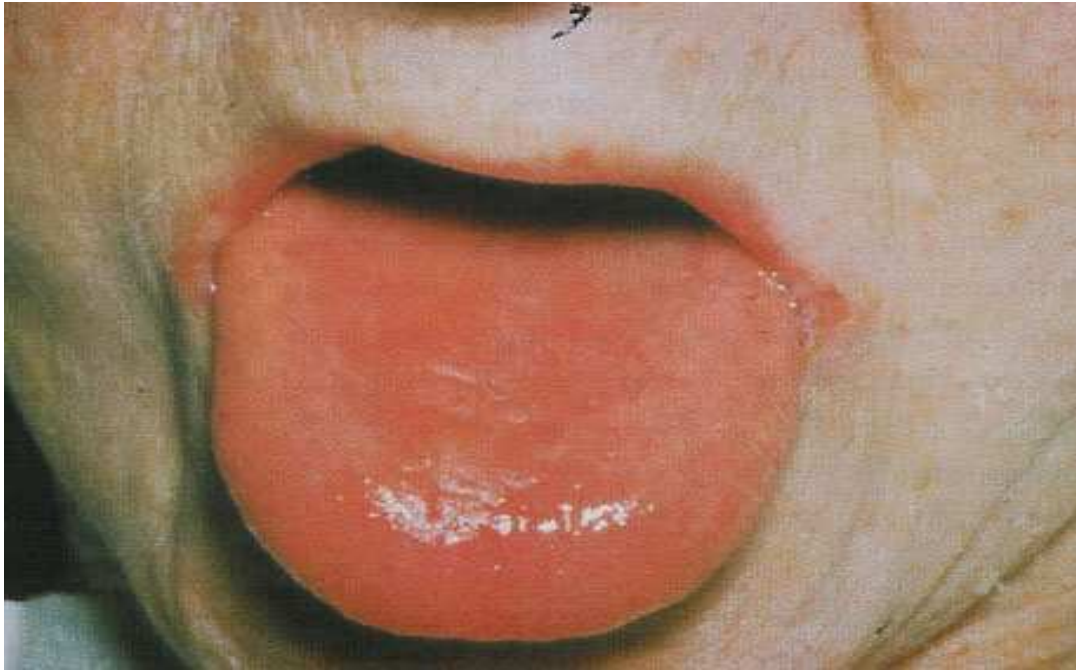
الأعراض والعلامات ليست فقط تعود لفقر الدم والجهاز العصبي (الدماغ والحبل النخاعي والأعصاب المحيطية) ولكن بالإضافة لذلك ، الجهاز الهضمي (من اللسان إلى القولون) وكذلك الجلد والأنسجة الأخرى والأعضاء التناسلية (مثل المبيضان عند المرأة والخصيتان عند الرجل) . فقر الدم الشديد يؤدي إلى مضاعفة أمراض القلب الموجودة عند المريض .

المظاهر السريرية (Clinical features)

فقر الدم الوبيل مرض شائع في المجتمعات ذات الأصول من المجتمعات الشمالية الأوروبية ولكن يحدث أيضاً في الأفارقة والآسيويين والصينيين والأعراق الأخرى . بالرجوع إلى المراجع القديمة (التي نشرت في وقت كان فيه تشخيص نقص فيتامين ب 12 ليس بالأمر السهل) فإن انتشار المرض في إنجلترا كان يقارب شخص واحد من كل ألف شخص من المجتمع (1000/1) .

إن 10٪ من الحالات فقط تشخص تحت عمر 40 سنة ونسبة الإنتشار تزيد مع الزيادة في العمر حتى تصل إلى 0.5-1 ٪ . بعد سن السبعين عاماً من العمر . على كل حال فإنه في دراسة حديثة من كاليفورنيا وُجد أن نسبة إنتشار نقص فيتامين ب 12 البسيط الناجم عن فقر الدم الوبيل غير المشخص في الأشخاص الذين تصل

أعمارهم 60 سنة إلى نسبة مرتفعة إلى حد 1.4% - 4.3% وتكون النسبة في النساء المتأثرات 1.5 مرة أكثر إنتشاراً من الرجال .
تتطور الأعراض ببطيء مثل الأعراض الشائعة كالتعب والضعف العام وصعوبة التنفس والمذل وتتمل وخدر في الأطراف وكذلك تقرح أو التهاب اللسان وأعراض وإضطرابات غير واضحة في الجهاز الهضمي (فقدان الشهية للطعام والغثيان والتقيأ وعسر الهضم والإمساك أو الإسهال) ونقص الوزن .
الأعراض الأخرى تشمل ضعف الخصوبة أو العقم النسبي وكذلك في حالات نادرة فرط التصبغ في الجلد وخاصة في اليدين . كذلك تتطور في عدد من الحالات أعراض عصبية ونفسية مختلفة نتيجة الإصابة بأمراض الأعصاب الناجمة عن نقص فيتامين ب 12 كما ورد ذكره سابقاً .
بالإضافة إلى الشحوب فإن أكثر المظاهر والعلامات شيوعاً هو إتهاب اللسان الضموري . يوجد غالباً درجة من ضمور الحليمات في اللسان وتظهر نعومة غير عادية على الحافات ولكنها في بعض الحالات تنتشر فوق كامل السطح العلوي للسان (أنظر الشكل 5.8) .



الشكل 5.8

إتهاب اللسان عند امرأة مصابة بفقر الدم الوبيل الشديد

قد تكون الحمى موجودة عندما يكون فقر الدم شديداً كذلك يمكن جس الطحال في بعض الحالات .

الأمراض المناعية الذاتية مثل أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية (Autoimmune thyroid diseases) والبهاق (Vitiligo) وقصور الدُرَيْقات (Hypoparathyroidism) وقصور وظائف الغدد الكظرية (Adrenal glands) هذه تزيد نسبة إنتشارها عند المرضى وأقاربهم . تزداد نسبة المصابين بأورام المعدة السرطانية في المعدة في فقر الدم الوبيل (Gastric carcinoid tumours) ولكنها تكون في العادة أورام حميدة نسبياً . يكون لدى المرضى الرجال المصابين بفقر الدم الوبيل زيادة في نسبة الإصابة بسرطان المعدة .

المتغيرات الدموية والكيميائية الحيوية

(Haematological and biochemical changes)

إن صورة الدم هي نفسها التي تُشاهد في أي حالة من حالات نقص فيتامين ب 12 أو نقص الفولات ذات العلاقة بفقر الدم الضخم الأرومات في نقي العظام كما ذكر ذلك سابقاً . تركيز الهيموغلوبين قد يكون ضمن المدى المرجعي في المرضى المُشخصين مُبكراً ولكن الهيموغلوبين يستمر بالانخفاض بصورة متناسقة مع الزيادة في نقص فيتامين ب 12 .

صورة الدم تبين ارتفاع في حجم الكرية الحمراء الوسطي على إفتراض أن فقر الدم الوبيل غير متزامن ومُضاعف أيضاً بنقص في الحديد أو مع متلازمات الثلاثيمية أو أنه لم يتم تشخيصه مُبكراً جداً . فرط التنسج في نقي العظم وعند المرضى المصابين بفقر الدم الشديد فإنه يتم تعويض الخلايا الشحمية تقريباً بالكامل بواسطة الخلايا المُكونة لخلايا الدم . إن تُكون خلايا الدم في هذه الحالة يكون ضخم الأرومات وتوجد خليفات النقويات العملاقة (Giant metamyelocytes) وكما ورد ذكره سابقاً .

تكون هناك زيادة بسيطة في تركيز البيليروبين وزيادة في تركيز إنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات في البلازما (LDH) . هذه التغيرات تنتج بصورة رئيسية من تحطم الخلايا الأرومية الحمر في النقي وكذلك جزئياً من زيادة انحلال الدم المحيطي بدرجة بسيطة . إن تركيز فيتامين ب 12 في البلازما يكون دائماً منخفضاً .

على كل حال يجب أن يُعتبر إنخفاض مستوى فيتامين ب 12 في البلازما دليلاً ترجيحياً وليس مؤكداً على نقص فيتامين ب 12 وذلك لأن إنخفاض مستوى فيتامين ب 12 في البلازما قد يوجد في غياب أي دليل آخر على نقص فيتامين ب 12 وكما هو الحال في ثلث عدد المرضى المصابون بنقص الفولات وكذلك في حالات بعض النساء الحوامل الطبيعيات .

كذلك فإنه ما يقارب من 60 ٪ من مرضى فقر الدم الوبيل يوجد لديهم إنخفاض في مستوى الفولات في الكريات الحمر والمتبقين لديهم مستوى الفولات طبيعي . إن تركيز كلاً من حمض المثل مالونك (Methylmalonic acid) والهوموسستين (Homocysteine) في البلازما يكون مرتفعاً عند جميع المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل .

التشخيص : (أنظر الجدول 5.3)

لكي يتم تشخيص فقر الدم الوبيل يجب توضيح وإثبات أن يكون هناك أما نقصاً شديداً أو فقداناً كاملاً لإفراز العامل الداخلي في عصارة المعدة .
يُعمل هذا بصورة غير مباشرة بواسطة إجراء اختبار شيلنغ (ling testSchil) .
في هذا الإختبار يمكن قياس قابلية الشخص لإمتصاص فيتامين ب 12 على شكل السيانونوكوبلامين (Cyanocobalmin) من الأمعاء . ويشمل ذلك إعطاء 1 ميكروغرام من مركب السيانونوكوبلامين المشع المحتوي على كوبلت مُوسَم (^{57}Co) عن طريق الفم وبنفس الوقت يتم حقن المريض عن طريق العضلة بمقدار 1 ملغم من فيتامين ب 12 غير المشع على شكل السيانونوكوبلامين غير المشع ثم يجمع البول لمدة 24 ساعة وتقاس فيه نسبة الإشعاع .

إن الجرعة الكبيرة لفيتامين ب 12 غير المشع والذي يُعطى عن طريق الحقن بالعضل يُشبع البروتينات القابلة للاتحاد مع فيتامين ب 12 في البلازما وبهذا يؤدي إلى إفراز أكبر كمية ممكنة مُمتصة عن طريق الأمعاء من فيتامين ب 12 المُشع (^{57}Co) و إفرازها في البول . إن امتصاص فيتامين ب 12 المُشع من الأمعاء يعتبر معتل وغير طبيعي عندما يكون مقدار ب 12 المُشع والمفرغ في البول خلال 24 ساعة أقل من 11٪ . من الجرعة المعطاة عن طريق الفم . تكون في فقر الدم الوبيل في أغلب الحالات أقل من 5٪ .

إذا كان هذا الإختبار غير طبيعي يجب إعادته مع إعطاء العامل الداخلي (Intrinsic factor) وفيتامين ب 12 المُشع ($^{57}\text{co-B}_{12}$) عن طريق الفم (الجزء الثاني من إختبار شيلنغ) . إذا كان انخفاض مقدار ب 12 الممتص هو بسبب نقص العامل الداخلي فإن الامتصاص يتحسن عند نذ 0 (ولكنه لا يرجع للحالة الطبيعية بالكامل) في الإختبار المسمى (DICOPAC test) يمكن إجراء الجزأين الأثنين لإختبار شيلنغ بوقت واحد بواسطة استعمال فيتامين ب 12 المُوسَم على الشكلين الـ ($^{57}\text{C0-B}_{12}$ and $^{58}\text{Co-B}_{12}$) المُشعنين على أن يكون أحدهما متحداً بالعامل الداخلي (Intrinsic factor)

العلاج

يعالج المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل في البداية بمقدار 1 ملغم هايدروكسي كوبلامين (Hydroxycobalamin) عن طريق الحقن بالعضل كل أسبوعين أو ثلاثة أسابيع ولمدة 3 أشهر لكي يمكن إستعادة المخزون في الجسم .
الإستدامة في العلاج بواسطة حقن 1 ملغم في العضل من فيتامين ب 12 على شكل مركب الهايدروكسي كوبلامين كل ثلاثة أشهر ويجب أن يستمر هذا على طول الفترة المتبقية من حياة المريض . من المعروف أن يبدأ علاج المرضى المصابين بأعراض عصبية خطيرة بإعطائهم 1 ملغم هايدروكسي كوبلامين مرتين في

الأسبوع بدلاً من كل 2-3 أسابيع حتى ولو لم يوجد دليل على أن تكرار حقن فيتامين ب 12 مطلوب لعلاج أمراض الجهاز العصبي أكثر من علاج فقر الدم . المضاعفات الالتهابية والأخماج وفشل القلب الإحتقاني يجب معالجتها فوراً وبدون تأخير . يجب تجنب نقل الدم قدر المستطاع لأن ذلك قد يؤدي إلى فشل القلب أو يزيد من فشل القلب . أما إذا كان نقل الدم لا بد منه للمرضى المصابين بفقر الدم الشديد فيجب في هذه الحالة أن ينقل الدم بحذر شديد وأن يُعطي المريض مُددرات البول وأن لا يعطى أكثر من قنينة واحدة إلى قنيتين من الكريات الحمر المكدوسة . ويجب أن يعطى الدم بصورة بطيئة خلال مدة 24 ساعة . بعض الأطباء المعالجين يفضلون نقل الدم التبدلي الجزأي (Partial exchange blood transfusion) بمقدار 1-2 وحدة دم .

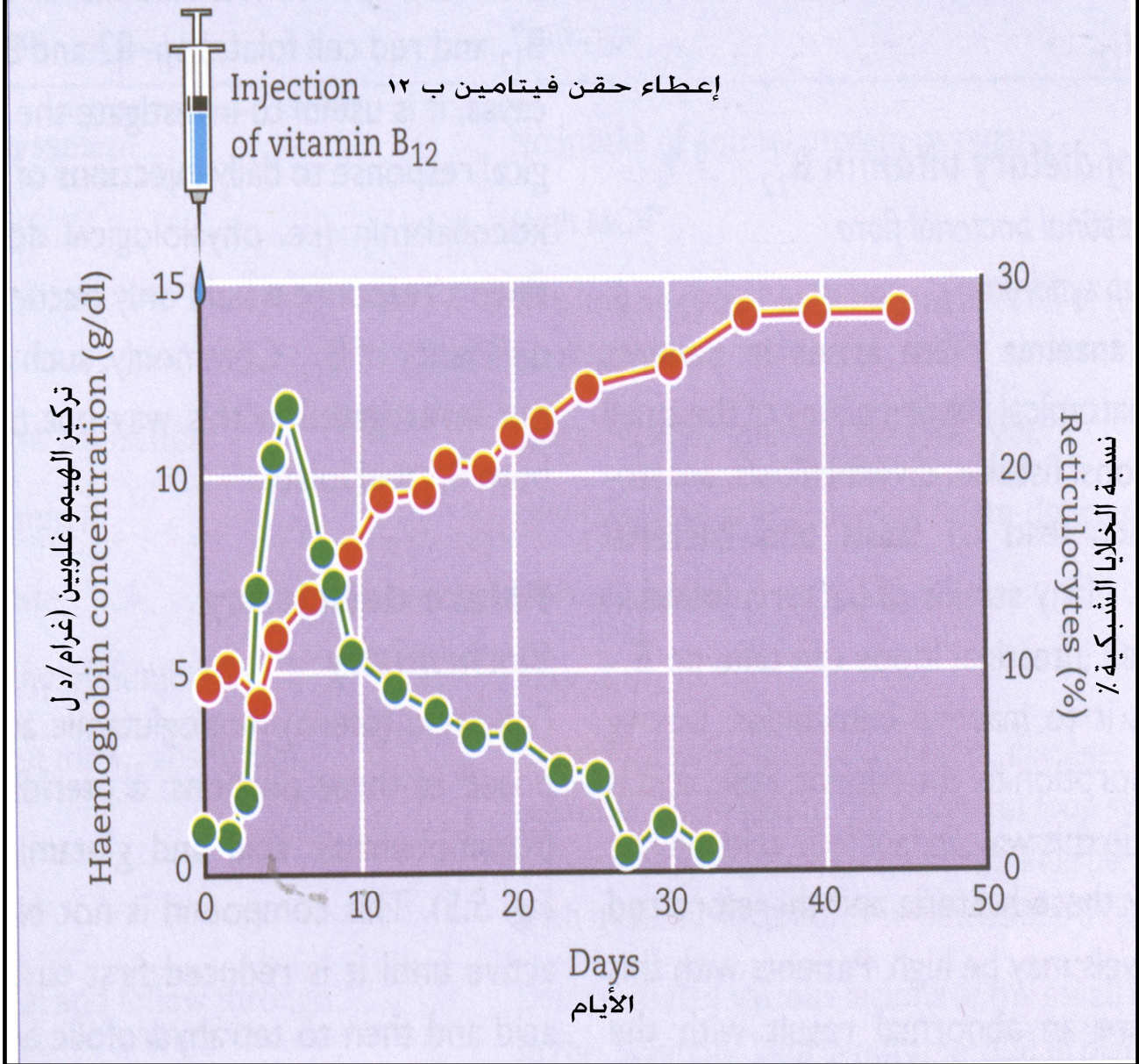
إن عدداً من مرضى فقر الدم الوبييل الشديد يموتون فجأة ، وذلك بسبب إضطراب نظام ضربات القلب ، وأيضاً خلال فترة قصيرة بعد بداية العلاج بفيتامين ب 12 وهذا ناجم عن انخفاض تركيز البوتاسيوم في البلازما . نتيجة لتحرك البوتاسيوم من البلازما إلى داخل الخلايا إستجابة للعلاج بواسطة فيتامين ب 12 لهذا فإنه يجب إعطاء المرضى المصابين بفقر الدم الوبييل البوتاسيوم عن طريق الفم وأن يبدأ إعطائهم البوتاسيوم بنفس الوقت وامتزانياً مع العلاج بواسطة فيتامين ب 12 مع الإستمرار بإعطاء البوتاسيوم لمدة عشرة أيام .

إذا كان سبب فقر الدم الضخم الأرومات الحمر في النقي غير مؤكداً عند بداية مراجعة المريض كما هو في أغلب الأحوال فإن العلاج يجب أن يبدأ بإعطاء فيتامين ب 12 (الهيدروكسي كوبلامين) كحقن في العضل وإعطاء حامض الفوليك عن طريق الفم بنفس الوقت . ويجب التأكيد من أن نقص فيتامين ب 12 يجب أن لا يعالج لفترة طويلة بواسطة حامض الفوليك فقط لأن فقر الدم قد يستجيب للعلاج ولكن الأمراض العصبية لا تستجيب للعلاج وقد تتطور إلى الأسوأ بسرعة . تكون الإستجابة للعلاج بفيتامين ب 12 (الهيدروكسي كوبلامين) تكون سريعة ويشعر المريض بزيادة في الحدة الذهنية والشعور بالتحسن الذاتي خلال فترة 24-48 ساعة .

كما أن الإستجابة بزيادة الخلايا الشبكية (Reticulocytes) التي تصل إلى أعلى مستوى في خلال 5-7 أيام . ويرتفع تركيز الهيموغلوبين بعد الأسبوع الأول من العلاج بمعدل 1 غرام / في الأسبوع (أنظر الشكل 5.9)

الأعراض العصبية المبتدأة حديثاً (أقل من فترة ثلاثة أشهر) يظهر فيها تحسن مضطرد وقد تختفي في خلال فترة 6-12 شهراً من العلاج أما الأعراض التي استمرت لفترة طويلة فإنها تتحسن بدرجة أقل . الأعراض النفسية التي وقعت حديثاً غالباً ما تختفي بسرعة وبالكامل بعد العلاج .

إستجابة فقر الدم الوبيل لفيتامين ب ١٢



إستجابة فقر الدم الوبيل لفيتامين ب 12

الشكل 5.9

إستجابة مريض مصاب بفقر الدم الوبيل

إلى إعطاء حقن فيتامين ب 12 (●) تركيز الهيموغلوبين (●) نسبة الخلايا الشبكية %.

إستئصال المعدة الكامل أو الجزئي

إن فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص فيتامين ب 12 هو نتيجة حتمية لإستئصال المعدة الكلي ويظهر فقر الدم خلال فترة 2-10 سنوات بعد الإستئصال . وهذا هو الوقت الذي يستغرقه نفاذ مخزون فيتامين ب 12 الذي كان متوفراً قبل إستئصال المعدة . بعض الحالات تظهر فيها الأمراض العصبية الناجمة عن نقص فيتامين ب 12 .

يجب أن يبدأ حقن فيتامين ب 12 بعد إستئصال المعدة بفترة قصيرة . قد يظهر فقر الدم بسبب نقص فيتامين ب 12 وأحياناً تنكس النخاع المشترك تحت الحاد في 5 ٪ من الحالات التي أجريت لها إستئصال المعدة الجزئي ولكن ليس قبل مرور 5 سنوات على إجراء العملية الجراحية وقد يكون ذلك في بعض الحالات بسبب إستئصال معظم أجزاء المعدة التي تفرز العامل الداخلي وضمور ما تبقى من الغشاء المخاطي المبطن للمعدة مما يؤدي إلى نقص إفراز العامل الداخلي . في حالات أخرى يكون إمتصاص فيتامين ب 12 البلوري في إختبار شيلنغ (Schilling test) طبيعياً ولا يكون نقص فيتامين ب 12 في هذه الحالات بسبب نقص العامل الداخلي ولكن بسبب الفشل في تحرر فيتامين ب 12 من الطعام كما سوف يأتي ذكره لاحقاً . إن نسبة نقص فيتامين ب 12 في الحالات التي أجريت لها إستئصال المعدة الجزئي تعد هي نسبة عالية وتتطلب إجراء فحوص الدم بصورة منتظمة ومستمرة .

عدم كفاية تحرر فيتامين ب 12 من الطعام

إن بعض المرضى الذين أجريت لهم عملية قطع العصب المبهم أو عملية إستئصال المعدة الجزئي يصابون بنقص فيتامين ب 12 بسبب عدم تحرر فيتامين ب 12 من الطعام وهذا ناجم عن انخفاض في إفراز حامض الهيدروكلوريك (HCL) والبيسين . توجد أدلة بصورة مترادفة بأن هناك نقص في مستوى فيتامين ب 12 بالبلازما عند المرضى الذين لم يقطع لهم العصب المبهم (التائه) (Vagotomy) ولم يخضعوا لعملية إستئصال المعدة في ما يقارب 45 ٪ من الحالات وهذا ناجم أيضاً عن عدم كفاية تحرر فيتامين ب 12 من الطعام .

إن سبب ومنشأ مرض المعدة المؤدي إلى إختلال وظائفها في هذه الحالات هو قيد البحث في الوقت الحاضر ويشمل تعاطي الأدوية التي تثبط وتقلل من إفراز الحامض في المعدة مثل عقارات مختلفة كالمسميتدين (Cimetidine) والرانيتدين (Ranitidine) والأمبرازول (Omeprazole) وإلتهابات المعدة غير المحددة وإلتهاب المعدة بجرثومة الملوية البوابية (Helicobacter pylori gastritis) وشرب الكحول المفرط . يكون العلاج في هذه الحالات بواسطة إعطاء المريض فيتامين ب 12 عن طريق الفم أو عن طريق الحقن بالعضلات .

تحويل فيتامين ب 12 في الطعام

النبيت الجرثومي المعوي الغير طبيعي

(Abnormal intestinal bacterial flora)

متلازمة العروة الراكدة المعوية (Stagnant loop syndrome) فقر الدم كبير الكريات الحمر في الغالب يظهر في المرضى المصابون بأمراض الأمعاء الدقيقة في تركيبها التشريحي (مثل العروة المُقفلَة) (Blind loop) والنواسير (Fistulae) والرُتَّاج (Diverticulosis) والتفَّاغرات (Anastomoses) وهذه جميعاً تؤدي إلى الركود وتكاثر البكتريا المفرط . إن عدداً من سلاسل وذريات البكتريا تكون متواجدة في العروة المقفلة في الأمعاء الدقيقة وهذه البكتريا تأخذ فيتامين ب 12 وتغيره إلى مركب كوبوميديز (Cobamides) غير الفعال ولا تترك شيئاً من فيتامين ب 12 للامتصاص من قبل المريض .

لا يتأثر حامض الفوليك (Folic acid) بهذه الطريقة ، وفي الحقيقة فإنه قد يتم إنتاجه بواسطة هذه البكتريا ولهذا فإن مستوى تركيز الفولات في الكريات الحمر قد يكون مرتفعاً . المرضى الذين يشكون من هذه الأمراض يعطون نتائج غير طبيعية في اختبار شيلنج (Schilling test) لإمتصاص فيتامين ب 12 سواءً كان ذلك مع العامل الداخلي أو بدون العامل الداخلي (Intrinsic factor) ويمكن تصحيح هذا بمعالجة المريض بالمضادات الحيوية ذات المفعول الواسع .

الإحتشار بالديدان الشريطية السمكية

قد يحدث تحويل امتصاص فيتامين ب 12 في الأمعاء نتيجة للإحتشار بالديدان الشريطية السمكية ديفلوبوثريوم لاتوم (Diphyllobothrium latum) والتنافس على إمتصاص فيتامين ب 12 مع المريض من قبل هذه الديدان . كانت هذه الحالات منتشرة في دولة فنلندا ولكنها أصبحت قليلة في الوقت الحاضر .

سوء امتصاص فيتامين ب 12

إن سوء إمتصاص فيتامين ب 12 بسبب الأمراض التي تصيب نهاية المعى اللفائفي قد يحدث في عدة أمراض منها الداء الجوفي وإلتهاب المعى اللفائفي وفي حالات إسهال المناطق الحارة المزمن الذي يكون فيه نقص فيتامين ب 12 مترافقاً في الغالب مع نقص الفولات . كذلك فإن نقص فيتامين ب 12 يحدث بعد عملية إستئصال نهاية المعى اللفائفي وإن إختبار شيلنج يعطي نتائج غير طبيعية وذلك سواءً بدون العامل الداخلي أو مع العامل الداخلي .

تشخيص نقص فيتامين ب 12

الفحوص التي هي ذات قيمة تشخيصية في المرضى المشكوك في إصابتهم بنقص فيتامين ب 12 مذكورة في (الجدول 5.3) كما أن قسماً من هذه الفحوص قد ذُكرت بالتفصيل سابقاً .

توجد صعوبة في بعض الحالات في تشخيص نقص فيتامين ب 12 في المرضى الذين قد يشكون من نقص مزدوج (نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات معاً) . في هذه الحالات يكون تركيز فيتامين ب 12 في البلازما منخفضاً وتركيز الفولات في الكريات الحمر منخفضاً أيضاً كما ورد سابقاً .

يكون من النافع في تلك الحالات إجراء فحوص لمعرفة الإستجابة الدموية ، لحقن 2 مكروغرام في العضل يومياً من فيتامين ب 12 هايدروكسي كوبالامين (Hydroxycobalamin) وهذه هي الجرعة الفيزيولوجية لفيتامين ب 12 . تحدث الإستجابة فقط عندما يكون هناك نقص في فيتامين ب 12 . بصورة عامة هؤلاء المرضى لا تجرى لهم الفحوص بهذه الطريقة ولكن يتم علاجهم بواسطة فيتامين ب 12 والفولات معاً .

نقص الفولات (Folate deficiency)

الكيمياء الحيوية

حامض الفوليك هو حامض البتروايل مونو غلو تاميك (Pteroylmonoglutamic acid) ويتكون من ثلاثة أجزاء

- النواة البتريدين (Pteridine nucleus) .
- حامض بارا أمينو بنزويك (P-aminobenzoic acid) .
- حامض الغلوتاميك (Glutamic acid) .

أنظر الشكل 5.5

هذا المركب غير فعال من الناحية الكيماوية الحيوية حتى يُختزل أولاً إلى حامض السدايهادروفوليك (Dihydrofolic acid) وبعد ذلك إلى مركب حامض تتراهيدروفوليك (Tetrahydrofolic acid) بالإضافة إلى ذلك فإن مركبات الفولات الطبيعية التكوين تحتوي على وحدة كربون أحادية في أوضاع إختزالية مختلفة مثل (Methylene, formyl, methyl) بينما الفولات الموجودة في البلازما هي 5- ميثيل تتراهيدروفولات مونوغلوتومات

(5, methyltetrahydrofolate monoglutamates) والفولات الموجودة في الخلايا هي بتيروايل بولي غلوتومات (Pteroylpolyglutamates) مع وجود ثلاثة إلى سبعة من جزئيات حامض الغلوتاميك مرتبطة ببعضها . الشكل الفعال للفولات التي تعمل كإنزيم مساعد (تميم الإنزيم) في نقل وحدة كربون منفردة في :

1- إستقلاب الحوامض الأمينية .

2- صناعة مادة البيورين (Purines) . والبايريميدين (Pyrimidines) التي يتطلبها تخليق الدنا (DNA) والرنا (RNA) بصورة خاصة فإن مركب الـ 10.5 ميثيلين تتراهيدروفولات (5,10 methylenetetrahydrofolate) مطلوب لعملية الـ (Methylation) لمركب (Deoxyuridylate) لتحويله إلى مادة (Thymidylate) وأن إعتلال وإختلال هذا التفاعل هو أحد التغيرات الكيميائية الحيوية الغير طبيعية التي تسبب تخليق الدنا (DNA) المتغير وضخامة الأرومات في حالة نقص الفولات كما ورد شرح ذلك سابقاً في بداية هذا الفصل .

الجدول 5.3

الفحوص النافعة لتثبيت تشخيص وسبب نقص فيتامين ب 12

الفحوص	النتائج
تقييم الغذاء	عدم تناول الأطعمة البروتينية الحيوانية عند الأشخاص النباتيين الصرف
تعداد الدم	* ارتفاع حجم الكرية الوسطى
فلم الدم	* كريات حمر كبيرة الحجم بيضوية الشكل * فرط تقطع النواة في العدلات المحببة
رشف نقي العظم	*الأرومات الضخمة *وخليفات النقويات العملاقة
فيتامين ب 12 بالبلازما	منخفض كذلك يكون منخفض في ثلث حالات نقص الفولات
فولات الكريات الحمر	طبيعية أو منخفضة
حامض الميثيل مالونيك في البلازما	مرتفع
إختبار شيلنغ لإمتصاص فيتامين ب 12	غير طبيعي في فقر الدم الوبيل وكذلك في أمراض نهاية المعى اللفائفي وفي متلازمة العروة الراكدة في الأمعاء . ويتحسن الإمتصاص عندما يُجرى إختبار شيلنغ مع إضافة العامل الداخلي فقط في فقر الدم الوبيل .
وجبة الباريوم للمعدة وتتبعها في الأمعاء بواسطة الأشعة	توضح مختلف الأمراض في الأمعاء الدقيقة مثل متلازمة العروة الراكدة وأمراض نهاية المعى اللفائفي .
قياس تركيز العامل الداخلي في عصارة المعدة	منخفض جداً أو مفقود في حالات فقر الدم الوبيل

* توجد أيضاً في حالات نقص الفولات .

الفولات في الطعام

الفولات موجودة في الطعام الحيواني والنباتي الأصل . في المعدل يحتوي الطعام في بلاد الغرب على ما يقارب 400 ميكرو غرام من الفولات باليوم . إن محتويات الفولات في الطعام تتأثر بصورة شديدة بالطبخ لأن الفولات تتحطم بسرعة بواسطة الحرارة .

إنه ما يقارب من 80 ٪ من جرعة الفولات المأخوذة عن طريق الفم والتي هي 200 ميكروغرام من حامض البتروايل غلوتاميك (Pterylglutamic acid) تُمتص في الأمعاء وأما نسبة إمتصاص مادة البولي غلوتاميت (Polyglutamates) فتكون أقل بدرجة ما .

إن أقل كمية مطلوبة للإمتصاص من الفولات عند البالغين باليوم هي حوالي 100-200 ميكروغرام والمتطلبات أثناء الحمل وفترة الرضاعة تكون أكبر بكثير من المقدار المذكور أعلاه . القيمة الغذائية للفولات مقارنة بتلك التي تخص فيتامين ب 12 مذكورة في الجدول 5.1 .

الإمتصاص

إمتصاص الفولات يحدث بصورة رئيسية في المعوي الإثنى عشر (Duodenum) والمعوي الصائم (Jejunum) . تتحول الفولات البولي غلوتاميت (Monoglutamates) في الطعام إلى مونوغلوتاميت (Monoglutamates) بفعل الإنزيم فولات كونجيكيز (Folate conjugase) والمونوجلوتاميت (Monoglutamates) تتحول إلى الـ (Methyl tetrahydrofolate) بواسطة الخلايا المبطنة للغشاء المخاطي للأمعاء قبل أن تدخل الدورة الدموية البابية الكبدية (Portal blood stream)

مخزون ومعدل فقدان الفولات

إن مخزون الفولات في الكبد هو أكبر بكثير من مخزونات فيتامين ب 12 في الحالات الطبيعية ومقداره بين 8-20 ملغم .

تُفقد الفولات من الجسم بواسطة تقشر الخلايا من الجلد ومن بطانة الأمعاء المخاطية بفقدانها مع البراز وكذلك عن طريق سائل الصفراء والبول والعرق واللعاب . وتفقد الفولات كذلك عن طريق تبدها وتقويضها داخل الخلايا .

إن نسبة فقدان الفولات من المخزون تقارب 1-2 ٪ . باليوم من مجموع مخزون الكبد وهذه النسبة تعادل 20-30 ضعفاً أكثر من نسبة فقدان فيتامين ب 12 .

إن أقل كمية من الفولات المطلوبة للإمتصاص من الأمعاء باليوم تقارب مائة ضعف أكثر من تلك المطلوب إمتصاصها من فيتامين ب 12 لأن تداور وإستهلاك الفولات يكون بسرعة أكبر من فيتامين ب 12 ولهذا فإن العلامات المرضية لنقص الفولات

تظهر بسرعة أكبر من نقص فيتامين ب 12 . ولذلك فإن تكون الدم الضخم الأرومات البسيط في النقي يتطلب خمسة أشهر بعد مداومة تناول الإنسان الطبيعي للطعام الفاقد للفولات ولكنه من المعروف أنه بعد إستئصال المعدة الكامل فإن فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب 12 لا يظهر إلا بعد سنتين أو أكثر .

العوامل المسببة لنقص الفولات

وهذه ملخصة في الجدول 5.4

- عدم الكفاية في الطعام

إن فقر الدم الضخم الأرومات بسبب عدم كفاية تناول الفولات في الطعام ظاهرة قد تُشاهد عند الفقراء وبعض كبار العمر والمصابين بالأمراض العقلية والنفسية والمدمنين المزمنين على الكحول والأطفال الرضع على حليب الماعز وهذا الحليب يحتوي على تركيز قليل جداً من الفولات ويؤدي إلى فقر الدم المسمى بفقر دم حليب الماعز (Goat's milk anaemia) .

الجدول 5.4

أسباب نقص الفولات

نقص الفولات
<ul style="list-style-type: none"> • عدم الكفاية في الطعام • سوء الإمتصاص <p>- الداء الزلاقي (المرض الجوفي) ، وإستئصال المعى الصائم ، وإسهال المناطق الحارة</p> <ul style="list-style-type: none"> • الزيادة في المتطلب <p>الحمل ، والمواليد الخدج وفقر الدم الإنحلاي المزمن وتليف نقي العظام (التليف النقوي) . وكذلك الأمراض السرطانية المختلفة .</p> <ul style="list-style-type: none"> • الزيادة في الفقدان <p>الديال الكلوي (غسيل الكلى) الطويل الأمد وفشل القلب الإحتقاني وأمراض الكبد الحادة .</p> <ul style="list-style-type: none"> • الآلية المعقدة <p>*العلاج بالأدوية المضادات للإختلاج والإفراط في شرب الكحول (الإيثانول) .</p> <p>* بعض هذه الحالات الذين لديهم كبر في الكريات الحمر يوجد عندهم نقص الفولات .</p>

سوء الإمتصاص

بما أن إمتصاص الفولات يكون في القسم الأعلى من الأمعاء الدقيقة فإن الأمراض التي تصيب هذا الجزء من الأمعاء تؤدي إلى فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص الفولات وهذه الأمراض تشمل الداء الذلاقي (الداء الجوفي) ومرض إسهال المناطق الحارة .

كما أن إستئصال المعى الصائم جراحياً يؤدي إلى نقص الفولات. في هذه الأمراض ، متلازمات سوء الامتصاص ، يكون نقص الفولات مصاحباً لنقص الحديد ، وذلك لأن الحديد أيضاً يمتص من نفس المنطقة في الأمعاء الدقيقة التي يمتص منها الفولات .

زيادة المُتطلب والإحتياج

إن نقص الفولات وفقر الدم الضخم الأرومات يوجدان عندما تكون هناك زيادة في الحاجة للفولات التي لا يمكن تعويضها الكافي بالإمتصاص من الطعام . إن زيادة المُتطلب للفولات قد تنجم عن زيادة إنتاج الأحماض النووية كما هو الحال في الحمل وفقر الدم الإنحلالي المزمن أو نتيجة الزيادة في فقدان الفولات من الجسم مثل ما يحدث في الإلتهابات والحمى المستمرة وتقرش الخلايا الجلدية في بعض الأمراض الجلدية مثل مرض الصدفية (Psoriasis) .

فقر الدم الضخم الأرومات أثناء الحمل

قبل أن تستعمل الفولات كإضافة علاجية أثناء الحمل كان فقر الدم الكبير الكريات الناجم عن نقص الفولات يوجد بنسبة 0.5 – 5 ٪ في كل الحوامل في المملكة المتحدة . على كل حال فإن فحص نقي العظام أثناء الحمل قد كشف أن هناك تكون الدم الضخم الأرومات بصورة أكثر شيوعاً ويوجد في ما يقارب ثلث الحالات . إن تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات عادة يتم بعد 36 أسبوعاً من الحمل أو خلال الأربيع أسابيع الأولى بعد الولادة .

إن انتشار فقر الدم الضخم الأرومات هو أكبر بكثير في بعض الأقطار النامية مما عليه في المملكة المتحدة . السبب الرئيسي لنقص الفولات أثناء الحمل هو الزيادة الكبيرة في صناعة الدنا (DNA) . وصناعة الرنا (ARN) وتكون هذه نتيجة لنمو الجنين والمشيمية والرحم وإتساع حجم كتلة الكريات الحمر في الدم . لقد تم حساب أن إحتياج الفولات يزداد ثلاث مرات تقريباً أثناء الحمل . كذلك هناك عدة عوامل أخرى مساعدة تلعب دوراً أيضاً .

إن ما يقارب من ثلث الحوامل يشكين من ضعف الشهية للطعام مما يؤدي إلى قلة تناول الطعام . كذلك فإنه يظهر أن هناك إنخفاض في إمتصاص الفولات أثناء الحمل

وزيادة في المتطلبات والإحتياجات للفولات وهذا قد يكون ناجماً عن إلتهابات الجهاز البولي .

تشخيص نقص الفولات

المظاهر الدموية لنقص الفولات هي كبر الكريات الحمر بوجود فقر الدم أو عدم وجوده كذلك الزيادة في عدد قطع (فصوص) النواة في العدلات المحببة الموجودة في الدورة الدموية وكذلك تكون الدم الضخم الأرومات في النقي .
لكي يتم إثبات أن هذه التغيرات الدموية التي تظهر بسبب نقص الفولات وليست ناجمة عن أية أسباب أخرى تؤدي إلى تكون الدم الضخم الأرومات فإنه من المهم إثبات أن المريض لديه نقص في مخزون الفولات . وهذه بالعادة تكون بواسطة قياس مستوى الفولات في الكريات الحمر . كما أن مستوى الفولات في البلازما لا يُعتمد عليه تماماً مثلما يُعتمد على مستوى الفولات في الكريات الحمر في تقييم مخزون الفولات لأنها تتأثر بسهولة نتيجة الميزان السالب في الفولات ولو كان ذلك لمدة قصيرة . على كل حال فإنه حتى إنخفاض مستوى الفولات في الكريات الحمر لوحده لا يمكن اعتباره دليلاً وحيداً على نقص الفولات ، ذلك لأن هناك مستويات منخفضة للفولات موجودة في 60 % من المرضى الذين عندهم نقص فيتامين ب 12 . لذلك فإنه من الناحية العملية فإن تشخيص نقص الفولات لا يتطلب فقط وجود انخفاض مستوى الفولات في الكريات الحمر في حالة سريرية ملائمة ولكن أيضاً إستبعاد نقص فيتامين ب 12 بواسطة إثبات وجود مستوى طبيعي لفيتامين ب 12 في البلازما . وكذلك عند المرضى الذين لديهم مستوى فيتامين ب 12 على حافة المستوى الطبيعي أو منخفض أو عندما تكون نتيجة إختبار شيلنج (Schilling test) طبيعية .

إن المرضى الذين عندهم نقص في الفولات يكون عندهم مستوى الهوموسستين (Homocysteine) مرتفع في البلازما ولكن ليس حمض المثيل مالونك (Methylmalonic acid) بينما المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين ب 12 يكون عندهم مستوى مرتفع للإثنين معاً .

على كل حال فإن هذه الفحوص تجري في بعض المختبرات المتخصصة فقط .
الطريقة البسيطة لإثبات تشخيص نقص الفولات ، ولكنها لا تُجرى بصورة شائعة ومتكررة هي توضيح الإستجابة الدموية لحقن جرعات فيزيولوجية من حمض الفوليك بمقدار 200 ميكروغرام يومياً بينما لا تحدث إستجابة في حالة نقص فيتامين ب 12 .

يجب ملاحظة أن الجرعات الدوائية العلاجية بمقدار 5 ملغم حمض الفوليك يومياً عن طريق الفم تؤدي كذلك إلى تصحيح وقتي لفقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب 12 ولكن على كل حال فإنه إذا استمر العلاج بالفولات أكثر من ثلاثة أشهر فإن فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب 12 يعود مرة أخرى وأن أضرار عصبية قد تحدث .

إن سبب نقص الفوليات قد يُحدّد بواسطة أخذ التاريخ الغذائي المُفصّل من المريض وبواسطة إجراء فحوص على وظائف الأمعاء الدقيقة والتي تتضمن أخذ خزعة من المعى الأثنى عشري عند الحاجة .

علاج نقص الفوليات

إن المرضى البالغين الذين عندهم كبر الكريات الحمر أو فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن نقص الفوليات يجب أن يعالجوا بإعطائهم 5 ملغم حمض الفوليك يومياً عن طريق الفم . إن فترة العلاج تعتمد على المرض التحتاني الأساسي ولكن في كل الأحوال يجب أن يستمر العلاج ثلاثة أشهر على الأقل . الإستجابة الدموية الأولية هي الزيادة في عدد الخلايا الشبكية التي تبلغ أقصى مستوى في اليوم الخامس إلى اليوم السابع من العلاج .

إن تركيز الهيموغلوبين يجب أن يُتّابع حتى يصل إلى المدى الطبيعي لأن بعض المرضى وخاصة الذين عندهم متلازمة سوء الإمتصاص قد يكون عندهم نقص فيتامين ب 12 أو نقص الحديد أيضاً وهذا يُكتشّف بواسطة تركيز الهيموغلوبين الناقص الذي لا يصل إلى المدى الطبيعي . مثل هؤلاء المرضى يحصل لديهم استجابة إضافية ثانية عندما يضاف فيتامين ب 12 أو الحديد إلى علاجهم مع الفوليات

الفوليات وعيوب الأنبوب العصبي

هناك علاقة مهمة بين نقص الفوليات وعيوب الأنبوب العصبي (مثل إنعدام الدماغ والسنسة المشقوقة للعمود الفقري (Anecephaly and spina bifida) وهذه العلاقة لم تفهم بصورة كاملة .

النساء اللاتي لديهن مواليد سابقين مصابين بعيوب الأنبوب العصبي قد انخفضت لديهن نسبة هذه العيوب بما يقارب 70 ٪ في الأحمال التالية بعد إعطائهن 4 ملغم حمض الفوليك يومياً عن طريق الفم قبل بداية الحمل وأثناء الأسابيع الأثنى عشر الأولى من الحمل . الجرعة المقترحة لمنع حدوث عيوب الأنبوب العصبي للمرة الأولى عند الإجنة قد تكون 400 ميكروغرام يومياً .

الفوليات وأمراض الأوعية الدموية والسرطان

إن ارتفاع مستوى الهوموسستين في البلازما الموجود في حالات نقص الفوليات يعد عامل خطر لمرض شرايين القلب ونواب الأوعية الدموية الدماغية وأمراض الشرايين المحيطية . يوجد أيضاً دليل وبائي محدود يربط نقص الفوليات مع زيادة معدل إنتشار خلل التنسج و سرطان القولون .

الأضطرابات في إستقلاب فيتامين ب 12 أو إستقلاب الفولات

يسبب أكسيد النيتروز (N_2O) إضطراب في إستقلاب فيتامين ب 12 بواسطة أكسدة وإبطال تنشيط ميثيل الكوبالامين (Methylcobalamin) كما أن أستمرار تعرض المرضى إلى مزيج من 50% أو كسجين و 50% من أكسيد النيتروز لفترة من 5-24 ساعة في الغالب يُحدث تغيرات ضخامة الأرومات البسيطة في النقي . إن التعرض لغاز أكسيد النيتروز (N_2O) بصورة متقطعة ولفترات طويلة قد سبب أمراض عصبية عند أطباء الأسنان الذين يتعاملون مع هذا الغاز أو المدمنين على هذا الغاز .

الأدوية التي تحبط عمل إنزيم مُخْتَزَل الذي هايدروفولات (Dihydrofolate) مثل دواء (Methotrexate and pyrimethamine) تؤدي إلى كبر الكريات الحمر والأرومات الضخمة في النقي بواسطة إعاقة إعادة تكوين مركب 5 ، 10 ، ميثيلين تتراهايديروفولات (5,10-methylenetetrahydrofolate) من مركب الذي هايدروفولات . (Dihydrofolate) . تُكون الدم الضخم الأرومات يوجد أيضاً في بعض حالات خلقية وراثية قليلة تتصف بإضطرابات في إستقلاب فيتامين ب 12 والفولات أو في البروتين الناقل لفيتامين ب 12 في البلازما المسمى (ترانسكوبالامين) (Transcobalamin-II).

أسباب تكون الدم الضخم الأرومات المستقلة عن نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات .

الجدول 5.5 يحتوي على قائمة بالأمراض المتسببة بتكون الدم الضخم الأرومات بواسطة آليات لا علاقة لها بفيتامين ب 12 أو الفولات كما أن الأدوية المدونة في القائمة تتدخل وتعيق صناعة الحمض النووي .
بيلة حمض الأوروتيك (Orotic aciduria) هي مرض وراثي نادر يتصف بوجود فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عن قلة نشاط الإنزيمات التي تقوم بتحويل حمض الأوروتيك (Orotic acid) إلى اليوريدين أحادي الفوسفات (Uridine monophosphate) وهذا بدوره يؤدي إلى خلل في تجهيز قواعد البيريميدين (Pyrimidine bases) لتضمينها في داخل الدنا (DNA) والرنا (RNA)

جدول 5.5

الأسباب الأخرى لكبر الكريات وتكون الدم الضخم الأرومات المستقلة عن نقص فيتامين ب 12 وعن نقص الفولات

الأسباب الأخرى لتكون الأرومات الضخمة
<ul style="list-style-type: none">□ صناعة الحمض النووي الغير طبيعية● العلاج بالأدوية- مضادات البيورين (ميركبتوببورين والأيزاثايوبرين) (azathioprine ،Mercaptopurine)- مضادات البيريميدين (فلورويوروسيل وزيدوفيودين) (zidovudine (AZT) ،Fluorouracil- الأخرى (هايدروكسي يوريا) (Hydroxyurea)● بييلة حمض الأورتيك (Orotic aciduria)□ أسباب غير مؤكدة● متلازمة خلل تنسج النقي (Myelodysplastic syndrome) وأبيضاض الدم الإحمراري (Erythroleukaemia)● بعض أنواع فقر الدم الناجم عن خلل خلقي في تكون الكريات الحمرة الوراثي . (Congenital dyserythropoietic anaemia) <p>ملاحظة : بعض المرضى الذين يعانون من متلازمة خلل تنسج النقي يكون عندهم تكون الكريات الحمرة طبيعياً .</p>

الجدول 5.6

أسباب كبر الكريات الحمر المصاحبة لتكون الأرومات الحمر السوية في النقي والمستقلة عن نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات

كبر الكريات الحمر المصاحبة للأرومات الحمر السوية
<ul style="list-style-type: none">- المواليد حديثاً الطبيعيون (فيزيولوجية) .- الإدمان على الكحول المزمن *- متلازمة خلل التنسج في نقي العظم *- مرض الكبد المزمن *- قصور الدرقي .- الحمل الطبيعي .- العلاج بالأدوية مضادات الإختلاج *- فقر الدم الإنحلالي .- مرض الرئة المزمن مع (نقص التأكسج)- نقص تنسج النقي وفقر الدم اللاتنسجي- الورم النقوي (الورم النقوي المتعدد) .* بعض المرضى لديهم تكون الأرومات الضخمة المستقل عن نقص فيتامين ب 12 والفولات .

كبر الكريات الحمر المصاحبة بتكون الأرومات الحمر السوية

الحالات التي يتواجد فيها إرتفاع حجم الكريات الوسطى (MCV) قد ترافق تكون الأرومات الحمر السوية في النقي (Normoblastic erythropoiesis) . هذه الأسباب مدونة في الجدول 5.6 . إن أكثر هذه الأسباب شيوعاً بل أنه في الحقيقة السبب الأكثر شيوعاً المسبب لكبر الكريات في المملكة المتحدة هو فرط شرب الكحول المزمن .

فرط شرب الكحول المزمن

عدد كبير من الأشخاص الذين عندهم كبر الكريات الحمر التي لم تكن بسبب نقص فيتامين ب 12 والفولات يتعاطون كميات كبيرة من الكحول . إن مقدار الكحول المشروب الذي يؤدي إلى كبر الكريات يختلف بصورة واضحة باختلاف الأشخاص إن ما يقارب من 35٪ فقط من الأشخاص المتعاطين لشرب الكحول بكمية بين 100 – 800 غرام (معدل 380 غم) من الكحول يومياً (ما يعادل قنينة من الكحوليات (Spirit) أو ما يعادلها كل يوم) . يتطور لديهم ارتفاع في حجم الكريات الوسطي (MCV) أعلى من المدى الطبيعي .

على الرغم من أن بعض المدمنين على الكحول المزمنين لديهم نقص الفولات بسبب عدم أخذها بكمية كافية في الطعام لكن معظمهم لا يشكون من نقص فيتامين ب 12 ولا من نقص الفولات ولا من فقر الدم .

عندما يكون مخزون الفولات كافياً فإن تكون الكريات الحمر يكون طبيعياً وليس بالضخم الأرومات . إنه قد اقترح بأن كبر الكريات يكون بسبب الأثر السمي لمركب الأسيتالدهيد (Acetaldehyde) على الأرومات الحمر . يتكون الأسيتالدهيد موضعياً بواسطة تأكسد الكحول الأيثلي (Ethanol) من قبل البلعميات في نقي العظام . الحجم الوسطي للكريات الحمر يعود إلى المدى الطبيعي في خلال 2-3 أشهر بعد التوقف عن الإفراط بشرب الكحول .

فقر الدم الإنحلالي (Haemolytic anaemia)

إن بعض المرضى المصابون بفقر الدم الإنحلالي يتطور لديهم زيادة في كبر الكريات الحمر وتكون الدم الضخم الأرومات في النقي بسبب نقص الفولات . وأن مرضى آخرين يتطور لديهم كبر الكريات بواسطة آلية أخرى لا علاقة لها بنقص الفولات . في هذه الأخيرة فإن كبر الكريات يصاحبها تكون الأرومات الحمر السوية وتكون هذه الظاهرة بسبب تكون الكريات الحمر المتسارع وتكون الخلايا الشبكية المنتجة في هذه الظروف أكبر من حجم السوية وتتضج لتصبح كريات حمر كبيرة تختلف عن التي تشاهد في حالات نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات بأنها تكون دائرية وليست بيضوية الشكل .

قصور الدرقية (Hypothyroidism)

توجد زيادة في عدد الحالات التي يتواجد فيها أضداد ضد خلايا الغدة الدرقية وضد الخلايا الجدارية في المعدة في كل من قصور الغدة الدرقية وفقر الدم الوبيل وأنه يصاب ما يقارب من 10٪ من مرضى قصور الدرقية بفقر الدم الوبيل .

إن المرضى المصابون بقصور الغدة الدرقية قد يتطور كبر الكريات الحمر عندهم بواسطة آلية لا تعتمد على نقص فيتامين ب 12 أو نقص الفولات ولكنها تعتمد على نقص الثيروكسين (Thyroxine) .

يكون لدى ما يقارب من ربع المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية (الغير مصحوب بفقر الدم الوبيل) ارتفاع في الحجم الوسطي للكريات الحمر أعلى من المدى الطبيعي . وإنه بعد إعطاء دواء الثيروكسين فإن جميع المرضى وبضمنهم الذين لديهم حجم الكريات الوسطي ضمن المدى الطبيعي يُظهرون إنخفاض في حجم الكرية الوسطي .

الأدوية المضادة للإختلاج (Anticonvulsant drugs)

يُشاهد ارتفاع حجم الكرية الوسطي (MCV) عند بعض المرضى الذين يتناولون فنتوين الصوديوم (Phenytoin sodium) (سواء كان يؤخذ مع أو بدون أدوية أخرى ضد الإختلاج) وقد يكون هذا مصحوباً بتكون الدم الضخم الأرومات أو تكون الدم السوى الأرومات الحمر في النقي . كما أنه في نسبة معينة من المرضى الذين لديهم تكون الدم الضخم الأرومات يكون كبر الكريات الحمر بسبب نقص الفولات ، وهؤلاء يكون لديهم في الغالب فقر دم .

في المرضى الآخرين الذين عندهم تكون الأرومات الضخمة وعند كل المرضى الذين لديهم تكون الأرومات الحمر السوية يكون كبر الكريات الحمر غير معروف الآلية ومستقل عن نقص فيتامين ب 12 ونقص الفولات وهؤلاء المرضى لا يعانون عادةً من فقر الدم .

الفصل السادس

Conditions Causing White

الحالات التي تسبب التغيرات

Cell Abnormalities

الغير الطبيعية في الكريات البيض

أهداف التعلم

- 1- فهم معاني المصطلحات مثل قلة الكريات البيض (Leucopenia) ، قلة العدلات (Neutropenia) ، كثرة الكريات البيض (Leucocytosis) ، قلة اللمفاويات (Lymphopenia) ، وكثرة اللمفاويات (Lymphocytosis)
- 2- فهم مغزى الإنتان الناجم عن قلة العدلات (Neutropenic sepsis) وأهمية تشخيصه المبكر وعلاجه .
- 3- معرفة الإضطرابات الشائعة المصحوبة بوجود اللمفاويات اللانموذجية (Atypical lymphocytes) في الدم وخاصة بسبب العدوى الناجمة عن فيروس إيبشتاين – بار . (Epstein-Barr virus (EBV))

قلة الكريات البيض (Leucopenia)

تستعمل المصطلحات قلة الكريات البيض وقلة العدلات لوصف قلة عدد الكريات البيض الكلي وقلة عدد العدلات إلى مستوى أقل من المدى الطبيعي . ويستعمل المصطلح قلة اللمفاويات أو قلة الخلايا اللمفاوية عندما يكون عدد اللمفاويات تحت المستوى الطبيعي .

قلة العدلات (Neutropenia)

العدلات خلايا متحركة سريعة مطلوب منها الحفاظ على سلامة الأغشية المخاطية ومنع الإلتهابات البكتريولوجية الساحقة . (أنظر الفصل الأول) .

هناك خطر حقيقي لحدوث عدوى خطيرة عندما يكون عدد العدلات أقل من $0.5 \times 10^9 / L$. كما إنه من الأعراض الأولى لقلة العدلات هو التهاب البلعوم (إلتهاب الغشاء المخاطي في البلعوم) وكذلك الحمى .

تحطم الأغشية المخاطية المبطنة للمعدة والأمعاء قد يؤدي إلى إنتانية الدم بسبب الجراثيم السلبية لصبغة غرام (Gram-Negative septicaemia) وإنخفاض في ضغط الدم ثم الوفاة (إنتان قلة العدلات) (Neutropenic sepsis) .

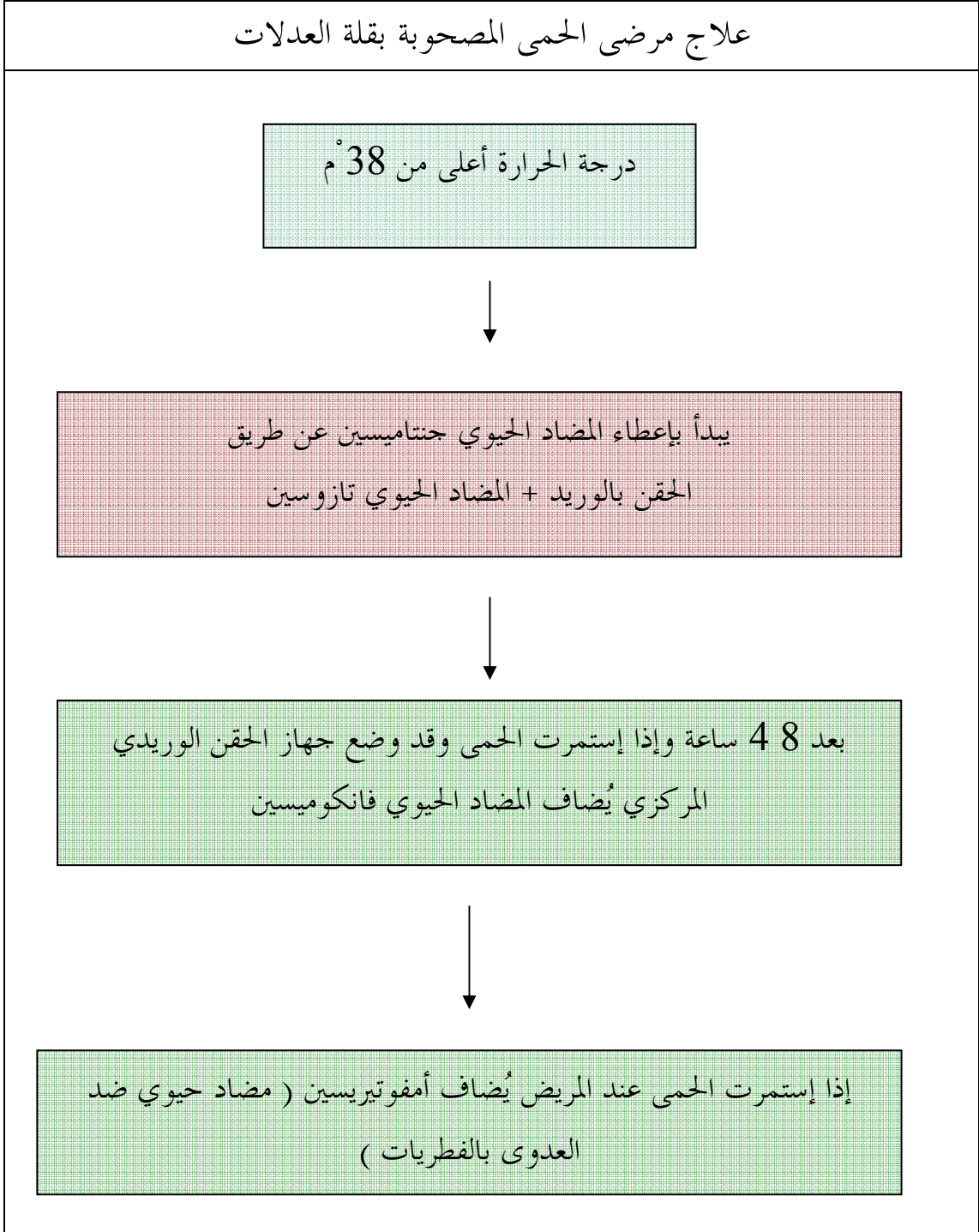
إن علاج إنتانات قلة العدلات يتطلب تقييم سريع للمريض مثل فحوص مستعجلة تشمل مزرعة الدم وإستعمال سريع لحقن المضادات الحيوية بالوريد وإعطاء السوائل بكمية كافية . إذا ما استمرت الحمى فإنه يستعمل برنامج متقدم واضح الخطة للعلاج (الشكل 6.1) .

المرضى الذين يعانون من قلة العدلات لفترة طويلة يكونون بصورة خاصة معرضين للإصابة بالعدوى بالفطريات وخاصة الإصابة بالمبيضة (Candida) والرشاشية (Aspergillus) .

نوع الفطريات المبيضة يصيب الفم والأغشية المخاطية الأخرى بينما نوع الفطريات الرشاشية يؤدي إلى مرض الرئة الفطري المُكَنَسَح .

الشكل 6.1

البرنامج المتقدم لعلاج مرضى الحمى المصحوبة بقلة العدلات (أقل من 0.5 ×
10⁹ / ل)



الجدول 6.1
أسباب قلة العدلات الإنتقائية
(Causes of selective neutropenia)

- فيزيولوجية
- قلة العدلات في السود
- بعض الأدوية
- الأدوية مضادة الإلتهابات مثل إندوميثاسين (Indomethacin) ، أكسي فينبيوتازون وفينيل بيوتازون
- (Phenylbutazone)(Oxyphenbutazone) ،
- وأروثايماليت الصوديوم (Sodium aurothiomalate) .
- الأدوية مضادات الجراثيم
- كلورامفينكول (Chloramphenicol)
- كوتراموكسازول (Co-trimoxazole) والتي تتضمن سلفاميثاكسزول ، تراميثيبرم والسلفون أميديز الأخرى
- (Other Sulphonamidees) (Sulphamethoxazole, trimethoprim)
- بعض الأدوية ضد الإختلاج (ضد الصرع) (Anticonvulsants)
- وضد مرض السكر (Antidiabetic) وضد الدرقية (Antithyroid drugs)
- والأدوية ضد الملاريا (Antimalarial drugs) والمهدئات (Tranquillizers) وضد الكآبة (Antidepressants) وضد الهستامين (Antihistamines)
- العدوى
- البكتريولوجية (الإلتهابات البكتريولوجية القححية الساحقة ومرض البروسيلة ومرض التايفوئيد ومرض السل الدخني المنتشر وبعض الأمراض الفيروسية وأمراض العدوى بالطفيليات الأولية الحيوانية والإلتهابات الفطرية .
- قلة العدلات المناعية (Immune Neutropenia)
- داء الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) ، متلازمة فيلتي ، قلة العدلات المناعي الذاتي ، وقلة العدلات المناعي للمستضد الخيفي في المواليد وندرة العدلات الحبيبية الناجمه عن تناول دواء الأمينوبيرين (Aminopyrine)
- متفرقات (Miscellaneous)
- قصور الدرقية ، قصور النخامية ، قلة العدلات الدورية وقلة العدلات المزمنة العائلية الحميدة .

قلة العدلات الإنتقائية (قلة العدلات بدون قلة الخلايا الأخرى) قد تحدث في عدد كبير من الحالات المرضية (الجدول 6.1) مثل الأدوية المسببة للخلايا والعلاج بالأشعة يسببان قلة العدلات وذلك متوقع . كما أن بعض أنظمة العلاج بمجموعة الأدوية الكيميائية (توليفة المعالجة الكيميائية) يؤدي إلى قلة العدلات وتستمر لأيام وإلى أسابيع . المرضى الذين يخضعون لذلك العلاج والمحمون يحتاجون للمساعدة بعلاجهم بالمضادات الحيوية وسريعة المفعول عن طريق الحقن بالوريد عندما تظهر عندهم الحمى وكذلك يجب أن تعطى لهم مضادات الفطريات معتمد على خطة علاجية متقدمة كما هو موضح أعلاه (الشكل 6.1) .

الأدوية الأخرى مثل كاربيمازول (Carbimazole) الذي يستعمل لعلاج فرط الدرقية وبعض الأدوية ضد الملاريا تكون مصحوبة بقلة العدلات ذاتي التحساس (Idiosyncratic) .

إن المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية يجب أن يُنبهو ويُحذرو حول احتمال الإصابة البعيدة ولكن ذات الخطورة المتوقعة من الإصابة بقلة العدلات ويجب أن يُنصَحوا بالتوقف عن تناول الدواء عندما يشعرون بالتهاب البلعوم أو الحمى .

كثرة الكريات البيض (Leucocytosis)

الزيادة في عدد الكريات البيض الإجمالي يوصف بأنه كثرة الكريات البيض (Leucocytosis) أما المصطلح ، كثرة العدلات ، (Neutrophil leucocytosis) فإنه يستعمل لوصف الزيادة في عدد العدلات المطلق في الدم المحيطي ويسمى أيضاً كثرة العدلات (Neutrophilia) . والمصطلح كثرة اليوزينيات (Eosinophilia) يستعمل لوصف الزيادة في عدد اليوزينيات المطلق . وكذلك كثرة القعدات (Basophilia) هو مصطلح يستعمل لوصف الزيادة في عدد القعدات المطلق والمصطلح كثرة الوحيدات (Monocytosis) يستعمل لوصف الزيادة في عدد الوحيدات المطلق .

كثرة العدلات (Neutrophil leucocytosis)

إن أسباب كثرة العدلات موضحة في الجدول 6.2 . العدوى الجرثومية هي أهم سبب لكن هناك عدة أسباب ضارة مختلفة ممكن أن ترفع عدد العدلات . بالإضافة إلى ذلك فإن خليفات النقويات (Metamyelocytes) وعدد قليل من النقويات (Myelocytes) قد تكون موجودة في الدم المحيطي في الإلتهابات الشديدة (زيحان لليسار) (Shift to the left) كما أنه يظهر في العدلات حبيبات سمية (Toxic granulations) (الشكل 6.2) أو ظهور ما يسمى بأجسام دول (Dhole bodies) (الشكل 6.3) أو الأثنين معاً .

الحبيبات السمية هي حبيبات خشنة بصورة غير سوية ، حمراء بنفسجية وهي منتشرة في جميع مساحة الهولي . أما أجسام دول فهي مشتملات في الهولي طولها 1-2 ميكرومتر رمادية فاتحة أو مزرققة اللون كما تظهر في صبغة رومانوسكي ، (Romanowsky stain) .

الزيحان إلى اليسار والحبيبات السمية وأجسام دول تعكس تسارع تكون العدلات الحبيبية وقد تُشاهد ليس فقط في العدوي الجرثومية الحادة ولكن تُشاهد أيضاً في الحالات الإلتهابية اللا عدوائية مثل (الحروق الشديدة) أو في حالات الحمل الطبيعي وفي حالات الأورام الخبيثة المختلفة . تشاهد كثرة العدلات أيضاً في حالات إعطاء مستحضرات الستيرويد وبعد التمارين الرياضية وذلك بسبب سرعة زيحان العدلات من التجميعة الهامشية إلى التجميعة المحببة الدوارة في الدم .

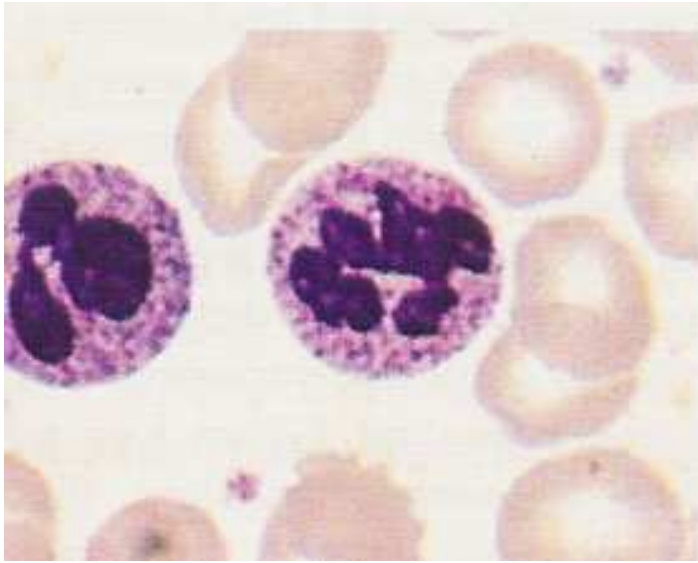
الجدول 6.2 أسباب كثرة العدلات

أسباب كثرة العدلات (Causes of neutrophil leucocytosis)
<ul style="list-style-type: none"> • فيزيولوجية المواليد (حديثي الولادة) ، التمارين الرياضية ، الإنفعالات ، الحمل ، الولادة ، الرضاعة • مَرَضِيَّة العدوى الحادة وخاصة بواسطة الجراثيم الفيجية ، الإلتهابات الحادة غير الناجمة عن العدوى مثل العمليات الجراحية ، الحروق ، الإحتشاءات ، الإصابات الهرسية ، إلتهاب المفاصل الروماتويدي ، إلتهاب العضل والإلتهاب الوعائي . • النزف الدموي الحاد وإنحلال الدم الحاد • إستقلابية اليوريمية (بولينية الدم) ، حماض كيتوني سكري ، داء النقرس ، والتسمم الدرقي الحاد . • الأورام الخبيثة غير الدموية الأورام السرطانية ، الورم الميلانيني ، واللمفومة . • الإضطرابات النقوية التكاثرية المزمنة مثل إبيضاض المحببات المزمن وكثرة الكريات الحمر الحقيقية وتليف نقي العظم . • الأدوية الأدرينالين ، الكورتيكوستيرويد ، عامل محفز نمو مستعمرات الخلايا المحببة ، وعامل محفز نمو مستعمرات الخلايا المحببة والوحيدات (G-CSF and GM-CSF) • متفرقات الإختلاجات ، تسرع القلب الإنتيابي ، الصدمة الكهربائية ، كثرة العدلات الإرتدادي ما بعد قلة العدلات وبعد إستئصال الطحال .

التشوهات في مورفولوجيا ووظائف الحبيبات

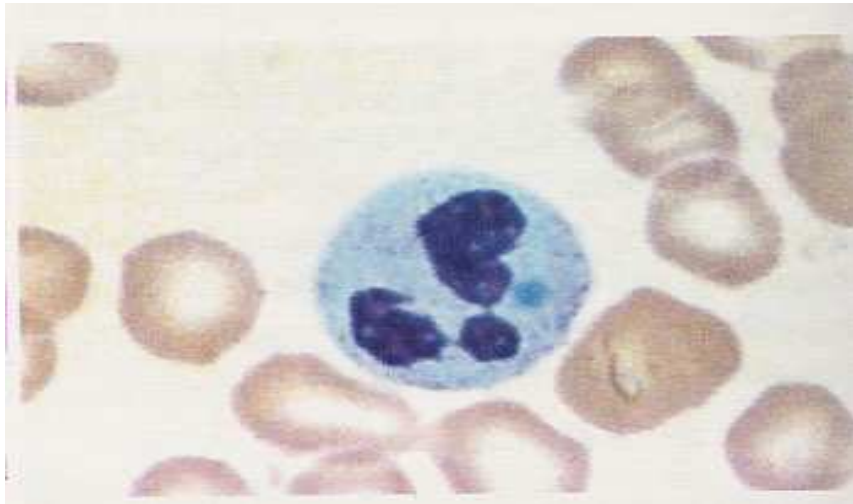
(Abnormalities of granulocytes morphology and function)

هناك عدد من الحالات الموروثة التي تسبب تشوهات في مورفولوجيا المحبيبات أو في وظائفها أو الإثنين معاً . المظاهر الأساسية لبعضها مختصرة في الجدول 6.3 . أكثر التشوهات المكتسبة في مورفولوجيا العدلات شيوعاً تتضمن (الزيحان لليسار) وفرط التقطع في النواة (Hypersegmentation of the nucleus) ، الحبيبات السمية ، (Toxic granulation) أجسام دول (Dohle bodies) ، قلة الحبيبات ، وتشوه بلجر – هيوت المكتسب (Acquired Pelger-Huet anomaly)



الشكل 6.2

حبيبات سمية في عدلتين مُحَبَّبتين
من مريض مصاب بالعدوى



الشكل 6.3

جسم دول ، مدور أزرق فاتح قرب نواة العدلة المحببة . من مريض مصاب بحروق شديدة واسعة . جسم دول قد يكون على شكل بيضوي أو على شكل عمود وفي حالات متكررة تُشاهد على حافة الخلية بدلاً من مركزها

الجدول 6.3

بعض التشوهات الموروثة في مورفولوجيا العدلات أو في وظائفها أو الأثنان معاً .

(Inherited neutrophil abnormalities)

الخصائص	الوراثة ، ومعدل الانتشار	الحالة
تشوه بيلجر - هيوت	صبغي جسدي سائد معدل الانتشار 1 : 1000 - 10000	زيجوت متغايرة الألائل . لها نواة مزدوجة شبيهة بالنظارات في العدلات وزيجوت متماثلة الألائل لها نواة دائرية أو بيضوية في العدلات . عديم الأعراض .
نقص أنزيم البيروكسيداز النقوي في العدلات .	صبغي جسدي متنحي 1 : 2000	أُكتشفت من خلال العد التفريقي الآلي المعتمد على الكيمياء الحلوية في العادة يكون عديم الأعراض .
متلازمة شيدريك هاجاشي	صبغي جسدي متنحي	حبيبات عملاقة في الكريات البيض ، قلة العدلات و قلة الصفيحات . البرص الجزأي ، تضخم الكبد والطحال ، الوفاة عند الأطفال الرضع أو في الطفولة المبكرة بسبب العدوى والنزف .
داء الورم الحبيبي المزمن	معظمهم مرتبط بالكروموسوم الصبغي الجنسي (X) وبعضهم صبغي جسدي متنحي	مورفولوجيا العدلات طبيعية لكنها غير قادرة على قتل الجراثيم المتلعة من قبل العدلات بسبب فقدان السيتوكروم ب 558 أو المكونات الأخرى لأنزيم الهبة التنفسية (أكسيداز) التي تؤدي إلى إعتلال تولد فوق الأكسيد . يحدث لهم داء الورم الحبيبي المتكرر من الطفولة المبكرة .

كثرة اليوزينيات (Eosinophilia)

كثرة اليوزينيات عادة ما تكون بسبب الإضطرابات الأرجية أو الإحتشار الطفيلي . كما أن الربو القصبي ، والإكزيمة والأدوية هي أكثر الأسباب شيوعاً . ولكن توجد عدة أسباب أخرى بعضها مدرجة في الجدول 6.4 .

الجدول 6.4 أسباب كثرة اليوزينيات

أسباب كثرة اليوزينيات (Causes of eosinophilia)
<ul style="list-style-type: none">● الإحتشار الطفيلي (العدوى بالطفيليات)● داء الفيلاريات ، الدودة الشصية ، داء الصُفر ، داء الإسطواناتيات ، داء البلهارسيات ، داء السهميات ، داء الشعريينات ، الكيسة الغدارية ، وداء الجرب● الإضطرابات الأرجية● الربو القصبي ، حمى الكلأ ، التهاب وعائي أرجي ، متلازمة ستيفينز جونسون وحساسية الأدوية مثل (كلوربرومازين ، البنسلين ، السلفونومايدز)● النقاهاة من العدوى الحادة .● الأمراض الجلدية .● الإكزيمة ، الصدفية ، الفقاع ، إتهاب الجلد الهربسي الشكل .● كثرة اليوزينيات الرئوية● متلازمة لوفلر (كثرة اليوزينيات الإرتشاحية الرئوية) .● إتهاب الشريان العقدي● أبيضاض المحببات المزمن ، وأبيضاض اليوزينيات (نادرة) .● الأمراض الخبيثة الأخرى :● مرض هودجكن ، تضخم العقد اللمفية ذو الأرومات المناعية الوعائية ، الأورام السرطانية . (المصاحبَه بالإنتشار عادةً)● متلازمة فرط اليوزينيات مجهولة السبب

كثرة القعدات (Basophilia)

كثرة القعدات هي نتيجة غير شائعة وإن وجودها يجب أن يرفع احتمال وجود مرض دموي نقوي خبيث مثل ابيضاض الدم النقوي المزمن أو الخلل التنسجي النقوي . الأسباب الأخرى مثل الودمة الورمية المخاطية وتفاعل فرط التحسس .

كثرة الوحيدات (Monocytosis)

يشاهد ارتفاع عدد الوحيدات في عدد من الإضطرابات الإلتهابية والحالات السرطانية كما أن ارتفاع عدد الوحيدات يوجد في إبيضاض الدم الوحيدي النقوي المزمن وهو نوع من اضطرابات الخلل التنسجي النقوي .

كثرة اللمفاويات وقلة اللمفاويات (Lymphocytosis and lymphopenia)

الزيادة في عدد اللمفاويات في الدم تسمى كثرة اللمفاويات وهذه تعرف بأن عدد اللمفاويات أكثر من 4.0×10^9 / لتر أما قلة اللمفاويات فتعني قلة عدد اللمفاويات الدوارة في الدم وتعرف عندما يكون عدد اللمفاويات المطلق أقل من 1.0×10^9 / لتر .

في الدم السوي معظم اللمفاويات هي خلايا تائية موجبة الـ (CD4⁺) . تتضمن الأسباب المهمة لقلة اللمفاويات متلازمة فقدان المناعة المكتسبة (AIDS) والعلاج بالأشعة ، والمعالجة الكيميائية والعلاج بأدوية الستيرويد

كثرة اللمفاويات العابر (Transient lymphocytosis)

الملامح المورفولوجية لللمفاويات تمكن من التفريق بين الأسباب التفاعلية (Reactive) والأسباب الخبيثة (Malignant) . إن أكثر الأسباب الشائعة لكثرة اللمفاويات التفاعلية هو كثرة الوحيدات العدوائية (Infectious mononucleosis) كما أن كثرة اللمفاويات قد تكون مصاحبة لعدوى فيروسية أخرى مثل الفيروس المضخم للخلايا (CMV) وإلتهاب الكبد الفيروسي وفيروس العوز المناعي البشري المكتسب (HIV) في مراحله المبكرة . والسعال الديكي (الشاهوق) الناجم عن العدوى بواسطة البورديتيلة الشاهوقية وهذه هي سبب مهم لكثرة اللمفاويات عند الأطفال .

كثرة اللمفاويات المستديم (Persistent lymphocytosis)

إن كثرة اللمفاويات المستديم هو حالة توحى على أن هناك إضطرابات تكاثر لمفي تحتي وأنه يتطلب التمييز لغرض التشخيص . هناك أسباب حميدة ولكن في الأشخاص الكبار العمر فإن أهم سبب شائع هو إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن من نوع الخلايا اللمفاوية البائية . وإن بروفيل (شاكل) المستضدات المعبر عنها بواسطة الخلايا يمكن تحديدها بواسطة طريقة عداد الخلايا الإنسيابي (Flow-cytometry) .

بروفيل المستضدات (Antigen profile) لللمفاويات يسمح بالتفريق بين الحالات الخبيثة والحالات الحميدة وكذلك يسمح بالتمييز بين الخلايا المفردة بأنها لمفاوية بائية أو لمفاوية تائية النميط .

عدّ الخلايا الإنسيابي (Flow-cytometry)

يقيس جهاز عدّ الخلايا الأنسيابي ، التآلق وانتشار الضوء للخلايا أثناء إنسيابها في المجرى متشارك المحور ، من خلال حزمة ضوئية قوية مركزة . وإن التآلق المتولد قد يكون متولد ذاتياً (تآلق ذاتي Autofluorescence) بسبب وجود السيتوكرومات (Cytochromes) والمكونات الداخلية الأخرى للخلايا . أو بسبب أن الخلايا قد يتم تَوسيمها مسبقاً بواسطة مُلونات تآلقية (Fluorochromes) مقترنه بالمضادات المرتبطة بالمستضدات .

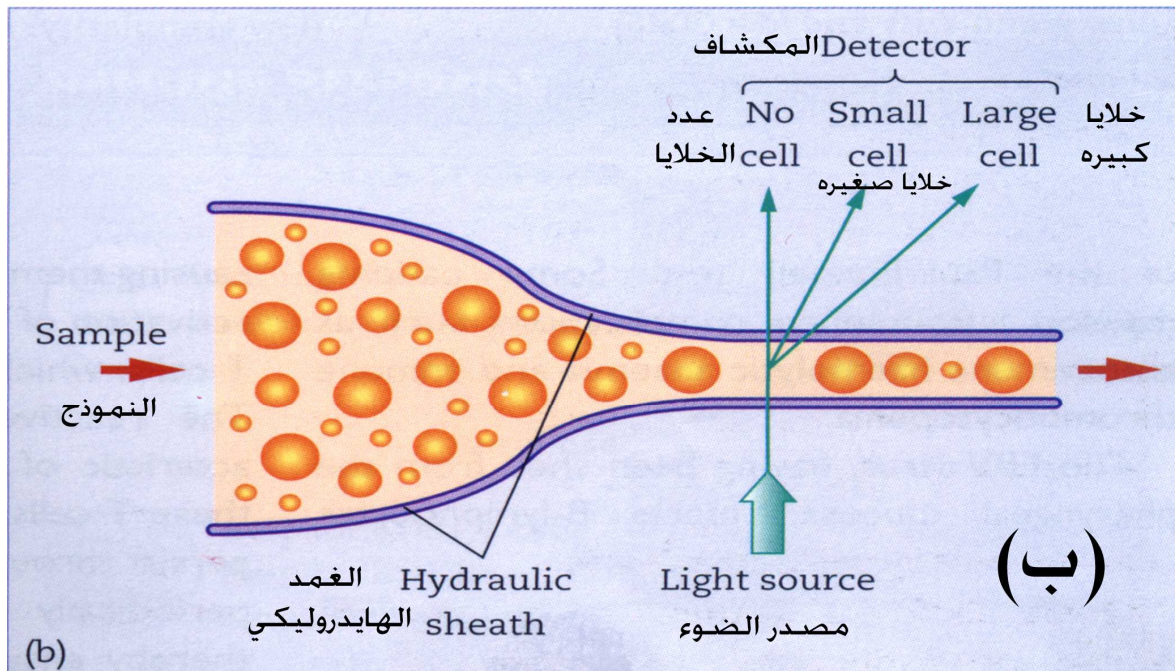
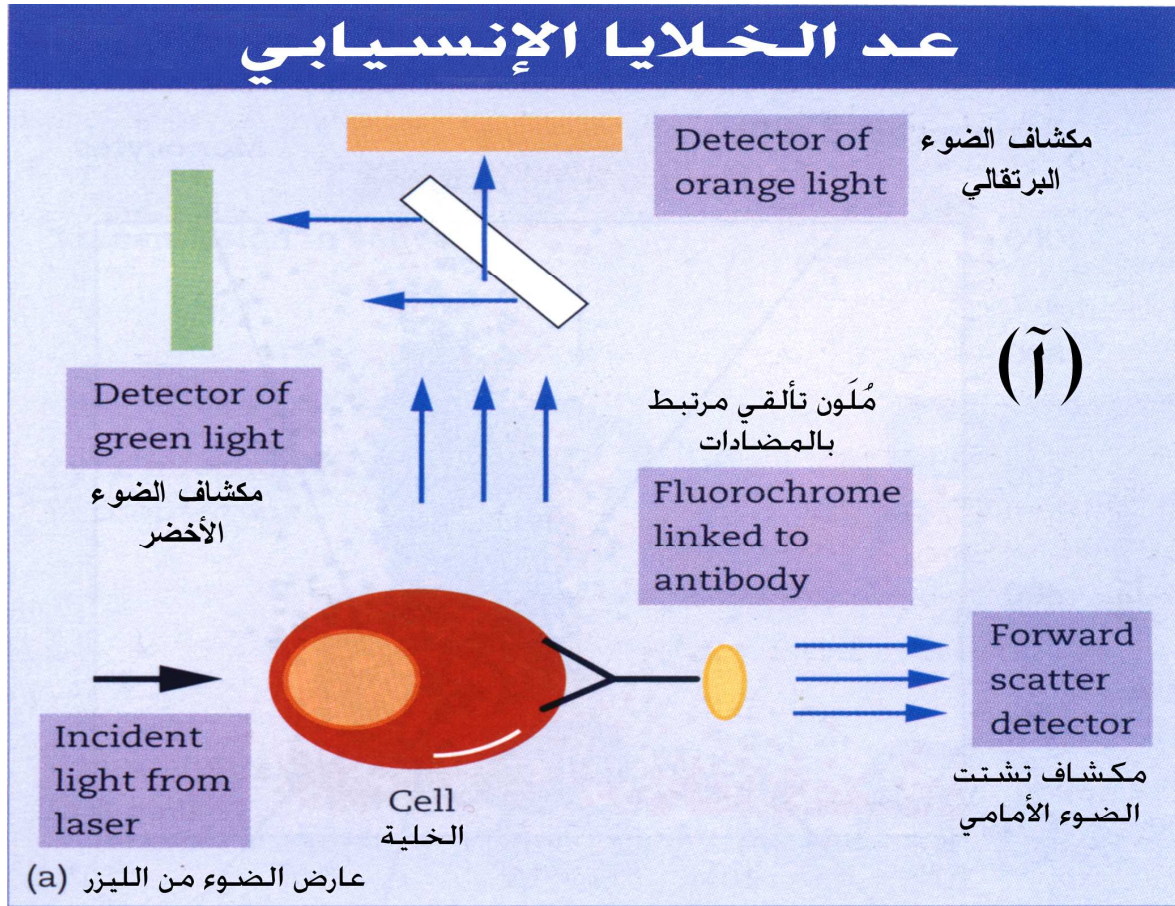
معظم أجهزة عدّ الخلايا الإنسيابية تستعمل ليزر عنصر الأرجون (Argon laser) الذي يثير الملون التآلقي مثل فلورسين أزو ثيوسينيت (FITC, green) الذي يعطي اللون الأخضر . وفايكو أرثرن (Phycoerythrin) الذي يعطي اللون البرتقالي (PE, orange) والبيردينين كلورفيل بروتين (Per CP red) الذي يعطي اللون الأحمر .

الأطياف الضوئية المختلفة الصادرة من ملون التآلق تسمح للخلايا المُوسمة بواسطة الـ (FITC) بأن تُميز عن الخلايا المُوسمة بواسطة الـ (PE) أو الـ (per,CP) - أنظر الشكل 6.4 .

إن انعطاف حزمة الليزر بواسطة الخلية أيضاً يعطي معلومات عن حجم الخلية وحببياتها . كما أن تشتت الضوء الأمامي له علاقة بحجم الخلية بينما تشتت الضوء الجانبي (SSC) يتعلق بحبيبات الخلية . الشكل 6.5 يُظهر عدّ الخلايا الإنسيابي الذي أُجرى على نقي العظم السوي كان قد أُحتضن مع مضادات المستضدات (CD45) التي تم تَوسيمها بـ (Fluorochromes per, CP) .

الـ (CD45) هو مستضد (Antigen) موجود على معظم الخلايا المكونة للدم و بعض الأرومات والخلايا البلازمية . (Haemopoietic cells) ما عدا الكريات الحمر المُنواة (Nucleated RBC)

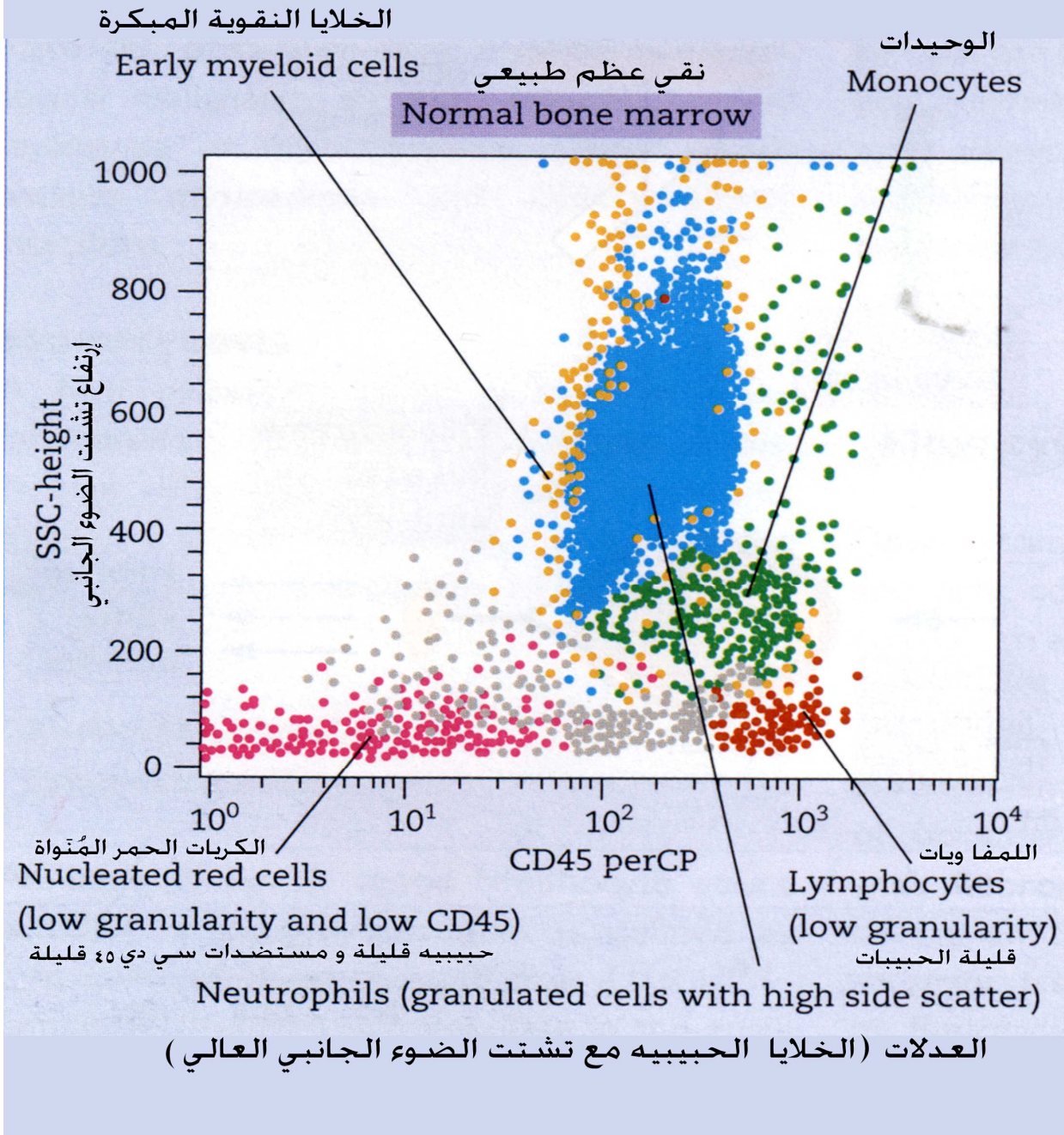
عد الخلايا الإنسيابي



الشكل 6.4

(أ) مبيان ترسمي لتوضيح المبادئ العامة لعد الخلايا الإنسيابي
(ب) مبيان ترسمي يبين كيف أن الخلايا تعرض على حزمة ضوء الليزر بواسطة البئر الهيدروداينميكي
(إيجاد البئر بالهيدروداينميكية)

عد الخلايا الإنسيابي



الشكل 6.5

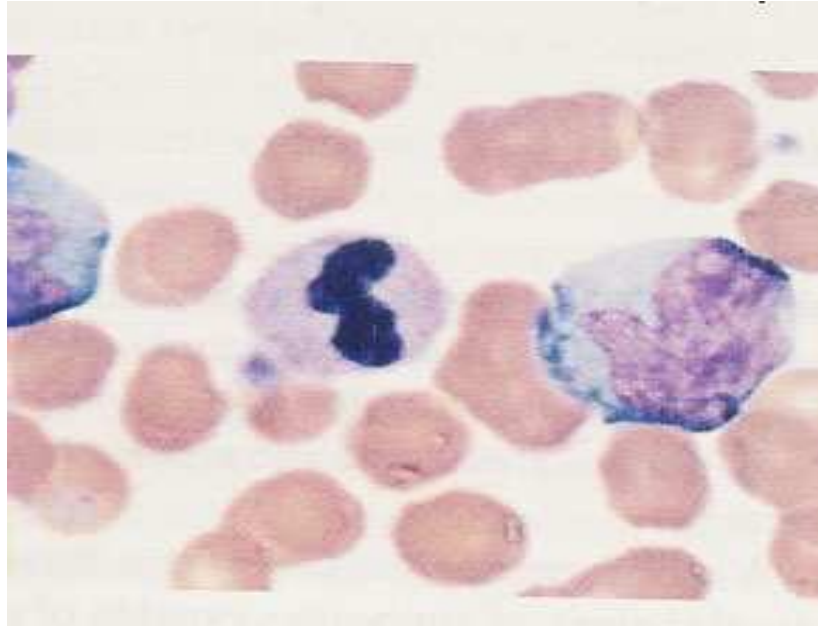
عد الخلايا الإنسيابي لنقي عظم طبيعي بعد إحتضان خلايا النقي الطبيعية مع مضادات المستضدات (CD45) الموسمة بواسطة البيردنين كلورفيل بروتين (PerCP)

كثرة الوحيدات العدوائية (Infectious mononucleosis)

هذه متلازمة تتميز بظهور خلايا لمفاوية تفاعلية (Reactive lymphocytes) في الدم المحيطي بسبب العدوى (الشكل 6.6) .
السبب الأكثر شيوعاً هو العدوى بفيروس إبشتاين بار (Epstein Barr Virus) (EBV) والمسببات الأخرى تشمل داء المقوسات (Toxoplasma gondi) والفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus) (CMV) وفيروس العوز المناعي البشري المكتسب (HIV) (فيروس الأيدز)

العدوى بفيروس إبشتاين بار (EBV)

العدوى بفيروس إبشتاين بار تنتج بسبب الإتصال أو الإلتصاق المخاطي مثل القبلة مع شخص يحمل الفيروس ولكن لا تظهر عليه أعراض المرض.
يُعدي الفيروس الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي مسبباً إلتهاب البلعوم غالباً ما يكون مصحوب بإفرازات نضحية تحلبيية على قاعدة اللوزتين (Exudate) . يدخل الفيروس الدم ويؤدي إلى تضخم العقد اللمفية ، والحمى ، وتضخم حجم الطحال والكبد وقد تكون إختبارات وظائف الكبد غير سوية .
المرض عادة ما يحد نفسه بنفسه (محدود ذاتي) ولكنه قد يؤدي إلى إنهاك مستديم وتعب . إنَّ المرضى المعالجون بالمضاد الحيوي أموكسي سلين (Amoxycillin) قد يتطور لديهم طفح واضح والذي قد يكون في معظم الحالات علامة مشخصة للمرضى في الوضع السريري .
المظاهر المميزة لهذا المرض هي نشوء المضادات التي تستطيع القيام برص الكريات الحمر (Agglutinating red cell of other species) لأنواع أخرى من الحيوانات مثل الكريات الحمر للخيل أو الكريات الحمر للأغنام .
هذه المضادات غير الخاصة ممكن إمتصاصها بواسطة إستعمال خلايا الكلى لخنزير غينيا وهذا يسمح لقياس العيار الرصي للمضادات الخاصة (Titre) ضد الكريات الحمر للأغنام وهذا هو الأساس في اختبار بول بونيل (Paul Bunnell) .



الشكل 6.6

أثنين من الخلايا وحيدة النواة اللانموزجية (لمفاويات تفاعلية) وعدله حبيبية من حالة الحمى الغدية . على الرغم من أن الخلايا وحيدة النواة اللانموزجية شبيهة للوحيدات في الحجم (الشكل ج 1.4) إلا أن الهيولي أكثر قعدية ولا توجد فيه فجوات (فقاعات) .

بعض المرضى يتطور لديهم مضاعفات مناعية ذاتية مثل فقر الدم الإنحلالي الذاتي (Auto-immune haemolytic anaemia) وقلّة الصفائح المناعية (Immune thrombocytopenia) .

إن فيروس الـ (EBV) عندما يتقشر ويفرز من الغشاء المخاطي البلعومي يُعدي اللمفاويات البائية ويؤدي إلى تكاثرها . يتبع هذا تنشيط اللمفاويات التائية وخاصة الـ (CD8+ cytotoxic T-cells) اللمفاوية التائية مُسمّمة الخلايا والتي تسيطر على تكاثر اللمفاويات البائية .

اللمفاويات التفاعلية أو اللمفاويات اللانموزجية (Atypical lymphocytes) هي خاصة مميزة بهذا المرض تحتوي بصورة رئيسية على هذه اللمفاويات التائية . اللمفاويات البائية التي أُعدت والتي تُحْتَضَن فيروس الـ (EBV) تستمر طوال الحياة إن المرضى الحاملين للمرض والذين لا تظهر عليهم الأعراض (Asymptomatic) يفرزون بين فترة وأخرى فيروسات من البلعوم وبهذا يتأكد نقل الفيروس إلى الأشخاص الذين ليس لديهم مناعة .

المرضى الذين يتناولون علاجات كابطة للمناعة بعد زراعة الكلى والرئة والقلب أو نقي العظم قد يفقدون سيطرة اللمفاويات التائية الضروري لإيقاف اللمفاويات البائية المُعدّاة بواسطة الـ (EBV) ، كما أن تكاثر اللمفاويات البائية الناجم عن ذلك قد يشمل

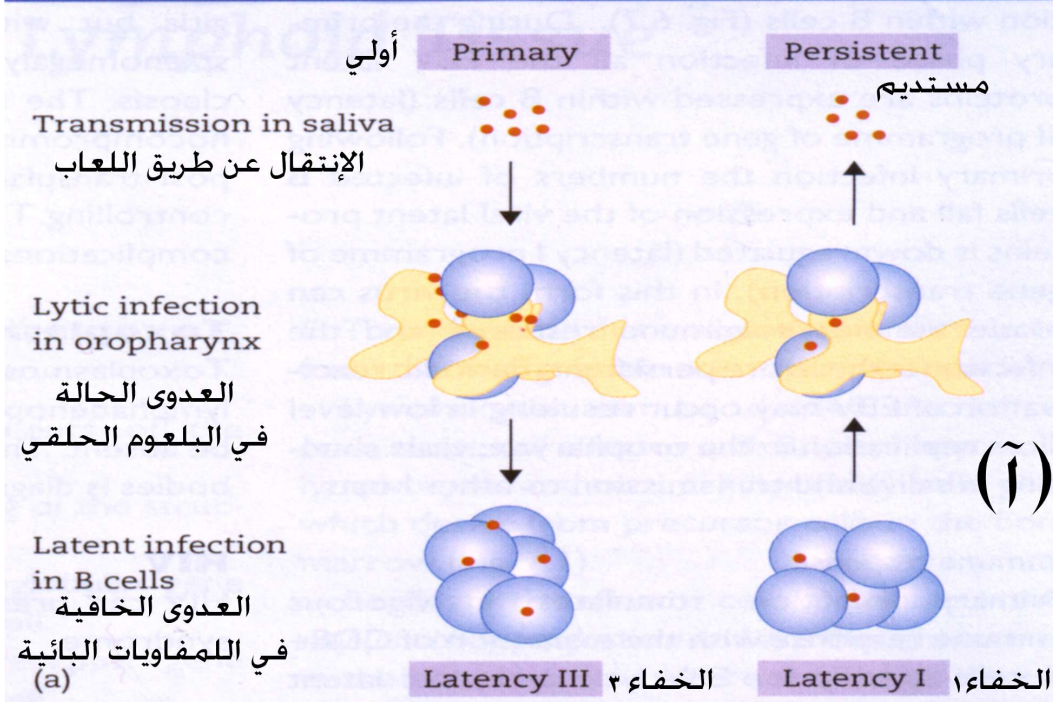
العقد اللمفية أو مواقع خارج العقد اللمفية . يؤدي هذا في النهاية إلى حالات تعرف بإضطرابات التكاثر اللمفي بعد زراعة الأعضاء أو بعد طعم الأعضاء (PTLD)
Post- transplant Lymphoproliferative disorder

العدوى والمناعة (Infection and immunity)

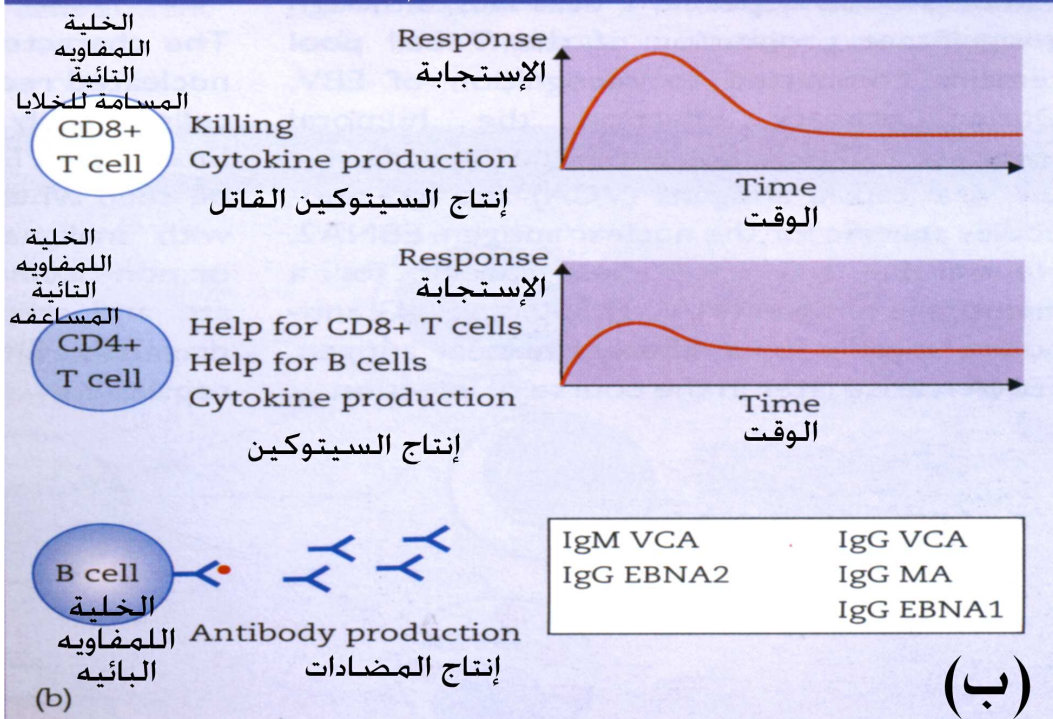
العدوى الفيروسية (Virus infection)

فيروس الـ (EBV) ينتقل عن طريق اللعاب ويؤدي إلى عدوى تكاثرية داخل الخلايا البلعومية الفموية التي تظهر بروتينات دورية حالة ثم تستمر لتكون عدوى خافية (Latent infection) داخل اللمفاويات البائية (الشكل 6.7)
خلال الطور الأول للعدوى تكون جميع بروتينات الـ (EBV) الخافية مُعَبَّر عنها في داخل الخلايا البائية . (البرنامج الثالث الخافي للإنتساخ الجيني) .
(Latency III programme of gene transcription) كما أنه بعد العدوى الأولية يقل عدد اللمفاويات البائية المصابة بالعدوى والتعبير عن البروتين الفيروسي الخافي يضمحل تنظيمه (البرنامج الأول الخافي للإنتساخ الجيني)
(Latency I programme of gene transcription) بهذا الشكل يستطيع الفيروس مراوغة أو التملص من كبح الإستجابة المناعية للحاضن المضيف (Host) وتبقى العدوى بعد ذلك مستديمة . إن الإستنشاق الدوري لفيروس الـ (EBV) قد يحدث ويسبب درجة واطئة من تكاثر الفيروس في البلعوم الفموي وإفراز الفيروس باللعاب وانتقاله إلى مُضَيَّف أو حاضن آخر .

العدوى بفيروس إبشتين بار



الإستجابة المناعية



الشكل 6.7 - مظاهر العدوى بواسطة فيروس إبشتين بار (EBV) ونتيجة الإستجابة المناعية. الأضداد (IgM) ضد مستضدات قفيصة الفيروس (IGM VCA) هي مشخصة للعدوى الحادة أو المستمرة، مستضدات قفيصة الفيروس (VCA)، فيروس إبشتين بار مستضد النواة (EBNA)، مستضدات الغشاء (MA).

الاستجابة المناعية (Immune response)

تُنَبِّه العدوى الأولية إستجابة مناعية قوية مع توسع في الـ (CD8+) التائية الخاصة في الدورة الحالة لفيروس اببشتاين بار (EBV) والبروتينات الخفية مع توسع اصغر في (CD4+) الخلايا للمفاوية التائية . بعد أن تَمَّت السيطرة على العدوى الأولية فإن عدد الخلايا التائية الخاصة بفيروس الـ (EBV) ينخفض على الرغم من أن نسبة معينة من تجميعة للمفاويات التائية بقيت ملتزمة للتعرف على فيروس الـ (EBV) . أما أثناء العدوى الأولية فإن الإستجابة الخلطية تتضمن اضعاد الـ (IgM) الخاصة ضد مستضدات ققيصة الفيروس (VCA) وترتفع متأخرة أضعاد (IgG) الخاصة ضد المستضدات النووية لفيروس (EBNA₂) وترتفع كذلك الأضعاد المعادلة الـ (IgG) الخاصة لمستضدات الغشاء (MA) و (gp 350) و أضعاد الـ (IgG) الخاصة للمستضدات النووية المختلفة (EBNAI) كذلك متأخرة أثناء مساق العدوى

العدوى بالفيروس المضخم للخلايا (CMV infection)

العدوى بالفيروس المضخم للخلايا عادة ما تسبب إتهاب البلعوم قليل الحدة ولكن الحمى تكون أشد وتضخم الطحال أكبر مما هو في حالة العدوى بفيروس إببشتاين بار المتسبب في كثرة الوحيدات (EBV mononucleosis) . تكمن أهمية العدوى بفيروس الـ (CMV) عند الأشخاص الذين يعانون من حالة الكبت المناعي (Immuno compromised persons) أو الضعف المناعي وبصورة واضحة أكثر بعد زراعة الأعضاء عندما يكون هناك غياب لسيطرة الخلايا للمفاوية التائية الذي يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات مهددة للحياة مثل الإلتهاب الرئوي بواسطة فيروس الـ (CMV) [CMV pneumonitis] .

داء المقوسات (Toxoplasmosis)

يؤدي داء المقوسات في الغالب إلى تضخم العقد اللمفية الجلي . تكون الحمى في هذا المرض مفقودة . ويثبت تشخيص المرض بوجود أضعاد الـ (IgM) المضادة للمقوسات .

العدوى بفيروس العوز المناعي البشري (HIV)

العدوى بفيروس العوز المناعي البشري ممكن أن يظهر فيها أعراضاً مشابهة لمتلازمة كثرة الوحيدات .

تفاعل كثرة الأرومات البيض والحمر (Leucoerythroblastic reaction)

المظاهر المميزة لهذه الحالات هي وجود الكريات الحمر المُنَوَّاة مع وجود الكريات البيض غير الناضجة (خاصة النقويات) في فيلم الدم المحيطي . هذه الظاهرة مهمة لأنها قد توجد عندما يكون هناك إرتشاح نقي العظم من قبل الخلايا السرطانية سواءاً كانت دموية أو غير دموية . إن رشف نقي العظم وخزعة نقي العظم بالمنقب قد تثبت التشخيص . الأسباب الأخرى تتضمن نقص التأكسج والإنتانات .

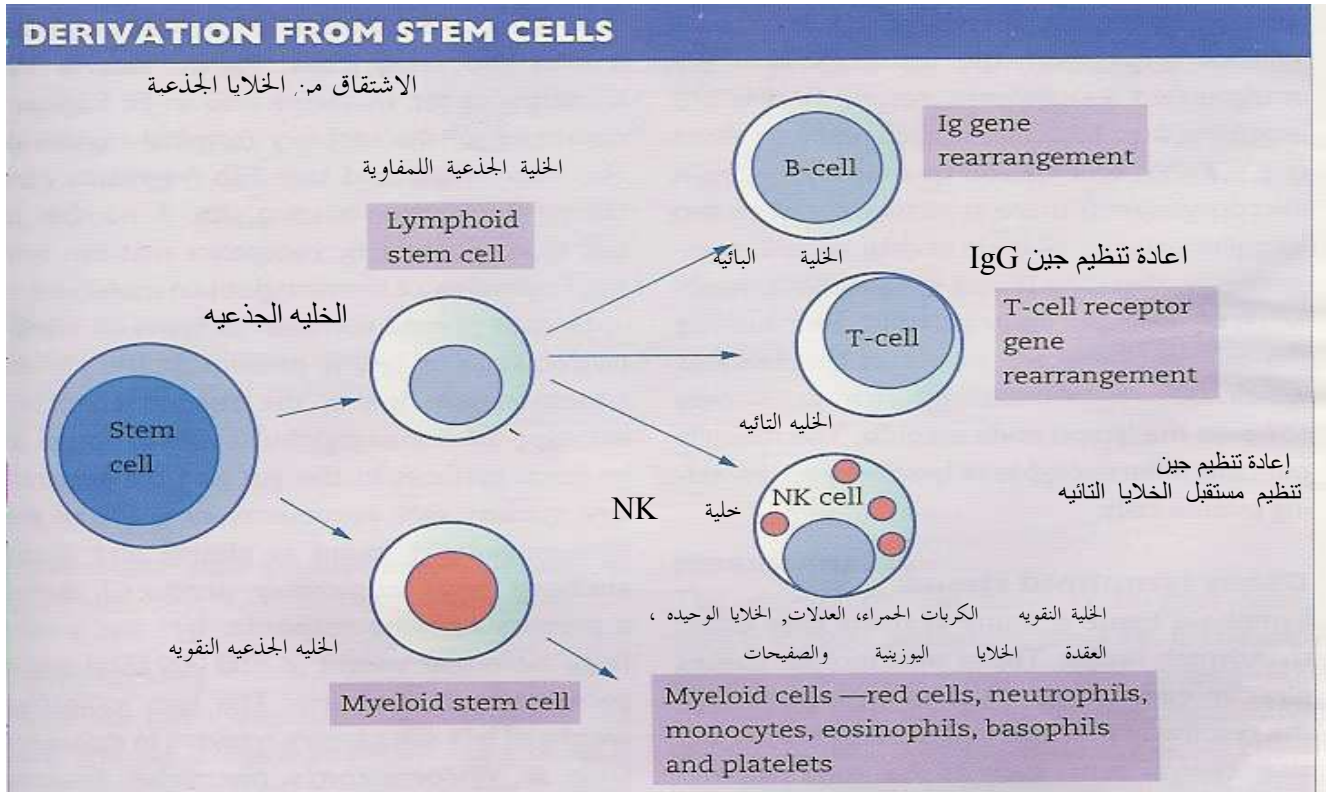
الفصل السابع

Structure and Function of Lymphoid Tissue

تركيب و وظيفة النسيج الليمفاوي

اهداف التعلم:

١. فهم مكونات الجهاز المناعي.
 ٢. الفهم الاساسي لتركيب العقد اللمفية.
 ٣. معرفة ان اعادة تنظيم جين الغلوبين المناعي هو الذي يحدد الخلية البائية.
 ٤. معرفة ان اعادة تنظيم جين مستقبل الخلية التائية هو الذي يحدد الخلية التائية.
 ٥. الفهم ان الاعتلالات الخبيثة مشتقة من مكونات طبيعية معروفة.
- يمكن تقسيم الخلايا الليمفاوية الي ثلاث مجموعات رئيسية: الخلايا البائية (B cells)، الخلايا التائية (T cells)؛ والخلايا الفاتكة الطبيعية و كلها مشتقة من خلايا طبيعية في نقي العظم (شكل ١، ٧).



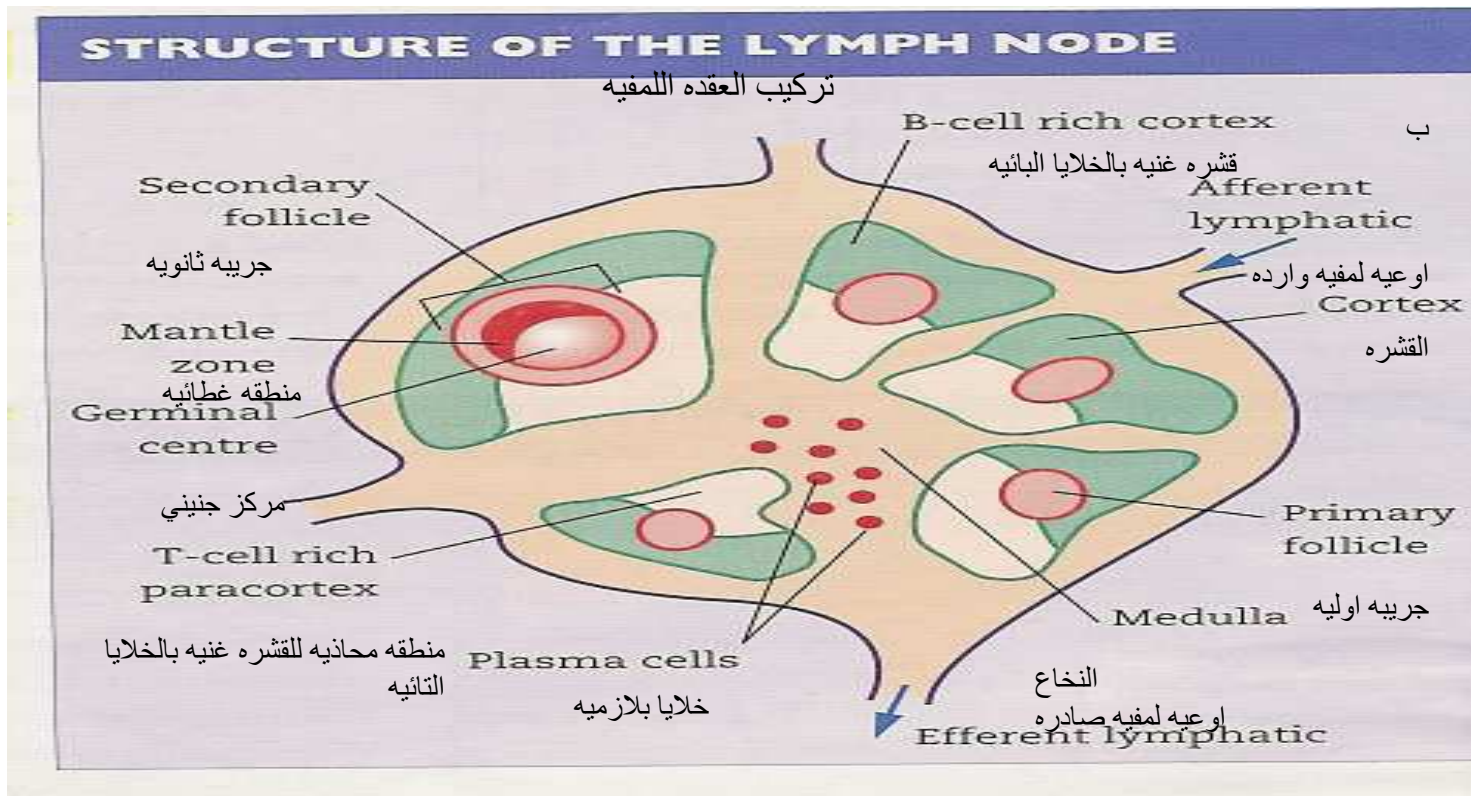
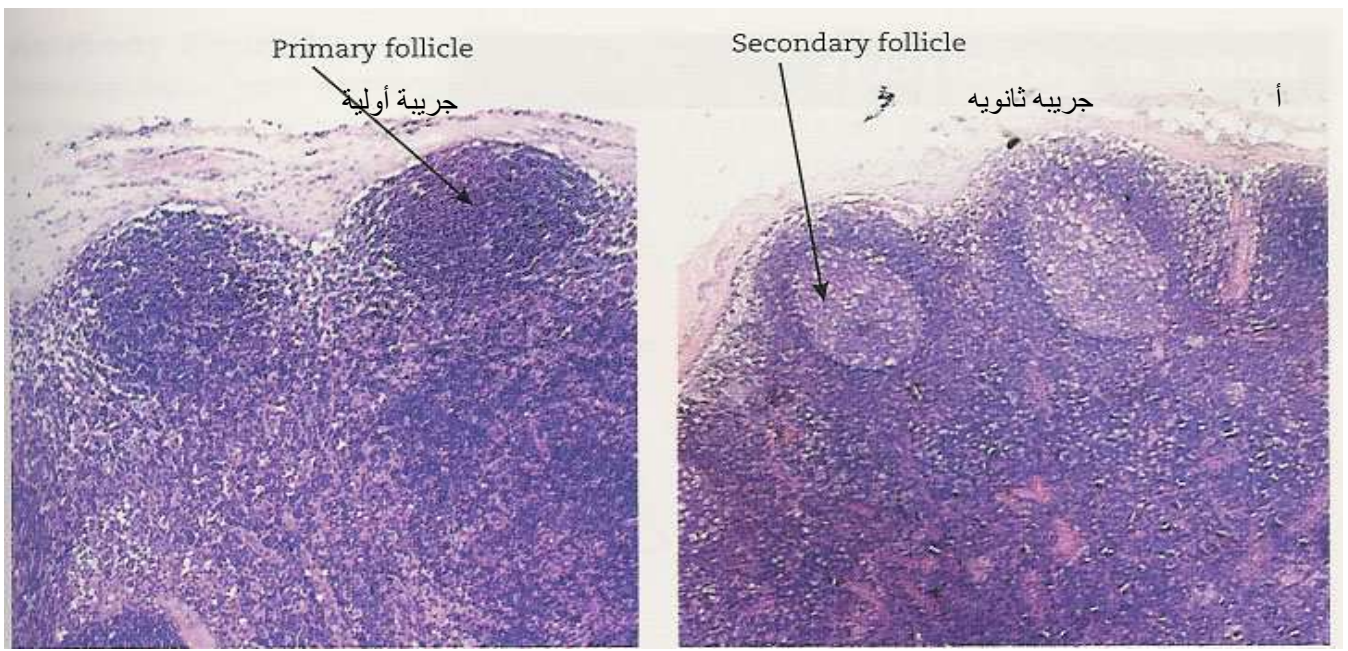
شكل ١، ٧ : اشتقاق الخلايا البائية ، الخلايا التائية و خلايا NK من الخلايا الجذعية.

الخلايا البائية هي الخلايا المعنية بالمناعة الخلوية (إنتاج الاجسام المضادة) ، و يعتقد انها تنشأ داخل نقي العظم حيث تبدأ الحياة كخلية ارومه ثم تتطور في النسيج الليمفاوي المحيطي(كالعقد اللمفية والقناة الهضمية ونقي العظم) لتصبح خلايا بلازمية منتجة للاجسام المضادة. ويتضمن هذا التطور إعادة تنظيم و طفره في الجينات الخاصة بالجلوبين المناعي لتسمح بإفراز الجلوبيين للإرتباط بالمستضدات. الخلايا التائية هي الخلايا المعنية بالمناعة بواسطة الخلايا.الخلايا السلفه للخلايا التائية تنتقل الى غدة التوتة حيث تتطور الى خلايا مساعدة (CD4+) او خلايا مثبطة او مسممة للخلايا(CD8+) قبل ان تنتقل الى أعضاء ليمفاويه اخرى مثل الطحال و نقي العظم.

تقوم الخلايا الفاتكه الطبيعيه (NK cells) natural killer cells بدور في قتل الخلايا ، و لا توجد في هذه الخلايا العلامات المميزة للخلايا البائية والتائية وكانت تعرف سابقا بالخلايا العديمة الواسمات ولهذه الخلايا مورفولوجيا مميزة حيث تكون بوجة عام اكبر من الخلايا اللمفاويه الاخرى كما تحتوي على حبيبات صغيرة في الهيولي(الخلايا اللمفاويه الحبيبية الكبيرة)(شكل ١١, ٦).

تركيب العقد اللمفية

تحتوي العقد اللمفية على خلايا بائية وتائية مرصوفة بكثافة ومرتبة بطريقة تسمح بعرض المستضدات لانتاج استجابة مناعية مؤثرة.وبالاضافة لاحتوائها على مصدر للدم؛ تتلقى العقد اللمفية أو عية لمفية تقوم بتصريف اللمف الغني بالمستضدات القادم من الانسجة. في داخل العقد اللمفية الغير محفزة تنتظم الخلايا البائية الغير محفزة في تركيبات تعرف بالجريبات الاولية(شكل ٢, ٧) عند التعرض للمستضد (الكائنات الحية الدقيقة) فان هذه التركيبات تتضخم وتتكون مراكز جنينية في وسطها تحتوي على خلايا بائية متكاثرة داخل شبكة من الخلايا الجريبية الغصونية ويحيط بهذه الجريبات غطاء من الخلايا اللمفاويه والذي يصبح غنيا بالخلايا التائية بالقرب من النخاع.كما يحتوي النخاع على انواع مختلفة من الخلايا اللمفاويه ومن ضمنها الخلايا البلازمية.



شكل ٢، ٧: أ/ مقاطع هستولوجية في العقدة اللمفية
ب/ رسم نموذجي للعقدة اللمفية

الانسجة اللمفاوية الاخرى

توجد الانسجة اللمفاوية في مواضع اخرى غير العقد اللمفية والتي تشمل الانسجة المعرضة مباشرة للمرضات الخارجية (مثل القناة التنفسية والهضمية) وكذلك المواضع المركزية مثل نقي العظم والطحال. وتوجد الخلايا البلازمية في انسجة لمفاوية متعددة خاصة في المواضع التي يمكن ان تفرز فيها الغلوبين المناعي الى الدم او الإفرازات المخاطية (كالقناة التنفسية والهضمية) .

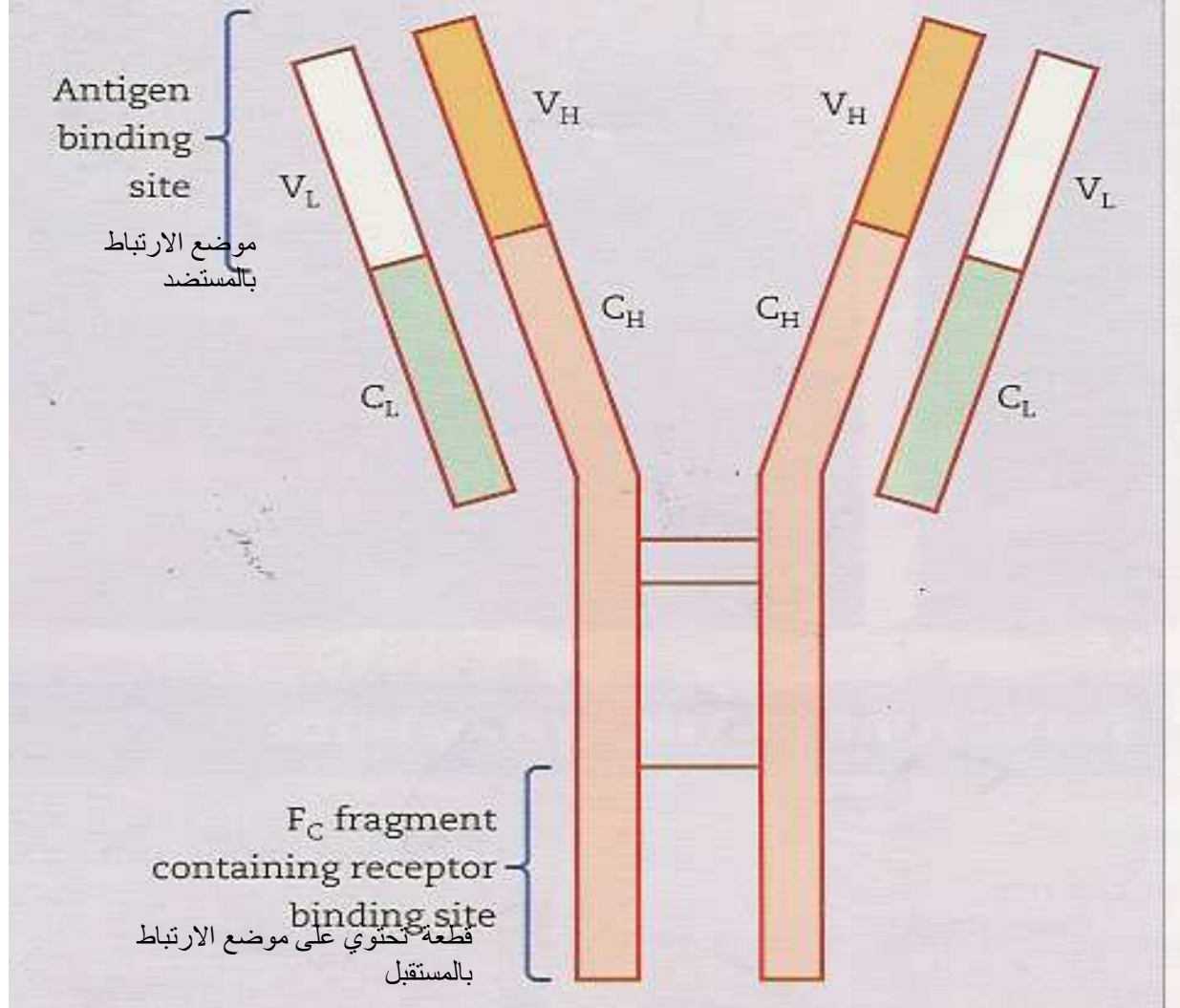
تركيب الغلوبين المناعي واعداد تنظيم الجين (immunoglobulin structure and gene rearrangement)

الخاصية التي تميز الخلايا البائية هي انتاج الغلوبين المناعي ذو المجال الواسع من الاجسام المضادة المتخصصة بتركب الغلوبينات المناعية من سلسلتين خفيفتين λ, κ و سلسلتين ثقيلتين متطابقتين (شكل ٧,٣) و يحدد نوع السلسلة الثقيلة $\alpha, \gamma, \epsilon, \mu$ الغلوبين المناعي. تسمى الاجزاء النهائية الامينية للسلاسل الخفيفة والثقيلة بالمتغيرة (VL أو VH) وذلك لان الاختلاف في ترتيب احماضها الامينية يصنع مواضع فريدة للارتباط بالمستضد بحيث ان كل منها يستطيع التعرف على حاتمته وعلى العكس فان الاجزاء الكربوكسيلية النهائية هي الثابتة (CH أو CL) لان تركيبها متشابهة في كل الغلوبينات المناعية من نفس الفئة وتقطع مادة البابين جزئ الغلوبين المناعي الى قطعة (FC) التي تتكون من المنطقة النهائية الكربوكسيلية للسلسلة الثقيلة والى قطعتي (FAB) التي تحتوي على موضع الارتباط بالمستضد. ويوجد في عدد من انواع الخلايا مستقبلات ل(FC) التي تستطيع الارتباط بجزء (FC) من جزئ الغلوبين المناعي

تحتوي البلازما في الانسان على جميع انواع الغلوبين المناعي ولكن يوجد الغلوبين المناعي IgG باكبر تركيز يليه IgA الذي يوجد في القناة الهضمية والجهاز التنفسي بينما يمثل IgM ٦٪ فقط من الغلوبين المناعي الموجود في البلازما وينتج خلال ردة الفعل المناعي الاولي والوزن الجزيئي للـ IgM كبير جدا (٩٠٠٠٠٠٠ ك د) وهو خماسي الشكل. هذا الوزن الجزيئي الكبير قد يكون له علاقة في بعض الامراض مثل والدنستروم ماكروغلوبولينيميا (Waldenstroms macroglobulinemia) بتكون كميات كبيرة من البروتينات وحيدة النسيلة المفرزة والتي تسبب زيادة هامة في لزوجة الدم.

MODEL OF IgG MOLECULE

موديل جزئ ال IgG



شكل ٧,٣ : نموذج تخطيطي لجزئ ال-IgG

السلاسل الخفيفة (Light Chains)

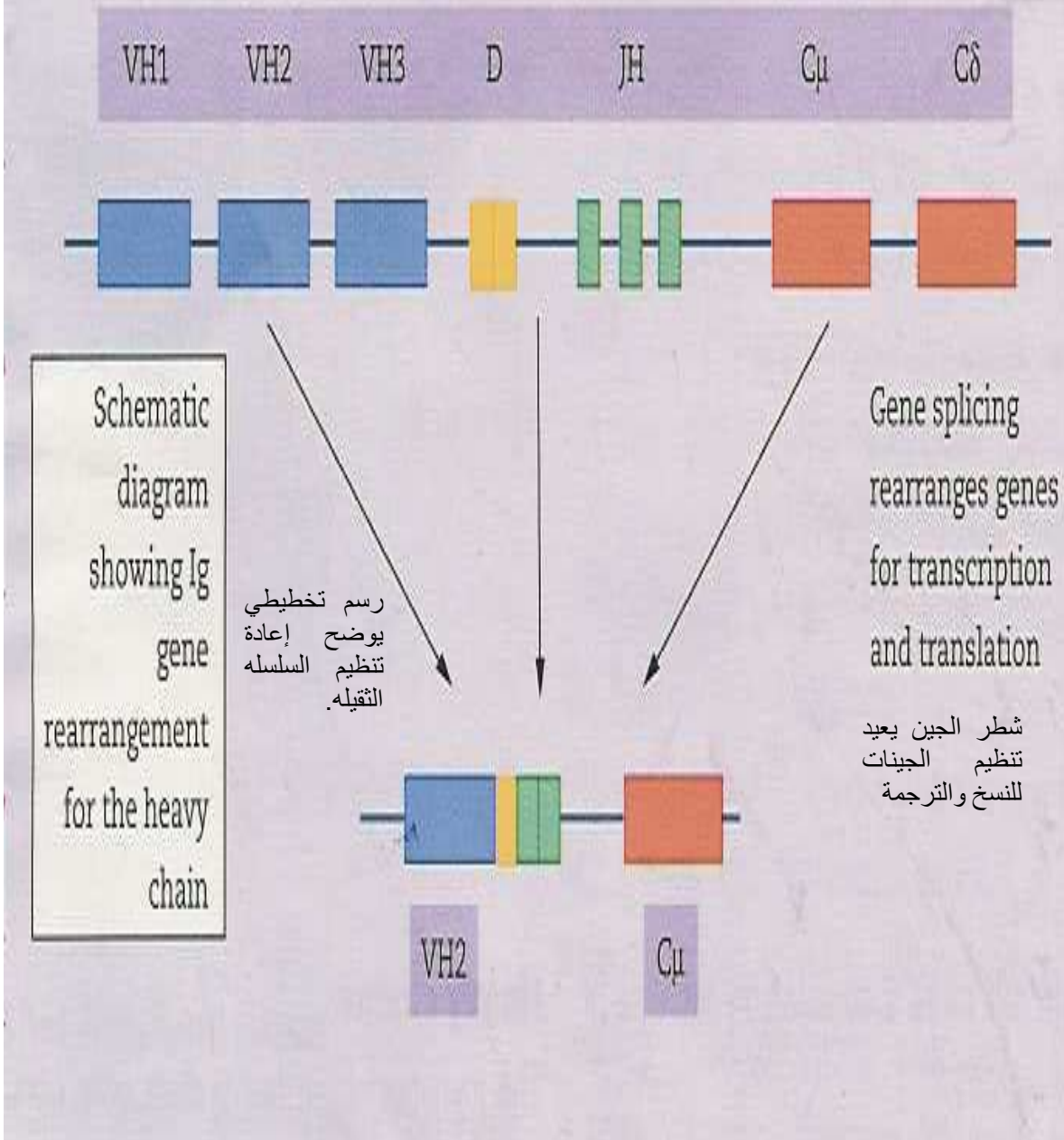
هي عبارة عن بروتينات ذات وزن جزيئي صغير (٢٣ ك د) وتوجد السلاسل $\lambda:k$ بنسبة ١:٢ و يوجد جين السلسلة k على الصبغيه ٢ وجين السلسلة لامدا على الصبغيه ٢٢

السلاسل الثقيلة (Heavy Chains)

يوجد جين السلسلة الثقيلة للجلوبين المناعي على الصبغية ١٤ ويتكون من ١٠٠-٢٠٠ جين مختلف (VH) و على الاقل ٢٤ جين متنوع و ٦ جينات صغيرة متقاطعة واكسونات (Exons) تعطي الرمز للمناطق الثابتة في السلاسل الثقيلة والخاصة بكل فئة (شكل ٤, ٧).

GENE REARRANGEMENT ENABLING ANTIGEN BINDING DIVERSITY

إعادة تنظيم الجين والتي تسمح بتنوع الارتباط بالمستضد



شكل ٤, ٧: رسم يوضح إعادة ترتيب الجين ليسمح باختلاف ارتباط المستضد خلال التمييز، خليه بأثيه واحده تستطيع تصنيع سلاسل ثقيله لها مناطق ثابتة مختلفة مرتبه مع المنطقة المختلفة نفسها . مستقبل الخلية (TCR) يحدث له إعادة ترتيب الجين في طريقة مماثلة لما يحدث في الخلايا النائية .

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| (جين المنطقة الثابتة) | Constant region gene :C |
| (جين الإختلاف) | Diversity gene :D |
| (التسلسل الرابط) | Joining sequences :JH |
| (الجينات المختلفة) | Variable genes :VH |

تنوع الأجسام المضادة (Antibody diversity)

إعادة تنظيم الجين المناعي هي الآلية التي بها يوضع جين القطعة المتغيرة (VL أو VH) في مركب جين السلاسل الخفيفة أو الثقيلة بجانب الجينات التي تحدد المناطق الثابتة (CH أو CL) لتعطي الاختلافات بين جزئ غلوبين مناعي وآخر في خاصية الارتباط بالمستضد (شكل ٤.٧). ويزداد هذا التنوع بادخال تراتيب عشوائية وكذلك بالطفرات داخل المناطق المتغيرة. ونتيجة لذلك تستطيع نسلة خلية بائية واحدة ان تصنع جزئ غلوبين مناعي له مواضع فريدة للارتباط بالمستضد. ويمكن بالإضافة أنه في مراحل مختلفة من التطور يمكن لخلية بائية واحدة ان تصنع سلاسل ثقيلة لها مناطق ثابتة مختلفة و لكن لها نفس المناطق المتغيرة تبعاً لذلك التخصص للمستضد. لذا فإن الخلية البائية يمكن أن تبدأ بإفراز IgM ، وبعد الارتباط بالمستضد يمكن أن تنتج IgA ، IgE ، أو IgG .

اختيار ونضوج الخلايا البائية (B-cell selection and maturation)

تنشأ الخلايا البائية من خلايا سلفية في نقي العظم ثم تأخذ طريقها الى المراكز الجنينية في الانسجة الليمفاوية حيث تقابل المستضد المرتبط مسبقاً بالخلايا الشبكية الغصونية. إذا ارتبطت الغلوبين المناعي السطحي (Sig) الموجود على الخلايا البائية بهذا المستضد فان هذا الارتباط يعطي اشارة البقاء والا فان الخلايا البائية تخضع لابوتوسيس (Apoptosis) وهي عملية تضمن بقاء الخلايا البائية النافعة والتي تصبح خلايا بائية للذاكرة وخلايا بلازمية .

مستقبلات المستضد في الخلايا التائية (T-lymphocyte antigen receptors)

يتكون مستقبل المستضد على الخلايا التائية (مستقبل الخلية التائية T-receptor cell) من سلسلتين من عديدة البيبتيد عادة تكون (α) و (β) وبشكل اقل (δ) يمكن مقارنة تركيب جزيئات (TCR) بتركيب جزئ الغلوبين المناعي و يكون الاختلاف في مواضعها الرابطة ناتجاً بطريقة مشابهه كما هو الحال في إعادة تنظيم جينات المناطق المختلفة والثابتة. ينتج عن تفاعل المستقبلات و المركب الترابطي تنشيط الخلايا التائية وانقسامها. خلال تطورها تنتقل الخلايا التائية من نقي العظم الى الغدة التوتيه حيث تقابل جزيئات معقد التوافق النسيجي الاساسي (MCH) major histocompatibility complex) الفئة ١ الموجودة على الخلايا الظهارية التوتيه. تموت الخلايا التائية التي تفشل في التعرف على هذا الجزئ بعملية الابوتوسيس ونفس المصير يلحق بالخلايا التي ترتبط بمجاذبة عالية جداً ونتيجة لذلك فان الخلايا التائية التي تخرج من

الغدة التوتية تكون حاملة لمستقبلات الخلايا التائية وذات مجاذبة متوسطة لجزئ MHC الذاتي وهذا يضمن ان ترتبط أو تنفصل هذه الخلايا لاحقا وبصورة دائمة بجزئ MHC الذاتي . ولكن اذا كان هناك تعديل لهذا الجزئ بواسطة ببتيد (من فيروس مثلا) مما يسبب زيادة في المجاذبة للارتباط ب TCR فان الخلية المقدمه لهذا الببتيد مع جزئ MHC سوف تصبح هدفا للتمييز والقتل.

الخلايا الفاتكة الطبيعية (Natural killer cells)

تختلف هذه الخلايا عن الخلايا التائية بانها لا تحتوي على مستقبلات الخلايا التائية ولكنها على الرغم من ذلك تستطيع القيام بتحليل الخلية . ويتحقق هذا من خلال مستقبلات سطحية تثبط نشاط خلايا NK عندما ترتبط بجزئ MHC على الخلية ولكن عدم وجود جزيئات MHC على الخلية يزيل هذا المنع وعندها تقوم خلايا NK ببدء عملية تكسير وتسميم الخلية الهدف.

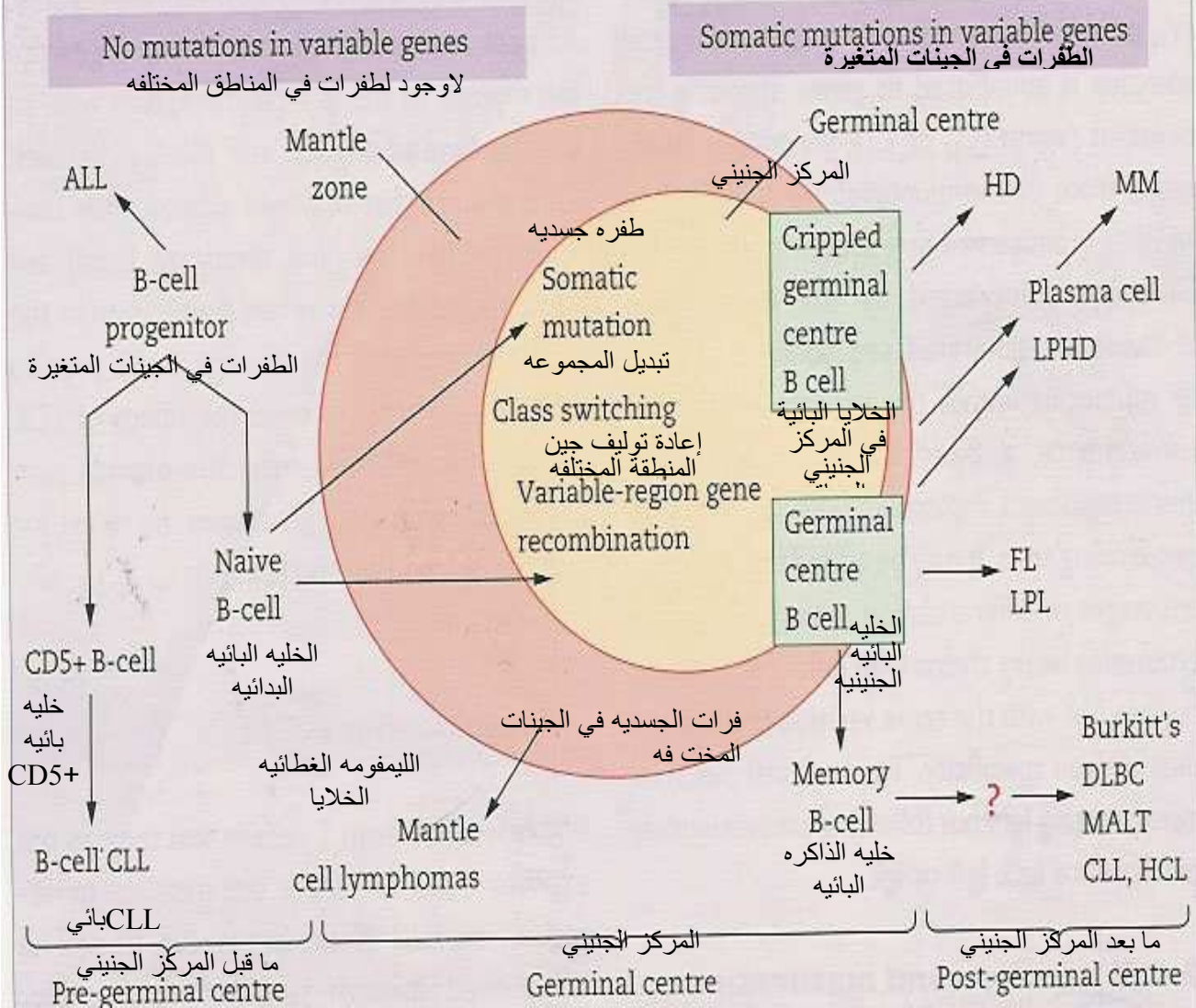
تظهر خلايا NK ((CD16) FCYR111A ، وهو مستقبل يتعرف على الجسم المضاد على سطح الخلية ويسبب تسمم الخلايا بواسطة هذه الخلية و المعتمد على . الجسم المضاد. إضافة لذلك تنشيط خلايا NK يؤدي الى إنتاج السايوكينات (Cytokines) ومن ضمنها الانترفيرون (Interferon)؛ العامل المحرض لمستعمرة الخلايا البلعمية الكبرى والخلايا المحببة (macrophage) (granulocyte colony stimulating factor (GM-CSF)؛ الانترلوكين 3 (3-IL-3) (Interleukin)؛ وعامل نخر الاورام (Tumor necrosis factor (TNF α)). هذه السايوكينات تؤثر في وظيفة و جلب الكريات البيض العدلة بالاضافة للمساعدة في تنشيط جهاز الخلايا البلعمية والوحيدة. تستطيع الخلايا الفاتكة ان تحلل الخلايا الملوثة بالفيروسات وقد تستطيع تحليل خلايا الاورام.

الاصل الخلوي للليمفومه

الغالبية العظمى من الليمفومه اصلها من الخلايا البائية وتمثل الليمفومه التائية الخلايا ١٠٪ فقط من جميع انواع الليمفومه. تنشأ الليمفومه من أي من مراحل نضوج الخلايا البائية أو التائية ولها المورفولوجيا المميزة والنمط الظاهري المناعي لمراحل التطور الطبيعية للخلايا والذي يسمح لها بأن تصنف تبعاً للخلية الأصلية المفترضة شكل ٧,٥ يوضح أنواع الإعتلالات الخبيثة التي قد تنشأ خلال عملية نضوج الخلايا البائية كما يوضح الشكل ٧,٥ كيف ترتبط اعتلالات الخلايا البائية الخبيثة بمراحل نضوج الخلايا البائية خلال رحلتها عبر العقد اللمفية و التركيبات الليمفاوية الأخرى .

CELLULAR ORIGIN OF B-CELL LYMPHOMAS

الاصول الخلوي لليمفومه



شكل ٧,٥ : تنشأ الليمفومه من " المكونات الخلوية الطبيعية " للجهاز المناعي . خلايا المركز القبل الجرثومية قد تؤدي إلى الـ CLL والليمفومه الغطائية.معظم الليمفومه الأخرى تنشأ من نضوج الخلايا المشتقة من المركز الجنيني أو المركز ما بعد الجنيني للإختصارات أنظر جدول ٩,2 و٩,3.

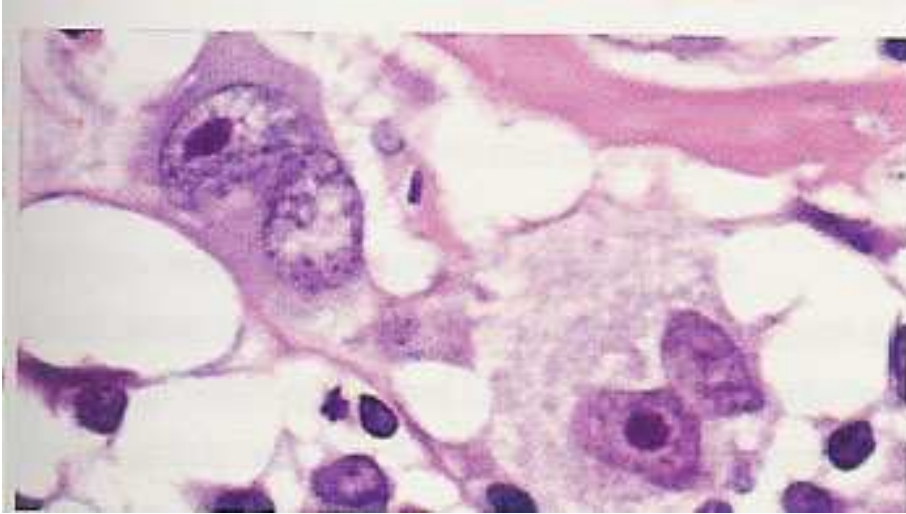
الفصل الثامن

الليمفومه:قواعد عامه (Lymphomas:General Principles)

أهداف التعلم:

- ٠١ فهم مصطلح الليمفومه و الفرق بين مرض هودجكين (Hodgkin Diseases) والليمفومه الغير هودجكين(non-Hodkin's lymphoma)
- ٠٢ معرفة الفرق بين الليمفومه متدنية الدرجة و عالية الدرجة.
- ٠٣ التعود على الطرق التشخيصية وتحديد مراحل المرض.
- ٠٤ أن يكون هناك فهم واسع للطرق العلاجية المستخدمة.

الليمفومه عبارة عن اعتلالات خبيثة نسلة مشتقة من الخلايا اللمفاويه البائية او التائية اما السلفه او الناضجة.وتقسم الى مجموعتين واسعتين هما اللمفومه من نوع هودجكين ونوع غير هودجكين.تشخص اورام هودجكين بالفحص النسيجي بوجود خلايا ريد ستيرنبرغ (Reed-Sternberg) (شكل ١، ٨) وسط خلفية ملائمة من الخلايا.



شكل ١.٨ : خليتي ريد - ستيرنبرغ ، وجودهما يحدد الليمفومه من نوع هودجكين

الليمفومة مقابل ابيضاض الدم (Lymphomas vs Leukemias)

التمييز بين الليمفومة و ابيضاض الدم الى حد ما اصطناعي فالاورام اللمفية ينظر اليها على انها "صلبة" بينما ابيضاض الدم "سائل" مع تدفق الخلايا الخبيثة الي الدم.تعتمد التصنيفات الحديثة للليمفومة على اصل الخلية وتحدد مجموعة بيولوجية مثلا خلايا المراكز الجريبية تسبب الليمفومه الجريبية اما خلايا المنطقة الغشائية فتسبب الورم اللمفي الغشائي الخلايا.ويلاحظ ان التصنيف الحديث للليمفومه يشمل بعض الحالات التي لها خلايا في الدم وتقليديا ينظر اليها كنوع من ابيضاض الدم ولذا فان ابيضاض الارومات اللمفاويه الحاد و ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن تصنف الان مع الليمفومه.

الليمفومه (Lymphomas)

المسببات والوبائيات (Aetiology and epidemiology)

الليمفومه اكثر تواجدا عند الذكور و في الاشخاص الاكبر سنا وهناك تنوع كبير في حدوث المرض عند الاجناس المختلفة وفي انواع الشكل المناعي .مسببات الليمفومه عامة غير معروفة . ولكن هناك انواع محددة لها علاقة بمعديات مخصصة فمثلا فيروس ابشتين بار (Epstein Barr Virus (EBV) يوجد في أكثر من ٩٠٪ من حالات ليمفومه بركيت (Burkitt,s Lymphoma) المستوطن. كما ان فيروس ابيضاض الدم التائي عند الانسان 1 (HTLV-1) (human T-cell leukemia virus 1) وهومن انواع الفيروس الرجعي يرافق حدوث نوع خبيث جدا من ليمفومه الخلايا التائية والذي يوجد في اليابان وبلدان الحوض الكاريبي. كذلك فان بعض حالات ليمفومه المعدة تحدث بسبب العدوى ببكتيريا هليكوباكتر بايلوري (Helicobacter pylori).

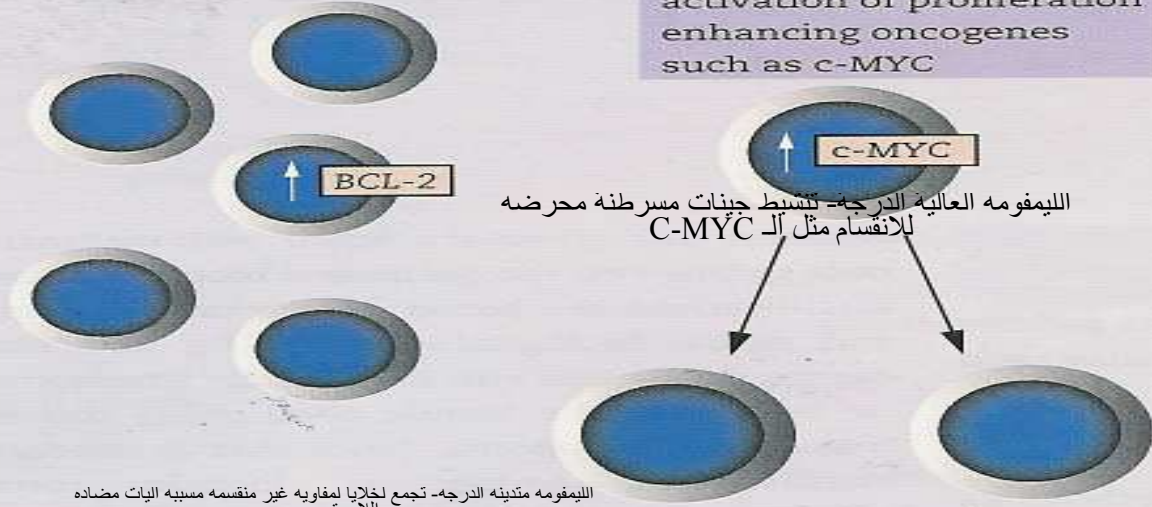
الوراثة الخلوية والاعتبارات الجينية (cytogenetics and molecular consideration)

وضح التحليل الوراثي للخلية عدد من الاختلالات المحددة المكررة التي ترافق انواع محددة من الليمفومه وينتج تغير اظهار الجينات المستخدم في انقسام الخلية ، تطور الخلية والابوتوسيس من هذه الاختلالات الوراثية المحدودة. في ٧٥٪ من حالات ليمفومه بركيت ، فإن إنتقال الجين سي مك C-MYC من الصبغية ٨ الى موقع قريب من موقع جين السلسلة الثقيلة للغلوبين المناعي على الصبغية ١٤ يؤدي إلى ظهور البروتين سي ميك الذي يسبب انقسام الخلايا وفشل الابوتوسيس (شكل ٨,٢ : رسم تخطيطي يوضح الإختلاف الجزيئي بين الليمفومه عالية الدرجة و المتدنية الدرجة .

HIGH AND LOW GRADE LYMPHOMAS

الليمفومة عالية الدرجة

High grade lymphomas—
activation of proliferation
enhancing oncogenes
such as c-MYC



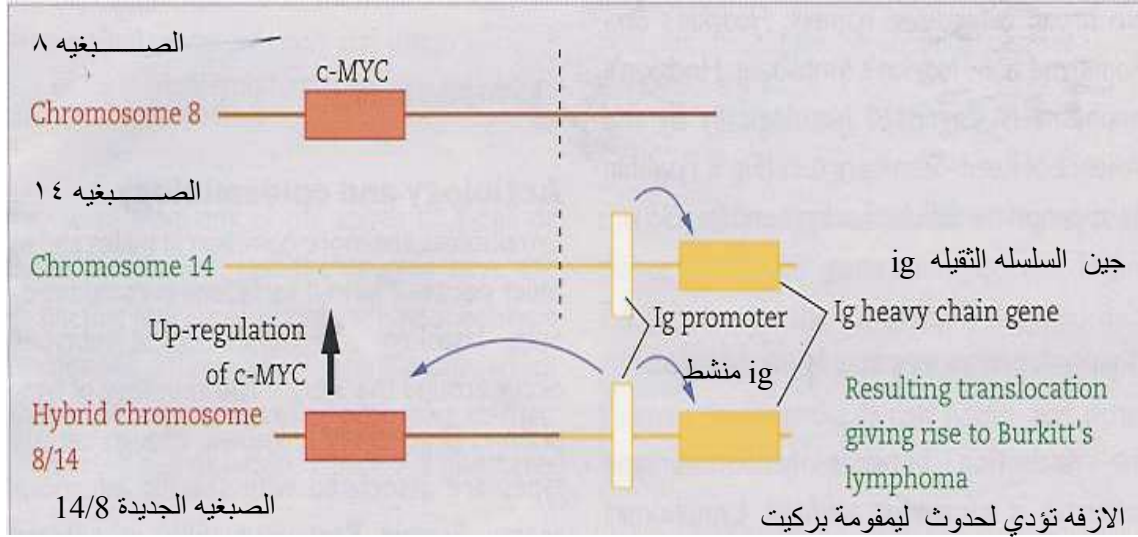
الليمفومة متدبنة الدرجة- تجمع لخلايا لمفاوية غير منقسمة مسببه اليات مضاده الالابوتوسيس

Low grade lymphomas—
accumulation of non-proliferating
lymphocytes caused by anti-apoptotic
mechanisms

(٨,٣) . وهذا الانتقال (t8:14) يعد فحصاً تشخيصياً لهذا المرض . وفي الحالات الباقية ٢٥٪ من هذا المرض يكون هناك انتقال للمورث سي ميك من موقعه على الصبغيه ٨ الى مقربة من الجينات المشفرة للسلاسل الخفيفه λ K . التعرف على هذه الاختلالات الوراثية والجزئية لا يلقي الضوء فقط على آليات المرض ولكن يعطي معلومات تشخيصية هامة . هذه التصنيفات الجزئية تسمح بالتعرف على الليمفومه التي لها نتائج سريرية مختلفة مع العلاج وبذلك قد تساعد على تحديد الخطط العلاجية . كما انها قد تحدد اهداف جزئية محدده للعلاج . عرض اظهار الجينات (تقنية تستطيع تحديد اظهار آلاف من الجينات وبذلك تسمح بمقارنة اظهار الجين لاعتلال خبيث باخر باستخدام تقنية التركيبات الدقيقة) يساعد في معرفة أنواع من الليمفومه داخل المجموعات الأساسية . الليمفومه ذات الخلايا الكبيرة المنتشرة يعتقد انها عبارة عن مجموعة غير متجانسة من انواع الليمفومه ودراسة اظهار الجينات بواسطة تقنية التركيبات الدقيقة اوضحت ثلاثة انماط متميزة من اظهار الجين . هذا العمل ما زال في مرحلة البحث ولكن من المحتمل ان يغير ادراكنا لهذا المرض والاعتلالات الخبيثة الاخرى . من الجائز ان المعلومات عن اظهار عدد قليل نسبيا من الجينات في حالات فردية من الليمفومه او ابيضاض الدم قد توجه طريقة العلاج .

تقنية الترتيبات الدقيقة للدنا (الحمض الريبي النووي المنزوع الاوكسيجين
(DNA microarray technology) (DNA Microarry)

تسمح تقنية الترتيبات الدقيقة للنا بالتحليل المتزامن لآظهار آلاف الجينات في الخلايا او الانسجة المعنية . تعتمد دراسة اظهار الجينات بواسطة تقنية الترتيبات



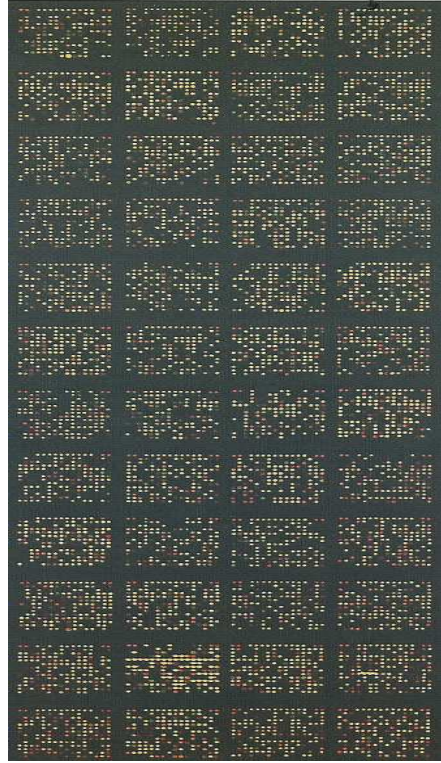
شكل ٣, ٨ : تنظيم الـ C-MYC في ليمفومة بركيت . الازفة بين صبغية ١٤ و ٨ صبغية ٨ تضع الجين المسرطن C-MYC مع منشط جين السلاسل الثقيلة للجلوبين المناعي وبذلك تعيد تنظيم الجين المسرطن C-MYC ويدفع الخلية الى دوره . ازفة الجين المسرطن الى مقربة من منشط جين الـ Ig هي خاصية شائعة الحدوث في الليمفومه البائية الخلايا .

الدقيقة للنا على تهجين الرنا المراسل (الحمض النووي الريبي) (مع منظومة عالية الكثافة من تسلسل مستهدف غير متحرك وكل واحدة منها تمثل جين محدد . يتم تعريف عينات الرنا المراسل كخليط مركب عادة بواسطة ادخال نيكليوتيد فلوري . ثم يتم تهجين المجموعة المعرفة من عينة الرنا المراسل مع الترتيبات حيث يهجن كل مراسل كيميا مع التسلسل المكمل له . وبعد غسل العينة فان الفلورية في كل نقطة على الترتيبات تعتبر قياس كمي يعادل نسبة اظهار جين معين . استعمال عينتين مختلفتين من الرنا المراسل المعروف يسمح بمقارنة كمية من اظهار الجين في العينتين (شكل ٤, ٨) .

يمكن استخدام الترتيبات الدقيقة لمقارنة اظهار الجينات في انواع مختلفة من الخلايا و الانسجة . مثلا في الخلايا السرطانية مقابل الخلايا الطبيعية . و لفحص التغيرات في اظهار الجين في مراحل مختلفة من دورة الخلايا او خلال التطور . ان فحص

اظهار الجين باستخدام الترتيبات الدقيقة فحص واعد لتحديد جين مرشح مرتبط مع عمليات مختلفة و تحديد جينات ومسارات جديدة مستهدفة سوف يسمح بايجاد ادوية

محددة مضادة للسرطان ومبنية على اسس جزيئية .بالاضافة لذلك فان عرض اظهار الجينات سوف يسمح بتصنيف الليمفومه الى مجموعات اكثر تجانسا ويساعد على التعرف على المجموعات حسب الاستجابة للعلاج بالاضافة للتعرف على كيانات ورمية جديدة سريريا و حيويا.



شكل ٨,٤ : التراكيب الدقيقة لل DNA محتوية على ١٠٠٠٠٠ نقطة موضحة اظهار الجينات التقريبي. الأحمر : إظهار عال للجين و الأخضر : إظهار منخفض للجين

المرض عالي الدرجة و متدني الدرجة (High-and low-grade disease)

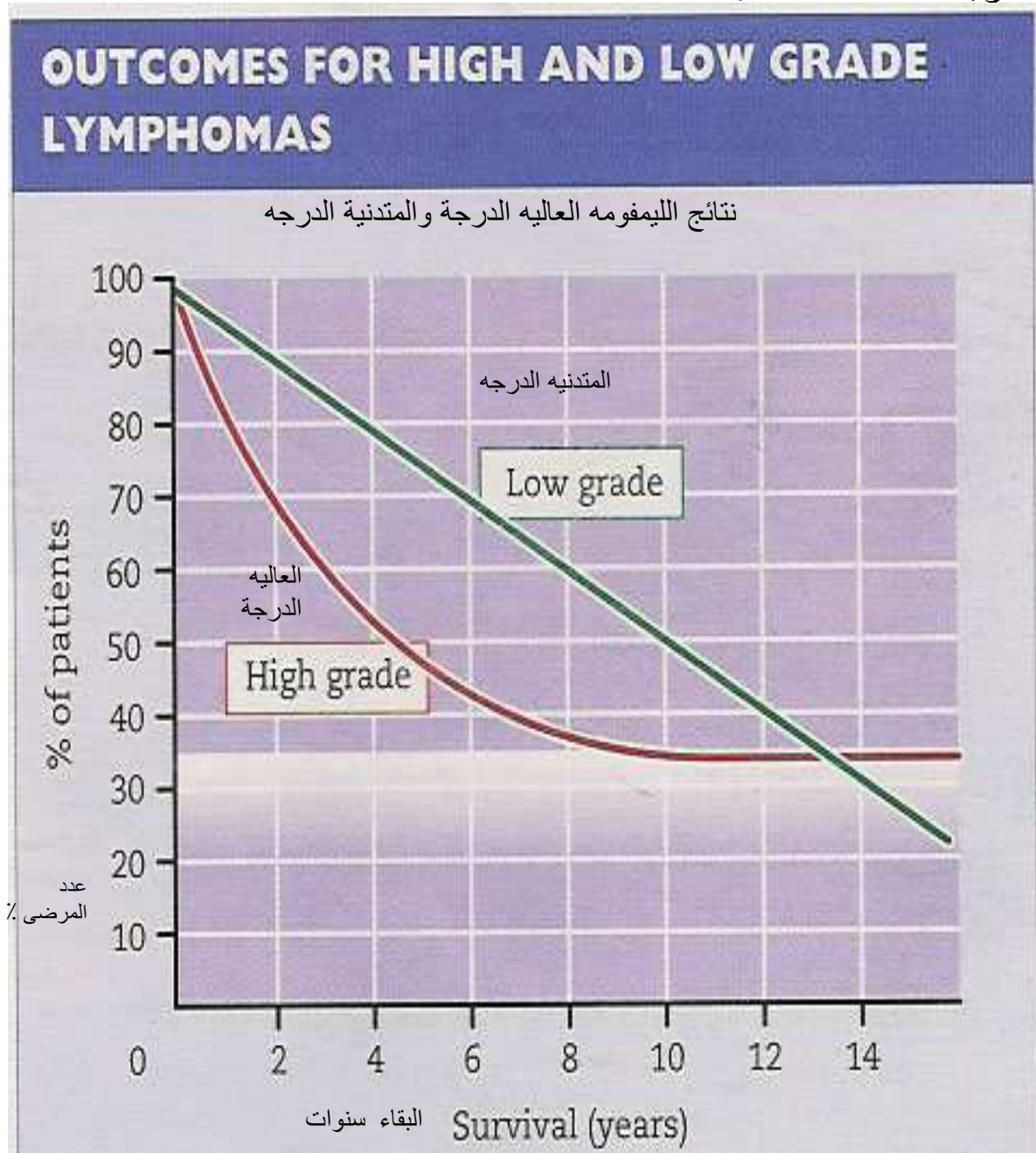
يقسم الاطباء احيانا الاعتلالات الليمفاوية الى متدنية الدرجة وعالية الدرجة (جدول ٨,١). الليمفومه عالية الدرجة هي تلك التي تقتل بسرعة اذا لم تعالج ولكن قد يمكن علاجها احيانا بالمعالجه الكيمياءيه بأستخدام ادوية متعددة. اما الليمفومه متدنية الدرجة فانها ذات سرعة انقسام متدنية ويمكن التحكم فيها بمعالجة كيمياءيه خفيفه ولكن لا يمكن الشفاء منها تماماً .

تقسيم الليمفومه الى متدنية الدرجة وعالية الدرجة غير دقيق بالدرجة الكافية ليتم استخدامة كطريقة مؤكدة في تصنيف الليمفومه او توجيه العلاج . فمثلا الليمفومه الغطائية الخلايا مثال من الليمفومه المتدنية الدرجة تبعاً لنسبة انقسامها المنخفضة وعدم الشفاء منها ، ولكنها أسوا تكهنا مقارنة بانواع الليمفومه الاخرى . الليمفومه متدنية الدرجة قد تتحول الى أورام عالية الدرجة وتحتاج الى علاج بأدوية كيمائية متعددة (شكل ٨,٥)

جدول ٨,١ امثلة للليمفومه عالية الدرجة ومتدنية الدرجة :

امثلة للليمفومه عالية الدرجة ومتدنية الدرجة	
الغلوبولين الكبروي بالدم (والدنستروم) (Waldenstrom's macroglobulinemia) / متدنية الدرجة ورم الخلايا المناعية	متدنية الدرجة
الليمفومه الجريبية	متدنية الدرجة
ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن	متدنية الدرجة
الليمفومه الغطائية الخلايا	متدنية الدرجة
الليمفومه البائية المنتشرة كبيرة الخلايا	عالية الدرجة
ابيضاض الارومات الليمفاويه الحاد / الليمفومه الارومية اللمفاويه	عالية الدرجة
ليمفومة بر كيت (Burkitt's lymphoma)	عالية الدرجة

شكل ٨,٥ : رسم تخطيطي يوضح النتيجة في الليمفومه عاليه الدرجة وامتدنية الدرجة.



المظاهر السريرية :

العديد من حالات الليمفومة تظهر على شكل ورم وفي هذه الحالة يكون الوصول الى التشخيص عموماً سهلاً . لكن بعض الحالات قد تكون صعبة التشخيص فالليمفومه قد تشبه الى حد كبير الامراض الاخرى . وقد يظهر المرض على شكل نقص في الوزن ، حمى او تعرق ويجب ان تؤخذ الليمفومه في الاعتبار عند معاينة مريض يعاني من حمى غير معروفة المصدر . كما ان الحكه يجب ان تنبه الطبيب الى احتمالية وجود الليمفومه . وقد تسبب الليمفومه انسداد القناة المرارية (يسبب تضخم العقد اللمفيه في باب الكبد) او تسبب انسداد الحالب الكلوي .
اللمفومة العقديّة والخارج عقديّة تصيب حوالي 60% من الليمفومة العقد اللمفيه . أما الـ 40 % الباقية فقد تصيب أي عضو في الجسم تقريباً .

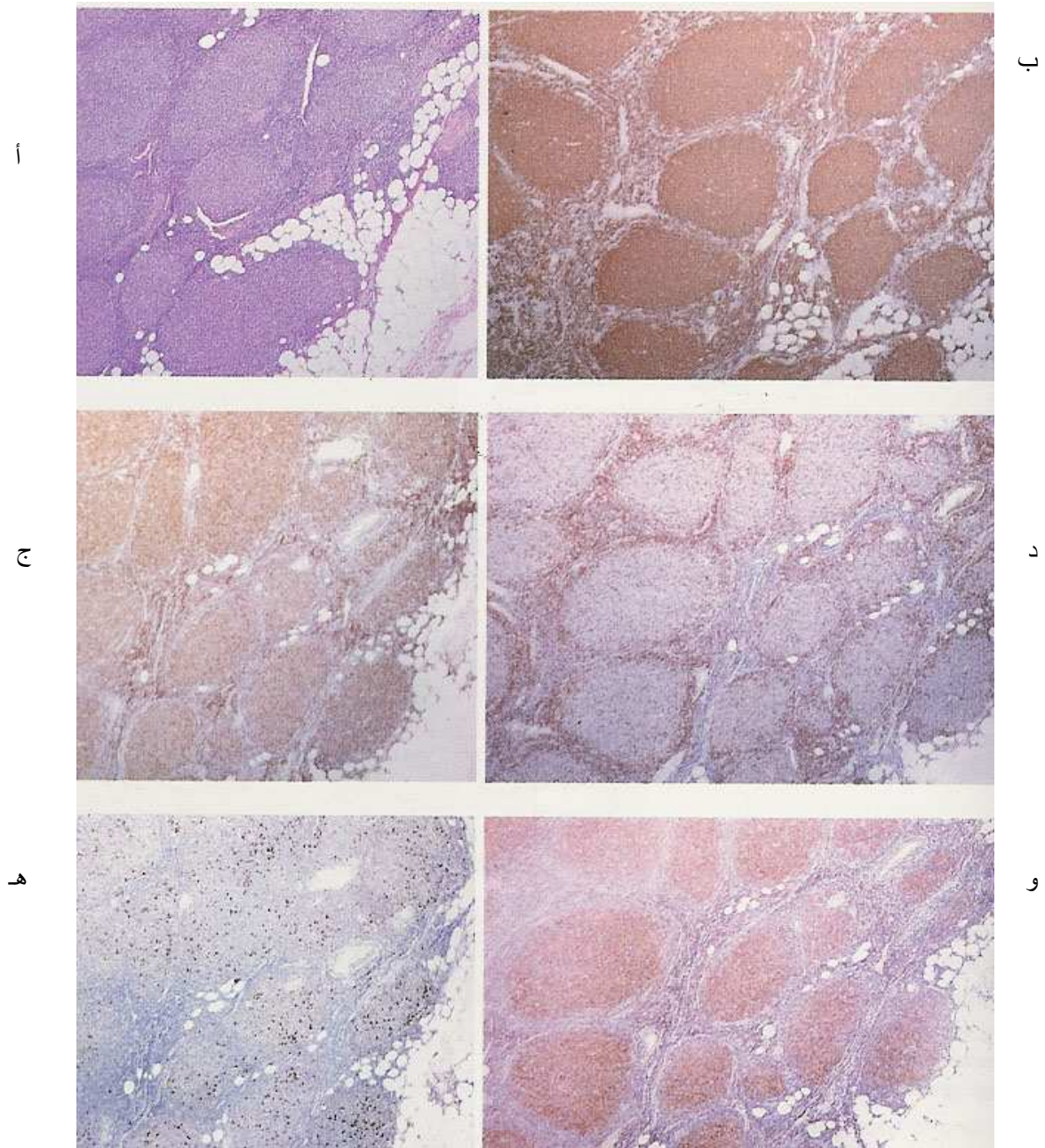
التشخيص بواسطة الخزعة :

يعتمد التشخيص على المورفولوجيا للعقد اللمفيه المتضخمة او الانسجة الاخرى او فحص خلايا الدم او السائل النخاعي الشوكي ، ولكن يجب ان يسند هذا التشخيص بالفحص النمطي الظاهري ووسائل اخرى موضحة كالتالي :

فحص النمط الظاهري المناعي (immunophenotyping)

التعرف على بروتينات خاصة بانواع الخلايا باستخدام اجسام مضادة معرفة قد تكون مفيدة في التشخيص . عملية تصنيف المستضدات والحامات المرافقة لكريات الدم البيض عند الانسان اُبتدأت في الثمانينات وبعد سلسلة من الورش التعليمية توجد الان قاعدة متفق عليها دولياً لتسمية جزيئات الكريات البيض - نظام الـ CD

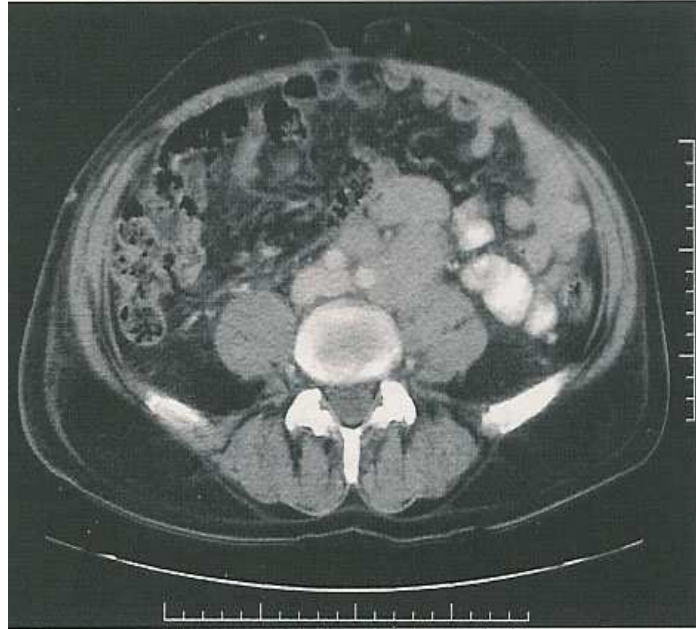
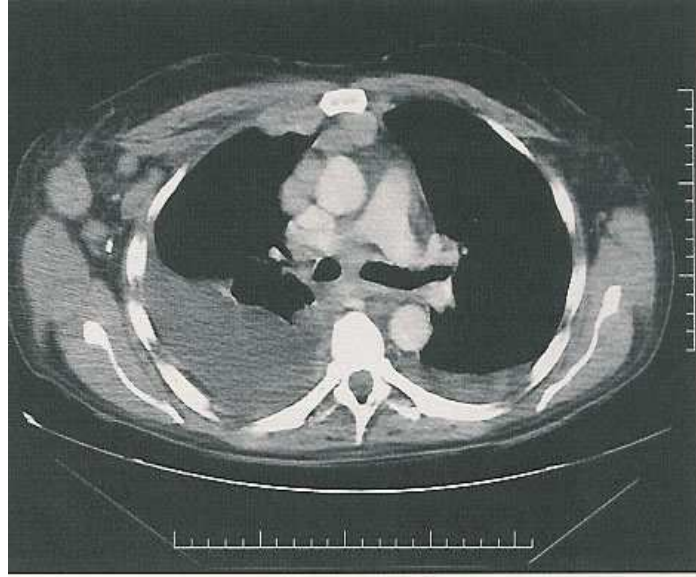
مثلا الخلايا البائية تظهر بروتينات مختلفه غير موجوده في الخلايا التائية و الخلايا الاخرى. احد هذه الجزيئات هو CD20 والذي يظهر بصوره حصريه على الخلايا البائية اثناء المراحل الوسطى لتطورها. الجسم المضاد لهذا الـ CD يرتبط بالخلايا البائية المظهره له ويحدد الخلايا كخلايا بائية. وظيفة هذا CD غير واضحة .
CD19.22.79 امثلة أخرى لجزيئات تظهرها هذه الخلايا . استخدام الاجسام المضاده الموسومه ضد الخلايا في معلقات السوائل و مقاطع البارافين تسمح بالتعرف على المستضدات المظهره (شكل 8.6) .



شكل ٦, ٨: النمط الظاهري النموذجي في الليمفومه الجريبية (مقاطع بارافينية). (أ) H&E (ب) CD20 (ج) bcl2 (د) CD3 (هـ) Ki67 (و) CD 10

تصنيف المراحل :

بعدما يتم تشخيص الليمفومه بواسطة الخزعة او فحص الدم او السائل الجنبى او السائل النخاعي يجب ان يتم تصنيف مرحلة المرض (جدول ٨,٢) . الاشعة المقطعية هي الاساس في تصنيف مرحلة المرض (شكل ٨,٧) . حيث يوضح التصوير مدى تضخم العقد اللمفية ، وجود تضخم في الطحال او الكبد او اذا كانت هناك اعضاء أخرى يشملها المرض . خزعة نقي العظم مهمة في تصنيف مرحلة الليمفومه الغير هودجكين بسبب النسبة العالية للحالات التي يكتنف فيها المرض نقي العظم . وبالمقابل فمرض هودجكين نادرا ما يصيب نقي العظم و الطريقة الرئيسية في انتشاره هي ليمفية وليست دموية . كما أن قياس نسبة انزيم نازعة هيدروجين اللاكتات (lactate dehydrogenase) في المصل مهم جداً لأنه من المعروف إن وجود مستوى مرتفع يعطي دلالة على تكهن سئ لسير المرض . يجب ايضاً قياس مستوى الغلوبولينات المناعية وفحص إمكانية وجود بروتينات احادية النسيلة بواسطة الرحلان الكهربائي المناعي.



ب

شكل ٨,٧ : صورته مقطعية للليمفومه. أ. مرض عقد أبطي يميني ، و منصفى أمامي وإنصباب جنبي على الجانبين (ب) تضخم في العقد اللمفيه خلف المساريقا (الصبغه المقابلة عبر الوريد وفي الأمعاء تساعد على تحديد الليمفومه)

تكهن سير المرض :

يعتمد تكهن سير الليمفومه من نوع غير هودجكين على نوع الليمفومه بمعنى هل هي جريبية ، او من نوع الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة او من نوع بركيت الخ . لكن يوجد لكل من هذه الانواع عدد من العلامات المستقلة لتكهن سير المرض وهو ما يعرف بالمؤشر الدولي للتكهن (جدول ٨,٣ و شكل ٨,٨)

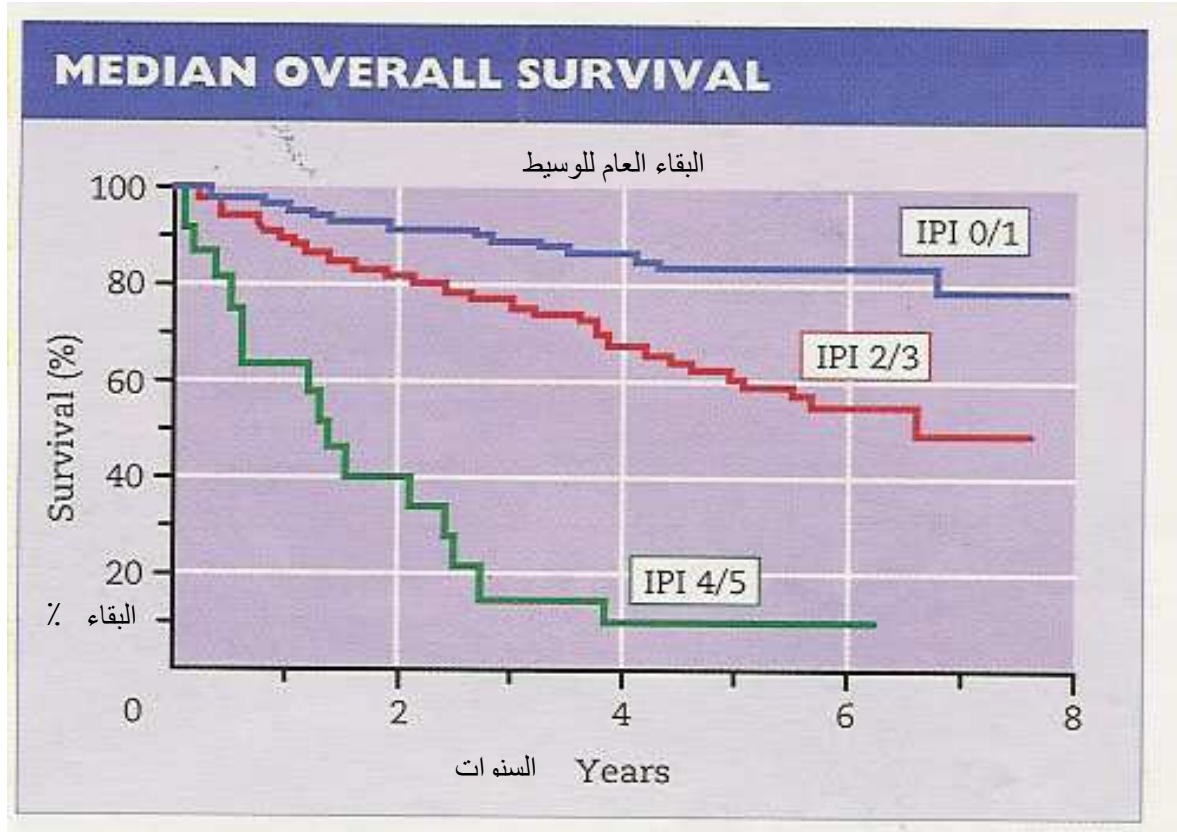
جدول ٨,٢ تصنيف مراحل الليمفومه

المرحلة (١)	إكتناف مجموعة واحدة من العقد اللمفيه.
المرحلة (٢)	إكتناف مجموعتين أو أكثر من العقد على جانب واحد من الحجاب الحاجز.
المرحلة (٣)	إكتناف مجموعتين أو أكثر من العقد اللمفية على جانبي الحجاب الحاجز.
المرحلة (٤)	إكتناف مواضع خارج النسيج الليمفاوي مثل الكبد أو نقي العظم

ويقال عن المرضى أنهم في المرحلة (أ) إذ لم توجد لديهم أي أعراض مجموعيه أو في المرحلة (ب) إذا وجدت لديهم واحدة من هذه الأعراض : التعرق الليلي ، الحمى ، فقدان الوزن (10) ./. في الأشهر الستة الماضية) .

جدول ٨,٣ المؤشر الدولي للتكهن :

المؤشر الدولي للتكهن	
وجود المرض خارج العقد اللمفية	المرض خارج المواقع الليمفيه يشير الى تكهن سيئ
المرحلة المتأخرة من المرض	تشير إلى تكهن سيء
ارتفاع إنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات	يشير إلى تكهن سيء
حالة التأدية	المرضى الذين لا يستطيعون الإهتمام بأنفسهم أو الملازمين للسريير يكون تكهن المرض لديهم سيء.
العمر	تقدم العمر يرافقه تكهن سيء.

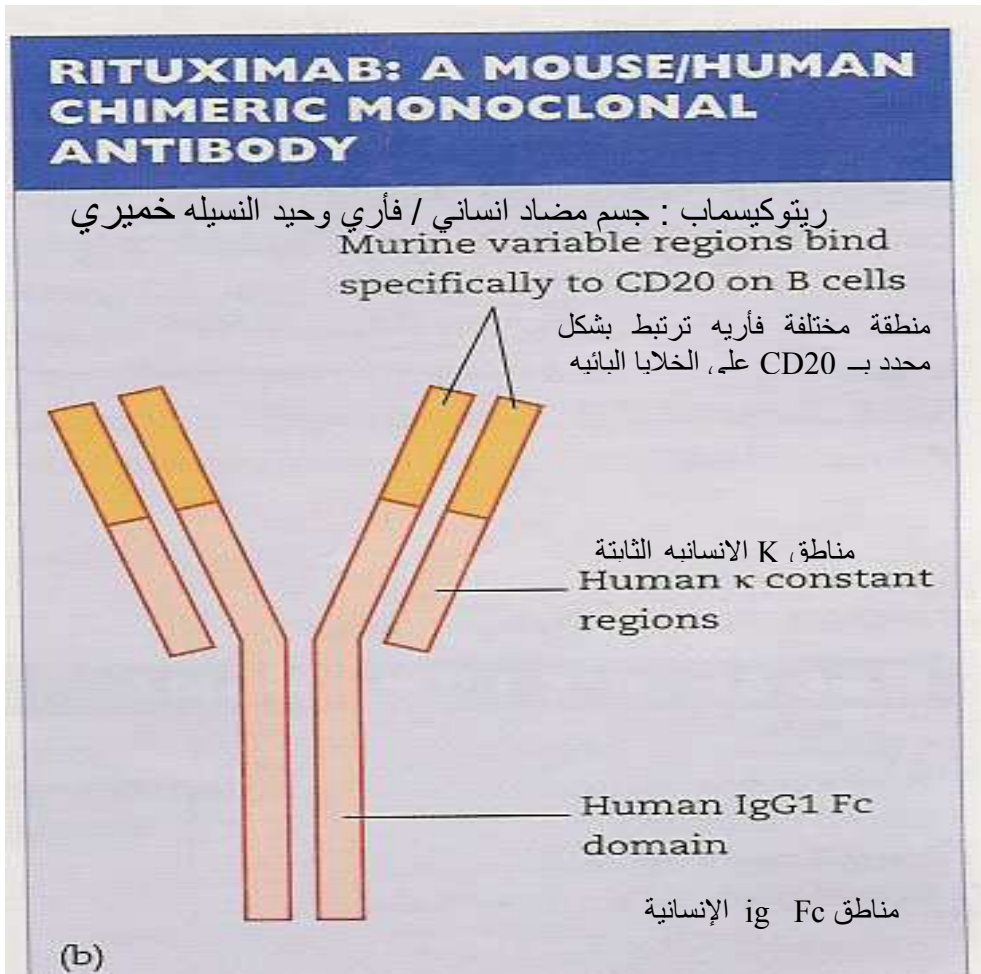
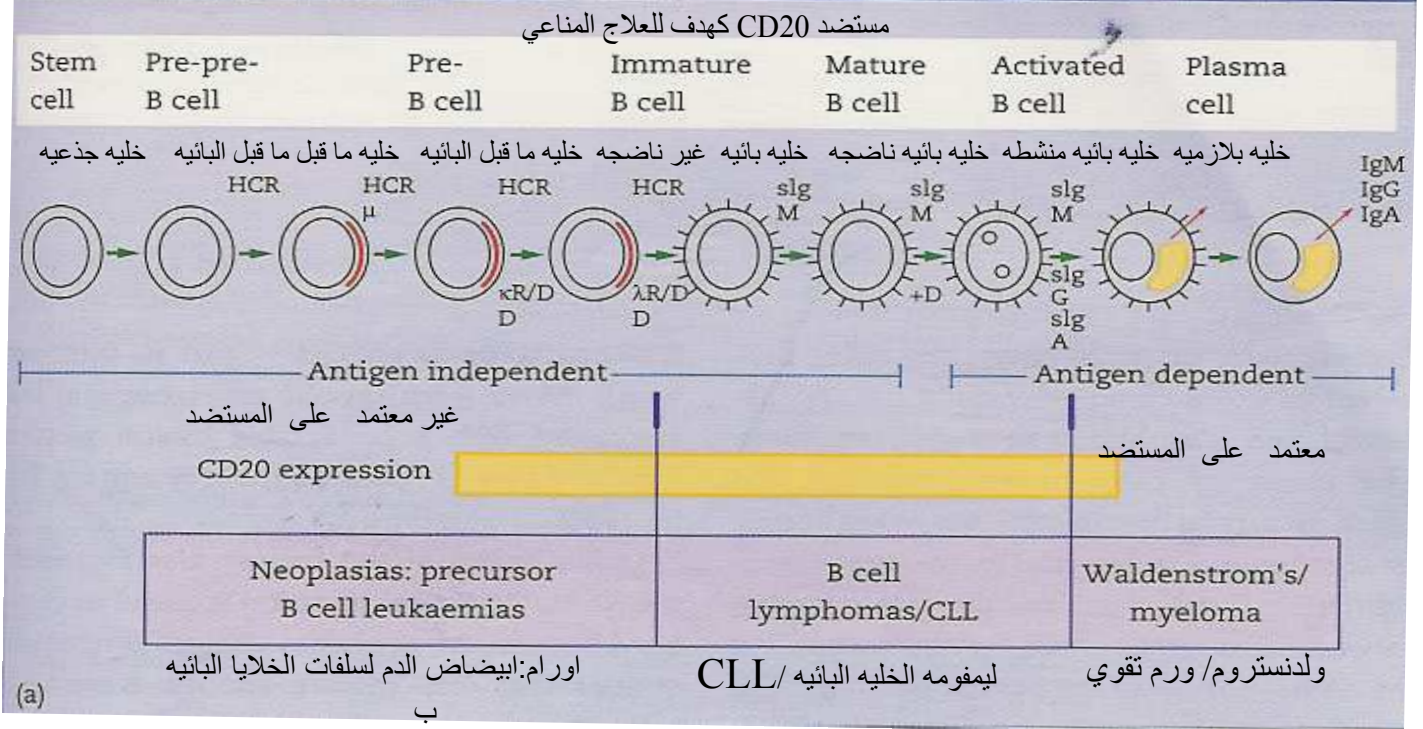


شكل ٨,٨: البقاء العام لمرضى الليمفومة الجريبية مصنفاً حسب مؤشر تكهن سير المرض الدولي (IPI) ($P < 0,001$) للفروقات بين المنحنيين

المعالجة والتدبير العلاجي :

تستخدم عدة طرق مختلفة في معالجة الليمفومه . فتستخدم المعالجة الكيميائية ، المعالجة الاشعاعية ، العلاج بواسطة الاجسام المضادة وزراعة نقي العظم ، سواء منفردة أو بتوليفة مع بعضها البعض مرض الهودجكين الموضعي والليمفومة المتباطئة النمو يمكن علاجها بشكل مؤثر بالمعالجة الإشعاعية أما الليمفومة المنتشرة فتحتاج لمعالجة كيميائية إما بشكل فردي أو متعدد العقار . حديثاً تم تطوير عدد من الاجسام المضادة المختلفة ضد جزيئات مختصة بالكريات البيضاء لأستخدامها في العلاج مثل الريتوكسيماب . و الذي اثبت نشاطاً جيداً في الليمفومه الجريبية والليمفومات الأخرى التي تظهر هذا الجزيء (شكل ٨,٩) . كما ان ربط هذه الاجسام المضادة مع نظائر مشعة مثل الأجسام المضادة لـ CD 20 المرتبطة بـ y95 يعطي نتائج افضل . إعادة تحديد مرحلة المرض خلال العلاج قد ترشد لعدد جرعات العلاج الكيميائي . و يعمل تقييم مرحلة المرض بواسطة الاشعة المقطعية في نهاية العلاج لتحديد الاستجابة للعلاج مثل هدأة المرض الكاملة او الجزئية او عدم الاستجابة .

CD20 ANTIGEN AS TARGET FOR IMMUNOTHERAPY



شكل 8.9: أ: الشكل يوضح التغيرات التي تحدث خلال نضوج الخلايا الجذعية إلى خلايا بلازمية . ومن الملاحظ أن الخلايا البائية الغير ناضجه و الخلايا البلازمية لا تُظهر CD 20

ب: شكل تخطيطي للريتوكسيماب: جسم مضاد فأري انساني خيمري صمم للارتباط بـ CD20 في الخلايا البائية. أو بمستضد الـ CLL ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن .

HCR. اعادة تنظيم السلسله الثقيله

μ: تصنيع سلسله μ

اعادة تنظيم او حذف سلسله κ: kappaR/D

اعادة تنظيم او حذف سلسله λ: lambda λR/D,

الغلوبين السطحي المناعي SigM, sigG, sigA:

الفصل التاسع

تصنيف الليمفومه

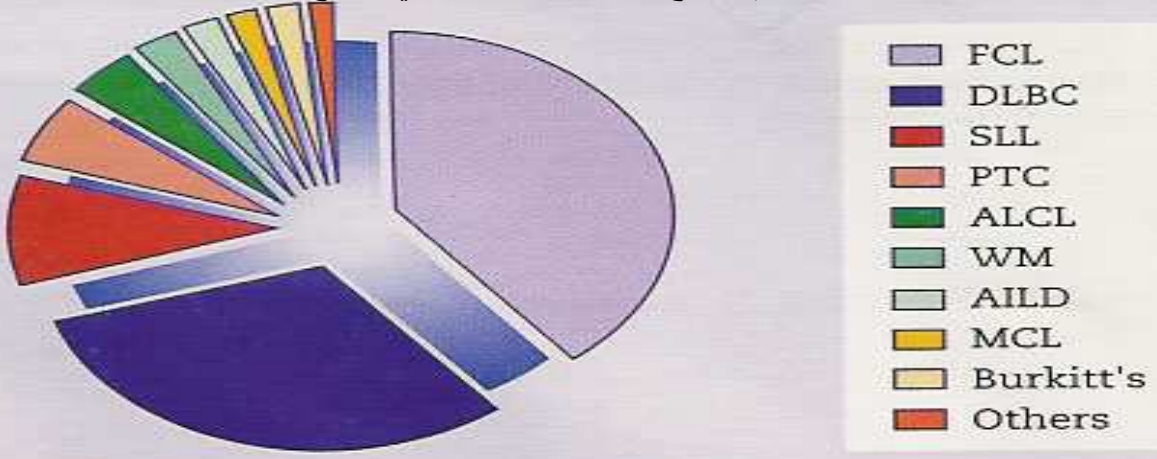
Lymphoma classification

يعتقد ان تصنيف الليمفومه معقد وصعب وان التصنيف الناجح يجب ان يكون مفيداً في العيادة للعلاج . كان اهتمام التصنيفات السابقة منصباً على الفحص المجهرى وأعتد بشكل كبير على مورفولوجيا الخلايا وبشكل اقل على النمط الظاهري المناعي . التحقق من وجود علاقة بين ما يشاهد تحت المجهر وسير حالة المريض حسنت تصنيف الليمفومه عند الانسان . وقد سجل سنة ١٩٩٤ التصنيف المعروف ب ريل Revised European American Classification of (real) lymphoid neoplasms (التصنيف الامريكى الاوروبى المراجع) وقد عدل ليوجد الأساس لتصنيف منظمة الصحة العالمية (World Health Organization)(WHO). تقسم ليمفومة هودجكين الى انواع نسيجية(جدول ٩,١) و تقسم الليمفومه الغير هودجكينالى المشتقة من الخلايا البائية والمشتقة من الخلايا التائية . وفي هذين التصنيفين العريضين توجد كيانات سريرية باثولوجية اي اورام مشتقة من نوع معين من الخلايا ومترافقة مع صورة سريرية متوقعة (جدول ٩,٢) و(جدول ٩,٣) و (شكل ٩,١) .

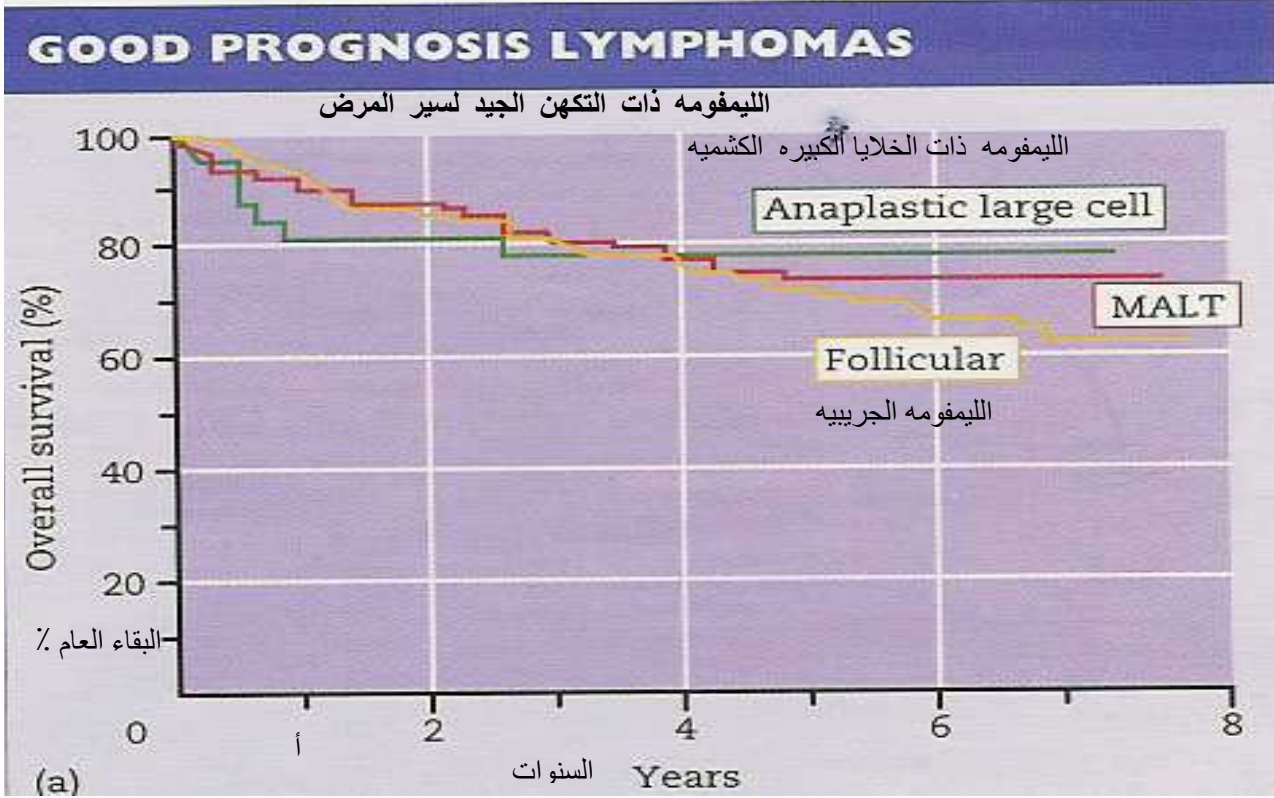
وبخلاف العديد من التصنيفات السابقة فإن تصنيف ال real/WHO مفيد فهو يحدد انواع مميزة من الليمفومه التي قد تحتاج نظام علاج ومعالجة محددة . ومن المحتمل انه في التصنيف الحالي قد تكون هناك كيانات اضافية لم تحدد بعد والتي يمكن التحقق منها من خلال استخدام فحص النمط الظاهري ودراسة الوراثة الخلوية والتحليل الجزيئي . القدرة على النظر الى اظهار الجين التفريقي باستخدام تقنية الترتيبات الدقيقة قد تكون ذات قيمة عظيمة في هذا الصدد . يمكن مشاهدة منحنيات البقاء للمرضى الذين لهم انواع باثولوجية سريرية مختلفة من الليمفومه في (شكل 9,2) والتي توضح ان هناك علاقة بين نوع الورم وتكهن سير المرض .

PIE CHART SHOWING RELATIVE INCIDENCE OF DIFFERENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

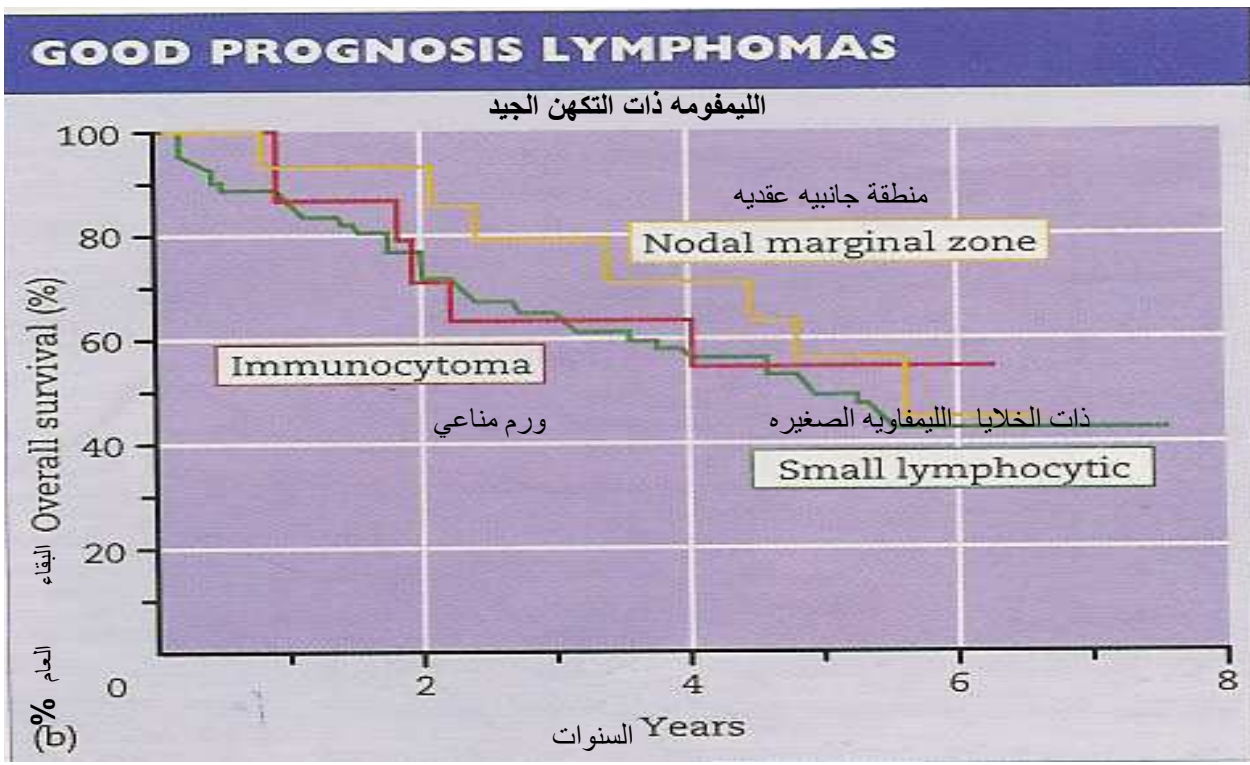
رسم يوضح معدل الإصابة التقريبي لأنواع الليمفومه الغير هودجكين

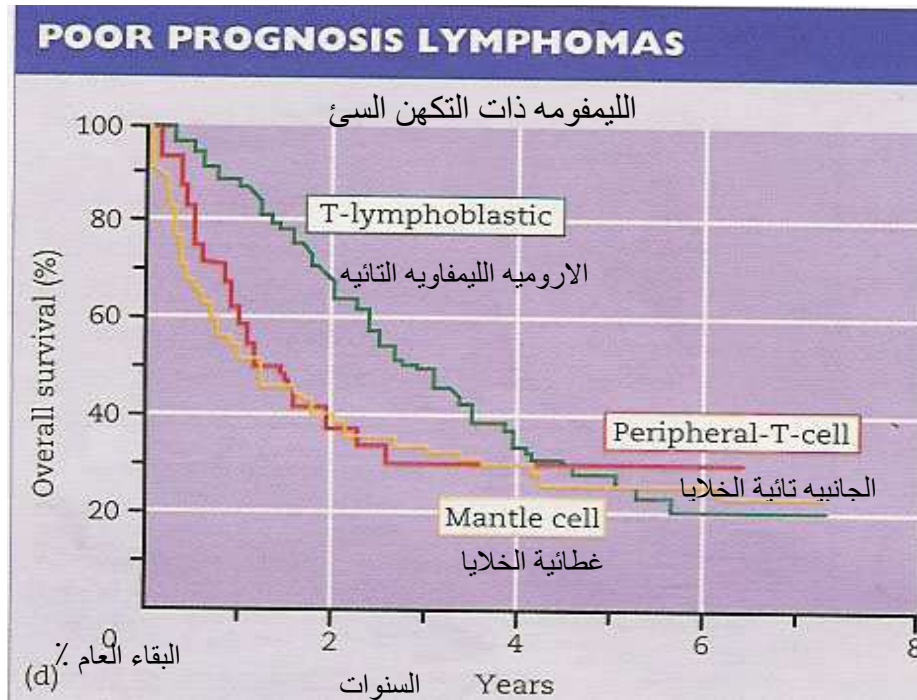
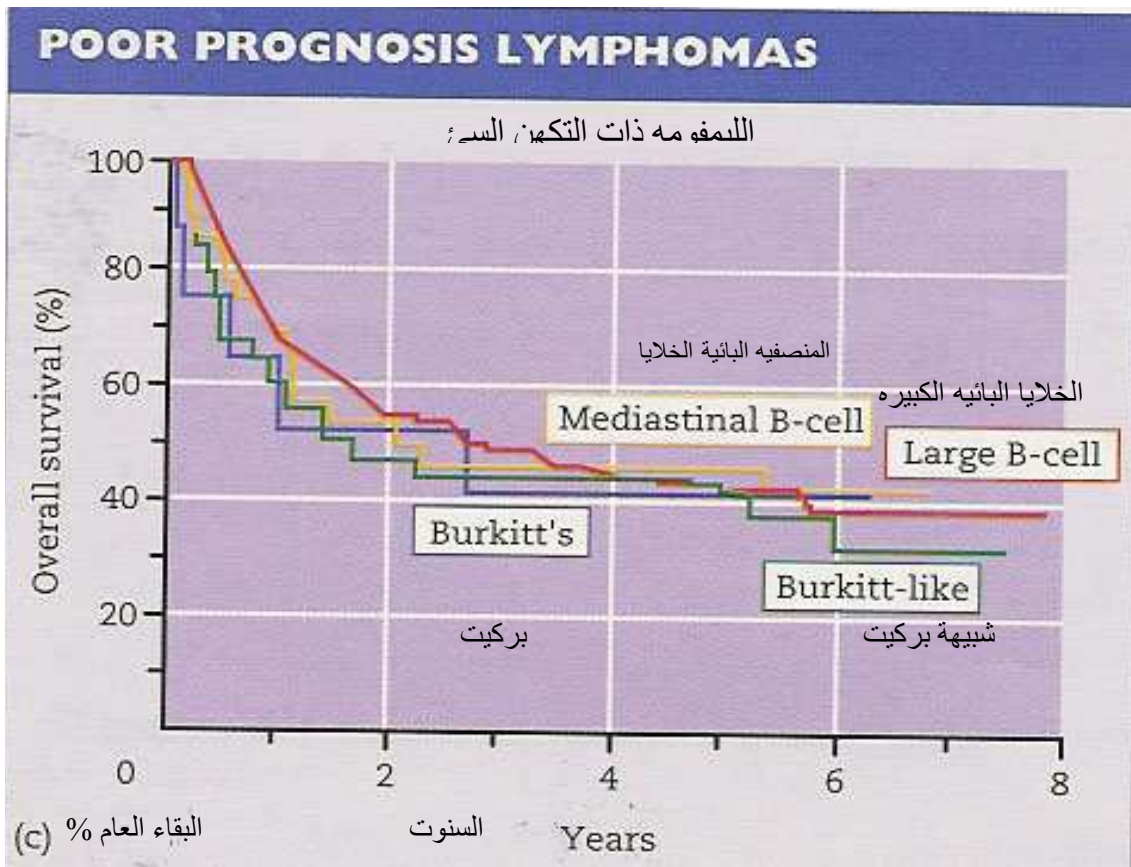


شكل ٩,١ : رسم يوضح معدل ونوع الإصابة التقريبي لأنواع الليمفومه الغير هودجكين للإختصارات أنظر جداول ٩,٢, ٩,٣.



ب.





الشكل ٩٠٢ : منحنيات البقاء للمرضى الذين لديهم أنواع مختلفة من الليمفوما (أ ، ب) . الليمفوما ذات التكهن الجيد للمرض . (ج ، د) الأورام ذات التكهن السيء للمرض (لاحظ أن الليمفوما الغطائية الخليا لها التكهن الاسوأ بين جميع أنواع الليمفوما .

جدول ٩,١ ليمفومة هودجكين

ليمفومة هودجكين	
الكلاسيكي : العقدي المتصلب	-الاکثر شیوعاً في المرضى صغیري السن
المخلط الخلايا	-الثاني شیوعاً وقد يكون تکهن سير المرض اسوأ
المستنفذ الخلايا اللمفاوية الغني بالخلايا اللمفاوية	
الغير کلاسيكي : ورم هودجكين مع غالبية الخلايا اللمفاوية	- يتصرف كالليمفومه من النوع الغير هودجكين المتدني الدرجة.

جدول 9.2 الليمفومه الغير هودجكين البائية الخلايا

الاورام البائية السلفه	
ابيضاض الارومات اللمفاوية السلفة / الليمفومة (ALL)	ابيضاض الارومات اللمفاويه الحاد من اكثر انواع ابيضاض الدم شیوعاً عند الاطفال وهذا المرض قاتل اذا لم يتم علاجة ويحتاج الى معالجه كيميائيه بعدة ادويه و علاج وقائي للسائل النخاعي لمنع انتكاس المرض
أورام الخلايا البائية الجانبية	
ابيضاض الدم اللمفاوي البائي الليمفومه ذات الخلايا اللمفاوية الصغیره	ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن اكثر انواع ابيضاض الدم شیوعاً عند البالغين فوق ٥٠ سنة . ويتميز المرض بوجود كثرة الخلايا اللمفاويه ثم يتطور لتضخم في العقد اللمفية ، ثم تضخم الكبد والطحال وفشل نقي العظم . ويكون العلاج بواسطة معالجه كيميائيه بسيطه عن طريق الفم .
الغلوبولين الكبروي في الدم	ليمفومه بطيئة النمو . تتجلى باصابة نقي العظم ، تضخم

ورم الخلايا المناعية

العقد اللمفية وتضخم الطحال والكبد . وبصورة مثالية يوجد بارابروتين IGM الذي قد يسبب زيادة لزوجة في الدم او مشاكل في تخثر الدم .

الليمفومة غطائية الخلايا

تتجلى الليمفومه غطائية الخلايا بتضخم منتشر في العقد اللمفيه ، تضخم في الكبد والطحال واصابة نقي العظم ومواقع خارج العقد اللمفيه مع تكهن سيء لسير المرض .

الليمفومة الجريبية المركز

ليمفومه بطيئة التنامي تتجلى كتضخم في العقد اللمفيه ، إصابة نقي العظم وتضخم الكبد والطحال. نسبة تحول عالية الى ليمفومه كبيرة الخلايا . وقد تكفي المعالجة الكيميائية بواسطة الفم ولكن المعالجة الكيميائية التوليفية ضرورية لعلاج تحول المرض العدواني.

ليمفومة المنطقة الهامشية من نوع مالت (Malt)

غالباً ما تكون خارج العقد اللمفيه . والشائع منها هي ليمفومة الغشاء المخاطي التي تصيب المعدة . واحياناً تكون مصاحبة للعدوى بجرثومة هليكوباكتر بايلوري وقد تكون واسعة الانتشار .

ايضاض الدم ذو الخلية المشعرة

يتجلى المرض بقلة الكريات الشامل في الدم ، وجود الخلايا المشعرة في الدم و تضخم الطحال . العلاج بالمعالجة الكيميائية يؤدي الى هدأة مستمرة.

ورم البلازماويات / الأورام النقوية

أنظر فصل ١١

عدوانية ، عادة ما تكون ليمفومه عقدية ، وتتجلى بنقص في الوزن ، حمى ، تعرق وتضخم في العقد اللمفيه ويمكن علاجها بمعالجة كيميائية متعددة الادوية

الليمفومة المنتشرة ذات الخلايا البائية

عدوانية بشكل كبير ، كثيرا ما تشمل مواقع خارج العقد اللمفيه وتحتاج لمعالجة كيميائية متعددة الادوية و متتابعة

ليمفومة بركيت

جدول ٩,٣ الليمفومه التائية الغير هودجكين

الاورام التائية السلفه

ابيضاض الارومات اللمفاوية التائية ALL ذو الخلايا التائيه
السلفه/الليمفومه

اورام الخلايا التائيه الجانبيه و اورام
الخلايا الفاتكة الطبيعيه :

ابيضاض الدم اللمفاوي التائي المزمن نوع نادر من ال B-CLL

ابيضاض الخلايا سليفه الليمفاويه
التائية

ابيضاض الدم اللمفاوي ذو الخلايا
الكبيره الحبيبيه ليمفومه نادره بطيئه التنامي مصحوبه بقلة في
العدلات

ورم الفطار الفطرانبي/ومتلازمة
Sezary Syndrome (سيزاري)

الليمفومه التائية الجانبيه الغير محددة
مرض عقدي منتشر يصاحبه اعراض مجموعه

الليمفومه التائية الارومية المناعية
الوعائية الليمفومه نادرة عدوانية يرافقها حمى ، تضخم في العقد
اللمفيه ، طفح جلدي وفقر دم انحلالي موجب لفحص
كومز Coombs وتكهن سيء لسير المرض.
Angioimmunoblastic T-cell
(lymphoma(AILD)

الليمفومه الوعائية المركزية

نادرة وسريعة الفتك .

الليمفومه التائية المعوية

ليمفومه عدوانية يرافقها امراض بطنية تظهر عند البالغين

الليمفومه / ابيضاض الدم التائي عند البالغين
AdultT-cell
(lymphoma/leukemia(ATL/L))
يصاحبه وجود فيروس الليمفومه التائية و ابيضاض الدم ويوجد بمعدل انتشار عال في اليابان والدول الكاريبية وجنوب شرق الولايات المتحدة الامريكية ، وعادة عدواني جداً ومن مضاعفاتة زيادة الكالسيوم في الدم . والعديد من المرضى ينتكس لديهم المرض في الجهاز العصبي المركزي

الليمفومه الكشمية كبيرة الخلايا

تحدث في مرحلة الطفولة وعند صغار البالغين . عدوانية ولكن العديد من الحالات تتحسن بالمعالجه الكيمايئه التوليفيه .

الفصل العاشر

ليمفومة هودجكين وبعض انواع الليمفومه غير هودجكين الاكثر إنتشاراً
شاملة ابيضاض الارومات اللمفاوية الحاد(ALL) و ابيضاض الدم اللمفاوي
المزمن (CLL)

أهداف التعلم :

1- معرفة التغيرات الباثولوجية ، التجلي السريري ، الفحوصات وقواعد التدبير
العلاجي لمرض هودجكين .

2- معرفة المتغيرات الباثولوجية ، الظواهر السريرية والقواعد الاساسية لعلاج
الأنواع الاكثر شيوعاً من الليمفومه غير هودجكين شاملة ابيضاض الدم اللمفاوي
المزمن ، الليمفومه المنتشرة كبيرة الخلايا (ليمفومه عالية الدرجة) و الليمفومه
الجريبية (ليمفومه متدنية الدرجة)

ليمفومة هودجكين (Hodgkin's lymphoma) :

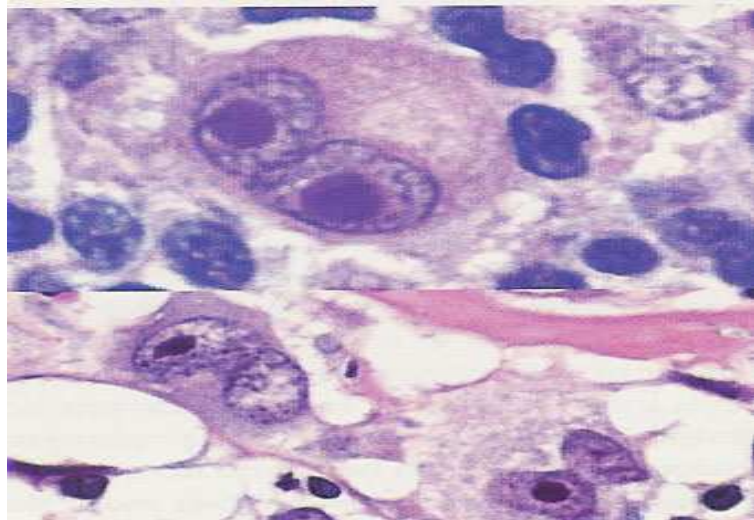
وصف هذا المرض لأول مرة بواسطة د. توماس هودجكين Thomas Hodgkins
من مستشفى جاي (Guy's hospital) عام ١٨٣٢ بعد رصده للعقد اللمفية المصابة
في الحالات التشريحية للموتى .

تعتبر واحدة من أكثر أنواع أورام الليمفومه انتشاراً في الدول الغربية وتتميز بوجود
عدد قليل من الخلايا الورمية المسماة خلايا هودجكين / ريد ستيرنبرغ (Reed
Sternberg). خلايا ريد ستيرنبرغ عبارة عن خلايا ثنائية او عديدة النوى وكل
نواة تحتوي على نوية بارزة والخلايا الاخرى لهودجكين تكون وحيدة النواة .

المظاهر الهستولوجية في العقدة اللمفية المصابة بليمفومة هودجكين عبارة عن
خلايا ورمية مبعثرة ومختلطة مع خلايا ليمفاويه ، بلازمية ، بلعمية وخلايا عدلة
وإيوزينات مع قدر متفاوت من التليف . يعرف تحت مصطلح ليمفومة هودجكين
نوعان مختلفان سريرياً وبيولوجياً : ليمفومة هودجكين الكلاسيكية التي تنفرع الى
اربعة انواع هستولوجية جدول (١٠,١) وليمفومة هودجكين الغير كلاسيكية والتي
تشمل مرض هودجكين ذو غالبية الخلايا الليمفاوية Lymphocyte-
(predominant Hodgkin's disease(LPHD)). النوع العقدي المتصلب هو
اكثر الانواع الهستولوجية شيوعاً ويتميز بأشرطة من الالياف التي تحيط بعقيدات
من النسيج الليمفاوي يحتوي على اعداد مختلفة من خلايا هودجكين (شكل ١,١٠)
. اما النوع المختلط الخلايا فيتميز بوجود خليط متغاير المنشأ من الخلايا اللمفاويه ،
اليوزنية ، العدلات ، البلازمية ، الظهارية وخلايا هودجكين . وعلى العموم كلما زاد

عدد الخلايا اللمفاوية الموجوده قل عدد خلايا هودجكين وتحسن تكهن سير المرض . ليمفومة هودجكين المستنفذ الخلايا نوع نادر ويتميز بعدد قليل من الخلايا اللمفاوية ، عدم وجود اشربة ليفية ووجود العديد من خلايا هودجكين / ريد ستيرنبرغ التي تكون احيانا كشمية أما ليمفومة هودجكين ذات الخلايا اللمفاوية الغالبه فانها مزمنة مع فترات انتكاس وتتصرف احياناً مثل الليمفومه الغير هودجكين الجريبية (انظر لاحقاً).

وبينما اتفق على الطبيعة البائية لخلايا الورم (المسماة الخلايا الفشارية او الليمفاوية و النسيجية) ل LPHD ، فان المصدر الخلوي لخلايا ريد ستيرنبرغ لليمفومة هودجكين الكلاسيكيه كان موضوع نقاشات لسنوات عديدة . وهذا بسبب (أنه على الرغم من أن خلايا ريد ستيرنبرغ تظهر الوصمة المرافقة للخلايا اللمفاوية CD30 فانها لا تصبغ ايجابياً مع وصمات الخلايا البائية والتائية ، لكن التقنيات الجزيئية الحديثة بأستخدام خلايا ريد ستيرنبرغ المشرحة بشكل دقيق من مقاطع الانسجة اظهرت ان الخلايا تحمل مراتبة نسيلية لجين الغلوبولين المناعي وبهذا توضح ان خلايا ستيرنبرغ ذات مصدر بائي .



شكل ١٠,١ : صورة مجهرية تظهر خلايا ريد - ستيرنبرغ من حالة ليمفومه هودجكين .

الوقوع والمسببات :

بينما نسبة وقوع حالات الليمفومه غير هودجكين في تزايد خلال ١٠-١٥ سنة الاخيرة فإن نسبة وقوع ليمفومه هودجكين بقيت ثابتة في حدود ٣ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة. وهي اعلى عند الرجال من النساء ولها توزيع عمري ثنائي الدارج . فهناك زيادة ثابتة مع تقدم العمر تصل قمته في العقد الثالث يتبعها نزول حتى عمر ٤٥ سنة و بعدها يبدأ تصاعد آخر . النوع العقدي التصليبي يحدث بشكل اكبر عند صغار البالغين . مسببات حدوث ليمفومه هودجكين غير معروفة . التجمع الظاهري الجغرافي لبعض الحالات يوحي بمسبب معدي وهناك العديد من الجهود التي قامت

لتحديد المسبب ولكن يبدو ان هذا التجمع قد يكون وليد الصدفة وحدها . لوقت طويل ظل فيروس ابستين بار سبباً محتملاً لأن مجموعة عمرية متشابهة تصاب بمرض هودجكين وحمى الغددية . وحقيقة هناك بعض الأدلة ان فيروس ابستين بار قد يلعب دوراً في التسبب للإصابة بمرض هودجكين وأحد هذه الأدلة هو وجود ال دنا النسلي للفيروس في ٣٠ إلى ٤٠٪ من الحالات .

جدول ١٠,١

تصنيف راي (Rye) للمظهر الهيستولوجي في العقد اللمفية في الاورام الليمفومة هودجكين الكلاسيكية

المجموعة الفرعية	المميزات	الحالات %	البقاء ٥ سنوات %
ذو غلبة الخلايا اللمفاوية	يتكون رشح الخلايا بشكل كبير من خلايا ليمفاوية صغيرة وهناك عدد قليل من الخلايا اليوزينية ، خلايا ريديستيرنبرغ وخلايا هودجكين وحيدة النواة	١٥	٧٠
العقدي المتصلب	تنقسم العقد اللمفية بواسطة اشربة من النسيج الضام إلى عقيدات تحوي خليط من خلايا ريديستيرنبرغ وخلايا هودجكين وحيدة النواة، وخلايا لمفاوية و بلازمية و يوزينية	٤٠	٦٠
مختلط الخلايا	لا توجد اشربة من النسيج الضام و ينتشر في العقدة اللمفية خليط من الخلايا المشار لها في الاعلى ويمكن مشاهدة خلايا ريديستيرنبرغ بسهولة . كما ان التليف و النخر اليوري شائع الحدوث .	٣٠	٣٠
المستنفذ الخلايا الليمفية	خلايا ريديستيرنبرغ وخلايا هودجكين الوحيدة النواة موجوده بشكل كبير مع قلة الخلايا الليمفاوية وقد يوجد تليف منتشر .	١٥	٢٠

المظاهر السريرية

تتشابه المظاهر السريرية لمرض هودجكين مع تلك الموجودة في الليمفومة غير هودجكين. تضخم العقد اللمفية هو اكثر الاعراض شيوعا عند التجلي وعادة ما يكون التضخم في عقد الرقبة والمنصف (شكل ٢, ١٠). ويكون انتشار المرض بشكل رئيسي عن طريق الاوعية اللمفية ولذلك تكون اصابة العقد اللمفية متصلة بالعقد اللمفية المجاورة. وقد يحدث تعرق، حمى، فقدان للوزن وحكة. كما يعتقد أن الألم في موضع العقد المصابة عند شرب الكحول علامة تشخيصية للمرض. واحد الاعراض التي قد يتجلى بها المرض عند الصغار هو السعال والم في الصدر و صعوبة في التنفس نتيجة لامتداد المرض داخل الصدر. ويشخص المرض بأخذ خزعة من العقدة اللمفية المصابة. وتحدد مرحلة المرض بواسطة فحص الـ CT كما هو معمول به في الليمفومه الغير هودجكين (جدول ٢, ١٠) باستثناء ان نقي العظم نادرا ما يصاب في مرض هودجكين. كما أن تعداد خلايا الدم، وسرعة ترسب الكريات الحمراء وفحص وظائف الكبد ووظائف الكلى وبروفيل العظام ونسبة نازعة هيدروجين اللاكتات ضرورية لتحديد تكهن سير المرض.



شكل ١٠٠٢ : التضخم الشديد في عقد العنق اللمفيه لدى طفل مصاب بليمفومة هودجكين

تكهن سير المرض

تم القيام بعدة محاولات لنوقع نتيجة العلاج في مرض هودجكين. يكون تكهن سير المرض اسوأ عند الذكور والمرضى الاكبر سنا، المرضى ذو الحالات المتقدمة والمرضى الذين لديهم تركيز منخفض من الاليومين في الدم. ان معرفة عوامل التكهن لسير المرض قد تمكن من اعطاء علاج اشد للمرضى الذين يتوقع لهم نتيجة أسوأ و بالمقابل فان المرضى الذين يتوقع لهم نتيجة أفضل يمكن أن يجنبوا التسمم والاثار الضارة والمتأخرة لهذا العلاج الشديد.

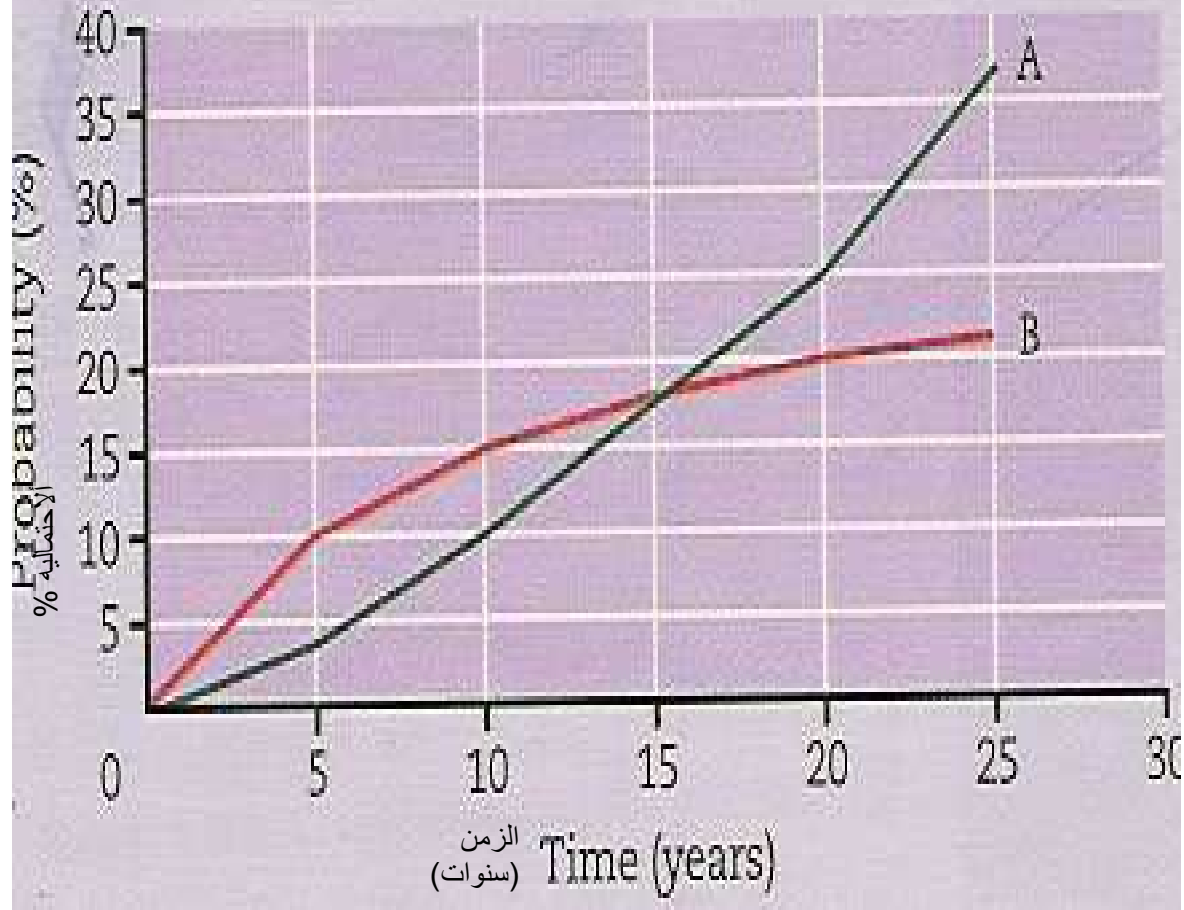
العلاج

ان هدف العلاج لليمفومة هودجكين هو الشفاء من المرض مع تقليل المضاعفات. المرض في المراحل الاولى (مرحلة أ١ و أ٢) يمكن علاجه بكفاءة بالمعالجه الاشعاعية ذات المجال الواسع او المعالجه الكيميائيه المختصره بالاضافة لعلاج اشعاعي موضعي. تحدث نسبة اعلى من الانتكاس في المرضى الذين يعالجون بالاشعة فقط و يفترض ان سبب ذلك وجود مواضع للمرض لم يتم اكتشافها خلال فترة تحديد مرحلة المرض. ويمكن انقاذ المرضى المنتكسين باستخدام المعالجه الكيميائيه التوليفيه أو جرعة عالية من المعالجه الكيميائيه مع الانقاذ باستخدام خلايا جذعية من الدم.

المراحل المتقدمة من المرض (مرحلة ٢ ب الى ٤) يتم علاجها ب ٤ - ٨ دورات من توليفة كيميائية اما العلاج بالاشعة فيستعمل لعلاج الامراض المتبقية او يعطى بعد انتهاء العلاج الكيميائى للمناطق التي اصيبت باورام كبيرة. يعتمد العلاج الحديث على أ- ال - ها الحاجة للحصول على نسبة شفاء عالية وتقليل التسمم من العلاج والمحافظة على الخصوبة. النسبة العالية للشفاء من مرض هودجكين قد تسبب بالمقابل نسبة عالية من الوفيات بسبب حدوث مرض خبيث ثانوي أو التسمم كمضاعفات للعلاج. إستخدام عوامل الكلة والعلاج بالاشعة قد يزيد من هذا الخطر الاضافي. هذه الزيادة في معدل الوفيات باسباب ليست ذات علاقة بمرض هودجكين موضحة في شكل (٣، ١٠). وبعد ١٥ سنة من التشخيص فان الوفيات من اسباب اخرى غير المرض نفسة تكون أعلى من الوفيات بسبب المرض. ويعتقد ان استخدام الاشعة لانسجة الثدي في مرحلة البلوغ تعرض المرضى لخطر الإصابة بسرطان الثدي.

ACTUARIAL RISK OF DEATH FROM HD OR OTHER CAUSES

الخطر الحقيقي للوفاة بسبب مرض هودجكين أو أسباب أخرى



شكل ١٠,٣ : احتمالية الوفاة من مرض هودجكين (ب) أو من أسباب أخرى (أ) في مرضى هودجكين الذين تم علاجهم .

وعلى الرغم من ان المراحل الاولية لمرض هودجكين يمكن الشفاء منها بواسطة العلاج بالاشعة إلا ان المراحل المتقدمة لم يمكن الشفاء منها إلا بعد استخدام أنظمة علاج كيميائية دورية من اربعة عقاقير مثل نظام (MOPP) في أواخر الستينات، و على الرغم من ان (MOPP)، وهو عباره عن مستين (Mustine) (عامل الكله ، فينكريستين (Vincristine)، (أونكوفين) (Oncovin) ، بريدينسولون (Prednisolone) وبروكاربازين (Procarbazine) ، مؤثر بشكل كبير في نصف الحالات على الأقل الا أنه قد تتبعه الإصابة بإبيضاض الدم الثانوي (خلل التنسج النقوي وإبيضاض الدم النقوي الارومات الحاد) وإرتفاع نسبة حدوث العقم . أنظمة العلاج المحتوية على عقار دوكسوروبيسين (Doxorubicin) والمعروف أيضاً بالادرياميسين (Adriamycin) مثل (ABVD) والمحتوي على أدرياميسين ، بليومايسين (Bleomycin) ، فينبلاستين (Vinblastine) وداكاربازين (Dacarbazine) هي المفضلة في العلاج المبدئي بسبب قلة حدوث إبيضاض الدم الثانوي مع هذه الأدوية ، ولأن معظم المرضى ذكوراً وإناًثاً يحتفظون بخصوبتهم . كما وجد أن نظام ABVD يؤثر بشكل متساوي مع الأنظمة الشبيهة بنظام MOPP . نظام ABVD يثبط نقي العظم واثنين من الأدوية المكونة له يصاحبها أعراض جانبية خطيرة . استخدام البليومايسين قد يسبب تسمم رئوي والتعرض لجرعات عالية من الانثراسايكلينات (anthraclines) قد يسبب اعتلال في عضلة القلب وهاتان المشكلتان يمكن تجنبهما بالمتابعة الدقيقة للمريض أثناء العلاج ووقف العلاج اذا استدعى الأمر .

المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج منذ البداية او ينتكسون يمكن معالجتهم بجرعات عالية من الأدوية وإنقاذهم بواسطة الخلايا الجذعية من الدم . حوالي ٤٠٪ من المرضى يستجيبون وبشكل جيد لهذه الطريقة، أنظر فصل ١٣ .

التصوير المقطعي بإصدار البوسيترون (Positron emission tomography) (PET)

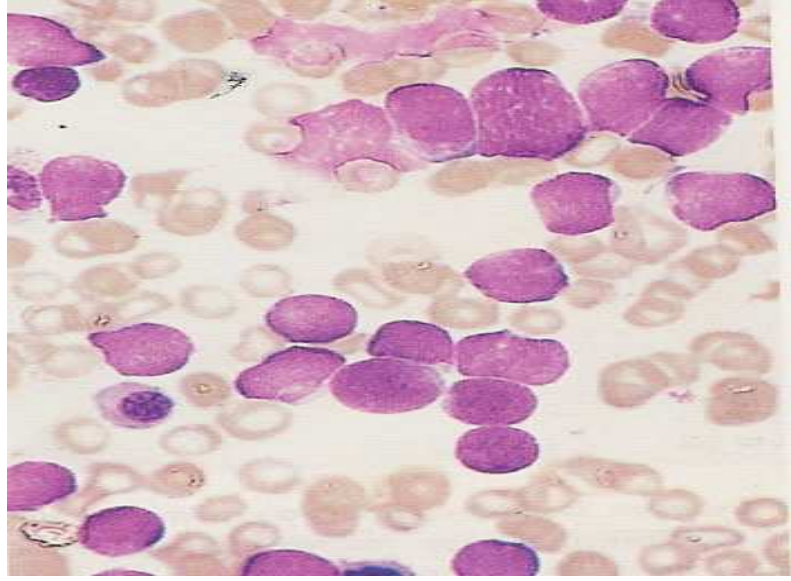
الـ (PET) قد يكون مفيدا لتحديد ما اذا كان هناك مرض نشط في الاورام المتبقية بعد اتمام العلاج. اخذ جزئ الجلوكوز الفلوريني المشع من قبل الاورام النشطة قد يملي ما اذا كانت هناك ضرورة لعلاج اضافي مثل العلاج بالاشعة. هذه التقنية ما زالت تحت التقييم ولكن تبدو مشجعة في ليمفومة هودجكين وغير هودجكين.

الليمفومه الغير هودجكين (Non-Hodgkin's lymphoma) ابيضاض الارومات اللمفاويه الحاد (Acute lymphoblastic leukemia)

الباثولوجيا: (Pathology)

اورام ارومية لمفاوية بائية او تائية تظهر على شكل ابيضاض دم مع خلايا ارومية في الدم (ابيضاض الارومات اللمفاويه الحاد) (Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) ولكن قد تتجلى أحيانا بصورة ورم منصفي مع عدد قليل من الخلايا الارومية في الدم (الليمفومه الارومية اللمفاوية). في صورة ابيضاض الدم يكون نقي العظم مليئا بالخلايا الارومية والتي تكون موجودة ايضا في الدم (شكل ١٠،٤).

وينتج هذا المرض من انقسام نسيلي للخلايا في المراحل الاولية لتطور الخلايا اللمفاويه اي الخلايا الارومية البائية او التائية. الخلايا الارومية البائية لابيضاض الدم لها النمط الظاهري المحدد بوجود (CD34, CD10, CD79, CD19) وانزيم ناقله الديوكسينوكليوتيديل النهائي (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)). وسمات الخلايا التائية مثل (CD3, CD7) تعرف الخلايا على انها تائية المصدر .



شكل ٤, ١٠ : لطخة نقي عظم من حالة ابيضاض الارومات اللمفاويه الحاد .
الارومات صغيرة إلى متوسطة الحجم ويوجد بها هيولي قليل . النوي فيها كروماتين
دقيق ولكن متكسد ومتجانس والنويات صغيرة .

الوراثيات الخلوية (Cytogenetics)

يعطي تحليل الوراثة الخلوية معلومات هامة عن تكهن سير المرض
وتعتمد انظمة العلاج بشكل متزايد على درجة الخطورة وبالتالي فان الوراثة
الخلوية جزء هام من الفحوصات الابتدائية للمرض. فرط الصيغة الصبغية (أي زيادة
عدد الصبغيات عن العدد الطبيعي) يحمل عادة تكهن سير جيد للمرض وبالمقابل
فان انواع محددة من التغيرات البنائية في الصبغيات مثل صبغية فيلادلفيا
(Philadelphia) (t 22:9) توجد في حوالي ٥٪ من الاطفال المصابين ب
ALL وتعني تكهن سيئ لسير المرض. العلامات الاخرى للتكهن السيئ لسير المرض
تشمل إعادة تنظيم جين السلالة المختلطة لابيضاض الدم والليمفوم (Mixed
lineage leukaemia/lymphoma (MLL) ونقص الصيغة الصبغية (نقص
عدد الصبغيات عن العدد الطبيعي).

المظاهر السريرية و المخبرية

ال ALL هو اكثر انواع السرطان انتشارا عند الاطفال وقد يظهر في اي عمر في الاطفال. قمة انتشاره تكون بين السنة الثانية والرابعة من العمر. المظاهر السريرية و المظاهر المخبرية موضحة في المربع ١, ١٠. معظم المظاهر السريرية يمكن تفسيرها بسبب فشل نقي العظم نتيجة ارتشاح نقي العظم بالارومات.

العلاج

لقد تحسن علاج ابيضاض الدم الحاد عند الاطفال بدرجة كبيرة بسبب نتائج التجارب السريرية التي اجريت خلال الـ ٢٠ - ٣٠ سنة الماضية يستخدم التقسيم حسب خطورة المرض اعتمادا على عوامل تكهن سير المرض لتحديد بروتوكولات لعلاج الاطفال والبالغين المصابين بهذا المرض و يكون نظام العلاج على اربع مراحل كالتالي:

١. الحث (induction): هدف المعالجة الكيميائية في هذه المرحلة هو تطهير نقي العظم من الخلايا الارومية و احلال خلايا طبيعية مكونة للدم بدلا منها.

٢. التصلد (consolidation): يقلل العلاج في مرحلة التصلد بشكل اضافي من عبء خلايا ابيضاض الدم ويستخدم فية توليفة من العلاج المتوسط الشده بعدما يتم استعادة تكوين الدم الطبيعي في نقي العظم في مرحلة الحث.

٣. وقاية الجهاز العصبي المركزي (CNS Prophylaxis): يعطى دائما دور من العلاج الوقائي لمنع شمول الجهاز العصبي المركزي بهذا المرض. و يكون هذا باعطاء جرعة عالية من ادوية المعالجة الكيميائية مثل الميثوتريكسات (Methotrexat) و الذي يعبر الحاجز الدموي الدماغي او بالحقن المباشر بادوية داخل السائل النخاعي (داخل القراب) او باعطاء معالجه اشعاعيه خارجيه.

٤. علاج المحافظة (maintenance therapy): آخر مراحل العلاج هي مرحلة المحافظة وذلك بواسطة جرعات فموية متواصلة ووريدية متقطعة وتعطى على مدى 2-3 سنوات

المظاهر السريرية للـ ALL

اعراض المرض واساسها الباثولوجي

ضعف، تعب، ارهاق، كسل

كدمات ونزيف نتيجة لقلة الصفائح الدموية

التهاب الاذن الوسطى، التهاب رئوي، التهاب البلعوم او حرارة نتيجة لعدوى بكتيرية بسبب النقص الشديد في العدلات.

الام في العظام

تضخم في العقد اللمفية

صداع او استفراغ نتيجة لشمول المرض للجهاز العصبي المركزي الذي يؤدي لزيادة الضغط داخل الجمجمة.

المظاهر الجسمانية

شحوب

نزيف فرغري وكدمات

تضخم العقد اللمفية

ايلام في العظم

حمى

المظاهر المخبرية للـ ALL

فقر الدم

قلة كريات الدم البيض

قلة الصفائح الدموية

فلم الدم قد يظهر خلايا ارومية

نقي العظم عادة ما يكون مرتشح بشكل كبير بالخلايا الارومية (أكثر من ٣٠ %).

تكهن سير المرض

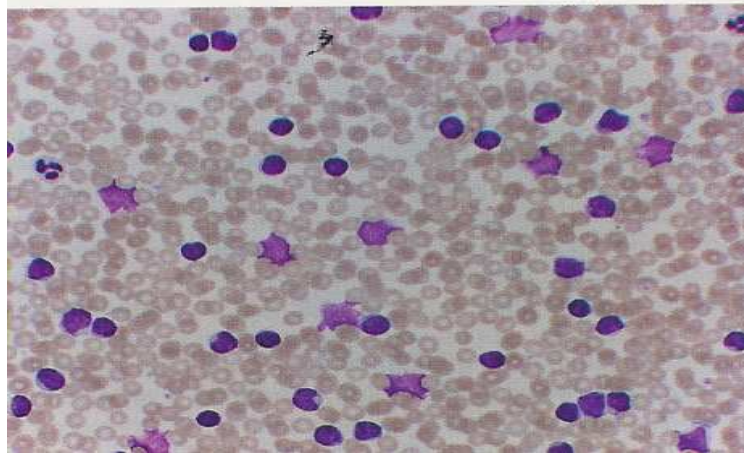
يُحدد عدد من عوامل تكهن سير المرض نتيجة الإصابة بـ ALL . فالأولاد عادة ما يكون تكهن سير المرض لديهم أسوأ من البنات وكذلك فإن زيادة الكريات البيضاء عند ظهور المرض والعمر فوق العاشرة تؤدي الى نتيجة اسوأ. حالات ال ALL عند الاطفال منخفضة الخطورة ويمكن شفاؤها في نسبة عالية من الحالات. المرضى الذين ينتكسون أو يصنفون في المجموعات الأكثر خطورة عند ظهور المرض يجب ان ينظر في امكانية زراعة نقي العظم الخيفي (من فرد لآخر) لهم (الفصل ١٣) . الأشخاص البالغين المصابين بـ ALL عادة لا يكون تكهن سير المرض لديهم جيداً وقد تقدم لهم زراعة نقي العظم الخيفي عند أول إستجابة للعلاج.

ليمفومة الارومات اللمفاويه (lymphoblastic lymphoma)

تمثل هذه المجموعة الليمفومه المقابلة للـ ALL بمعنى ان هذه الاورام لا تكتنف الدم ولا نقي العظم. ولها مظاهر شبيهة جدا بمظاهر الـ ALL ولكن هناك عدد من المظاهر السريرية المميزة: فهذا المرض اكثر شيوعا عند الذكور في مرحلة المراهقة ويظهر عادة كورم منصفي وتكون نسبة الخلايا الارومية في نقي العظم اقل من ٣٠٪ واذا تجاوزت هذه النسبة فان المرض يصنف على انه ALL أما علاج ليمفومه الارومات اللمفاويه فهو نفس علاج الـ ALL.

ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن البائي الخليا) Chronic (lymphocytic leukaemia (CLL)

هذا الاعتلال الورمي يتميز بتجمع خلايا لمفاويه بائية صغيرة في الدم (شكل ١٠,٥) في نقي العظم والانسجة الليمفاوية. وهو اكثر انواع ابيضاض الدم شيوعا في العالم الغربي ويصيب البالغين فوق ٥٠ عاما. خلايا هذا المرض تظهر وصمة الخلايا البائية وهي (CD19, CD20, CD79a). كما تظهر (CD23) وتكون سالبة لوصمة (CD10) ولكن تظهر وصمة الخلايا التائية (CD5) وتظهر بشكل ضعيف الـ IgM السطحي. وتعطي الدراسات الخلوية الوراثية بعض المعلومات لتكهن سير المرض. تتلث الصبغية ١٢ يصاحبه تكهن سئ لسير المرض. المظاهر السريرية والمخبرية للـ CLL ملخصة في مربع ١٠,٥



شكل ١٠,٥ : فلم دم من مريض إبيضاض دم ليمفاوي مزمن . لاحظ وجود زيادة عدد الخلايا الليمفاوية الصغيرة وبعض الخلايا اللطخية .

مربع ١٠,2

المظاهر السريرية لـ CLL

الاعراض واساسها الباثولوجي
معظم المرضى اكبر من ٦٠ عاما .
عدد كبير من المرضى ليست لديهم أعراض عند التشخيص .
بعض المرضى قد يحضرون بأعراض فقر الدم ، التعب والإجهاد .
الكدمات والنزيف بسبب نقص الصفيحات الدموية
التهاب الجيوب الانفية، الانهاب الرئوي البكتيري بسبب نقص الجاما غلوبولين في الدم.
التعرق الليلي ، الحمى ، والنقص في الوزن غير شائعة ولكنها قد تحدث.

المظاهر الجسمية:

تضخم العقد اللمفية
تضخم الكبد والطحال

المظاهر المخبرية:

زيادة عدد الخلايا اللمفاوية وحيدة النسيلة اكثر من $10 \times 10^9 / L$
في المراحل المتقدمة من المرض قد يكون هناك فقر دم ونقص في الصفيحات الدموية
فحص مضادات الغلوبين المباشر قد يكون ايجابيا
فحص رشفة وخزعة نقي العظم توضح مدى الاصابة في نقي العظم
نقص جلوبولين الدم من المظاهر الشائعة . قسم صغير من المرضى لديهم شريط احادي النسيلة في فحص الرحلان المناعي.
فحص النمط الظاهري المناعي للخلايا اللمفاوية الخبيثة يوضح اظهار (CD19, CD20, Igm(CD5, CD79a, CD23 السطحي (ايجابية ضعيفة). اما (CD10) فهو سالب .

وقد تحدث في هذا المرض عدد من مظاهر المناعة الذاتية وأكثر هذه الظواهر شيوعاً فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي وفرقرية نقص الصفيحات الدموية المناعية الذاتية. وبشكل نادر قد يصاب المريض بعدم تنسج الكريات الحمر النقي. و احد الاجسام المضادة التي تنتج هو ضد مثبط إنزيم الاستيريز سي (١) (esterase inhibitor) والذي يؤدي الى نوع مكتسب من الودمة الوعائية العصبية ويعتقد ان هذه الاجسام المضادة لا تنتج بواسطة الخلايا البائية الخبيثة ولكن بواسطة مجموعة من الخلايا البائية الغير مشاركة في العملية الخبيثة.

إن سير مرض ال CLL متوقع .معظم المرضى يوجد لديهم زيادة في عدد الخلايا اللمفاوية في الدم في بداية مرضهم ثم يتطور المرض ليصيب العقد اللمفية والطحال والكبد واخيرا يسبب فشل نقي العظم .ويعتمد تكهن سير المرض على مرحلة المرض

نقص الجاماغلوبولين في الدم (Hypogammaglobulinemia)

المرضى المصابين ب CLL عادة ما يصاحب مرضهم نقص الغلوبولين في الدم . وقد ينقص مستوى IgA, IgG, IgM في المصل وهذا يعرض المريض للأمراض المعدية وخاصة امراض القناة التنفسية بواسطة الكائنات الحية الدقيقة المتحوصلة مثل العقدية الرئوية والمستديمة النزلية.

الليمفومة البائية ذات الخلايا اللمفاوية الصغيرة (Small lymphocytic B-cell lymphoma)

الليمفومة ذات الخلايا اللمفاوية الصغيرة (Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) هي الليمفومة الموازية لل CLL بدون وجود خلايا خبيثة في الدم ولها نفس المظاهر البيولوجية والسريرية ويتميز المرض بإكتناف العقد اللمفية و نقي العظم.

علاج ال SLL/CLL

المرضى الذين لا توجد لديهم أية أعراض عادة لا يحتاجون اي علاج.وتكفي المتابعة البسيطة في العيادة. اما المرض المتطور فيمكن علاجه بالمعالجه الكيميائيه بالفم مثل كلورامبيوسيل (Chlorambucil).حيث يتوقع استجابة ٥٠ – ٦٠ ٪ من المرضى لهذا العلاج .اما المرض المستعصي للكلورامبيوسيل فعادة ما يستجيب لعقار الفلودارابين (Fludarabine) في قرابة ٥٠٪ من الحالات .وقد تستخدم طرق اخرى للعلاج مثل العلاج الكيميائي المتعدد والعلاج بالأجسام المضادة .معدل البقاء الوسيط لكل المرضى المصابين ب CLL البائي هو ١٠ - ٢٠ سنة.وقد يستخدم علاجا اكثر شدة متضمنا زرع نقي العظم في المرضى الاصغر سنا.

الغلوبولين الكبروي من نوع والدينستروم او ورم الخلايا المناعية (Immunocytoma or Waldenstrom's macroglobulinaemia)

هذا المرض عادة ما يتصرف كمرض متدني الدرجة. ومثل ال CLL فان هذا المرض يصيب الاشخاص في العقد السادس او السابع. الخلايا الخبيثة عادة ما تكون خلايا بائية ناضجة تستطيع افراز IgM وعادة تصيب نقي العظم وكذلك الكبد والطحال، كما ان تضخم العقد اللمفية من الاعراض الشائعة وقد تغلب المظاهر السريرية الناتجة عن ارتفاع مستوى ال IgM وحيد النسيلة: وعندها يعرف هذا المرض بالغلوبولين الكبروي في الدم والدينستروم. التركيز العالي للIgM واللزوجة العالية المصاحبة قد تسبب صداع، اعتلالات بصرية (فحص قاع العين قد يظهر اوردة متوسعة، ودمية في حليلة العصب البصري ونزيف في الشبكية)، وتغير في الوعي وقد يوجد ايضا نزيف او زيادة في التجلط. وقد تكون للبارابروتين IgM صفات فيزيائية غير عادية مثل التسبب في تراص كريات الدم الحمراء (المتراصات الباردة) (cold agglutinis) او الترسيب في درجات الحرارة الباردة (الغلوبولين البردي) (cryoglobulin).

عادة ما يكون المرضى مصابين بفقر الدم وباعراض التعب والارهاق ويكون الارهاق اكثر من المتوقع بالنسبة لمستوى الهيموغلوبين. وتظهر الاعراض العامة مثل الحمى والتعرق الليلي ونقص الوزن خاصة اذا تحول المرض الى درجة اعلى. جدول ١٠,٣ يظهر المظاهر المخبرية لهذا المرض.

جدول ١٠,٣: المظاهر المخبرية لاورام الخلايا المناعية

المظاهر المخبرية لاورام الخلايا المناعية
فقر الدم
نقص كريات الدم البيض
نقص الصفيحات الدموية
امكانية زيادة عدد الخلايا اللمفاويه
بروتين IgM وحيد النسيلة
ارتشاح نقي العظم بالخلايا اللمفاويه

العلاج :

العلاج بعقار وحيد مثل الكلورامبيوسيل عن طريق الفم هو الخط الأول في العلاج . المرضى الذين يفشلون في الاستجابة للكلورامبيوسيل يمكن أن يعالجوا بالفلودارابين . توليفة العلاج الكيميائي قد تكون مفيدة خاصة إذا كان هناك تحول لدرجة عالية من المرض.متلازمة زيادة اللزوجة تحتاج الى تبديل سريع للبلازما . النمط الظاهري المناعي هو (CD10-, Sig+, CD5-, CD19+, CD20+)

الليمفومه الجريبية (follicular lymphoma)

اعتلال في الخلايا البائية الناضجة التي تظهر الغلوبين المناعي السطحي . وهذا المرض هو مثال لما يسمى بالليمفومه متدنية الدرجة لكون سير المرض بطئ جدا ولكن لا شفاء منه . وهذا المرض يصاحبه ازفاء بين الصبغيتين ١٤ ، ١٨ (t(14:18)) والذي يؤدي الى تنظيم اعلى لبروتين BCl-2 والمضاد لاستماتة الخلايا المبرمج (الابوتوسيس).

وهذا النوع من الليمفومه أحد أكثر أنواع الليمفومه شيوعا . يأتي المرضى بتضخم منتشر في العقد اللمفية وإرتشاح في نقي العظم مع تضخم في الكبد والطحال. واحيانا قد تظهر هذه الليمفومه في مواضع أخرى خارج العقد اللمفية .

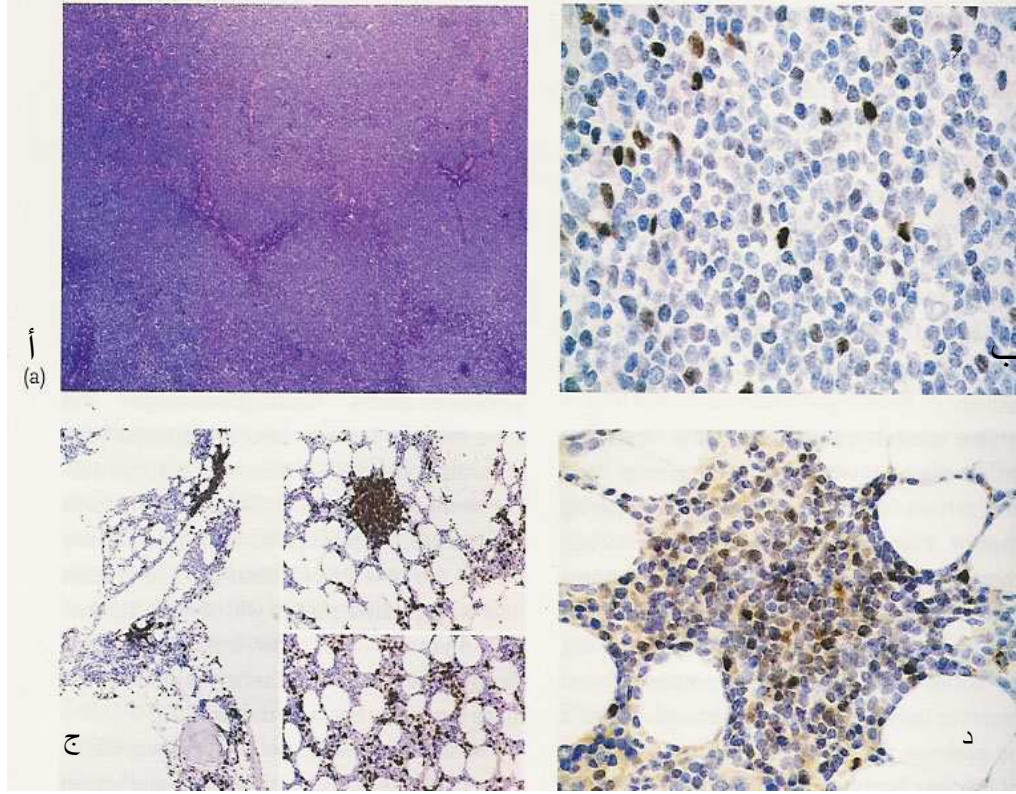
يتبدل مسار المرض السريري بين فترات ركود يكون فيها المريض بحالة جيدة وبين فترات يتطور فيها المرض ويحتاج للعلاج. تحول المرض لدرجة عالية والتي يتطور فيها المرض الى ليمفومة كبيرة الخلايا (انظر لاحقا) يحدث في ٦٠٪ من المرضى ولكن باستخدام المعالجه الكيميائيه التوليفيه يمكن للمرضى ان يشفوا من الجزء العالي الدرجة من الليمفومه ويعودوا للدرجة المتدنية من الورم. ليس هناك دليل على أن العلاج المبكر او العلاج المركز لليمفومه الجريبية يحسن النتيجة.

وعقار وحيد مثل الكلورامبيوسيل يستخدم في احيان كثيرة للتحكم في المرض. العلاج بالاشعة قد يكون مفيدا للمرض الموضعي او الاورام الضخمة. توليفة العلاج الكيميائي باستخدام فلودارابين، ميتوكسانثرون (Mitoxantrone)، والديكساميثازون (Dexamethasone) قد يعطي نسب تهدئة اعلى ولكن البقاء بوجه عام لا يتحسن. المرضى المستعصين يمكن اعطائهم علاج الاجسام المضادة ريتوكسيماب (جسم مضاد CD20) والذي يعطي استجابة في ٥٠ ٪ من الحالات. كما ان العلاج بالأجسام المضادة يمكن ان يكون اكثر تأثيرا عندما يستخدم بمعية العلاج الكيميائي. الليمفومة ذات الخلايا البائية الناضجة والتي تظهر (CD20) قد تستجيب للعلاج بالريتوكسيماب. تكهن سير المرض في الليمفومة الجريبية يختلف من مريض لآخر ويكون من ٢- ٢٠ سنة. متوسط البقاء ١٠- ١٢ سنة من وقت التشخيص.

النمط الظاهري المناعي هو (B CL6+, BCL2+ CD20+, CD19+).

الليمفومة غطائية الخلايا (Mantle cell lymphoma)

الليمفومة غطائية الخلايا نوع عدواني من الليمفومه متدنية الدرجة. وهذه الليمفومه المكتشفة حديثا اكثر شيوعا عند الذكور وعادة ما تظهر عند المرضى الاكبر سنا بمتوسط عمر ٦٠ سنة ويعتقد ان الخلايا الخبيثة مشتقة من خلايا المنطقة الغطائية لجريبات العقد الليمفية (شكل ٦, ١٠ أ) ويوجد تشوة خلوي وراثي مميز لهذا المرض في نسبة عالية من الحالات و هو عبارة عن ازفاء بين الصبغيتين ١١ و ١٤ (t(11:14)) والذي يؤدي الى اعادة تنظيم البروتين سايكلين د (Cyclin D1) والذي يعرف بأنه يلعب دوراً رئيسياً في تنظيم دورة الخلية (شكل ٦, ١٠ ب).

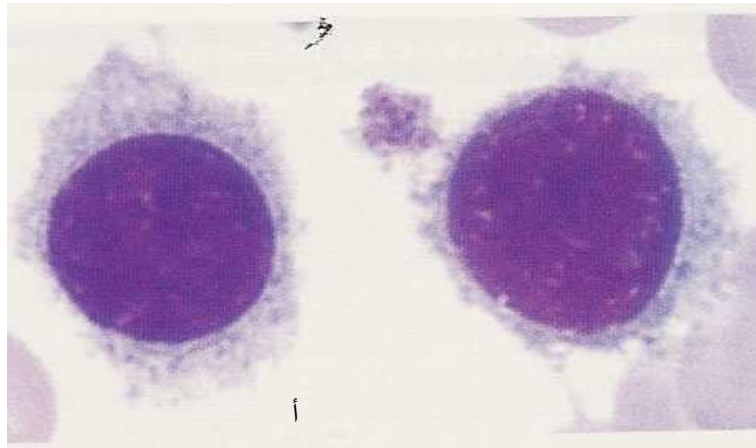


شكل ١٠,٦ أ: المظهر النسيجي الغير مخصص والمشاهد في خزعة لمريض مصاب بالليمفومه غطائية الخلايا. ب. الصبغة باستخدام مضاد الساكلين د١ والذي يظهر في الليمفومه غطائية الخلايا. ج. المرض الادنى المتبقي بعد العلاج موضح لصبغة سايكلين د١. د. منظر بقوة عالية.

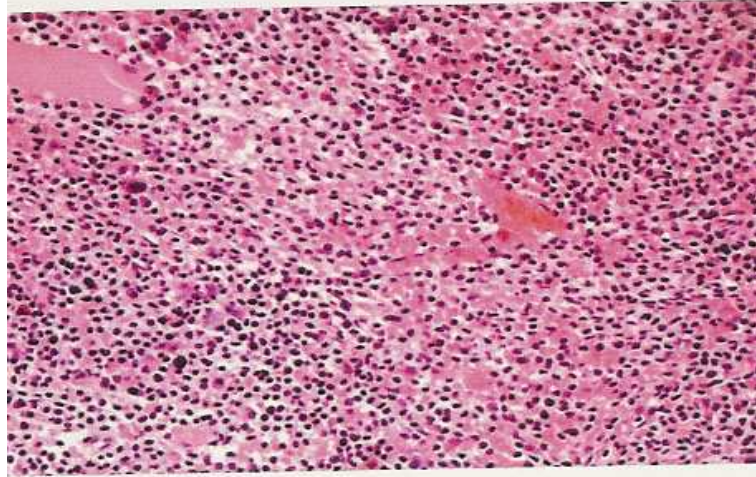
ابيضاض الدم ذو الخلايا المشعرة (Hairy cell leukaemia)

هذا المرض الغير شائع كثيرا ما يصيب الذكور في منتصف العمر ويتجلى المرض بقلّة الكريات الشاملة في الدم وتضخم الطحال ويمكن مشاهدة الخلايا المشعرة عند فحص فيلم الدم (شكل ١٠,٧) ويشخص هذا المرض بواسطة الفحص المجهرى للدم ونقي العظم. فحص النمط الظاهري المناعي والصبغة الخلوية الكيميائية تساعدان في تشخيص المرض.

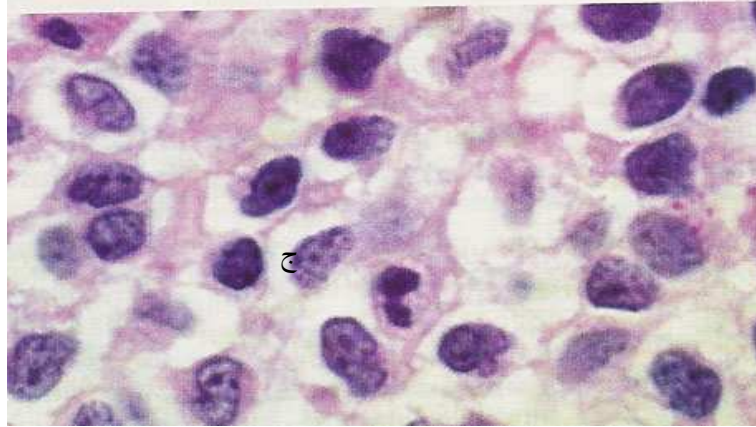
ابيضاض الدم ذو الخلايا المشعرة ذو مسار بطئ التنامي ويستجيب بشكل جيد للعلاج بواسطة عقار واحد مثل كلوروديوكسيادينوسين (Cladribine) (2Chlorodeoxyadenosine) او بنتوستاتين (Pentostatin) كما ان استئصال الطحال والألفا إنترفيرون (α Interferon) طرق علاجية مؤثرة. النمط الظاهري المناعي هو (CD11C+, CD25+, CD5-,CD23+)



أ



ب



ج

شكل ١٠,٧ : أ . صورة مجهرية توضح الخلايا المشعرة في الدم المحيطي

ب - منظر منخفض القوة لخزعة المنقب تظهر إكتناف ونزيف

ج - منظر عالي القوة لخزعة المنقب . الخلايا المشعرة لها نوى على شكل حبة

الفاصوليا وهبولى يبدو حالياً (كفراغ حول النواة) .

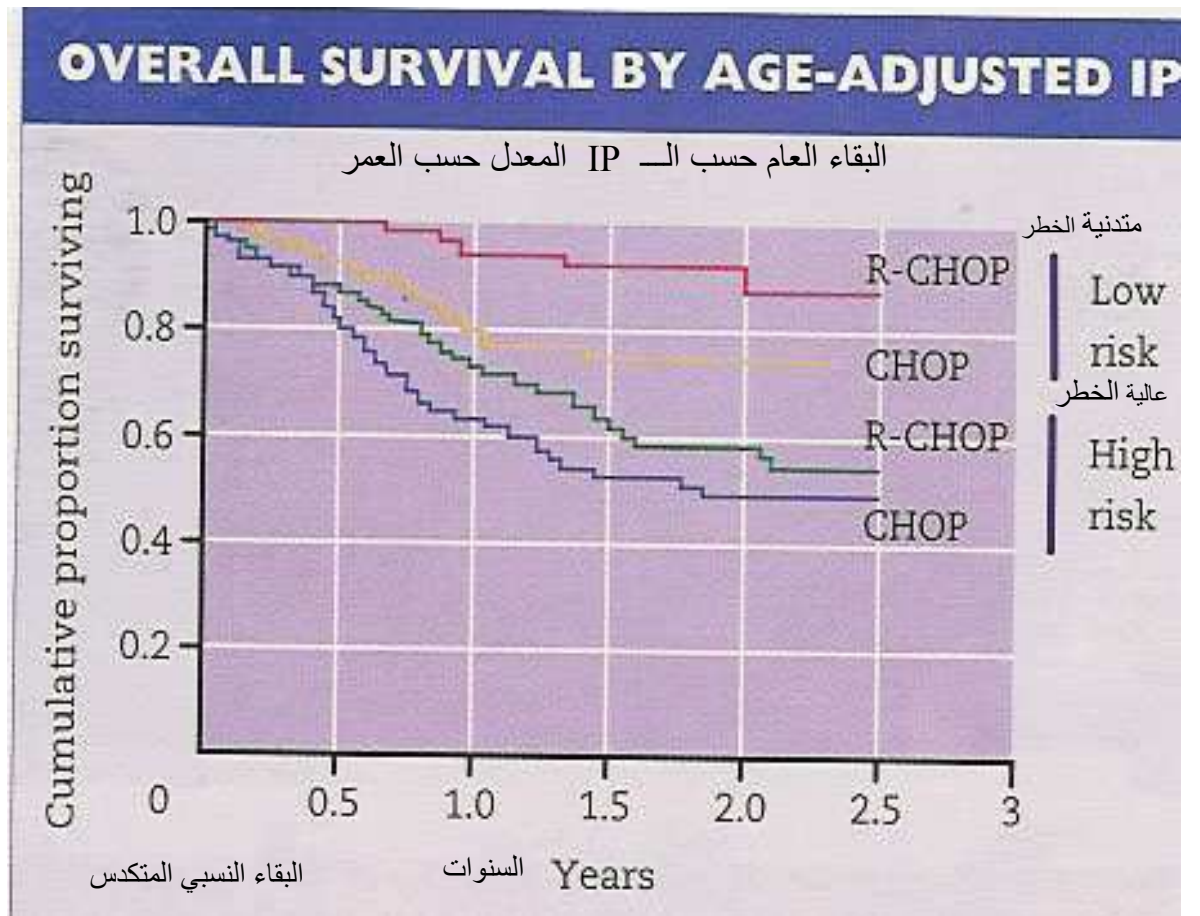
الليمفومة البائية المنتشرة ذات الخلايا الكبيرة

(Diffuse large B-cell lymphoma (DLBC))

الليمفومة البائية المنتشرة ذات الخلايا الكبيرة (Diffuse large B-cell lymphoma (DLBC)) هي أكثر أنواع الليمفومة عالية الدرجة انتشارا وهي تمثل الليمفومة العدوانية والتي يمكن الشفاء منها وتمثل تقريبا الثلث من جميع أنواع الليمفومة. هيستولوجيا هذه الأورام تتميز بوجود خلايا كبيرة بائية المصدر. ويحتمل ان يشمل المرض انواع مختلفة من الليمفومه وبهذا يكون المرض كحاوية نفايات لكل الليمفومه التي لا تنتمي لفئات اخرى. وقد عرف بتقنية الترتيبات الدقيقة على الاقل نوعان مختلفان من ال DLBC اعتمادا على بروفيل اظهار الجينات.

يصيب هذا المرض جميع الفئات العمرية ولكن يكون أكثر شيوعا مع تقدم العمر. وقد يظهر المرض على شكل تعرق ليلي، حمى، نقص في الوزن وتضخم في العقد اللمفية أو على شكل أورام ليمفاوية خارج العقد اللمفية مكتنفة مواضع مثل القناة المعوية المعوية، الخصية، الدماغ أو العظام. ويكون العلاج بواسطة توليفة العلاج الكيميائي والتي يمكن أن تؤدي الى التهدة في حوالي ٨٠٪ من المرضى ولكن ٣٠-٤٠٪ من المرضى سوف يبقون على التهدة المستديمة أكثر من ٣ سنوات. تعتبر توليفة السايكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)، دوكسوروبيوسين، فينكريستين، بريدينسولون وهو ما يعرف ب شوب (Chopp) هي المعيار الذهبي للعلاج والتي تقارن فعالية طرق العلاج الاخرى بها ويعطى هذا العلاج كل ٣ أسابيع لمدة ٦-٨ جرعات في العيادة الخارجية وحديثا أدت اضافة الريتوكسيماب، الجسم المضاد ل CD20، الى تحسين معدلات البقاء وهذا الاكتشاف نواهمية خاصة للمرضى الذين لديهم مرض متدني الخطورة. وعند انتكاس المرض يمكن اعطاء

المرضى جرعة عالية من العلاج الكيميائي والإنقاذ بواسطة خلايا الدم الجذعية (فصل ١٣). المرضى الذين يكون مرضهم حساساً للعلاج الكيميائي قد يستفيدون من هذه الطريقة. العلاج الإشعاعي يستخدم أحياناً في المواضع ذات الأورام المتضخمة والأورام الباقية بعد انتهاء العلاج الكيميائي. النمط الظاهري المناعي هو (CD20+, CD10-, CD23-, CD5-, CD79+, IgM+)



شكل ١٠,٨ : البقاء في المرضى المصابين بالليمفوما (DLBCL) بعد العلاج بـ (CHOP) فقط مقارنة بـ (CHOP) بالإضافة للريتوكسيماب (R-CHOP). لاحظ أن فرق البقاء هو أكثر وضوحاً في المرضى الذين لديهم مرض متدني الدرجة.

ليمفومة مالت (Malt lymphomas)

هذه الليمفومه والمعروفه بليمفومة الانسجه الليمفاويه المرتبطه بالأغشيه المخاطيه ((Mucosa associated lymphoid tissue (MALT)) تتواجد بشكل نموذجي خارج العقد اللمفيه كما هو واضح من تسميتها. هذا النوع من الليمفومه يتبع مجموعه أورام المنطقه الهامشيه حيث يعتقد ان الخلايا السرطانيه تشتق من المنطقه الهامشيه للجريبات اللمفيه وأكثر أنواعها شيوعا هو النوع المعدي وغالبا ما يظهر كعسر في الهضم لمدة طويله ويتم تشخيص المرض بخزعة المعده. جزء من الحالات ولكن ليس كلها يصاحبها وجود جرثومه الهيلكوباكتر بايلوري. القضاء على هذه البكتيريا باستخدام توليفه المضادات الحيويه يؤدي أحيانا الى القضاء على الليمفومه. وفي الحالات التي لا يمكن علاجها بنجاح بواسطة المضادات الحيويه فان العلاج الكيميائي الخفيف باستخدام الكلورامبيوسيل بواسطة الفم يتحكم عادة في المرض. وقد يحدث تحول الى أورام عاليه الدرجه ويمكن علاج هذه الاورام بتوليفه العلاج الكيميائي. الاماكن الاخرى التي تشيع فيها الإصابة بهذه الأورام تشمل الغدد اللعابيه ، الرنتان والطحال.

النمط الظاهري المناعي (IgM+, CD10-, CD23-, CD5-, CD79+, CD2+)

الليمفومه المرتبطة بالعوز المناعي المكتسب (الايذز)

(AIDS –related lymphoma)

الليمفومه مرض معرف للإيدز . يكون لدى المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشرى HIV احتمالية اكبر للإصابة بالليمفومه مقارنة بعامة الناس

إستخدام العلاج المضاد للفيروس القهقري ادى الى نقص في وقوع هذه الليمفومه. تقريبا كل الليمفومه المرتبطة بالايذز من نوع الأورام البائية الخلايا وغالبا من نوع بركينز او الليمفومه المنتشرة ذات الخلايا البائية الكبيرة. وتميل هذه الليمفومه لإصابة المواضع خارج العقد اللمفية مثل القناة المعوية او الدماغ. ليمفومه الجهاز العصبي المركزي الأولية نادرة الحدوث في غير المصابين بفيروس (HIV) ويجب الشك بوجود هذا الفيروس في هذه الحالات. وهذه الليمفومه المرتبطة بالايذز شديدة العدوانية وتكهن سير المرض فيها سئ بشكل عام. استخدام العلاج المضاد للفيروس القهقري وتوليفة العلاج الكيميائي قد تؤدي لتحسن سير المرض.

الفطار الفطرائي و متلازمة سيزاري (Sezary Syndrome)

هذه الإعتلالات عادة ما تكون ليمفومه تائية الخلايا تصيب الجلد. الفطار الفطرائي مرض بطئ التنامي ويتميز بوجود عقيدات او بروزات مسطحة في الجلد. ويمكن التحكم في المرض بواسطة البوفا (PUVA) وقد يتضائل المرض على مدى عدة سنوات ، ولكن قد يتحول أخيرا إلى مرض مجموعي في الجسم وعندها يصبح تكهن سير المرض سيئا جدا. متلازمة سيزاري تتميز باحمرار الجلد المعمم مع وجود خلايا غير طبيعية في الدم ذات نوى دماغية الشكل (خلايا سيزاري).

الفصل الحادي عشر

الاورام النقوية والبارابروتينات الاخرى

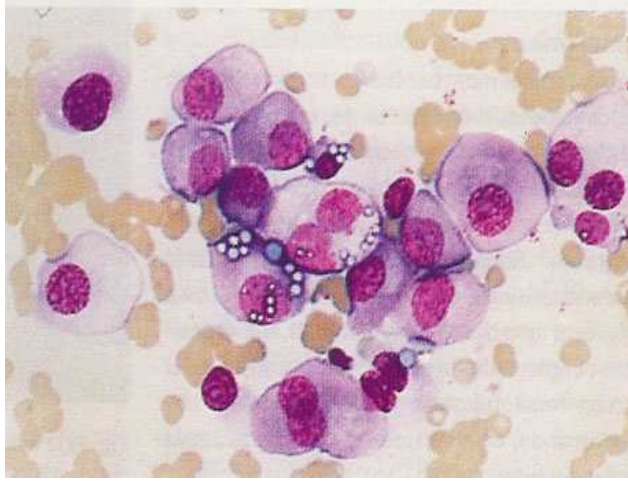
Myeloma and other paraproteinaemias

أهداف التعلم

- ٠١ فهم معنى مصطلح بارابروتين ومعرفة الحالات السريرية المختلفة التي يمكن ان يوجد فيها البارابروتين .
- ٠٢ تكوين معرفة مفصلة بشكل متوسط عن الباثولوجيا والمظاهر السريرية وتشخيص الاورام النقوية وفهم أساسيات العلاج لهذا المرض

الورم النقوي المتعدد (Multiple myeloma)

الورم النقوي المتعدد مرض ينشأ من النمو الخبيث للخلايا البائية او ما قبل البائية أو حتى الخلايا قبلها. الخلية المميزة لهذا النسل الخبيث لها الشكل الظاهري للخلايا البلازمية والخلايا اللمفاوية البلازمية ولها جينات اعادة تنظيم نسلي للغلوبينات المناعية وعادة ما تفرز غلوبين مناعي وحيد النسيلة IgG أو IgA، سلاسل خفيفة أحادية النسيلة أو الاثنان معا. هذه البروتينات وحيدة النسيلة تسمى بارابروتينات وتتكون من جزيئات متماثلة التركيب ولذلك تظهر شريط متميز (شريط M) على الرحلان الكهربائي. الموضع الأولي لتكاثر الخلايا الخبيثة هو نقي العظم حيث يمكن مشاهدة الكثير من العقيدات للأنسجة الورمية وكذلك رشح خلالي منتشر (شكل ١, ١١). تنشيط الخلايا ناقضة العظم، بواسطة جزيئات مفرزة من الخلايا السدوية ومن المحتمل أيضا من خلايا الورم النقوي نفسها، يسبب تخريب العظم والذي يؤدي إلى آفات حالة للعظم متعددة ومحددة، ويؤدي إلى تغيرات يمكن رؤيتها بالأشعة مشابهة للتغيرات الموجودة في تخلخل العظم وفرط كالسيوم الدم. إرتشاح نقي العظم يؤدي أيضا إلى نقص في تكون الدم وتغيرات دموية غير طبيعية. بعض المرضى الذين لديهم بارابروتين IgA (والذي يميل إلى البلمرة) والقليل من المرضى الذين لديهم مستوى عال من البارابروتين IgG3 يكون لديهم ارتفاع في لزوجة المصل وقد يعانون من متلازمة فرط اللزوجة. السلاسل الخفيفة تتفلتر عبر الكبيبات الكلوية وتظهر في البول وقد تؤدي في نهاية الامر إلى تخريب النبيبات الكلوية. يتحول البارابروتين في ١٠٪ من المرضى إلى رواسب من المواد النشوائية في مختلف الأنسجة. ويقل مستوى الغلوبينات المناعية الطبيعية في الدم مع تقدم المرض كما يقل عدد الخلايا التائية في الدم وقد توجد تجمعات ورمية خارج نقي العظم في احيان كثيرة.



شكل ١, ١١: لطفة نقي عظم من مريض مصاب بالورم النقوي المتعدد (صبغة (MGG).

المظاهر السريرية:

نسبة حدوث الاورام النقوية حوالي ٤٠ لكل مليون من السكان في السنة وبذلك تشخص حوالي ٢٥٠٠ حالة جديدة سنويا.معظم المرضى بين عمر ٥٠- ٧٠ سنة وفي بعض الحالات توجد فترة طويلة بدون اعراض والتي قد تستمر لعدة سنوات والمعروفة بالاعتلالات الجاميه الوحيده النسليه ذات الأهمية الغير محددة (Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). وكلما تقدم المرض و اصبح نقي العظم مرتشحا بالخلايا البلازمية الخبيثة المفرزة للغلوبين المناعي وحيد النسيلة فان عددا من التغيرات الثانوية يمكن مشاهدتها.

تخريب العظم

اكثر الأعراض شيوعا عند التجلي هو ألم العظام وعادة ما يكون في العمود الفقري القطني.توجد الكسور الباثولوجية بكثرة وأحيانا تؤثر على الفقرات الصدرية السفلية والقطنية العليا والأضلاع(شكل ١, ٢).وقد تؤدي الكسور الإنضغاطية في الفقرات الى ضرر في الحبل النخاعي الشوكي او الجذور النخاعية وتسبب اعراضا عصبية وقد تنشأ أورام كبيرة بجوار العظم وتسبب أعراضا بسبب الضغط.



شكل ١١,٢ : MRI للعمود الفقري يوضح الضغط على الحبل الشوكي كمضاعفة للأورام النقوية .

الفشل الكلوي

قديظهر الفشل الكلوي أثناء تجلي المرض او ينشأ خلال مسار المرض . الفشل الكلوي المزمن عادة يكون بسبب إنسداد النبيبات الكلوية البعيدة بواسطة إسطوانات بروتينية تؤدي الى ضمور النبيبات وتليف خلالي (كلية الورم النقوي) وقد ينشأ الخلل في وظائف الكلى من التأثير السام للسلاسل الخفيفة على خلال النبيبات ، ترسب السلاسل الخفيفة في الكبيبات والداء النشواني وقد يحدث الفشل الكلوي الحاد بسبب الجفاف أو بسبب فرط الكالسيوم أو فرط حمض اليوريك في الدم .

فشل نقي العظم

قد يصاب المريض بفقر الدم ، نقص العدلات ونقص الصفيحات الدموية . ويكون فقر الدم إما سوي أو كبير الكريات . النزيف من الاغشية المخاطية من الأعراض الشائعة ويكون بسبب تعطيل بلمرة الفايبرين ووظيفة الصفيحات الدموية . كما ان عدد الصفيحات الدموية قد يكون منخفضاً في المرض المتقدم.

العدوى البكتيرية

تشيع عدوى القناة التنفسية عند مرضى الأورام النقوية . نقص الأجسام المضادة الطبيعية (نقص الغاماغلوبين المناعي المكتسب) في الدم يؤدي الى عدوى بواسطة الكائنات الحية الدقيقة المتحوصلة مثل المكورة الرئوية والمستدمية النزلية ولذلك الإلتهاب الرئوي والتهاب الجيوب الانفية شائعة عند تجلي المرض .

فرط كالسيوم الدم

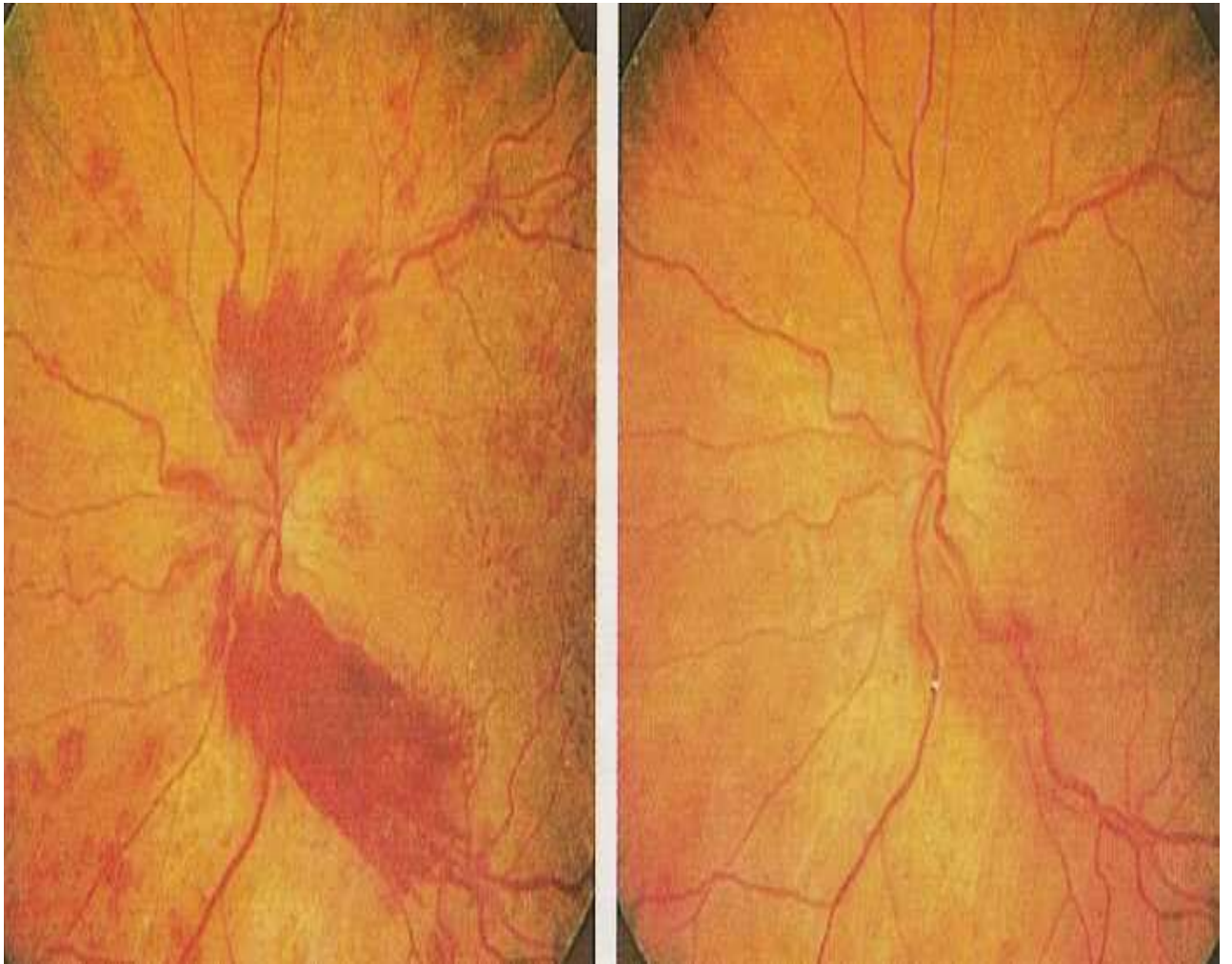
يؤدي فرط كالسيوم الدم لعدة أعراض منها : فقدان الشهية والتقيؤ والخمول أو الغيبوبة . وقد يتجلى المرض بشكل حاد بكثرة التبول والعطش .

الداء النشواني

وجود إعتلال الأعصاب ، تضخم الطحال، إعتلال القلب ، الإسهال ومتلازمة النفق الرسغي تشير الى الإصابة بالداء النشواني . إعتلال الأعصاب قد يكون بسبب ارتشاح الأعصاب بالخلايا البلازمية او بتأثيرات سمية مباشرة للبارابروتين.

متلازمة فرط اللزوجة (Hyperviscosity syndrome)

تتميز باضطرابات عصبية (دوخة ، نعاس ، غيبوبة) قصور القلب وظواهر النزف (شكل 11.3) . الأورام النقوية من نوع IgA اكثر احتمالية للإصابة بفرط اللزوجة لأن الـ IgA يميل إلى تكوين جزيئات ثنوية .



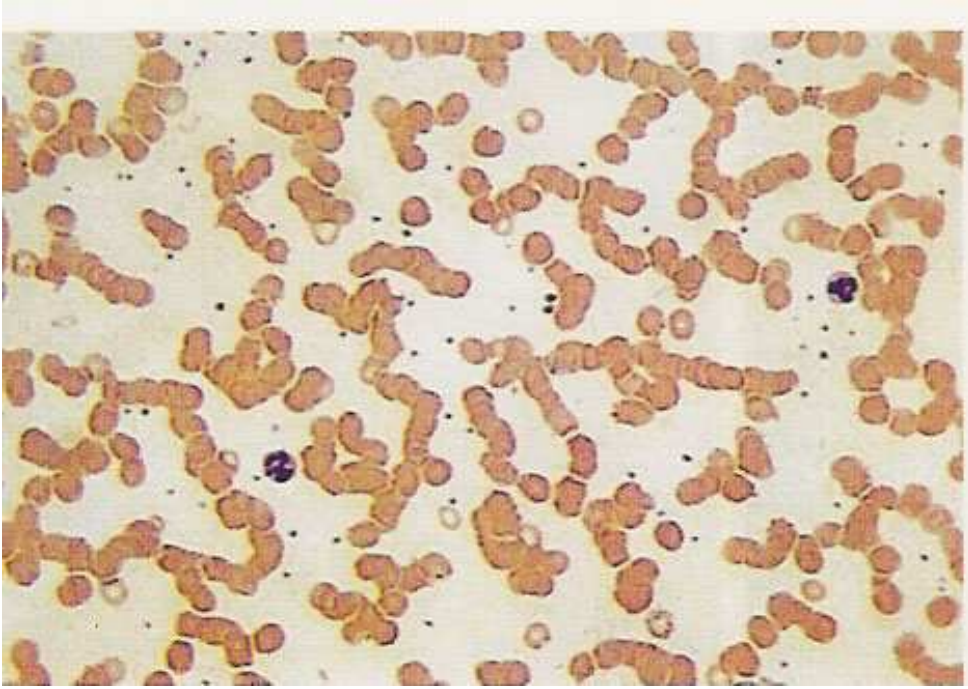
شكل ١١,٣ : قيعان العين في متلازمة فرط اللزوجة تظهر نزيفا في الشبكية وودمة في الحلمه .

المظاهر المخبرية

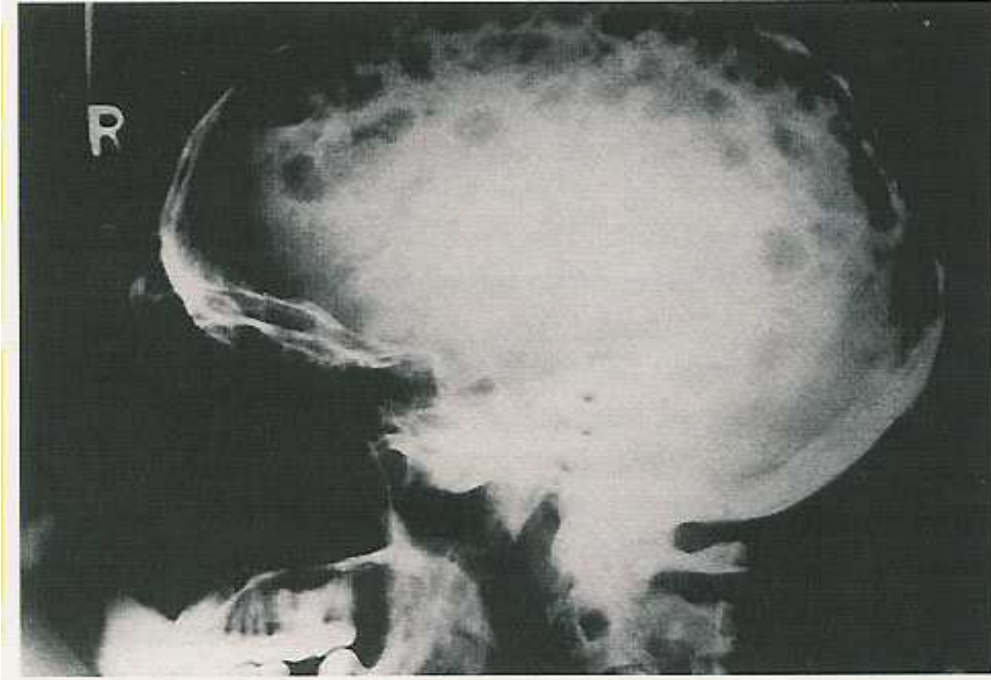
فقر الدم سوي الكريات والصبغة أو كبير الكريات شائع الحدوث وعند تقدم المرض يظهر نقص في الصفائح الدموية والعدلات ويُظهر فلم الدم صورة بيضاء ارومية حمراء و احيانا خلايا بلازمية، وتميل الكريات الحمر لتكوين نضائد (شكل ٤، ١١). كما أن البارابروتين قد يسبب ازدياد الصبغية القعدية في الخلفية بين كريات الدم. وتكون سرعة تثقل الكريات الحمر في احيان كثيرة مرتفعة و احيانا الى ما فوق ١٠٠ ملم/ساعة. ويرتفع مستوى حمض اليوريك في المصل في نصف الحالات تقريبا (وقد يساهم في ضرر الكلى).

وعادة ما تحتوي رشفة نقي العظم على نسبة عالية من الخلايا البلازمية (شكل ١، ١١، ٥) وهذه الخلايا قد تبدو طبيعية أو يكون لها مظاهر لانمطيه مثل التعدد الواضح في الأشكال، تعدد النوى، عدم نضوج النواة (اي توزع الكروماتين بشكل دقيق ووجود النويات) والتفارق بين نضوج النواة والسيتوبلازم. في بعض الرشفات قد يكون هناك ارتفاع بسيط في عدد الخلايا البلازمية (٥-١٠٪ من خلايا نقي العظم ذات النوى مقارنة بـ ١-٢٪ في نقي العظم الطبيعي). وفي بعضها قد لا يكون هناك ارتفاع في عدد الخلايا البلازمية وهذا ناتج من طبيعة ارتشاح الخلايا البلازمية متعددة البؤر. الرحلان الكهربائي للمصل عادة ما يوضح وجود غلوبين مناعي وحيد النسيلة كشرط واضح (شريط M) (شكل ٦، ١١). ويمكن تحديد طبيعة البارابروتين بواسطة التثبيت المناعي. كل فصيلة من الغلوبين المناعي يمكن تحديد كميتها باستخدام قياس سرعة الكدر المناعي. السلاسل الخفيفة (وتسمى بروتينات بنز جونز (Bence-Jones) لا يمكن اكتشافها في المصل الا اذا كان هناك خلل في وظيفة الكلى. وتوجد هذه البروتينات في البول ويمكن الكشف عنها ودراستها بواسطة الرحلان الكهربائي والتثبيت المناعي. وبالمقابل فان جزيئات الغلوبين المناعي تظهر في البول فقط عند وجود خلل في وظيفة الكلية. في قرابة ٥٠٪ من المرضى المصابين بالأورام النقوية يكون البارابروتين من نوع IgG، في ٢٥٪ من نوع IgA، وفي ٢٠٪ من نوع السلاسل الخفيفة فقط وفي ١-٢٪ يكون IgD او IgE. الاورام النقوية المنتجة ل IgM نادرة. أكثر من نصف المرضى المصابين بالأورام النقوية المفرزة لـ IgA أو IgG يكون لديهم سلاسل خفيفة وحيدة النسيلة في البول. وفي ثلثي هؤلاء المرضى تكون هذه السلاسل الخفيفة من نوع κ وفي البقية من نوع λ. في ١-٢٪ من المرضى لا يمكن اكتشاف البارابروتين في المصل او البول المركز (اورام نقوية غير مفرزة).

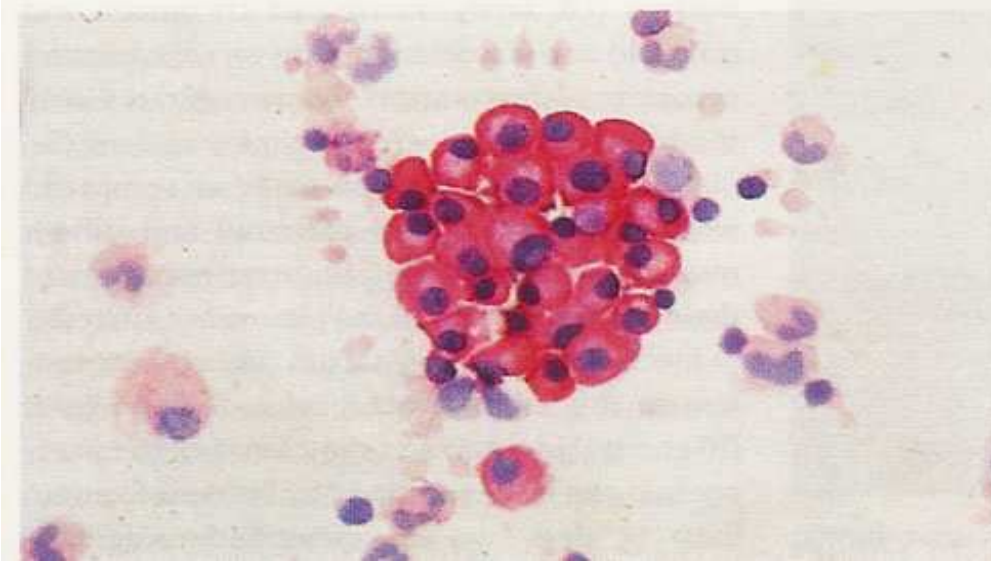
مستوى الميكروغلوبولين ب 2 (B₂-Microglobulin) (السلاسل الخفيفة من البروتينات السكرية من مجموعة 1-HLA في المصل) يتناسب مع حجم الورم.



شكل ١١,٤ : فلم دم من مريض مصاب بالورم النقوي المتعدد موضعاً تراص الكريات الحمر .

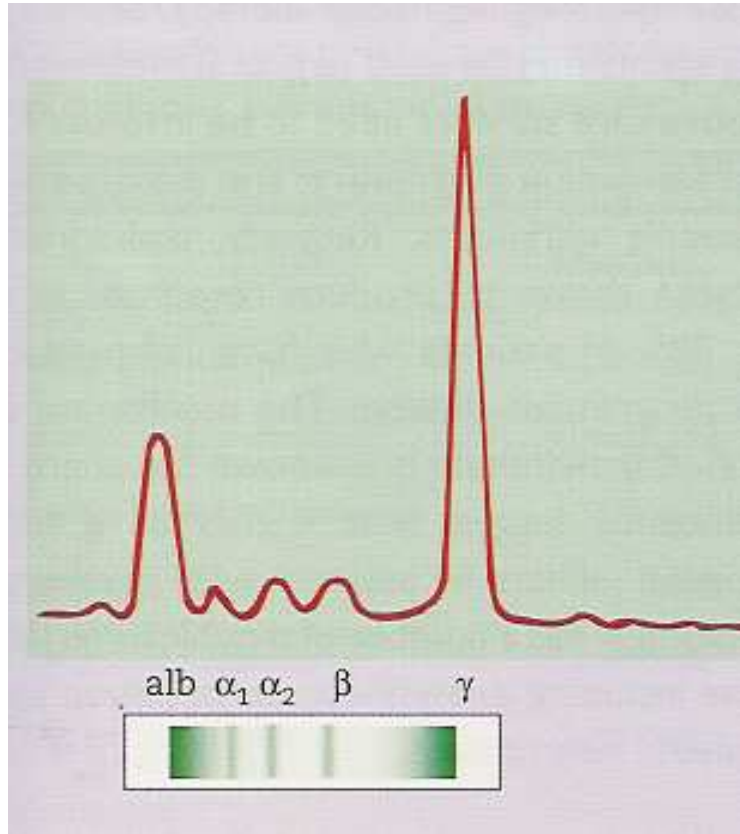


ا



ب

شكل ١١،٥ : أ . أشعة سينية للجمجمة من مريض بالورم النقوي المتعدد توضح عدة آفات حادة للعظم بدون تصلب عظمي في الأطراف ب . لطفة نقوي عظم توضح خلايا ورم نقوي متفاعلة مع جسم مضاد لسلاسل λ . وضح التفاعل باستخدام طريقة الكالين فوسفاتيز المناعي (Immunoalkaline phosphatase). الخلايا لم تتفاعل مع الجسم المضاد لسلاسل K وبذلك فهي وحيدة النسيلة في مصدرها .
المصل كان محتويًا على بارابروتين من نوع IgD



شكل ١١,٦ : يوضح الرحلان الكهربائي للمصل و الذي يظهر شريط وحيد النسيلة و نقص في الغلوبينات المناعية الطبيعية. مقدمة من الاستاذ هوفبرانند (Hoffbrand)

التشخيص

١. يعتمد على وجود خاصيتين على الاقل من هذه الخاصيات الثلاث:
 ١. الغلوبين المناعي وحيد النسيلة في المصل أو سلاسل خفيفة وحيدة النسيلة في البول أو أحدهما.
٢. ارتفاع نسبة الخلايا البلازمية (غالبا مع وجود مظاهر لا نمطية) في رشفة نقي العظم.
٣. وجود افات منفصلة حالة للعظم عند عمل الاشعة السينية (شكل ١١,٥ أ) .
 التشخيص التفريقي يكون من البارابروتينات الحميدة

العلاج

يستخدم العلاج في المرضى الذين لديهم مرض متطور. بعض المرضى قد تكون لديهم المعايير الكافية لتشخيص الأورام النقوية ولكن يكون المرض بطئ التنامي أو

خامد مع ثبات البارابروتين وعدم وجود آفات العظم الحالة. العلاج يتطلب تعاملأ يضم تخصصات عدة:اطباء امراض الدم ، أطباء الاورام،الممرضات المتخصصات ، أطباء الأشعة، أطباء الكلى ، جراحو الأعصاب ، جراحو العظام وأخصائيو العناية الملطفة.

عدد من إجراءات العناية المساعدة مهمة جدا. فقر الدم موجود بكثرة وجزء مهم من المرض نفسه أو كنتيجة ثانوية للعلاج والمرضى الذين يحتاجون لنقل دم متكرر قد يستفيدون من علاج الإريثروبويتين (Erythropoietin) تحت الجلكمية السوائل الكافية وانسياب البول يجب ان يحافظ عليها في محاولة لتقليل خطر ترسب البارابروتين في النبيبات الكلوية وما ينتج عنه من ضرر للكلية. الديال الدموي (غسيل الكلى) يمكن أن يستخدم في حالات الفشل الكلوي. المرضى الذين لديهم مستوى عالٍ من الباربروتينات قد يصابون بمتلازمة فرط اللزوجة ويمكن استخدام تبادل البلازما لتقليل تأثير هذه المشكله بسرعه . العدوى البكتيرية تحتاج علاج سريع بالمضادات الحيوية. آلام العظام والكسور وفرط الكالسيوم في الدم تسبب ارتفاع في معدل الوفيات والمراضة في الاورام النقوية. كما اثبت ان العلاج لمدة طويلة بالبايفوسفونات (Biphosphonate) يقلل من آلام العظم وتقدم افات الهيكل العظمي.

العلاج الكيميائي

تستخدم الأدوية السامة للخلايا في المرضى اللذين لديهم آفات عظام منتشرة أو مسببه للأعراض ،فرط الكالسيوم في الدم،فشل نقي العظم،نسبة مرتفعه من بروتينات بنز جونز في البول أو أي خلل فى وظائف الكلية.المرضى فوق ٦٥ سنة عادة ما يعالجون بالميلفلان(Melphalan) او السيكلوفوسفاميد(Cyclophosphamide) الذي يعطى عن طريق الفم مع أو بدون البريدنيسولون(Prednisolone) اما بشكل متقطع (لمدة ٤-٥ ايام كل ٦ اسابيع) أو بجرعات أصغر بشكل متواصل.ويمكن اعطاء عقار السيكلوفوسفاميد عن طريق الوريد كل اسبوع. ٥٠ ٪ يستجيبون بتحسّن في الاعراض،ارتفاع في الهيموغلوبين و انخفاض في مستوى البارابروتين.تكون الاستجابة تدريجية وقد تأخذ أشهر عدة.يقلل العلاج حجم الورم وعادة ما يوقف العلاج عندما يتوقف مستوى البارابروتين عن الانخفاض(مرحلة الاستقرار).توليفة العلاج الكيميائي لا تعطي فائدة واضحة مقارنة بالعلاج عن طريق الفم بعقار الميلفلان فقط في هذه المجموعة من المرضى.

في المرضى الاقل من ٦٥ عاما العلاج المكون من جرعة عالية من الستيرويدات بالإضافة للدوكسوروبوسين والفينكريستين له أفضلية على علاج الميلفلان المعتاد. هذه التوليفة الكيميائية تعطي نسبة استجابة عالية(٦٠-٨٠٪) كما انها ليست سامة للخلايا الجذعية في نقي العظم.بعد هذا العلاج يمكن جمع الخلايا الجذعية وعلاج المريض بجرعة عالية من الميلفلان(٢٠٠ ملجم/م ٢) .ومن ثم الإنقاذ

بواسطة الخلايا الجذعية (الفصل ١٣). هذا العلاج ليس شافيا تماما وأكثر من ٩٪ ينتكسون ولكن يعطي الكثير من المرضى سنوات قليلة إضافية من الحياة الجيدة.

العلاج بالأشعة

العلاج بالأشعة علاج مؤثر جدا في الأورام النقوية. المرضى الذين يأتون بألم عظمي موضعي يستفيدون من هذا النوع من العلاج. الضغط على الحبل النخاعي بسبب الأورام الفقريه أو المجاورة للفقرات يحتاج الى تقييم مستعجل. إزالة الضغط بإزالة الصفيحة الفقرية ثم العلاج بالأشعة هو العلاج الأمثل. كسور العظام والتي هي من أكثر المضاعفات شيوعا يفضل علاجها بواسطة التثبيت الجراحي ثم العلاج بالأشعة.

انتكاس المرض والمرض المستعصي

جميع مرضى الأورام النقوية ينتكسون بعد العلاج الأولي. بعض المرضى يمكن شفاؤهم بواسطة زراعة نقي العظم الخيفي ولكن هذه التقنية مناسبة للمرضى تحت سن ٤٥ سنة ولكنها ذات نسبة وفيات مرتفعة (فصل ١٣). المرضى الذين ينتكسون بعد علاجهم بجرعة عالية يمكن علاجهم باستخدام العقاقير الالكية بالفم مثل الميلفان. يجب إشراك خدمات العناية الملطفة لإعطاء النصح بخصوص التحكم في الألم ومعالجة الأعراض المحدودة. وحديثا وجد ان الثاليدوميد (Thalidomide) يعطي استجابة في ٣٠٪ على الأقل من المرضى الذين انتكسوا او تطور المرض لديهم. الية عمل الثاليدوميد غير معروفة ولكن هناك بعض الأدلة التي تقترح تأثير العقار المضاد لنشأة الأوعية الدموية عند مرضى الأمراض النقوية. ولكن له الكثير من الآثار الجانبية المزعجة مثل النعاس، الإمساك وإعتلال الأعصاب.

تكهن سير المرض

إن معدل البقاء منذ بدء التشخيص هو ٢-٣ سنوات. المرضى الذين يظهر لديهم المرض بفقر دم او فشل كلوي يكون تكهن سير المرض لديهم سيئ. بعض الإختلالات الوراثية الخلوية تعطي دلالة لتكهن سيئ لسير المرض. وجود خبن او خبن جزئي للصبغية ١٣ يكون مصحوبا بتكهن أسوأ. إرتفاع مستوى ال ب٢ ميكروغلوبولين، إنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات وبروتين سي النشط يصاحبه تكهن سيئ لسير المرض.

ورم البلازمويات الوحيدة (Plasmacytoma)

الأورام الوحيدة المكونة من خلايا بلازميه خبيثه يمكن أن توجد في نقي العظم أو في مواضع خارج النقي مثل القناة التنفسية العليا، ومن المعتاد وجود (Ig) وحيد النسيله في المصل أو سلاسل خفيفة وحيدة النسيلة في البول أو الإثنان معا. في حالة أورام البلازمويات خارج نقي العظم عادة لا يوجد دليل على وجود الورم في مناطق أخرى وتكهن سير المرض بعد الاستئصال المتبوع بعلاج اشعاعي موضعي يكون جيد جدا.

البارابروتينات الاخرى في الدم والامراض المشابهة
بارابروتينات الدم الحميدة (الإعتلالات الجاميه وحيدة النسيلة الحميدة
او الاعتلالات الغاميه وحيدة النسيلة غير محددة الاهمية (MGUS).

يوجد في هذه الحالات بارابروتين في المصل في ١,٠-١٪ من البالغين الطبيعيين وفي حوالي ١٠٪ من المسنين. نسبة عالية من هؤلاء الاشخاص يعانون من حالة

جدول (11.1) الفروقات بين الاورام النقية وال MGUS . لا يوصى بالعلاج في حالات الـ MGUS . اثبتت التجارب بوضوح على عينات مختارة عشوائيا أنه لا يوجد فائدة من التدخل المبكر وكل ما يحتاجه المريض هو المتابعه البسيطة للبارابروتين مع المراجعته السرير
الفروقات بين الاورام النقية وال MGUS .

MGUS	الأورام النقية	
أقل من ١٠٪	أكثر من ١٠٪ في رشفة نقي العظم	عدد الخلايا البلازمية في نقي العظم
عادة منخفض ومستقر	عادة مرتفع ومستمر في الارتفاع	البارابروتين في المصل
نادر	في أكثر من ٥٠٪ من الحالات	وجود بارابروتين بنز جونز في البول
نادر	شائع الحدوث	الشلل الخفيف المناعي
غير موجودة	شائعه	افات العظم الحالة
غير موجود	شائع	فرط كالسيوم الدم
غير موجود	متكرر	فقر الدم
غير موجود	قد يكون موجودا	خلل وظائف الكلية

الداء النشواني (Amyloidosis)

إرتشاح الأعضاء بالماده النشوانية يؤدي الى خلل فى الوظائف وفشل في هذه الأعضاء في نهاية الأمر. ويمكن مشاهدة المادة النشوانية في خزعات المستقيم، اللثة او الكلية. تصبغ هذه المادة ايجابيا بصبغة كونجو ريد (Congo red) وتظهر إنكسار مزدوج اخضر تفاحي في الضوء المستقطب. وتكون المادة النشوانية احد الانواع الرئيسية الثلاثة:

١- المادة النشوانية أ أ (AA Amyloid): وتشاهد في المرضى الذين لديهم إلتهابات أو أمراض عدوى مزمنة. ويشتق بروتين المادة النشوانية من بروتين المصل المرتبط بالمادة النشوانية (AL) وهذا البروتين يصنع في حالات الإلتهاب واذا كان موجودا لفترة طويلة بمستويات عالية كافية فانه يترسب في مختلف الاعضاء وبعد عدة عمليات بواسطة الانزيمات يكون المادة النشوانية أ أ .

٢- المادة النشوانية الـ (AL amyloid) هذه البروتينات تتكون من جزء من أو من كامل السلسلة الخفيفة للغلوبين المناعي . وتشمل المظاهر السريرية تضخم اللسان، متلازمة النفق الرسغي، اعتلالات الأعصاب ، سوء الإمتصاص والفرفرة. وإفراز السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة . وقد تكون هناك زيادة في عدد الخلايا البلازمية في نقي العظم ولكن لا توجد آفات عظمية.

٣- الأشكال العائليه : هذه مجموعة متنوعة من الأمراض وتظهر كإعتلال في الأعصاب ولكن عادة ما تشمل أعضاء أخرى .

وقد وُصفت أشكال من المرض خاصة بأعضاء محددة. الخرف الكهلي ومرض الزهيمر (Alzheimer's) والتي تؤثر في الدماغ يصاحبها ترسب للمادة النشوانية.

الغلوبين الكبروي في الدم من نوع والدينستروم (انظر فصل ١٠)

في هذا المرض يوجد تكاثر خبيث وحيد النسيلة لخليه تابعة للتسلسل البائي. معدل الاصابة بهذا المرض حوالي ١٠٪ من نسبة الاصابة بالاورام النقوية المتعددة . توجد خلايا المرض في الانسجة اللمفاويه الجانبيه ، نقي العظم أو أنسجة أخرى وفي بعض الحالات في الدم أيضا. وتكون الخلايا بشكل خلايا لمفاويه بلازمية وتفرز بارابروتين من نوع IgM وبذلك تختلف عن خلايا الاورام النقوية التي نادرا ما تفرز هذا النوع من البارابروتين. وتنتج الأعراض من إرتشاح الانسجة ومن فرط لزوجة الدم التي يسببها البارابروتين اما افات انحلال العظم فهي نادرة.

مرض السلاسل الثقيلة

في هذه الانواع النادره من حالات زيادة البارابروتين في الدم، يفرز النسل الخبيث المشتق من السلالة البائية السلاسل الثقيلة (μ, α, γ) بدلا من جزئ الغلوبين المناعي الكامل وتكون الصوره السريرييه مشابهه لليمفومه. مرض سلسله α يتميز بسوء امتصاص شديد نتيجة إرتشاح الامعاء الدقيقة بالخلايا اللمفاويه.

الاعتلالات الاخرى اللمفية المتكاثرة

يمكن أن يوجد البارابروتين في مرض الراصة الدموية البارد المزمن (cold haemagglutinin disease)، وفي بعض مرضى الليمفومه الجريبية وفي إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن .

الفصل الثاني عشر

الإعتلالات الورمية للخلايا النقية

Neoplastic myeloid cells Disorders

تشمل الخلايا النقية السلالة المحببة (أحيانا تسمى النقية)، السلالة المتعلقة بالكريات الحمر، والنوائية. وكلها يعتقد أنها تنشأ من خلية جذعية مشتركة متعددة القدرات. أول خلية يمكن التعرف عليها في السلالة الحبيبية مورفولوجيا تسمى الارومة النقية. وتتطور هذه الخلية لتصبح سلفية نقوية مع ظهور حبيبات اليفة لللازورد. ثم تتطور أكثر مع ظهور حبيبات نوعية واختفاء المظاهر الشبه أرومية وتسمى الخلايا في هذه المرحلة بالخلايا النقية، الخلايا النقية اليوزينية، الخلايا النقية القعدة و الخلايا النقية العدلة. تنقسم الخلايا النقية العدلة ويتطور النسل الى الخلايا خليفة النقية وأخيراً عدلات ناضجة. هذه المراحل الاخيرة تتميز باوب النواة حيث تصبح اقل كروية واكثر شبيها بالشريط. الكريات البيضاء الوحيدة تشتق من الخلايا سليفة الوحيدة التي يمكن معرفتها مورفولوجيا. أول خلية متعلقة بالكريات الحمر يمكن التعرف عليها مورفولوجيا في نقي العظم هي سليفة الارومة السوية. هذه الخلايا الكبيرة ذات السيتوبلازم الازرق الداكن تتطور وتنقسم لتصبح أرومة الحمراء السوية، خلية شبكية، وأخيراً كريات حمراء ناضجة. النواء خلايا كبيرة متعددة النوى مشتقة من ارومة النواء وتنتج الصفائح الدموية بانفصال السيتوبلازم (الفصل الأول) .

النسل الورمي يمكن أن ينشأ من أي من هذه المراحل ولكن الخلايا الأكثر نضوجا أقل عرضة للعملية الورمية. وهذه العملية الخبيثة قد تكون واضحة بوجود عدد كبير من الخلايا الأرومية - ابيضاض الدم النقوي الحاد. الأمراض الأخرى يمكن تقسيمها مع بعض التداخل الى حالات خلل التنسج النقوي و التكاثر النقوي. أمراض خلل التنسج النقوي تتميز بوجود مورفولوجيا غير طبيعية (خلل في التنسج) مع تغير الوظيفة. أحيانا يكون هناك زيادة في الخلايا الأرومية ويتطور المرض إلى ابيضاض دم حاد واضح. أمراض التكاثر النقوي تتميز بزيادة عدد الخلايا مع وجود وظيفة ومورفولوجيا طبيعية نسبيا وقد تتطور أمراض التكاثر النقوي الى ابيضاض دم حاد ولكن هذا التحول غير شائع.

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد (Acute myeloid leukaemia)

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد (Acute myeloid leukaemia (AML)) هو مرض نسلي للخلايا السلفية للخلايا النقوية والذي يمكن حدوثه في أي عمر ولكنه أكثر شيوعاً في الأشخاص الأكبر سناً وهو أكثر أنواع إبيضاض الدم شيوعاً عند البالغين. يؤدي المرض إلى إرتشاح نقي العظم بخلايا غير ناضجة والذي يؤدي بالتالي إلى خلل في إنتاج العدلات، والصفائح والكريات الحمراء. وكثيراً ما تظهر الخلايا الأرومية في الدم. ويمكن أن تشتق من أي من السلالات المذكورة أعلاه ويعتمد تصنيف المرض على المورفولوجيا، الخصائص الوراثية الخلوية، النمط الظاهري المناعي والتصرف السريري. وهذا التصنيف مشابه لتصنيف الليمفوما.

مسببات المرض

في معظم الحالات لا يوجد سبب معروف ولكن بعض الحالات قد تتطور من أمراض نقوية نسيلة أخرى مثل خلل التنسج النقوي أو التكاثر النقوي. التعرض للأشعة والبنزين من الأسباب المعروفة التي تؤدي للإصابة بـ AML كما أن هناك أمراض نادرة يزيد فيها الاستعداد للإصابة بـ AML فمثلاً معدل الإصابة بـ AML (M7) عند الأطفال المصابين بمتلازمة داون (Down's Syndrome) ٤٠٠ ضعف معدل الإصابة عند الأطفال الغير مصابين بهذه المتلازمة وبالإضافة فهناك عائلات لديها طفرات وراثية لعوامل نسخ حرجة في تصنيع الدم مثل (AML-1) والتي قد تؤدي للإصابة بـ (AML).

التصنيف

يعتقد أن الخلايا الخبيثة تمثل النظير الورمي لمراحل النضوج الطبيعية وهناك ٨ أنواع معروفة:

- الخلايا الأرومية اللا متميزة (M0)
- الخلايا الأرومية ذات الحبيبات الخفيفة: (M1)
- الخلايا الأرومية ذات الحبيبات وأحياناً مع عصيات أور (Auer rods) (M2)
- إبيضاض السلائف النقوية (M3)
- الإبيضاض الوحيد النقوي (M4)
- إبيضاض الوحيدات (M5)
- إبيضاض الدم الأحمر (M6)
- إبيضاض أرومة النواء (M7)

وجود بعض التشوهات الوراثية المتكررة المحددة لها دلالات في تكهن سير المرض. التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية (WHO) لل (AML) يأخذ في

الإعتبار المعلومات الوراثية الخلوية،الوراثيات الجزيئية ،المورفولوجيا والنمط الظاهري المناعي(جدول ١,١٢).

جدول ١,١ تصنيف WHO ٢٠٠١ لابيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
مع إعتلالات وراثيه متكرره

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
مع خلل تنسج متعدد السلالات

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
و متلازمة خلل التنسج المرتبطه بالعلاج
إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
الغير مصنف

إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
مع ازفة٨: ٢١،انقلاب الصبغيه ١٦ و جميعها
تحدث غالبا في المرضى صغار السن

المتطور من متلازمة خلل التنسج و تحدث غالبا في
كبار السن

المتعلقه بأدوية الكلة و مثبط التوبوايسوميريز ١١

مقسمة مورفولوجيا كما ذكر سابقا حسب الخليه الأصل

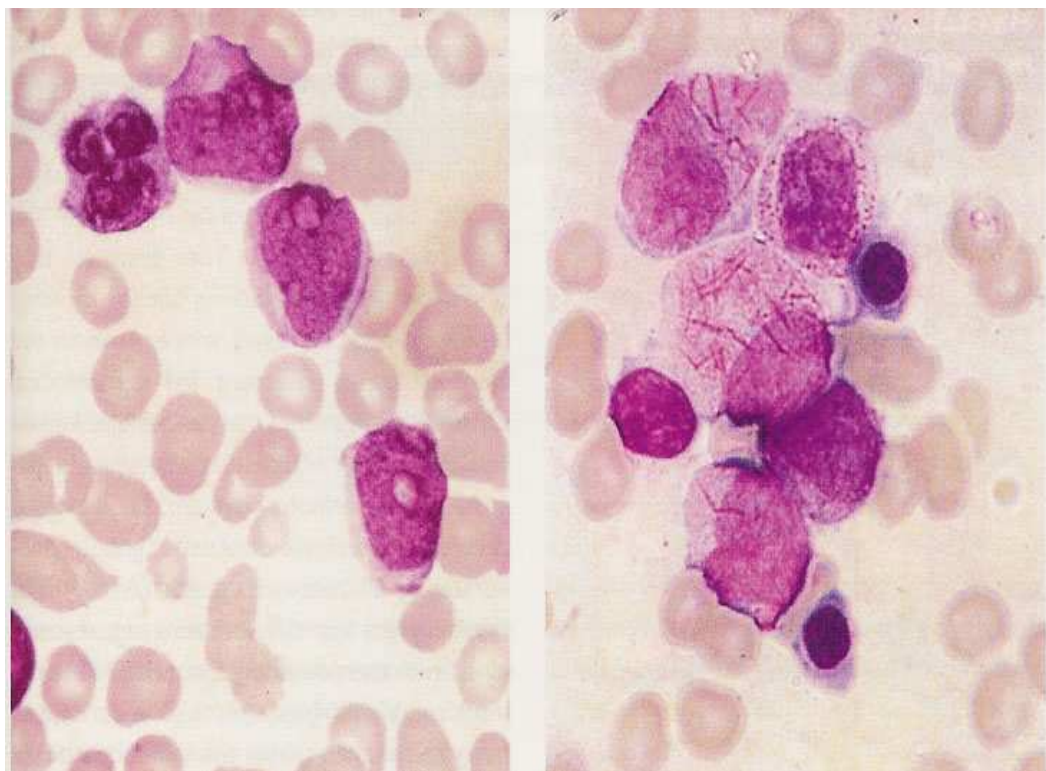
الأعراض والمظاهر السريرية

المظاهر السريرية تعكس نتائج فشل نقي العظم فيسبب فقر الدم ، الشحوب، التعب وضيق التنفس. ونقص الكريات البيض يؤدي الى الاصابة بالأمراض المعديه ونقص الصفائح الدموية يسبب النزيف، التكدم و الفرورية كما أن الخلايا الأرومية قد ترتشح أعضاء اخرى مثل الجلد والثثة (خاصة في ابيضاض الوحيدات) ، وقد يوجد تضخم للعقد اللمفية أما تضخم الطحال فغير شائع في هذا المرض . كما أن الخلايا الأرومية قد تغزو الجهاز العصبي المركزي ولكن هذا اكثر شيوعا في الانتكاس.

المظاهر المخبرية

المظاهر المخبرية مثل المظاهر السريرية تعكس فشل نقي العظم ينشأ فقر الدم من قصور في إنتاج كريات الدم الحمراء.نقص الصفائح الدموية يوجد تقريبا في كل الحالات وينشأ من قصور في الانتاج وزيادة الاستهلاك بعض حالات ال AML (يصاحبها التخثر المنتشر داخل الاوعية الدموية Disseminated intravascular coagulation(DIC)). عدد الكريات البيض قد يكون عاليا جدا نتيجة وجود عدد كبير من الخلايا الاروميه في الدم.ولكن في قرابة نصف المرضى يقل عدد الكريات البيض وفي جميع الحالات تقريبا يقل عدد العدلات الطبيعية في الدم . ويحتوي نقي العظم دائما على الخلايا الارومية وكثيرا ما يتجاوز عددها ٩٠٪ من الخلايا ذات النوى(شكل ١, ١٢) ويجب أن يفرق ال AML من ال ALL لأن العلاج وطرق المعالجة مختلفة.قد تكون المورفولوجيا كافية للتشخيص ولكن في الحالات التي لا تكون فيها الخلايا متميزة وتفتقر الى الحبيبات فان إيجاد الانزيمات داخل الخلية بواسطة الصبغات الكيميائية او اظهار بروفيل مستضدات نموذجية بواسطة النمط الظاهري المناعي قد يكون ضروريا.عصيات أور عبارة عن محتويات على شكل إبر و عصي هيوليه (تتكون من إندماج الحبيبات) داخل الخلايا الارومية وهي تشخيصية إفتراضيا لل AML (شكل ٢, ١٢) .

تحديد النمط الظاهري المناعي باستخدام تدفق الخلايا القياسي (Flow cytometry) هو طريقة يمكن بواسطتها تحديد بروفيل المستضدات للخلايا الإبيضاضية (شكل ٣, ١٢).المستضدات النقية مثل (CD33, CD15, CD13) ،وصمة الخلايا الجذعية(CD34) ومستقبل عامل الخلايا الجذعية C- Kit (CD117) تساعد على تحديد الخلايا الأرومية على أنها نقوية و ليست ليمفاويه.الارومات اللمفاويه في ALL تظهر وصمات للخلايا البائية أو التائية.

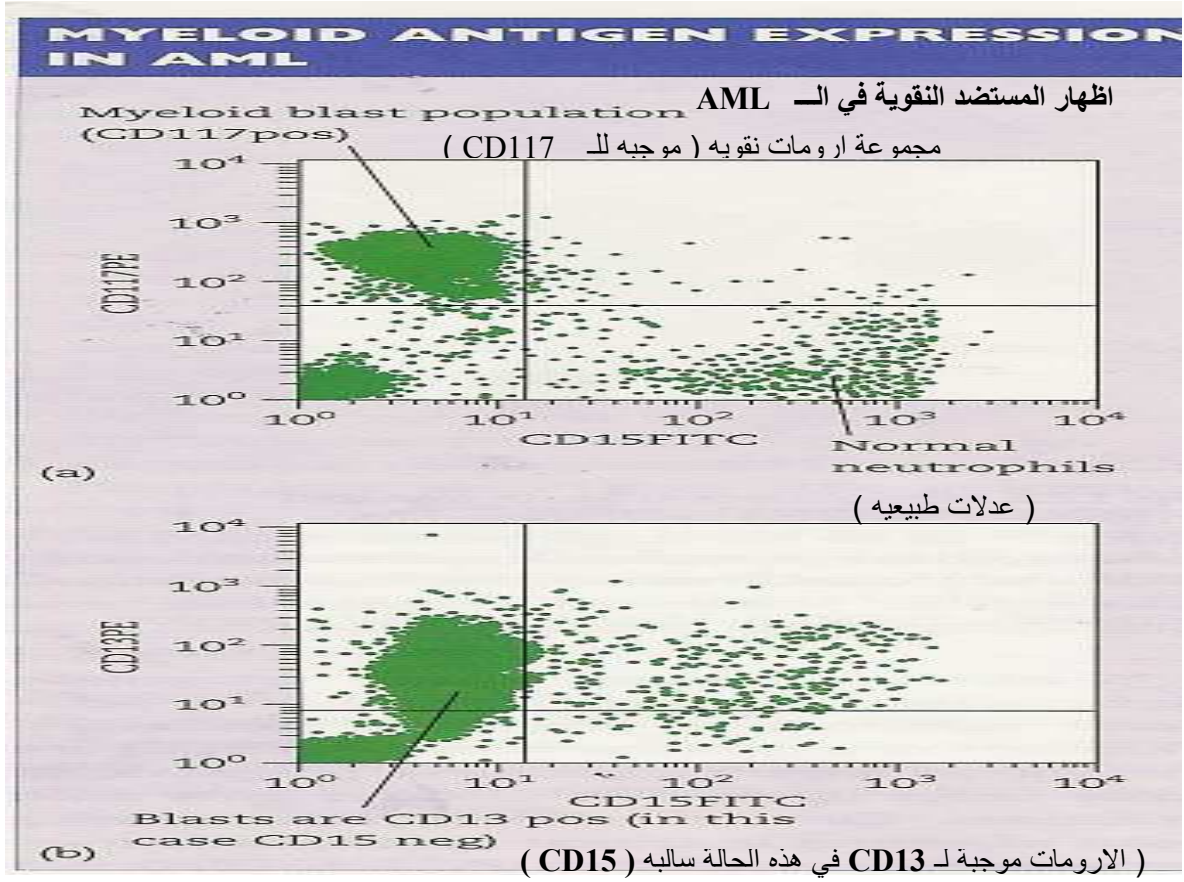


١٢,٢

١٢,١

شكل ١٢,١ : ابيضاض الدم النقوي الحاد. الارومات النقوية الثلاث كبيرة مقارنة بكريات الدم الحمراء المجاورة ويوجد فيها كروماتين نووي منقط بدقه . وتظهر نويات بارزه (صبغة MGG) .

شكل ١٢,٢ : الارومات النقويه لإبيضاض الدم النقوي الارومات الحاد مُظهره عدة عصيبات أور (صبغة MGG) ، وهي مندمجات هيوليه إبرية أو عصوية الشكل أليفه للملازورد والتي توجد بشكل حصري في بعض الأرومات النقويه في عدد صغير من مرضى الإبيضاض النقوي الأرومات الحاد أو إبيضاض الدم النقوي المزمن في مرحلة التحول الأرومية .



شكل ١٢,٣ : فحص قياس التدفق الخلوي موضعياً إظهار مستضدات نقوية في حالة إبيضاض حاد نقوي الأرومات . الأرومات موجبة لـ CD 117،CD 13

ابيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد ذو الاضطرابات الوراثية المتكررة

يحدث عدد من الاضطرابات الوراثية الخلوية المميزة في الـ AML . وأهمية هذه الاضطرابات المسببه للمرض واضحه ولكن من المؤكد حالياً أنه توجد اضطرابات محددة تكون لها دلالات مهمة لتكهن سير المرض جدول (١٢,٢) .

بالإضافة لهذه الاضطرابات الخلويه الوراثيه "الكلاسيكيه" فإن الأبحاث تظهر طفرات وراثية ذات اهمية في تكهن سير المرض. ويعتقد ان الطفرات في مستقبل السيټوكينات (FLT-3) تعطي دلالة لتكهن سئ لسير المرض. وفي بعض الدراسات فان ٣٠٪ من الحالات تحمل هذه الطفرات. وتكشف البحوث الحالية عن طفرات في عوامل نسخ حرجة لتصنيع خلايا الدم (GATA-1, C/EBP α , pu.1, AML-1). ويبقى مدى شيوع هذه الطفرات محلاً للجدل.

AML المرتبط بالعلاج عرف كمضاعفه متأخرة للعلاج الكيميائي . عند هؤلاء المرضى يوجد اضطراب متكرر للصبغيه ٥/او٧ (-5/del(5q)) أو (7/de(7q)).

المرضى الذين استخدموا مثبطات التوبوأيسوميريز ١ (etoposide) (Topoisomeras 1) ترتفع عندهم نسبة حدوث الازفاء المتوازن للصبغيات والتي تشمل (11q23) (21q22). تكهن سير المرض في ال(AML) المرتبط بالعلاج سئ جدا.

إبيضاض السلائف النقوية (Acute promyelocytic leukaemia (M3))

هذا النوع يستحق أن يذكر بشكل خاص ليس فقط لان له مظاهر سريرية خاصة ولكن للمعلومات الجزيئية لهذا المرض. يصاحب ابيضاض السلائف النقوية (Acute promyelocytic leukaemia (APML) متلازمة نزيفية مهددة للحياة كنزيف داخل الدماغ وداخل القناة الهضمية. الخلايا الخبيثة عبارة عن سلائف نقوية تحوي عدد كبير من الحبيبات وعدد كبير من عصيات أور. وقد يظهر المرض كنزف شديد ولكن الميل للنزيف يزداد بعد العلاج السام للخلايا. الأدوية السامة للخلايا تسبب تكسر كبير في الخلايا مع اطلاق الحبيبات الحاوية لمنشطات جهاز انحلال الفايبرين. وهذا النزيف الشديد الناتج يمكن التحكم فيه بواسطة الترانس ريتينويك اسيد (Transretenoic acid (ATRA)). الإستجابة لهذا العقار المسبب للتمايز بمعية العلاج الكيميائي جعل (APML) النوع الأكثر قابليه للشفاء من بين أنواع ال AML. إن فكرة إستخدام عقاقير تؤدي إلى تمايز الخلايا الإبيضاضية وتحولها الى خلايا أكثر نضوجا ليس جديدا ولكن التحقق من أن ATRA يستطيع كعقار وحيد أن يؤدي ببعض المرضى المصابين بهذا النوع العدوانى وأحيانا القاتل إلى مرحلة التهذئة كان اكتشافا مثيرا. معظم المرضى الذين يعالجون بـ ATRA فقط ينتكسون ولكن إضافة العلاج الكيميائي قلل نسبة الوفيات بهذا المرض.

الأساس الجزيئي ل APML وإستجابة هذا المرض لـ ATRA مشوق بشكل كبير . يتميز المرض بوجود ازفة بين الصبغيتين ١٥ و١٧. نقطة الانكسار على الصبغية ١٧ تقع وسط جين مستقبل حمض الريتينويك (Retinoic acid receptor (RAR α)). أما نقطة الانكسار على الصبغية ١٥ فتقع داخل جين يعرف ب (PML) (عامل نووي منظم) . وكنتيجه لهذا الازفاء ينتسخ بروتين دمج يسمى (RAR α /PML) في ابيضاض السلائف النقوية. اما الكيفية التي يستطيع بها إنتاج النسخة الجديدة ليؤدي إلى ابيضاض فغير معروفة.

علاج ال AML

يمكن تقسيم علاج ال AML إلى ٤ مكونات: العناية المساعدة، العلاج الكيميائي المركز، الأدوية التي تؤدي للتمايز وزراعة نقي العظم.

جدول ١٢, ٢: التغيرات الخلوية الوراثية المرتبطة بتكهن سير جيد للمرض في ابيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد

التغيرات الخلوية الوراثية لتكهن سير جيد للمرض في الـ (AML)

ازفاء(8:12)t يوجد في النوع المحبب من الـ AML ويكون في الخلايا الارومية حبيبات واضحة وغالبا ما توجد عصيات اور.

ازفاء(15:17)t يحدد ابيضاض السلانف النقوية وتحتوي هذه السلانف النقوية على حبيبات كثيرة مع وجود عصيات اور. وهذا النوع يصاحبه اعتلال شديد في التخثر.

انقلاب(16) يحدث في الابيضاض الوحيددي النقوي ذو الزيادة في الخلايا اليوزينية في نقي العظم

العلاج الكيميائي المركز

استخدام عقار الانثراسايكلين(Anthracyclin) مع السيتوسين ارابينوسيد(Cytosine arabinoside) يؤدي الى الهدأة في حوالي ٨٠٪ من المرضى صغار السن. بعد اعطاء العلاج الكيميائي تختفي الخلايا الارومية من الدم مع إشتداد النقص في خلايا الدم مما يؤدي الى نقص شديد في العدلات والصفائح الدموية. أما نسبة الهدأة في المرضى الكبار في السن فتكون أقل وعموما فان تكهن سير المرض سيئ. المرضى الأكبر من ٧٠ سنة نادرا ما يعيشون أكثر من عام واحد بسبب مقاومة المرض أو بسبب مضاعفات العلاج.

العناية المساعدة

بعد العلاج الكيميائي يوجد هناك فترة حتميه من نقص العدلات يصاحبها تشقق في الاسطح المخاطية . وعادة ما يشتكي المرضى من إتهاب الحلق وصعوبة البلع وقد يصابون بالم في البطن بسبب إتهاب الأمعاء. وهذه الفترة هي التي يكون فيها المريض عرضة للإنتان الدموي (انتان بسبب نقص العدلات). وتتسأ العدوى من

الاسطح المخاطية المتضررة للامعاء وخاصة الامعاء الغليظة والتي تسمح بمرور البكتيريا السلبية لصبغة جرام (gram) الى مجرى الدم . وجود الحرارة او أي مظاهر اخرى للعدوى يجب أن تعالج بسرعة بإعطاء المريض المضادات الحيوية عن طريق الوريد والتي تستهدف البكتيريا السالبة لصبغة جرام. قوة العلاج الكيميائي التي تستخدم لعلاج الـ AML قد تؤدي الى فترات من نقص العدلات تستمر لـ ٣- ٤ أسابيع. هذه الفترات من نقص العدلات يصاحبها التهابات فطرية وبالذات أنواع الفطر الرشاش (Aspergillus) والمبيضة (Candida). ويساعد العلاج الوقائي المضاد للفطريات في تقليل العدوى بفطر المبيضة. نقل الصفائح الدموية و كريات الدم الحمراء ضروري حتى تتم استعادة تصنيع خلايا الدم الطبيعي. الجرعات الإضافية من العلاج الكيميائي تقلل عدد الخلايا الأرومية بشكل أكبر وبذلك تستطيع ان تؤدي لتهديئة المرض في عدد مهم من الحالات.

زراعة نقي العظم (انظر فصل ١٣)

في المرضى الذين لديهم مظاهر تدل على مرض ذو خطورة عالية أو الذين انتكسوا فان زراعة نقي العظم ((Bone marrow transplantation (BMT) قد تكون شافية. تعتمد زراعة نقي العظم الخيفية على علاج استئصال نقي العظم (أي العلاج بالادوية فقط او بتوليفة من الادوية والعلاج بالأشعة) والهدف منها هو إزالة نقي العظم لدى المريض وتقليل عدد الخلايا الارومية الخبيثة بشكل كبير. تثبيط المناعة لدى المريض يسمح لنقي العظم من متبرع متطابق في الـ HLA بالتطعيم في الجسم خلال 2-3 أسابيع. وعندها يقوم النقي المتبرع به بتحريض "تأثير التطعيم ضد إبيضاض الدم" وهو تأثير مناعي يستأصل المرض المستعصي للعلاج الكيميائي.

متلازمات خلل التنسج النخاعي

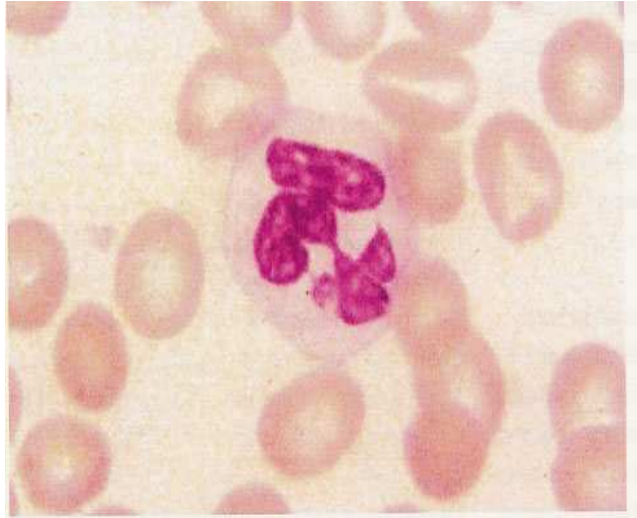
متلازمات خلل التنسج النخاعي (Myelodysplastic syndromes) هي إعتلالات خطيرة شائعة نسبيا حيث يتجمع في نقي العظم نسل من الخلايا المصنعة للدم الغير طبيعیه (مصابة بخلل التنسج). وهذه الخلايا مميزة مورفولوجيا وغير قادره على النضوج بصورة طبيعیه. وهذا السدد في النضوج يسوء مع الوقت ويؤدي لتجمع الخلايا الارومية وفي نهاية الامر يؤدي لفشل نقي العظم بسبب التحول الى إبيضاض الدم الحاد او بسبب فشل الخلايا الجذعية. عدد الخلايا الارومية في نقي العظم هو العامل الوحيد الأكثر أهمية في تحديد تكهن سير المرض حيث أن زيادة الخلايا الأرومية تعني تكهن سيئ لسير المرض. وهذا المرض أكثر شيوعا عند المسنين ونادر الحدوث قبل سن الخمسين. ويتجلى الـ MDS غالباً بأعراض فقر الدم ولكن يمكن حدوث العدوى، التكدم و النزيف. وقد صنف الـ MDS إلى : فقر الدم الحرون ، فقر الدم الحرون مع وجود الأرومات الحديدية الحلقية ، فقر

الدم الحرون مع وجود زيادة في الخلايا الأرومية وإبيضاض الدم الوحيدي النقوي المزمن.

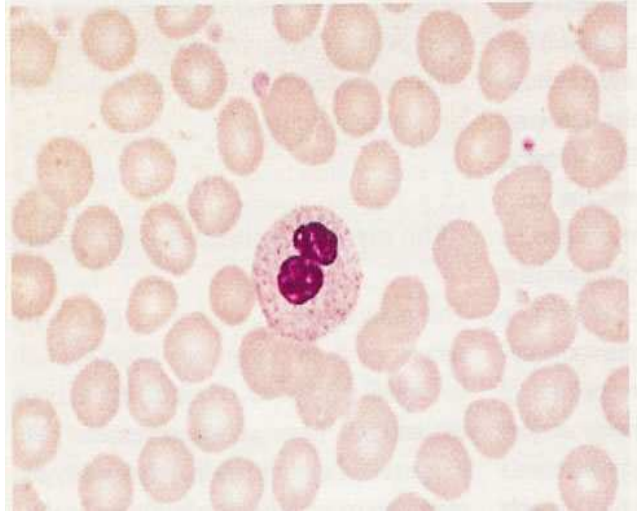
المظاهر المخبرية

غالبا ما يوجد نقص في إثنين على الأقل من الكريات مثل فقر الدم وقلة الكريات البيض أو فقر الدم ونقص الصفيحات الدموية. ويكون فقر الدم غالبا من النوع كبير الكريات (ليس بسبب نقص فيتامين ب₁₂ أو الفولات). والعدلات يكون فيها-خلل تنسج- فتبدو غريبة الشكل، وكثيرا ما تكون ناقصة الحبيبات مع نضوج غير طبيعي في النواة شاملة النوى المميزة المزدوجة الفص والشبيهة بنظارة العين (شكل ٤, ١٢). ويمكن مشاهدة الخلايا الأرومية في الدم وزيادة عدد الخلايا الوحيدة في الدم ($10 \times 10^9/l$) في بعض الحالات يشير الى وجود ابيضاض الدم الوحيدي النقوي المزمن.

وتختلف خلوية نقي العظم ولكن يوجد دائما نضوج غير طبيعي يمكن ملاحظة بسهولة بالمجهر ويختلف عدد الخلايا الأرومية من أقل من ٥٪ في فقر الدم الحرون ((Refractory Anaemia (RA)) الى أكثر من ٥٪ في فقر الدم الحرون مع زيادة الخلايا الأرومية ((Refractory anaemia with excess blasts (RAEB)) وزيادة الخلايا الأرومية أكثر من ٢٠٪ يحدد المرض كإبيضاض الدم الحاد. وجود حبيبات الحديد في الميتوكوندريا (mitochondria) للخلايا السابقة للكريات الحمر (الكريات الحمر ذات النوى) مكونة حلقة من الحبيبات الموجبة لصبغة الحديد حول النواة يحدد الحالة المعروفة بفقر الدم الحديدي الأرومات الأولي المكتسب أو فقر الدم الحرون مع زيادة عدد الأرومات الحديدية الحلقية (Refractory anaemia with ring sideroblasts (RARS)). التغيرات الوراثية الخلوية تحدث في حوالي ٥٠٪ من الحالات.



أ



ب

شكل ٤, ١٢ : أ . خلية عدلة قليلة الحبيبات من مريض بمتلازمة خلل التنسج النقوي
ب . خلية عدلة من مريض مختلف الزيغوت بخلل بلجر هيويت (Pelger-Huet) .
النواة ثنائية الفص (شكل النظارة) و ذات كروماتين مكثس بشكل كبير . في
مختلفي الزيغوت لهذه الحالة الغير مصاحبة بأعراض ، ٥٠ - 70 ٪ من العدلات
تظهر هذه التغيرات . مظاهر خلل مشابهة قد توجد في العدلات كحالة مكتسبة في
متلازمة خلل التنسج النقوي

العلاج

يكون العلاج عادة علاج مساعد فقط حيث أن هذا المرض يستجيب بشكل ضعيف للعلاج الكيميائي. عدد كبير من المرضى يعتمدون على نقل الدم. في المرضى الأصغر سنا قد يكون العلاج الكيميائي وزراعة نقي العظم هو العلاج الأمثل.

الإعتلالات التكاثرية النقوية (Myeloproliferative disorders)

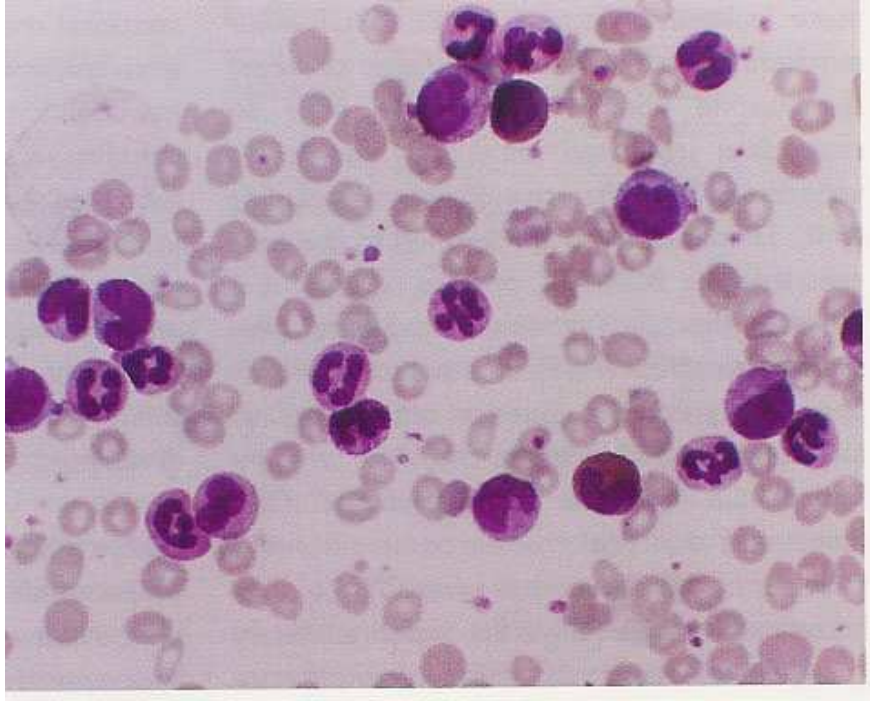
الاعتلالات التكاثرية النقوية هي مجموعة من الأمراض التي يوجد فيها زيادة للنشاط التكاثري مع نضج طبيعي تقريبا بخلاف متلازمات خلل التنسج النخاعي والإضطرابات الوظيفية لخلايا الدم عادة ما تكون بسيطه ولكن يوجد زيادة في عدد العدلات او الكريات الحمر او الصفيحات الدموية .
الإعتلالات التكاثرية النقوية هي ابيضاض الدم النقوي ، المزمن، كثرة الحمر الحقيقية ، التليف النقوي ، و كثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب.

إبيضاض الدم النقوي المزمن (Chronic Myeloid Leukaemia)

إبيضاض الدم النقوي المزمن (Chronic Myeloid Leukaemia)
مرض نادر في الاطفال ويزداد معدل الاصابه مع تقدم العمر. أكثر الأعراض شيوعا هي: التعب، فقدان الوزن، التعرق و فقدان الشهية. وأكثر علامات المرض شيوعا هي الشحوب، وتضخم الطحال الذي قد يكون جسيما. وأحيانا يتجلى ال CML بأعراض زيادة اللزوجة بسبب العدد المرتفع جدا لكريات الدم البيضاء. القساح، طنين الاذنين، و الذهول هي من الاعراض الأكثر شيوعا لزيادة اللزوجة.

المظاهر المخبرية

التغيرات في الدم مميزة. وجميع المرضى تقريبا مصابين بفقر الدم مع إرتفاع في عدد كريات الدم البيض (عادة بين ٥٠-٤٠٠ × ١٠⁹/ل) بشكل كبير نتيجة زيادة عدد العدلات (شكل ١٢,٥). و يكون عدد الصفيحات الدموية غالبا غير طبيعي. كما يمكن مشاهدة الخلايا النقوية، الخلايا الخليفة النقوية والخلايا القعدة في الدم المحيطي. كما توجد الخلايا الأرومية بنسبة صغيرة (>٥٪). ويكون نقي العظم مفرط الخلوية مع زيادة كبيرة في إنتاج كريات الدم البيض.



شكل ١٢,٥ : فلم من مريض مصاب بإبيضاض دم نقوي مزمن يظهر زيادة في عدد كريات الدم البيض وخاصة العدلات؛ الخلايا الشريطية؛ والخلايا خلية النخوة . لاحظ وجود بعض الخلايا النخوية والخلايا القعدة .

المسار الإكلينيكي

يمضي المرض في مسار متوقع في الطور الأول (الطور المزمن) يمكن تحقيق مستويات طبيعية من كريات الدم بواسطة العلاج والمريض يكون عامة في وضع جيد. ويستمر هذا الطور عادة لمدة ٤-٦ سنوات. ولكن بشكل لا يمكن تقايدته يتحول المرض عبر طور معجل (حيث يصعب التحكم في عدد الكريات) الى إبيضاض دم حاد قاتل (النوبة الارومية). هذه الأطوار المتأخرة من المرض يصاحبها أعراض مثل نقص الوزن، تعرق وحمى .

صبغية فيلادلفيا (Philadelphia chromosome)

يصاحب الـ CML إزفاء صبغي واصم يتم فيه إزفاء متبادل بين الصبغية ٢٢ و الصبغية ٩. إعادة التنظيم يؤدي إلى تكوين جين جديد ينتسخ الى بروتين سرطاني له نشاط التايروسين كيناز (Tyrosine kinase) وهذا الجين هو (BCR-ABL) (شكل ١٢٠٦ أ). هذا البروتين يؤدي لزيادة دورة الخلية وفشل الإستماتة (الأبوتوسيس). الصبغية الإلتحامية (-22q) والمحتوية على مادة إضافية من الصبغية ٩) تعرف بصبغية فيلادلفيا. في العام ١٩٩٠ أظهرت طريقتان تجريبيتان

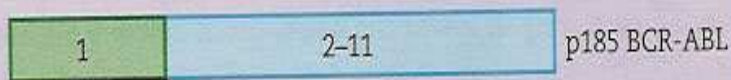
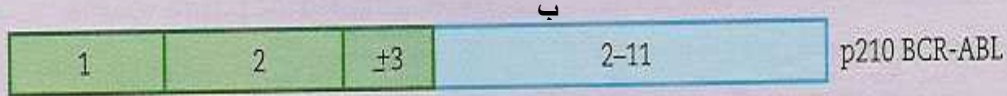
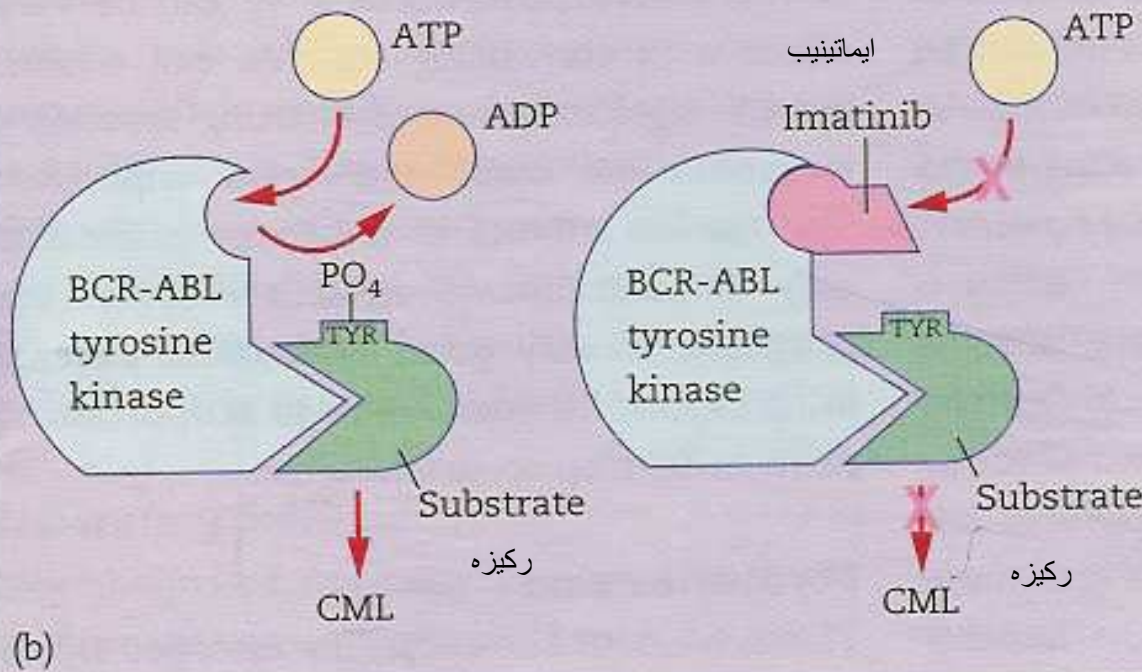
قدرة الجين الالتحامي BCR-ABL (كتشوة وحيد) على التسبب في حدوث ابيضاض الدم. فاولا وجد ان الفئران المتحولة الجينات والتي تظهر جين(-BCR ABL) يظهر لديها ابيضاض دم حاد سريع الفتك. ثانيا عندماوظف فيروس من نوع الفيروس القهقري والذي يظهر ال BCR-ABL ليسبب عدوى لخلايا نقي العظم عند الفئران والمستخدمه لزيادة عدد الفئران المشععة فإنها تصاب بإعتلالات تكاثرية نقوية ومن ضمنها ال CML. هذه المعلومات أدت الى مفهوم ان البروتين الناتج عن BCR-ABL هو هدف العلاج. انزيم التايروسين كينيز يستخدم فوسفات الادينوسين الثلاثي (ATP Adenosine triphosphate) كمصدر للفوسفات في متبقيات التيروسين على البروتينات الاخرى. وقد طورت مثبطات ال ATP والتي ترتبط بالتيروسين كينيز الجديد (BCR-ABL). المركب الذي ظهر اخيرا كمثبط نوعي لهذا البروتين السرطاني كان (ST1571) وهو المعروف الآن بالايماطينيب (Imatinib (Glivec (R) والذي تجرى عليه تجارب سريرية وقد أظهر أملا في كونة يستطيع التحكم في المرض (شكل ٦, ١٢ ب).

IMATINIB PREVENTS PHOSPHORYLATION

اليماتينيب يمنع الفسفرة

Inhibits the aberrant protein that drives proliferation

يمنع البروتين الظاهري الذي يدفع للإنقسام



مناطق انكسار CML
 Exons ↑ CML breakpoints
 Introns — ALL breakpoints
 مناطق انكسار ALL

شكل ١٢٠٦ أ: رسم يوضح الأزفة بين الصبغية ٢٢ و ١٩ المؤدية لتكوين الجين المسرطن BCR-ABL. لاحظ نوع من هذه الأزفة يحدث في بعض المرضى بـ ALL. الجين المسرطن الجديد يُنتج أنزيم التابروسين كانييز - المؤدي إلى تكاثر الخلية .

ب- رسم يوضح آلية عمل الإيماتينيب . هذا العقار يمنع فسفرة التايروسين في البروتين بـ BCR-ABL (الموضح باللون الأخضر) . وبذلك يتعارض مع تأثيره المولد لإبيضاض الدم .

العلاج

العلاج المخفض لعدد الكريات البيض الى المستوى الطبيعي هو الأساس في العلاج. وعندما يصبح عدد الكريات البيض تحت السيطرة يرتفع تركيز الهيموغلوبين وتحسن الأعراض. المرضى الذين يتجلون بعدد مرتفع من الكريات البيض يبدأون عادة بعلاج كيميائي عن طريق الفم غالبا الهيدروكسيوريا (Hydroxyurea). خلال المراحل المبكرة للعلاج من المتعارف عليه اعطاء الالوبيورينول (Allpurinol) يوميا لمنع فرط حمض اليوريك في الدم (كنتيجة لتكسر الخلايا السرطانية) والذي قد يؤدي للفشل الكلوي أو النقرس.

الألفا إنترفيرون فعال جدا في التحكم في عدد كريات الدم في الطور المزمن وقد يؤدي الى تهدة خلوية وراثية. زراعة نقي العظم الخيفية هي العلاج الشافي المعروف لهذا المرض ويمكن اتمامه بنجاح مبكر في الطور المزمن. هذه العملية غير متوفرة للمرضى فوق ٤٥- ٥٠ سنة وتعتمد على تحديد متبرع مطابق الانسجة ، اما شقيق او متبرع مطابق غير قريب. غالبية المرضى بال (CML) لا يوجد لديهم متبرع مطابق ملائم أو يكونون كباراً في السن لدرجة لا تسمح بزراعة نقي العظم الخيفي . ولذلك اقل من ٢٠ ٪ من المرضى يمكن شفاؤهم بالعلاج الاعتيادي . مثبط التايروسين كينيز الجديد ايماتينيب يستخدم حاليا في تجارب سريرية ووجد انه يعيد عدد كريات الدم الى المعدل الطبيعي في الطور المزمن عندما يفشل الانترفيرون. وبالإضافة فان اليماتينيب ينتج عنه تهدة كاملة في الوراثة الخلوية في عدد اكبر بكثير من العلاجات السابقة ويبقى السؤال هل هذه التهدة الجزيئية والوراثية الخلوية قابلة للاستمرار.

كثرة الحمر الحقيقية (polycythemia rubra vera)

هذا المرض النسيلى المزمن يتميز بتكاثر كبير في الخلايا الجذعية المصنعة لخلايا الدم المتعددة القدرات والتي ينتج عنها زيادة في عدد الكريات الحمر وغالبا ما يصاحبه زيادة في الكريات البيض والصفائح الدموية. الطبيعة النسيلية لمجموعة الخلايا الغير طبيعية وضحت من حقيقة أن النساء اللواتي لديهن مرض كثرة الحمر الحقيقية واللواتي يكنن متغيرات الزيجوت للموضع المرتبط بصبغيه X لإنزيم نازعة الهيدروجين للجلوكوز فوسفات (Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ، الكريات الحمر، الكريات البيض، والصفائح الدموية تحمل واحدا فقط من النظيرين الإنزيمين بينما الخلايا الغير متأثره بالمرض مثل الخلايا الليفية في الجلد تحتوي على الإثنين .

المظاهر السريرية

بدء كثرة الحمر الحقيقية يكون مخاتل ويتجلى عادة في سن متأخرة (نادرا قبل سن ال ٤٠). الأعراض الأساسية التي يتجلى بها ترتبط بالارتفاع المعتبر في عدد الكريات الحمر والذي يؤدي لارتفاع في لزوجة الدم وتتضمن الصداع، الدوخة، واحيانا السكته، والحكة خاصة بعد الاستحمام بماء حار وهي عرض مميز. وتوجد نزعة كبيرة لدى المرضى لحدوث زيادة في التخثر على الرغم من أن هناك أيضا زيادة في احتمالية النزيف. الجلطات في الوريد المساريقي، البابي، او الطحالي يجب أن تنبه الطبيب الى إمكانية كثرة الحمر الحقيقية. العلامات الأساسية هي التفشغ (سحنة الوجه الحمراء الوردية)، تضخم الطحال والكبد. وقد يحدث احمرار مؤلم في الاطراف.

المظاهر المخبرية

يزداد عدد الكريات الحمر وتركيز الهيموغلوبين وقيم الهيموغلوبين من ١٨-٢٤ جم/دسل شائعة وحجم الخلايا المكذسة عادة فوق ٠,٤٨ عند الإناث و ٠,٥١ عند الذكور. كتلة الكريات الحمر المقاسة باستخدام كريات حمر موسومة بكروم ٥١ (^{51}Cr) يكون مرتفعا ويوجد زيادة في عدد الكريات البيض في الغالبية من المرضى وتقريبا ٥٪ من المرضى لديهم عدد صفيحات دموية مرتفع. معظم المرضى المصابين بكثرة حمر حقيقية يبقون بصحة جيدة في الطور المسمى التفشغي- إحمرار السحنة- طالما أن هناك تحكم في حجم الكريات المكذسة بواسطة الفصد كما أن عدد كبير من المرضى من الممكن أن يتوقعوا مأمول طبيعي للحياة. وبعد ذلك قد يصبح نقي العظم ليفي (التليف النقوى) الذي يؤدي إلى هبوط في حجم الكريات المكذسة وزيادة تضخم الطحال وأحيانا قد يحتاجون لنقل الدم في المراحل المتأخرة. توجد العديد من التغيرات الخلوية الوراثية في خلايا نقي العظم في بعض الحالات ولكن لم يُكتشف تغير ثابت.

التشخيص التفريقي

كثرة الحمر الثانوية هي التشخيص التفريقي الأساسي لكثرة الحمر الحقيقية. نقص الاكسجين المزمن والذي تسببه الأمراض القلبية الرئوية او العيش في أماكن مرتفعة يؤدي الى زيادة في كتلة الكريات الحمر ونتيجة لذلك إرتفاع في الهيموغلوبين والهيماتوكريت (الفصل الثاني). ويمكن تشخيص كثرة الحمر الحقيقية بكل ثقة عندما يوجد إثنان مما يلي: زيادة الكريات الحمر، زيادة الكريات البيض، زيادة الصفيحات الدموية وتضخم الطحال. بعض المرضى قد يكون لديهم هيماتوكريت مرتفع نتيجة نقص حجم البلازما بسبب مدرات البول مثلا والمسمى كثرة الحمر

الظاهري ويمكن تفريقه من كثرة الحمر الحقيقية وكثرة الحمر الثانوية الحقيقية بقياس كتلة الكريات الحمر وحجم البلازما.

العلاج

أساس العلاج هو فصد الدم مستهدفاً نقص الهيماتوكريت دون ٥٠٪. ويفضل إلى ما دون ٤٥٪. وبهذا يمنع نوبات التجلط في المراحل الأولى قد يلزم إجراء الفصد على الأقل مرتين أسبوعياً. المرضى الذين لديهم زيادة معتبرة في عدد الكريات البيض أو الصفائح الدموية يمكن علاجهم بواسطة العلاج المخفض لعدد الخلايا باستخدام أدوية العلاج الكيميائي بواسطة الفم مثل الهيدروكسيوريا أو البيوسلفان. كما أن حقنة واحدة من الفسفور المشع (P ٣١) يمكن أن تكون مؤثرة في التحكم في عدد الكريات الحمر ولكن الإحتمالية الهامة للإصابة بابيضاض الدم الحاد جعل استخدام هذا العقار غير مستحب. وسيط البقاء للمرضى الذين لم يعالجوا ١٨ شهراً فقط ولكن مع العلاج فإن تكهن سير المرض جيد جداً بحيث أن أغلب المرضى يبقون على قيد الحياة أكثر من ١٠ سنوات. وجزء صغير من المرضى يصابون بابيضاض الدم الحاد.

التليف النقوي (Myelofibrosis)

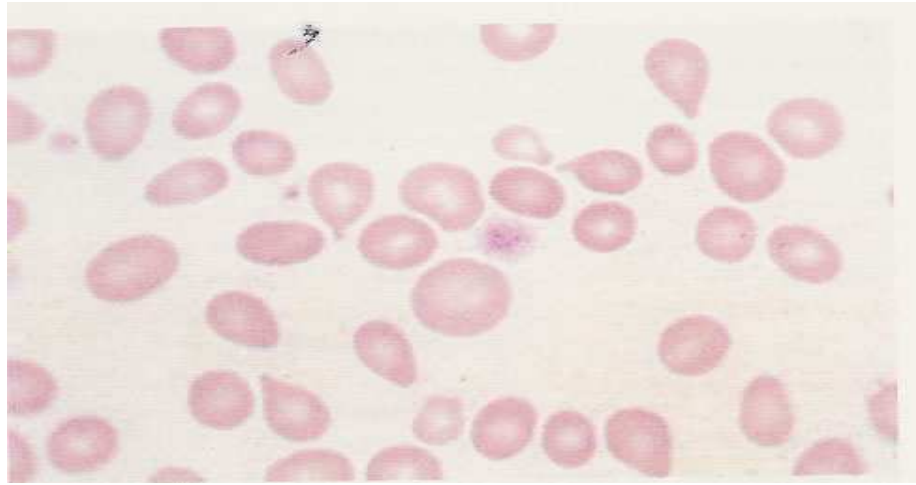
هذا المرض هو مرض نسيلي يصيب نقي العظم ويشاهد بشكل نموذجي بعد سن الخمسين ويتميز بتضخم الطحال (الذي قد يكون جسيماً)، وجود خلايا غير ناضجة في الدم (كريات حمراء ذات نواة وخلايا نقوية)، خلايا حمر متغيرة الشكل (المسماة الخلايا الدمعية) وتليف نقي العظم. تليف نقي العظم تفاعلي وليس نسيلي ويعتقد أنه ثانوي لعملية تصنيع خلايا الدم الغير طبيعية. وقد يتحول هذا المرض إلى إبيضاض الدم الحاد وعلى الرغم من أن الموضع الأساسي لتصنيع خلايا الدم خارج نقي العظم هو الطحال أو الكبد إلا أن أماكن أخرى مثل العقد اللمفية والغدد الكظرية والجافية يمكن أن يشملها تصنيع الخلايا.

المظاهر السريرية

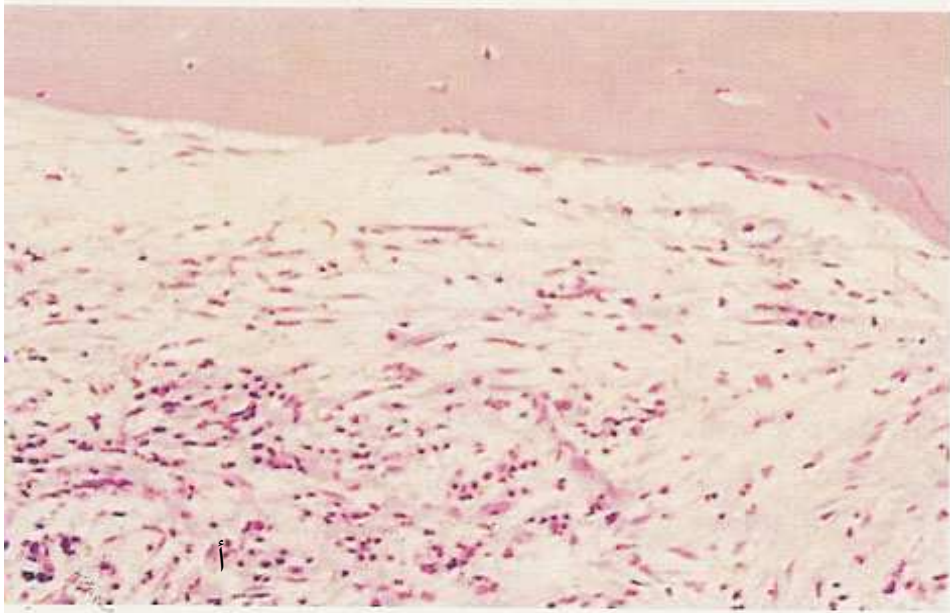
يتجلى هذا المرض عادة فوق سن ال ٥٠ ولكن يمكن حدوثه عند الأطفال يمكن أن يتجلى المرض بأعراض بنوية مثل فقدان الوزن، التعرق والحمى. الأعراض الأخرى التي قد تظهر هي آلام "طحالية" أو أعراض بسبب فقر الدم مثل التعب، وضيق التنفس والخفقان. أحياناً قد يتجلى المرض كداء النقرس نتيجة لفرط اليوريا في الدم الناتج من زيادة تكسر الخلايا. أما علامات التجلي تتضمن تضخم الكبد، تضخم الطحال و تقريباً الشحوب في كل الحالات.

المظاهر المخبرية

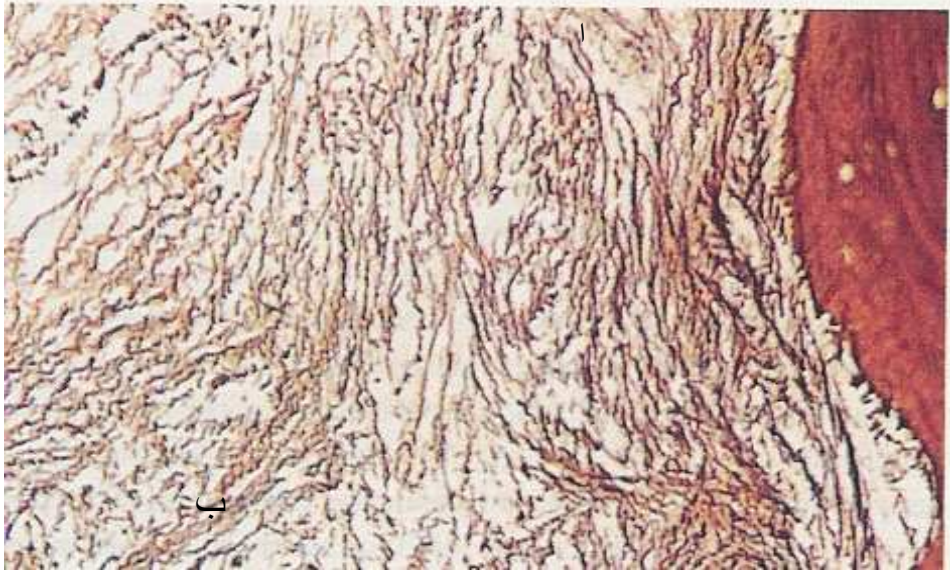
يوجد فقر دم سوي الكريات سوي الصبغية في معظم المرضى المصابين بتليف نقي العظم. كثرة الكريات البيض والصفائح الدموية مظاهر شائعة على الرغم من أن عدد الكريات البيض عادة لا يكون مرتفعا بالقدر الموجود في الـ CML ونادرا ما يتجاوز $40 \times 10^9/l$. فحص فلم الدم أحيانا يكون تشخيصيا ويظهر بشكل نموذجي وجود الأرومات الحمر السوية والنقويات أي صورة بيضاء ارومية حمراء مع وجود الكريات الدمعية (شكل ١٢,٧). تكون رشفة نقي العظم أحيانا غير ناجحة بسبب التليف وينتج عنها بزل جاف. خزعة نقي العظم تُظهر تكاثر نقوي مع وجود فرط التنسج للخلايا المحببة والنواء مع التليف الذي قد يكون كثيفا.



شكل ١٢,٧ : فلم دم من مريض بالتليف النقوي المجهول السبب يوضح عدة خلايا دمعية الشكل وصبغية كبيرة بشكل غير طبيعي (صبغة MGG).



أ



ب

شكل ٨، ١٢ : أ . خزعة منقبة نقي العظم لمريض بالتليف النقوي المجهول السبب
توضح خلايا لمفاوية وألياف كولاجين (صبغة الهيماتوكسيلين والأيوسين) .
ب . مقطع من نفس خزعة المنقبة يوضح زيادة ألياف الريتيكولين (Reticulin)
صبغة الفضة للريتيكولين) .

العلاج

الكثير من المرضى لا يحتاجون لعلاج محدد ولكن إذا كان النقي كثير التكاثر فقد
يحتاج المريض لعلاج مخفض للخلايا مع علاج كيميائي خفيف مثل الهيدروكسيوريا

يوميًا عن طريق الفم. مراقبة تعداد الدم ضروري في كل الحالات ومعظم المرضى سيتمادون على نقل الدم وكأي مريض ينقل له الدم بشكل منتظم تُحمل الأنسجة بالحديد. الطحال المتضخم قد يؤدي للألم وقد يحتاج المريض لاستئصال الطحال. استئصال الطحال قد يقلل الحاجة لنقل الدم. وسيط البقاء على قيد الحياة للمرضى المصابين بتليف نقي العظم هو حوالي ٥ سنوات من وقت التشخيص ولكن بعض المرضى قد يبقون على قيد الحياة لسنوات كثيرة. أسباب الوفاة تشمل العدوى، النزف، أو التحول لإبيضاض الدم الحاد.

كثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب (Essential thrombocythemia)

هذا المرض مرض نسيلى تكاثري نقوي يؤثر بشكل رئيسي على الخلايا النوائية. ويصاحب المرض بشكل كلاسيكي ارتفاع شديد في عدد الصفيحات الدموية أما تركيز الهيموغلوبين وعدد الكريات البيض فعادة ما يكونان طبيعيان. عدد كبير من المرضى يشخصون بوجود عارض لكثرة الصفيحات الدموية خلال فحص روتيني لتعداد الدم. وتكون الصعوبة في تفرقة هذا المرض من الأسباب التفاعلية لكثرة الصفيحات الدموية (جدول ٣، ١٢) لأنه لا يوجد فحص تشخيصي محدد لكثرة الصفيحات المجهول السبب جدول ٤، ١٢.

جدول ٣، ١٢

أسباب كثرة الصفيحات الدموية

تفاعلي:
النزيف، انحلال الدم، الإصابات، العمليات الجراحية، بعد الولادة، الشفاء من نقص الصفيحات الدموية
العدوى الحادة والمزمنة
الأمراض الإلتهابية المزمنة (مثل إتهاب القولون التقرحي وإتهاب المفاصل الروماتويدي)
الأمراض الخبيثة (مثل الأورام السرطانية، مرض هودجكين).
استئصال الطحال وضمور الطحال،
فقر دم عوز الحديد
أمراض التكاثر النقوي المزمن
كثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب، كثرة الحمر الحقيقيه، 0 إبيضاض الدم النقوي المزمن، تليف نقي العظم المجهول السبب.

جدول ١٢,٤ المعايير التشخيصية لكثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب .

المعايير التشخيصية لكثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب .

عدد صفيحات $< 600 \times 10^9 / L$.

هيموغلوبين غير مرتفع.

وجود الحديد في صبغة نقي العظم.*

عدم وجود صبغة فيلادلفيا وازفاء (BCR-ABL)

عدم وجود تليف نقوي ملحوظ.

عدم وجود سبب تفاعلي لزيادة الصفيحات الدموية .

* لاستبعاد كثرة الحمر الحقيقية التي يكون فيها نقص للحديد.

المظاهر السريرية

هذا المرض يصيب كبار السن و عادة ما يظهر بمضاعفات نزيفية او خثارية الكثير من المرضى لا توجد لديهم أعراض عند اكتشاف المرض .المرضى الأكبر سنا اكثر عرضة للاصابة بالخثار وخاصة الخثار الشرياني .والمضاعفات الخثارية الرئيسية هي:

- إحمرار الأطراف المؤلم ونقص التروية الأصبعي.يتميز احمرار الأطراف المؤلم بوجود حرقه شديدة و الم في الاطراف .يزيد الألم مع التمارين ،الدفء أو تدلي الاطراف . تكون الأطراف دافئة و ذات حماميات مبقعة.نقص التروية الاصبعية يصيب بشكل أساسي أصابع القدمين . وهذا النقص في التروية قد يؤدي احيانا للغرغرينا وفقدان وظيفة العضو .
-السكتة.

-الإجهاض المتكرر وتخلف نمو الجنين.

-الخثار الوريدي البابي والكبدى.الأمراض النقوية التكاثرية هي أكثر الاسباب شيوعا لخثار الوريد الكبدى (متلازمة بد كياري (Budd-chiari).

المظاهر المخبرية

زيادة عدد الصفيحات الدموية أحيانا إلى أعلى من $1000 \times 10^9 / L$ علامة مميزة لهذا المرض . وفحص نقي العظم يظهر زيادة في الخلية و زيادة في عدد النواء ولكن هذه التغيرات ليست خاصة بهذا المرض فقط ويمكن مشاهدتها في الحالات التفاعلية ويبقى التشخيص بواسطة استبعاد الاسباب الاخرى .ويجب وجود بعض المعايير قبل التشخيص(جدول١٢,٤).

العلاج

علاج كثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب غير محدد. قد يكون هناك حاجة لعلاج المرضى الأصغر سناً الذين لا يشكون من أي أعراض ومعظم الخبراء يقترحون نظام علاج يعتمد على مدى الخطورة. المرضى فوق ٦٠ سنة أو الذين يتجاوز لديهم عدد الصفيحات الدموية $1000 \times 10^9/l$ يجب إعطائهم علاج نشط. وقد تم استخدام العقاقير الآتية :

-علاج كيميائي بسيط عن طريق الفم بواسطة الهيدروكسيورويلا أو البيوسلفان للمرضى كبار السن.

-الألفا إنترفرون يقلل عدد الصفيحات الدموية والتعب والحمى ولكن قد يسبب أعراض جانبية غير مقبولة مثل التعب والحمى والإكتئاب.

-أنجريد (Angrelide). هذا العقار يمنع نضوج النواء و لا يؤثر على عدد الكريات البيض. وهو العلاج المفضل في بعض البلدان ولكن قد يسبب توسع الأوعية ،خلل النظم القلبي و احتباس السوائل.

الأدوية المضادة للصفيحات مثل الأسبرين (Aspirin) يمكن أن تكون مؤثرة بشكل كبير في المرضى الذين لديهم خطر الإصابة بالنوبات الخثارية. ولكن قد يصاحبها نزيف ويجب عدم استخدامها في المرضى الذين لديهم استعداد للنزيف.

بقاء المرضى المصابين بكثرة الصفيحات الدموية المجهول السبب مشابه لبقاء الأشخاص المطابقين في العمر من غير المصابين.

الفصل الثالث عشر

زراعة نقي العظم

Bone marrow transplantation

فكرة إنقاذ المرضى بتسريب نقي العظم لهم بعد جذ نقي العظم بواسطة العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي ليست فكرة جديدة. التجارب التي أجريت على الحيوانات والتي تم القيام بها في الخمسينيات أوضحت أن التسريب الوريدي لخلايا نقي العظم يمكن أن يحمي من الأشعة القاتلة. وبعدها ظهرت حالات لزراعة ناجحة في البشر. فهم جهاز ال HLA أظهر أن الأنسجة المتطابقة بين المتبرع والمريض أصبح ممكنا وبالتالي نجاح زراعة نقي العظم (Bone marrow transplants (BMTs) باستخدام متبرع متطابق (زراعات نقي العظم الخيفي) والذي تبع ذلك بعدد كبير (شكل 13.1). لكن الوفيات بوجه عام من هذه العملية ما زالت مرتفعة (30%) وهذه النسبة ترتفع مع تقدم السن. المرضى فوق سن ٤٥ سنة يعتبرون كبارا جدا لهذه العملية. المرضى الذين لديهم أمراض محددة قد يستفيدون من علاج كيميائي عالي الجرعة (جاذ لنقي العظم) ومن ثم انقاذهم بواسطة تسريب خلاياهم الجذعية النقية المخزنة (الـ BMT الذاتي المنشأ). دواعي الـ BMT تشمل الأمراض الجينية والغير جينية.



١٣,١: أ. الأعداد السنوية لزراعة الدم ونقي العظم عالمياً ١٩٧٠ - ٢٠٠٠. ب- دواعي زراعة الدم ونقي العظم في أمريكا الشمالية عام ٢٠٠٠. مع التقدير لسجلات زراعة نقي العظم الدولية .

international bone marrow transplantation registry (IBMT))

زراعة نقي العظم الخيفي (allogenic bone marrow transplantaion)

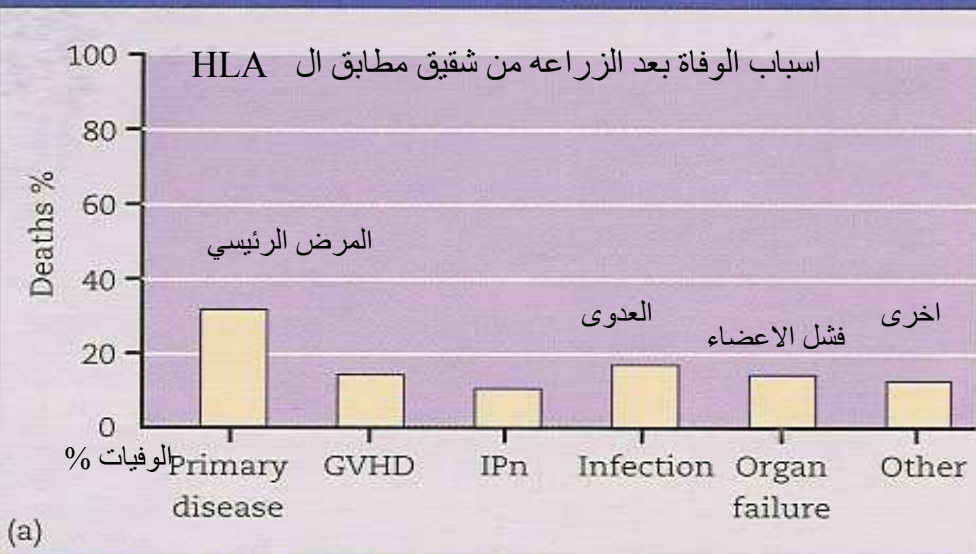
العناصر الضرورية لنجاح زراعة نقي العظم تشمل:

- ١-متبرع مطابق في ال HLA (شكل ٢, ١٣).
 - ٢-تثبيط المناعة (العلاج الكيميائي و الإشعاعي) قبل تسريب نقي العظم للسماح بالتصاق النقي .
 - ٣-إستمرار تثبيط المناعة حتى بعد التسريب لمنع نشوء مرض الرقعة ضد العائل (-Graft-versus-host disease-GVHD).
- يمكن أن يكون المتبرعين أشقاء مطابقين أو متبرعين آخرين. إحتمالية أن يكون الشقيق مطابقا هي ١ : ٤ بينما إحتمالية أن يكون المتبرع غير الشقيق مطابقا هي ١ : ١٠٠٠٠٠. وغالبية الدول المتقدمة لديها سجلات للمتبرعين يمكن مقارنة HLA المريض بها.

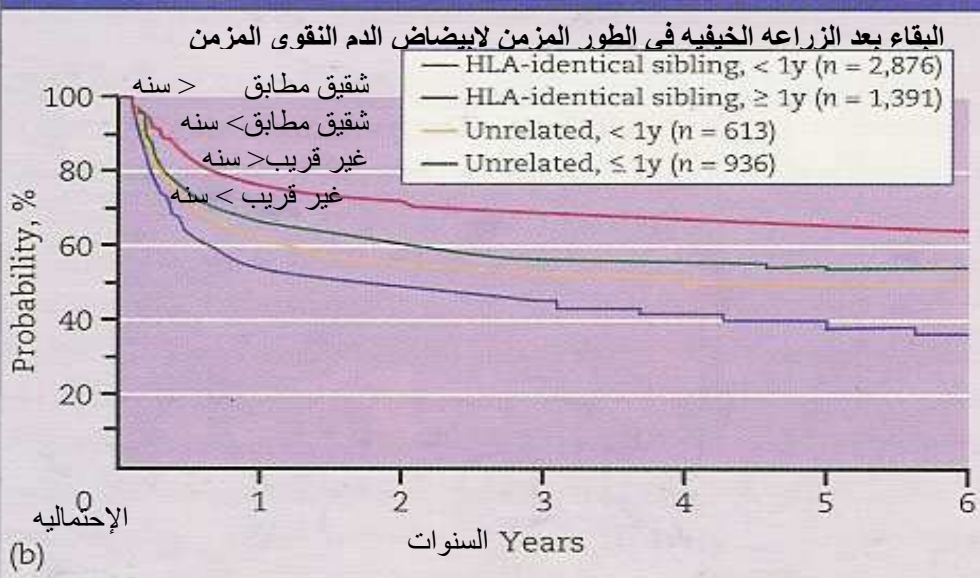
عملية زراعة نقي العظم الخيفية تتضمن:

- ١-جرعة عالية من العلاج الكيميائي إما مع أو بدون علاج إشعاعي لكامل الجسم. ويستخدم للقضاء على الخلايا السرطانية وللسمح لنقي عظم المتبرع بالتصاق.
- ٢- تسريب الخلايا الجذعية من نقي العظم او من الدم. وتجمع مباشرة من نقي عظم المتبرع او بواسطة فصادة الكريات البيض للمتبرع والذي تم تحضيره بواسطة عوامل النمو مثل العوامل المنشطة لمستعمرات الخلايا الحبيبية البلعمية (G-CSF, M-CSF).
- ٣-العناية المساعدة:بعد العلاج بجرعة عالية لا بد من وجود فترة من التثبيط الشديد لنقي العظم والتي تستمر عادة ٢ - ٣ اسابيع حتى يلتصق نقي العظم الجديد المسرب. الكريات الحمر، والصفائح الدموية والمضادات الحيوية هي الاساس للعناية المساعدة. كثيراً ما ينشأ التهاب شديد في الاغشية المخاطية وفي القناة المعوية المعوية وتبعاً لذلك فالكثير من المرضى يحتاجون للتغذية بواسطة الحقن خلال هذا الوقت.
- ٤-منع ال (GVHD). عدد من الادوية المثبطة للمناعة تستخدم للتحكم في الجزء المناعي لنقي العظم الملتصق والمشتق من المتبرع. عقار السايكلوسبورين هو الاساس في هذا العلاج ولكن ادوية اخرى مثل الميثوتريكسات والبريديسولون تستخدم احيانا.

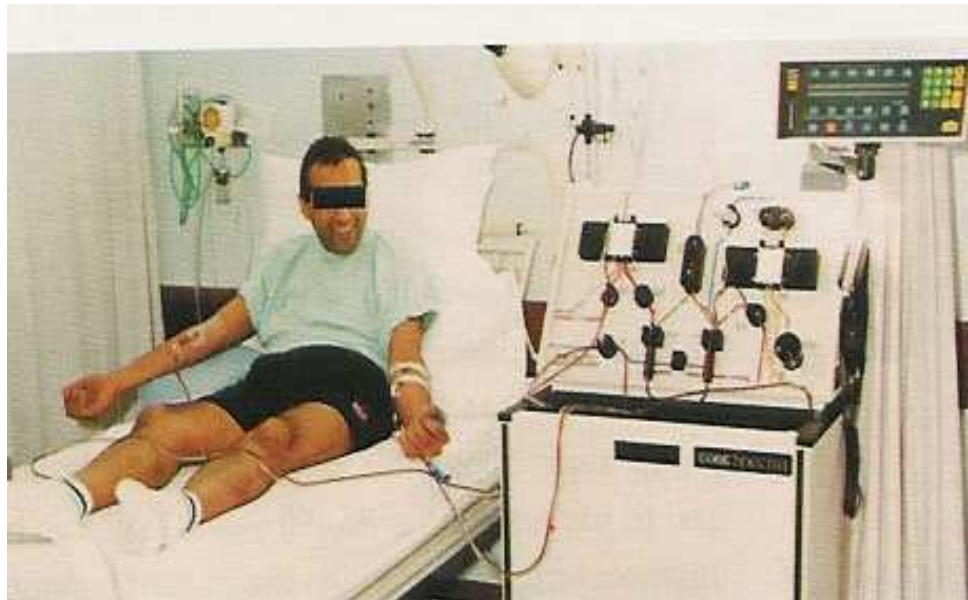
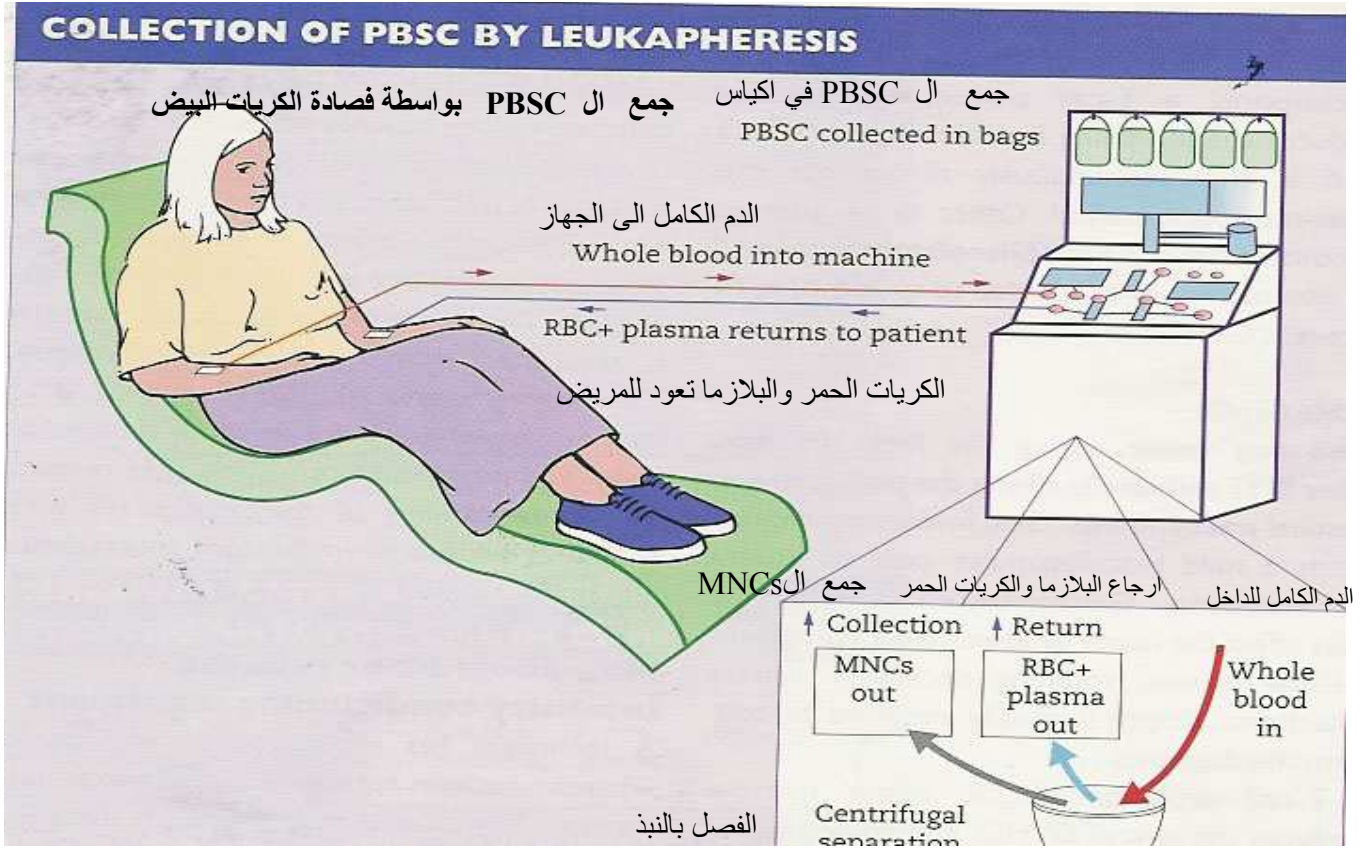
CAUSES OF DEATH AFTER HLA-IDENTICAL SIBLING TRANSPLANTS



SURVIVAL AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTS FOR CML IN CHRONIC PHASE

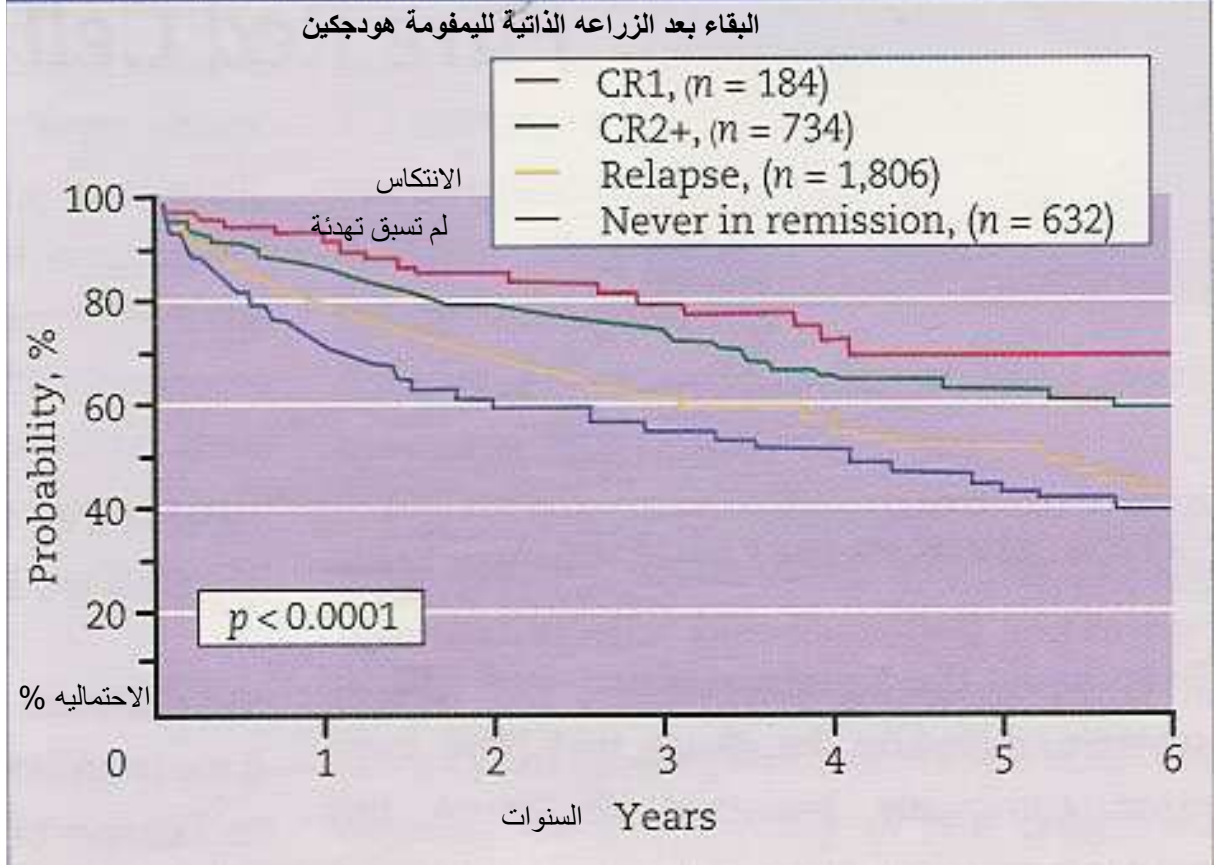


شكل ١٣,٢ : أ. أسباب الوفاة بعد الزراعة من شقيق مطابق الـ HLA (٩٤-١٩٩٩). ب- احتمالية البقاء بعد الزراعة الخفيفه للـ CML في الطور المزمن حسب نوع المتبرع ومدة المرض (٩٤-١٩٩٩)



شكل ١٣,٣ : رسم يوضح جمع خلايا الدم الجذعية الجانبية بإستخدام جهاز COB spectra apheresis

SURVIVAL AFTER AUTOTRANSPLANTS FOR HODGKIN'S LYMPHOMA



شكل ١٣,٤: احتمالية البقاء بعد الزراعة الذاتية لمرض هودجكين (١٩٩٩-٩٤).

مضاعفات الـ (BMT) الخيفي

المضاعفه الاساسية للـ BMT الخيفي هي النقص الشديد في العدلات والذي يتبع الجرعه العاليه للعلاج الكيميائي ويعقبه في احيان كثيره عدوى بالبكتيريا سلبية الجرام. عدوى الفطريات (الرشاش والمبيضة) والفيروسات (فيروسات الهيربس (Herpes)) تحدث بعد زراعة الـ BMT الخيفي. استخدام الستيرويدات للتحكم في الـ GVHD يزيد من احتمالية الإصابة بعدوى الفطريات.

جدول ١٣,١ الأمراض التي يمكن ان يجرى فيها (BMT) ذاتي او خيفي

ال (BMT) الخيفي او الذاتي فيها		ال (BMT) الخيفي	ال (BMT) الذاتي	الخبثية
+	+	+	+	إبيضاض الدم الحاد
(+)	+	+	+	إبيضاض الدم النقوي المزمن
+	(+)	(+)	(+)	الليمفومه (المنتكسة)
+	+	+	+	الاورام النقوية
				الغير خبيثة
-	+	+	+	فقر الدم اللاتنسجي
-	+	+	+	الثلاسيما
-	+	+	+	الانيميا المنجلية

الفيروس المضخم للخلايا

الفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus (CMV)) هو سبب للمرضة والوفيات في مرضى ال BMT . قد يصاب المريض ب ال (CMV) النشط بسبب استخدام نقي من مريض ايجابي المصل،منتجات دم ايجابية المصل أو إعادة تنشيط لعدوى CMV خامدة في المريض الإيجابي المصل. العدوى وضرر الاعضاء يرتبط بكمية الفيروسات المعدية والتي يمكن إكتشافها في الدم بواسطة التفاعل السلسلي لإنزيم البلمرة (Polymerase Chain Reaction (PCR)). الإلتهاب الرئوي الخلالي مضاعفة خطيرة لعدوى ال CMV ولكن هناك أعضاء أخرى يمكن إصابتها وبالذات القناة المعدية المعوية إستخدام منتجات الدم السالبة المصل لل CMV في المرضى الذين لم يصابوا بعد يساعد في تقليل فرص العدوى . إستخدام عقار أسيكلوفير (Aciclovir) كوقاية واستخدام عقار جانسيكلوفير (Janciclovir) للعلاج قلل من المرضة والوفيات في ال CMV .

مرض الرقعة ضد العائل GVHD (Graft –versus-host disease)

ال (GVHD) ينتج من رد فعل خلايا المُتبرِّع التائية ضد أنسجة المُتبرِّع له ويكون المرض إما حادا أو مزمنًا. السايكلوسبورين الوقائي، سم الخلايا التائية، يقلل بشكل ملحوظ معدل الاصابه وشدة ال GVHD ويعطى بشكل متواصل خلال فترة ما

بعد الزراعة . عقارات أخرى مثل الميثوتركسات والميكوفينوليت (Mycophenolate) يمكن إستخدامها كبديل أو بالإضافة للسايكلوسبورين لمنع حدوث ال GVHD .

ال GVHD الحاد

قد يحدث خلال الأيام المائة الأولى بعد ال BMT وبشكل رئيسي يؤثر في الجلد ، القناة المعوية المعدية والكبد. إكتناف الجلد يختلف من طفح جلدي بقعي خطاطي الى تقشير شديد في الجلد. إكتناف القناة المعدية المعوية قد يؤثر في القناة العليا او السفلى. تتضمن الأعراض الغثيان ، التقيء أو إسهال مائي شديد . والخزعة عادة ضرورية لتأكيد التشخيص.

نزع الخلايا التائية من نقي عظم المتبرع يقلل خطر الإصابة بالـ GVHD وبعض المراكز تقوم بشكل روتيني بهذا النزع من نقي المتبرع . ولكن نزع الخلايا التائية يصاحبه احتمالية أكبر للانتكاس بسبب نقص تأثير الرقعة ضد ابيضاض الدم (Graft-Versus-Leukaemia effect (GVL)) (أنظر لاحقاً) . وبعد أن يثبت حدوث المرض فان ال GVHD الحاد مرض خطير يصاحبه نسبة وفيات عالية ويكون العلاج بواسطة جرعة عالية من الستيرويدات ولكن الكثير من المرضى المصابين بالـ GVHD الشديد يتوفون بسبب العدوى.

ال GVHD المزمن

الـ GVHD المزمن هو مضاعفة خطيرة للـ BMT ويحدث بعد ١٠٠ يوم في قرابة ٣٠-٤٠ ٪ من المرضى . هذه المتلازمة شبيهة بمرض التصلب الجلدي وهو احد امراض المناعة الذاتية. والمظاهر الاساسية هي جفاف العين ،مرض الكبد المزمن،نقص الوزن وزيادة خطر العدوى. تكهن سير المرض سيء.

تأثير الرقعة ضد ابيضاض الدم /الليمفومه

(Graft –versus-leukemia/lymphoma effect (GVL))

فكرة أن الخلايا اللمفاويه من الرقعة يمكن أن تبدأ رد فعل مناعي ضد الخلايا الغير طبيعية للمستقبل أتت من ملاحظة أن المرضى الذين يستقبلون خلايا جذعية من نقي العظم من توأم مطابق (وبالتالي يستقبلون أنسجة مزروعة مطابقة تماما) تكون فرصة الإنتكاس لديهم اكبر من المرضى الذين يستقبلون نقي عظم من شقيق مطابق. المرضى الذين يزرع لهم نقي عظم لعلاج الـ CML أحيانا يوجد لديهم برهان جزيئي لابييضاض الدم المتبقي (وجود صبغية فيلادلفيا) في الفترة القريبة جدا من وقت زراعة نقي العظم ولكن تخفتي لاحقا. نزع الخلايا التائية من نقي عظم

المتبرع يصبحه فرصة أعلى للانتكاس وتسريب الخلايا اللمفية للمتبرع (Donor lymphocyte infusion (DLI) بعد الBMT اثبت ان له تأثير قوي مضاد للأورام ويمكن ان يؤدي للتهدئة بعد الانتكاسة فهم عملية الGVL يجب ان يكون أداة قوية لاستئصال الامراض الخبيثة.

الرقعة الخيفية الصغيرة او الزراعة مع التكييف منخفض الشدة

ادخلت حديثا تقنية يعطى فيها علاج كيميائي أقل . النظام المكيف صمم بحيث يكون مثبطا بشكل كاف للمناعه ليسمح بزراعة نقي العظم ولكن ليس بدرجة استئصال كل الخلايا السرطانية . إن الجرعة الأقل من العلاج الكيميائي والإشعاعي تقلل التسمم وبالتالي الوفاة من هذه العملية. الرقعة الخيفية أو الصغيرة أو الزراعة مع التكييف المنخفض الشدة ((Reduced-intensity conditioning (RIC) والتي يتحقق فيها حالة من التحمل بين نقي عظم المريض والمتبرع يمكن تطبيقها في المجموعة الأكبر سنا لأن الزراعة الخيفية محددة للمرضى تحت ٤٥-٥٠ سنة. يمكن تنشيط ال GVL بتسريب خلايا لمفاويه للمريض والتي تم تجميعها من المتبرع في فترة ما بعد الزراعة ((Donor lymphocytic Infusion (DLI) لتعرض على حدوث الGVHD وبالتالي GVL. الوفيات من هذه العملية ما زالت بين ١٠- ٢٠ ٪ في معظم مجموعات الحالات المذكوره في الأبحاث.

زراعة نقي العظم الخيفية (العلاج بجرعة عالية)

في الBMT الخيفي تستخدم الخلايا الجذعية من نقي عظم المريض لتكوين نقي العظم بعد علاج كيميائي شديد مع او بدون علاج إشعاعي .وبالتالي ليست هناك حاجة لمطابقة الانسجة مع استبعاد فرصة حدوث الGVHD . العلاج الكيميائي أو الإشعاعي يعمل بواسطة قتل جزء من الورم ولكن الجرعة تكون محدودة بتأثيرات استئصال نقي العظم والتي يسببها العلاج بجرعات عالية .ويمكن التغلب على ذلك بتجميع خلايا جذعية مثل العلاج بجرعة عالية وتسريب الخلايا الجذعية للمريض بعد علاج كيميائي شديد. العلاج العالي الجرعة له اربعة اطوار:

١- جمع نقي العظم/جمع الخلايا الجذعية من الدم(شكل ٣, ١٣).

٢-العلاج المكيف.

٣-اعادة تسريب الخلايا الجذعية.

٤-العلاج المساند.

الخلايا الجذعية يمكن أن تجمع مباشرة بواسطة ثقب نقي العظم تحت التخدير العام أو بواسطة الفصادة. في كلا الحالتين يجب أن يحضر المريض بالعلاج الكيميائي وعامل تحريض الخلايا الحبيبية (G-CSF).

من المساوئ الخطرة للـ BMT الذاتي إمكانية إعادة تسريب الخلايا الخبيثة. تم القيام بزراعة النقي من الخلايا الجنينية بطرق مختلفة في محاولة لتقليل هذا الخطر و لكن لم يتضح حتى الآن أن أي منها يمكن ان يؤثر ايجابيا على النتيجة. العلاج المساند مشابه جدا للعناية التي تعطى بعد العلاج الكيميائي الشديد. منتجات الدم-الكريات الحمراء، ومُرَكَّز الصفائح الدموية - مع المضادات الحيوية والمساندة الغذائية هي الاساس للعلاج في هذه المرحلة. معظم المرضى يحدث لديهم الترقيع بعد ٢-٣ أسابيع. وبعض المراكز تستخدم ال (G-CSF) او ال (GM-CSF) لمساعدة الترقيع. الدواعي الاساسية لهذا النوع من الزراعة يشمل مرض هودجكين المنتكس (شكل ٤، ١٣) و الليمفومه الغير هودجكين والاورام النقوية في المرضى الاصغر سنا.

الفصل الرابع عشر

فقر الدم اللا تنسجي ولا تنسج الكريات الحمر النقي

(Aplastic anaemia and pure red cell aplasia)

أهداف التعلم:

- ١- معرفة سبب فقر الدم اللا تنسجي المكتسب والذي يشمل الأدوية والتي عرف بشكل واسع أنها تسبب هذه المتلازمة.
- ٢- معرفة المظاهر السريرية والمخبرية ، التاريخ الطبيعي وأساسيات العلاج لفقر الدم اللا تنسجي المكتسب.
- ٣- فهم الاختلاف بين فقر الدم اللا تنسجي ولا تنسج الكريات الحمر النقي.

فقر الدم اللا تنسجي

يتميز فقر الدم اللا تنسجي بقلة خلايا الدم أي نقص في عدد الكريات الحمر، العدلات، و الصفيحات الدمويه في الدم، نقص شديد في كمية النسيج المصنع لخلايا الدم في نقي العظم (أي عدم تنسج نقي العظم أو نقص في التنسج، مع عدم وجود دليل لاكتشاف نقي العظم بأمراض مثل إبيضاض الدم، الأورام النقوية أو السرطان) أسباب فقر الدم اللا تنسجي مختصرة في جدول ١٤,١.

جدول ١٤,١ أسباب فقر الدم اللا تنسجي

وراثية
- فقر دم فانكوني (Fanconi's anaemia)
مكتسبة
- الادوية والكيماويات
الادوية السمية المعتمدة على الجرعة ، بنزين .
الأدوية الغير معتمدة على الجرعة (idiosyncratic) ، الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)، الأدوية المضادة للالتهابات الغير ستيرويدية.
- الأشعة
- الفيروسات: فيروس الإلتها ب الكبدي غير أ وب وج، فيروس إبشتين بار
- وجود الدم في البول الليلي الإنتيابي.

فقر الدم اللاتنسجي المكتسب (Acquired aplastic anaemia)

مرض شائع ومدى شيوعه في أوروبا يتراوح بين ١ - ٣ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص.

المسببات:

في حوالي نصف الحالات لا يمكن تحديد عوامل مسببة . هذه الحالات تعرف بأنها فقر الدم اللاتنسجي المجهول السبب . وفي البقية فإن المرض يكون مصاحباً للتعرض لأدوية معينة أو مواد كيميائية، لأشعة مؤينة أو بعض الفيروسات . معظم الحالات في فقر الدم اللاتنسجي الثانوي تنشأ من رد فعل غير مرتبط بحجم الجرعة لإستخدام الأدوية المضادة للروماتيزم (مثل الفينيل بيتازون (Phenylbutazon)، الاندوميثاسين (Indomethacin)، الإيبوبروفين (Ibuprofen) أو أورتايمالات الصوديوم (Sodium aurothiomalate)، الكلورامفينيكول، الترايميثوبريم سلفا ميثا كسوزول (Trimethoprim) (sulphamethoxazole (Cotrimoxazole) او الزرنيخ العضوي. وهناك أدوية أخرى كثيرة وجد أن لها علاقة بهذا المرض ولكن بشكل اقل . وهي تتضمن الادوية المضادة للصرع (فينيتوين (Phenytoin)، كاربامازيبين (Carbamazepine)، المضادة للسكري (كلوربروباميد (Chlorpropamide) وتولبيوتاميد (Tolbutamide)، الادوية المضادة للغدة الدرقية (كاربيمازول (Carbimazole)، بروبيثيويوراسيل (Propylthiouracil)، مياكرين (Mepacrine) والكلوربرومازين (Chlorpromazine). بعض الأدوية تسبب فقر الدم اللاتنسجي بشكل منتظم إذا استخدمت بجرعات عالية وهذه تشمل الأدوية الأكليلية (مثل البيوسلفان، الميلفلان و السيكلوفوسفاميد)، مضادات البيورين، (Antipurines) مضادات البيراميدين (Antiprimidines) و مضادات الفولات. البنزين هو المادة الكيميائية الصناعية الوحيدة التي تسبب فقر الدم اللاتنسجي إذا تم إستنشاقها بجرعة كافية. الكيروسين تتراكلوريد الكربون ومضادات حشرية محددة مثل ال ددت (DDT) والكلورين يمكن أن تسبب أيضا لاتنسج في نقي العظم.

فقر الدم اللاتنسجي يمكن أن ينشأ بعد جرعة واحدة كبيرة من اشعاع الجسم الكامل (اي كما يحدث خلال انفجارات القنابل الذرية او الحوادث الاشعاعية). كما انها شوهدت في السابق بعد العلاج الإشعاعي المتكرر للعمود الفقري في التهاب الفقرات المتصلب.

ويمكن أن يظهر فقر الدم اللاتنسجي الشديد عند الأطفال والبالغين الصغار في السن حوالي ١٠ أسابيع بعد الإصابة بالتهاب كبدي حاد من نوع غير أ، غيرب أو غير ج. ويكون تكهن سير المرض سئ . كما أن لا تنسج نقي العظم مضاعفة نادره للعدوى بفيروس ابستين بار.

الخلايا اللمفاوية التائية لبعض المرضى المصابين بفقر الدم اللاتنسجي المكتسب تثبط النمو خارج الجسم للمستعمرات المكونة لخلايا الدم من نقي عظم ذاتي أو خيفي. هذا الإكتشاف بالإضافة إلى إستجابة قرابة ٥٠ ٪ من المرضى للجلوبين المضاد للخلايا اللمفاوية يعني أن المناعة تدخل على الأقل في استمرار عدم التنسج إذا لم يكن أيضا في نشوئه في عدد من الحالات.

الفيولوجيا المرضية

قلة الكريات الشاملة وعدم تنسج نقي العظم هي نتيجة لخلل في الخلايا الجذعية المتعددة القدرات المصنعة لخلايا الدم ، والذي يعيق التجديد الذاتي وهذا يؤدي إلى نقص الخلايا الجذعية. هذا الخلل يمكن ان ينتج من بعض الادوية او الفيروسات او بواسطة آلية المناعة عن طريق الخلايا . كما أن احتمالية وجود خلل في الخلايا البينية (البيئة المصغرة) كخلل أولي قد أخذت في الاعتبار ولكن هذا الاحتمال قد لا يكون صحيحا في معظم الحالات بسبب نجاح زراعة الخلايا الجذعية.

المظاهر السريرية

كلا فقر الدم اللاتنسجي المجهول السبب والثانوي يحدثان في كل الأعمار . بداية المرض غالبا مخاتلة ولكن قد تكون حادة وتشمل أعراض المرض الآتي:

- ١-التعب ، الخمول، وضيق التنفس بسبب فقر الدم.
- ٢-مظاهر نزف ناتجة عن نقص الصفيحات الدموية .
- ٣-الحمى والعدوى المتكرره نتيجة نقص العدلات.

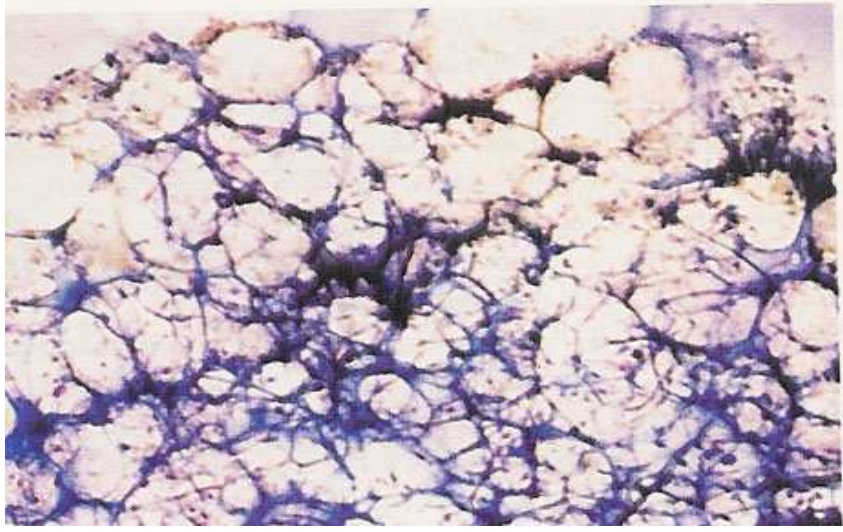
المظاهر النزفية تشمل الرعاف، النزيف من اللثة وغازارة الطمث، النزيف داخل القناة المعوية المعوية والقناة البولية والكدمات والفرغرية تختلف شدة أعراض المرض وتعتمد على شدة نقص الكريات . في المرضى المصابين بنقص شديد في الكريات و الصفيحات الدموية فان العدوى الشديدة مثل الإلتهاب الرئوي ونزيف الدماغ تكون أسباب شائعة للوفاة. في فقر الدم اللاتنسجي الثانوي قد تظهر الأعراض بعد عدة أسابيع أو أشهر أو بعد سنة أو أكثر من توقف التعرض للعقار او المادة الكيميائية المسببة. تضخم الطحال نادر في فقر الدم اللاتنسجي واذا كان بالإمكان لمس الطحال فيجب التفكير في تشخيص بديل.

المظاهر الدموية

يكون فقر الدم سوي الكريات سوي الصبغية ويصاحبه نقص في عدد الخلايا الشبكية المطلق . وعادة ما يكون عدد الصفيحات الدموية اقل من $10 \times 10^9 / \text{L}$.

وقد يكون قليل جدا. نقص العدلات والوحيدات توجد عادة في مرحلة ما في المرض. بعض المرضى يوجد لديهم نقص في عدد الخلايا اللمفاوية المطلق. كما يوجد زيادة كبيرة في مستوى الاريثروبويتين في المصل والبول.

في مسحات نقي العظم تكون شذفات النقي ناقصة الخلوية بشكل كبير ومعظم هذه الشذفات يتكون من خلايا دهنية (شكل ١, ٤). الخلايا المصنعة للدم ذات النوى تكون ناقصة أو غير موجودة وتكون معظم الخلايا الموجودة خلايا بلازمية، خلايا لمفاوية وخلايا بلعمية والبقية القليلة من الخلايا المصنعة للكريات الحمراء تكون غير طبيعيه مورفولوجيا. وعلى الرغم من أن نقي العظم عامة قليل الخلوية فإنه يحتوي على بعض البؤر السوية الخلوية وحتى مفرطة الخلوية ولذلك فإنه حتى في المرضى المصابين بفقر دم لا تنسجي شديد فإن رشف نقي العظم قد يعطي في بعض الأحيان شذفات من نقي العظم سوية الخلوية أو مفرطة الخلوية. وللحصول على تقدير صحيح لخلوية نقي العظم فإنه من الضروري فحص مقاطع نسيجية لخزعة بالمنقب لعظم العرف الحرقفي (شكل ٢, ٤). فبالإضافة لإعطاء حجم أكبر من نقي العظم للدراسة مقارنة بالرشفة فإنه يسمح أيضا باكتشاف خلايا إبيضاض الدم، خلايا الأورام النقوية أو الخلايا السرطانية إذا كانت موجودة. بعض المرضى المصابين بفقر دم لا تنسجي مكتسب ينشأ لديهم خلل الكريات الحمراء الذي يوجد في هيموجلوبين البول الليلي الانتيابي مع أو بدون وجود الهيموجلوبين في البول. أحيانا المرضى يصابون في النهاية بابيضاض الدم الحاد.



شكل ١٤,١: شذفة نقي عظم ناقصة الخلوية بشكل كبير من حالة فقر دم لا تنسجي. توجد فقط خلايا قليلة مصنعة للدم . معظم الشذفات تتكون من خلايا دهنية .



شكل ١٤,٢: مقطع من خزعة منقبة لنقي العظم من مريض بفقر الدم اللاتنسجي تظهر نقص شديد في الخلوية (صبغة الهيماتوكسيلين والإيوسين) .

التشخيص

الأسباب الأخرى لقلّة الكريات الشامل (خاصة ابيضاض الدم) يجب ان تؤخذ في الإعتبار ويتم نفيها قبل القيام بتشخيص فقر الدم اللاتنسجي . أسباب قلّة الكريات الشاملة ملخصه في جدول ٢, ٤ .

تكهن سير المرض

يختلف سير المرض عند المرضى المصابين بفقر الدم اللاتنسجي المكتسب سواء الثانوي أو مجهول السبب من شخص لآخر . حوالي ١٥٪ من المرضى يكون مرضهم شديد منذ البداية ويُتوفون خلال ٣ اشهر من التشخيص وبوجه عام حوالي ٥٠٪ من الحالات يتوفون خلال ١٥ شهرا من التشخيص و ٧٪ خلال ٥ سنوات 10٪ يتحقق لهم شفاء دموي كامل. وإذا بقي المريض على قيد الحياة لأكثر من ١٨ شهرا فإن لديه فرصة لبقاء طويل وشفاء كامل. علامات التكهن السيئة لسير المرض تشمل عدد صفيحات دموية اقل من 20×10^9 /ل، عدد عدلات اقل من 2×10^9 /ل، عدد خلايا شبكية اقل من 10×10^9 /ل ونقص شديد في خلوية نقي العظم .
جدول ٢, ٤: أسباب قلّة الكريات الشامل:

فشل إنتاج الخلايا كسبب أساسي

- اكتناف نقي العظم: ابيضاض الدم، الأورام النقوية، الأورام السرطانية، تليف نقي العظم، أمراض تخزين الدهون، مرض العظم الرخامي .
- النقص الشديد في فيتامين ب12 أو الفولات.
- متلازمة خلل التنسج النقوي.
- عدوى HIV.
- فقر الدم اللاتنسجي أو قليل التنسج.

زيادة تكسر الخلايا جانبيًا كسبب أساسي

- تضخم الطحال.
- العدوى الشديدة.
- مرض الذئبة الحمراء.
- وجود الهيموغلوبين في البول الليلي الانتيابي *
- * في بعض الحالات يوجد أيضا نقص في إنتاج الخلايا بسبب قلّة تنسج نقي العظم.

العلاج

إذا عُرف العقار أو المادة الكيميائية المسببة فيجب وقف التعرض للعامل المسبب بشكل فوري. العلاج المساند والذي يشمل نقل الكريات الحمر والمضادات الحيوية يجب أن يعطى عند الضرورة. مدى العلاج المساند يعتمد على درجة قلة الكريات. يحتاج المريض لنقل الصفائح الدموية إذا كان النزيف خطيراً لأن نقل الصفائح المتكرر يؤدي إلى التمنيع ويقلل من كفاءة نقل الصفائح. إذا قررت زراعة نقي العظم فإن نقل منتجات الدم يجب أن يكون محدوداً وفي أقل كمية ممكنة لأن نقل هذه المنتجات له تأثير سلبي على نتيجة الزراعة.

تقرر زراعة نقي العظم وقت التشخيص للمرضى تحت ٤٠ سنة والذين لديهم فقر دم لا تنسجي شديد (أي لديهم علامات التكهن السيئة للمرض والمذكوره سابقاً) ، خاصة إذا وجد متبرع شقيق متطابق في الـ HLA . البقاء على قيد الحياة لمدة طويلة يشاهد في ٦٠- ٨٠ ٪ من الحالات. ويكون رفض الرقعه مشكلة في حالات فقر الدم اللاتنسجي أكثر منه في الحالات الأخرى. المرضى الذين لا تتم لهم زراعة نقي العظم قد يستفيدون من العلاج بواسطة الغلوبولين المضاد للخلايا التوتيه ، السايكلوبورين أو، البريدينيسولون، الاندروجينات أو الستيرويدات الابتنائية (الأوكسيميثولون Oxymetholone) (الذي يسبب مظاهر ترجيل عند الاناث اقل من الاندروجينات). وجد ان توليفة العلاج المثبط للمناعة أكثر تأثيراً من العقار الوحيد. كما ان اضافة العامل المحرض لمستعمرات الخلايا الحبيبية (G-CSF) أظهر نتائج مستحبة. البقاء بوجه عام للمرضى الذين لديهم فقر دم لا تنسجي شديد تحسن بشكل كبير وهو الآن أكثر من ٧٠٪ حتى ٥ سنوات .

فقر دم فانكوني (Fanconi's anaemia)

مظاهر هذا المرض النادر هي:

- ١- الوراثة كخاصية جسدية متنحية.
 - ٢- ظهور قلة الكريات الشاملة بين العمر ٥- ١٠ سنوات.
 - ٣- مصحوب بشكل متكرر بإضطرابات وراثية مثل تصبغ الجلد، قصر القامة ، صغر حجم الرأس ، تشوهات في الهيكل العظمي ، نقص تنسج الأعضاء الجنسية ، وتشوهات في الكلى.
 - ٤- تغيرات صبغية مختلفة (إنكسار، إعادة ترتيب، تبادل وتكرر داخلي) في الخلايا للمفاوية المزروعة والخلايا الليفية في الجلد.
 - ٥- زيادة عدد الإنكسارات في الصبغيات لكل خلية بعد الزراعة مع العوامل الألكية.
 - ٦- زيادة نسبة حدوث إبيضاض الدم الحاد والأورام الصلبة.
- عادة ما توجد بعض الإستجابة للعلاج بواسطة الأندروجينات و الكورتيكوستيرويدات.

زراعة نقي العظم الخيفي قد تشفي فقر الدم اللاتنسجي ولكن لا تمنع ظهور الأورام الصلبة.

جدول ١٤,٣ أسباب لا تنسج الكريات الحمر النقي

أسباب لا تنسج الكريات الحمر النقي

وراثي:

-متلازمة ديموند بلاك فان (Diamond-Blackfan syndrome) (نقص وراثي في الأرومات الحمر او تولد الكريات الحمراء الناقص).

مكتسب

-مجهول السبب

-عدوى فيروسية: فيروس البارفوب ١٩ الفيروسية الصغيرة (Parvovirus B19)، فيروس ابشتين بار، الالتهاب الكبدي.

-الأدوية والمواد الكيميائية: صوديوم الفينيتوين (Phenytoin sodium)، أزاثيوبرين (Azathioprine)، إريثروبويتين (Erythropoietin) والبنزين.

-اورام الغدة التوتية .

-الأمراض الليمفاوية الخبيثة : إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن ، الليمفوما.

-الأمراض الخبيثة الأخرى: سرطان الشعب الهوائية، الثدي، المعدة والغدة الدرقية.

-الأمراض الذاتية المناعة : مرض الذئبة الحمراء، التهاب المفاصل الروماتويدي.

لا تنسج كريات الدم الحمر النقي (Pure red cell aplasia) :

نادرا ما يؤثر اللاتنسج أو قلة التنسج الشديد على الخلايا المصنعة لكريات الدم الحمر فقط. المرضى المصابين بهذا المرض يوجد لديهم فقر دم ونقص في الخلايا الشبكية مع وجود عدد طبيعي للكريات البيض و الصفائح الدموية. لا تنسج كريات الدم الحمر النقي يمكن أن يشاهد كمرض حاد وينتهي من تلقاء نفسه (مثل الذي يلي العدوى بفيروس بارفوب ١٩) أو كمرض مزمن. قلة الخلايا الشبكية التي تلي عدوى فيروس بارفوفيرس ١٩ في الأشخاص الطبيعيين لا تقل بشكل ملحوظ نسبة الهيموغلوبين لأن كريات الدم الحمراء تعيش لفترة طويلة. في المرضى المصابين بفقر الدم الإنحلالي وحيث تعيش الكريات الحمر فترة أقصر (مثل فقر الدم المنجلي) فإن عدوى فيروس بارفوفيرس ب ١٩ يؤدي إلى فقر دم شديد والذي قد يكون مهددا للحياة. المرضى الذين يصابون بهذه المضاعفة يأتون بشحوب شديد ، بياض صلبة

العين(والتي عادة ما تكون صفراء في الإنحلال المزمن) والأعراض الأخرى التي تصاحب فقر الدم الشديد .

أسباب لا تنسج كريات الدم الحمر النقي موضحة في جدول ١٤,٣. الاليتان المناعيتان الخلوية والخلطية قد تكون السبب في اللاتنسج في بعض المرضى المصابين بلا تنسج الكريات الحمر المزمن (أي أولئك الذين لديهم ورم في الغدة التوتية ، إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن ، أو أمراض المناعة الذاتية). عدد صغير من مرضى الفشل الكلوي و الذين تم إعطائهم إريثروبويتين إنساني مأشوب تحت الجلد نشأ لديهم لا تنسج لخلايا الدم الحمر. الآلية غير معروفة ولكن من المحتمل ان تكون مناعية. بعض المرضى الذين لديهم لا تنسج كريات حمراء مزمن يستجيبون للعقارات المثبطة للمناعة مثل الكورتيكوستيرويدات ، الازاثيوبرين ، السايكلوفوسفاميد ، السيكلوسبورين أ أو الغلوبين المضاد للخلايا التوتية. المرضى المصابين بعدوى فيروس بارفوب ١٩ يستجيبون لجرعات الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد.

يدخل فيروس بارفوفيرس ب ١٩ المستمر إلى الخلايا المولدة لكريات الدم الحمر عن طريق الارتباط بمجموعة المستضدات (P) وينقسم داخل هذه الخلايا و يؤدي الى تكسرها. في معظم المرضى تكون العدوى ونقص الخلايا الأرومية الحمر وقتيه . ولكن في بعض المرضى المصابين بأمراض مناعية وراثية او مكتسبة فان العدوى تبقى مع لاتنسج لكريات الدم الحمر.

الفصل الخامس عشر

الإرفاء(وقف النزف)،النزف الغير طبيعي والعلاج بمضادات التجلط

(Haemostasis , Abnormal bleeding and anticoagulant therapy)

اهداف التعلم:

- ١- معرفة مورفولوجيا ووظيفة الصفائح الدموية و العلاقة بين تركيز الصفائح الدموية في الدم ومدى النزيف الغير طبيعي.
- ٢- معرفة الأمراض المصاحبة ل: ١- فشل إنتاج الصفائح و ٢- قصر عمر الصفائح خاصة مرض فرقرية نقص الصفائح المناعية الذاتية(المجهول السبب) (Autoimmune (Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)).
- ٣- معرفة التسلسل الأساسي للأحداث في تفاعلات التجلط.
- ٤- معرفة عملية تحلل الفايبرين الطبيعية وأساسيات العلاج الحال للفايبرين.
- ٥- معرفة الأساسيات المرتبطة بزمن البروثرومبين ، بزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط ، وبزمن الثرومبين.
- ٦- معرفة الاساسيات لفحوصات المريض المشكوك في إصابة بإضطراب في وقف النزف.
- ٧- ،المظاهر السريرية ، معرفة نمط الوراثة التشخيص وأساسيات العلاج لمرض الناعور(الهيموفيليا)،نقص العامل9(×1)،ومرض فون ويلبيراند(Von-Willebrand's).
- ٨- معرفة تأثير نقص فيتامين ك وأمراض الكبد على آليات التجلط.
- ٩- معرفة التغيرات في آليات وقف النزف وتحلل الفايبرين المصاحب للتخثر المنتشر داخل الاوعية. (Disseminated intravascular coagulation (DIC)) واسباب الDIC.
- ١٠- فهم أساسيات العلاج المضاد للثثار بواسطة الهيبارين(Heparin) قليل الوزن الجزيئي والهيبارين الغير مجزأ.وبالوارفرين (Warfarin) ومعرفة كيفية التحكم في هذا العلاج.
- ١١- الإحاطة بآليات مضادات التخثر الطبيعية في الدم وبعض الحالات المؤدية لفرط التجلط.

وقف النزف الطبيعي

وقف النزيف الذي يعقب إصابة الأوعية الدموية ينشأ من ثلاث عمليات (١) إنقباض جدران الأوعية (٢) تكون سدادة من الصفائح الدموية في موضع القطع في جدار الوعاء الدموي (٣) تكون جلطة الفايبرين. تتكون الجلطة داخل وحوالي تكدسات الصفائح لتنشأ سدادة موقفة للنزيف. الأهمية النسبية لهذه العمليات الثلاث تختلف حسب حجم الأوعية المصابة ولذا ففي النزيف الناتج من جروح صغيرة فإن تكون سدادة موقفة للنزيف تكون كافية لوحدها. أما في الأوعية الأكبر فإن إنقباض جدران الوعاء تلعب أيضا دورا في وقف النزف. السدادة الأولية تتكون تقريبا كلها من الصفائح، ولكنها تكون هشة، و تثبت لاحقا بواسطة تكوين الفايبرين.

تصنيف اضطرابات وقف النزف

عمل الصفائح الدموية، آلية التجلط وسلامة الأوعية الدموية ترتبط بشكل وثيق في منع النزيف ولكن للتسهيل فيعتبر أن اضطرابات وقف النزف تنشأ من خلل في واحدة من هذه العمليات الأربعة:

- ١- نقص في عدد الصفائح الدموية (السبب الأكثر شيوعا).
- ٢- خلل في اليات التجلط (ثاني الأسباب شيوعا).
- ٣- خلل في وظيفة الصفائح.
- ٤- خلل في الأوعية الدموية.

التفريق السريري ممكن بين النزف بسبب خلل التجلط و النزف بسبب قلة الصفائح. المرضى المصابين بخلل في التجلط عادة ما يظهر لديهم نزف في الانسجة العميقة أي العضلات والمفاصل. وبالمقابل فإن المرضى المصابين بنقص الصفائح عادة ما يظهر لديهم نزف سطحي أي نزف في الجلد او من الاسطح الظاهرية للأنف، الرحم والأعضاء الأخرى. النزف في الجلد يشمل الفرورية وهي أقل من ١ ملم. في قطرها (شكل ١, ١5). والكدمات والتي تكون أكبر من الفرورية وتختلف بشكل كبير في الحجم (شكل ٢, ١٥). والعلامة الأخرى المفيدة للتفريق سريريا هي ان النزف عادة ما يستمر من وقت الإصابة في حالة نقص الصفائح لأن عدد الصفائح يكون غير كاف لتكوين سدادة بينما في خلل التجلط فان النزف الأولي قد يتوقف في وقت طبيعي لأن سدادة الصفائح قد تكونت. ولكن كنتيجة لفشل تكوين جلطة كافية فان سدادة الصفائح لا تثبت بتكوين الفايبرين وبالتالي تتحل مسببة نزف مطول متأخر النشأة. التمييز السريري ليس كاملا دائما حيث أن النزيف العميق أحيانا قد يحدث في حالات نقص الصفائح وبالمقابل قد يحدث النزف السطحي في اضطرابات التجلط.

النزف الفروري و الكدمات و النزف من المواضع الاخرى قد يحدث عندما يكون عدد الصفيحات أقل من $10 \times 50 / 9$ وفي المستويات بين 20 - $10 \times 50 / 9$ فإن الفرورية والكدمات ورعاف الأنف هي الأعراض الأكثر شيوعا ولكن تحت $10 \times 20 / 9$ فإن النزيف الواضح (مثل الدم في البراز، قئ الدم، الدم في البول) تصبح أكثر شيوعا ولكن هناك إختلاف كبير في العلاقة بين عدد الصفيحات و النزيف في المرضى المختلفين.



شكل ١, ١٥: نزف نقطي (فروري) متعدد في رجلي مريض مصاب بفرورية نقص الصفيحات الذاتي المناعة (المجهول السبب) .



شكل ١٥,٢ كدمات كبيرة على كلى ذراعي مريضة مصابه بفرورية نقص الصفائح الذاتية المناعية (المجهول السبب)

الصفائح الدموية :

المورفولوجيا ومدى العمر:

الصفائح عبارة عن خلايا قرصية الشكل خالية من النوى وتحتوي على حبيبات (قطرها ٢-٣ ميكروم) وتتكون في نقي العظم كقطع من سايتوبلازم النوى . ويكون تركيزها في الدم ١٦٠-٤٥٠ × ١٠⁹ /ل يحتوي الغشاء البلازمي للصفائح على الجليكوبروتينات ((Glycoproteins (GPS) والتي لها أهمية في تفاعل الصفائح مع النسيج الضام تحت الخلايا البطانية ومع الصفائح الأخرى. هذه ال (GPS) تشمل (Gpla) والذي يرتبط بالكولاجين والـ (Gplb) الذي يرتبط مع عامل فون ويلبيراند ((Von-Willebrand Factor (VWF) و (GP11b/111a) الذي يرتبط بالفيبرونينجين (fibrinogen). غشاء الصفائح متداخل بشكل كبير ليشكل جهاز قنوي متصل بالسطح الذي من خلاله تطلق محتويات حبيبات الصفائح . كما يوجد نظام غشائي داخل الخلية يعرف بالجهاز الأنبوبي الكثيف والغني بالكالسيوم ، حمض الأركدونيك (Arachidonic acid) المرتبط بالفوسفولايبيز أ٢ (Phospholipase A2) (الذي يحرك حمض الاركدونيك)، انزيم السيكلو اوكسيجيناز (Cyclo-oxygenase) وإنزيم الثرومبوكسين نسينثيز (Thromboxane synthase) وهو المكان الرئيسي لتصنيع البروستاجلاندين و الثرومبوكسان. كما تحتوي الصفائح على خيوطات قلوصة و شريط في المنتصف من الانبيبات التي تعمل على المحافظة على شكل الصفيحة القرصي الطبيعي ونوعين اساسين من الحبيبات التي يمكن التعرف عليها بدراسة البنية المستدقة. حبيبات α وهي الاكثر من حيث العدد تحتوي على عامل الصفائح ٤ (العامل المعادل للهيبارين)، وعامل النمو المشتق من الصفائح (والذي يحرض على الانقسام الفتيلي في العضلات الملساء في الاوعية)، (VWF) و الفايبرينوجين. محتويات الحبيبات الكثيفة (حبيبات δ) تشمل الاديوسين الثلاثي الفوسفات (ATP) و الاديوسين الثنائي الفوسفات (ADP). 5- هيدروكسي التريبتامين (5 hydroxytryptamine) (و الذي يسبب تضيق الاوعية) والكالسيوم. حُدّد مدى عمر الصفائح بتوسيم الصفائح خارج الجسم بـكروميوم مشع (51 cr) و دراسة مصيرها بعد اعادة حقنها في الدم فوجد انها في حدود ١٠ أيام .

الفسولوجيا

وظيفة الصفائح الأساسية هي تكوين سدادة رافئة (موقفة للنزيف) في مواضع الخلل في الخلايا البطانية للأوعية. حيث تلتصق الصفائح أولاً عن طريق الليفات المكروية بالكولاجين الظاهر تحت الخلايا البطانية. هذا الالتصاق يقوى بواسطة ال (VWF) والموجود في البلازما. ويوجد على ال (VWF) مواضع رابطة للـ (GP1b) على الصفيحة وكذلك لليفات المكروية. وخلال ١- ٢ ثانية من الالتصاق

فان الصفائح تغير شكلها من قرصي إلى شكل أكثر دائرية مع وجود شويكات تسمح بتفاعل الصفائح مع بعضها البعض (التكدس) كما أنها تطلق محتويات حبيباتها(تفاعل الانطلاق من الحبيبات) وأهم عنصر يطلق هو الADP . كما يتم تحريض الصفائح لانتاج البروستاجلاندين من نوع ثرومبوكسان A2 من حمض الاركدونيك والذي يشتق من غشاء الخلية. الثرومبوكسان A2 وسيط مهم في تفاعل الاطلاق من الصفائح . اطلاق الADP والثرومبوكسان A2 بسبب تفاعل الصفائح الاخرى مع الصفائح الملتصقة ومع بعضها البعض(تكدس الصفائح الثانوي) وبهذا يؤدي لتكون سدادة الصفائح (وقف النزف الاولي). وعلى سطح الصفائح المنشطة فان (GP11b/111a) يتحول في هيئة أيعطي الموضع الرابط للفايبرينوجين والذي يلعب دورا في ربط الصفائح مع بعضها البعض لتكوين التكدسات. كما ان الفسفوليبيدات الانيونية الموجودة في الغشاء تغير وضعها لتعطي سطحا قابلا للتجلط والذي تحدث عليه تفاعلات مهمة لمسلك التجلط . البروستاجلاندين المنطلق من الخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء للاوعية الدموية يثبط تكدس الصفائح وبذلك يحدد مدى سدادة الصفائح . وبينما الثرومبوكسان A2 قابض قوي للاوعية فان البروستاسيكلين(Prostacyclin) موسع للاوعية.

يظهر عامل النسيج (Tissue factor (TF) في موضع الاصابة ويبدأ مركب (TF-VIIa) في تكوين جلطة الفايبرين داخل وحوالي سدادة الصفائح(وقف النزف الثانوي). تسمح الفوسفوليبيدات الأنيونية التي تظهر على سطح الصفائح المتكدسة بارتباط البروتينات المعتمدة على فيتامين K (عوامل ١٠، ٩، ٢) (X, IX,) (11) والعوامل المساعدة ٨ و (VIII, V) وبذلك يقوي بشكل كبير سرعة التفاعل التجلطي على وحوالي سطح الصفائح كما ان الصفائح مسؤولة عن انقباض جلطة الفايبرين بعد تكونها.

فحوصات وظيفية الصفائح:

زمن النزف:

يقدر زمن النزف بعمل جروح صغيرة في ساعد اليد بعد وضع كفة ضغط الدم على العضد الأعلى ونفخها إلى ضغط ٤٠ ملم زئبقي ثم قياس الزمن المتوسط الذي يمر حتى يتوقف النزيف. هذه الجروح هي ٣ فتحات تعمل بمشرط صغير في طريقة ايفي (Ivy) أو جرح صغير أو اثنين في طرق المرصاف المختلفة. عمق الجرح يكون قياسيا والمدى الطبيعي يعتمد على الطريقة ويكون ٢-٤ دقائق بطريقة ايفي لأن الجرح يكسر فقط الأوعية الدموية الصغيرة وبذلك يكون وقف النزف معتمد بشكل أساسي على تكوين سدادة الصفائح ولذا فإن زمن النزف يطول إما بنقص الصفائح أو عندما تتعطل وظيفة الصفائح وعادة يكون طبيعيا في حالات خلل التجلط.

عندما تكون وظيفة الصفائح الطبيعية فان هناك علاقة جيدة بين عدد الصفائح و زمن النزف. زمن النزف لا يطول حتى يكون عدد الصفائح أقل من 100×10^9 /ل. وأقل من هذا العدد تكون استطالة الزمن متناسبة بحيث يزيد الزمن عن المستوى الطبيعي وهو ٣ دقائق ليصل الى ٣٠ دقيقة عندما يكون عدد الصفائح 10×10^9 /ل وأقل من هذا العدد فان زمن النزف قد يطول إلى ساعة أو أكثر.

وبالمقابل عندما تختل وظيفة الصفائح فان زمن النزف يكون أطول من ما هو متوقع من عدد الصفائح (مثلا في الفشل الكلوي او مرض فون ويلبيراند أو بعد اخذ الاسبيرين). تكون الأهمية الكبرى لزمن النزف في إيجاد خلل وظيفة الصفائح في الأشخاص الذين لديهم عدد طبيعي من الصفائح. ولقد تم إستبدال زمن النزف بتقييم خارج الجسم لوقف النزف الاولي باستخدام جهاز يسمى (PDA 100).

الفحوصات الاخرى

تم ذكر عدد كبير من الفحوصات التي تعمل خارج الجسم لتقييم وظائف الصفائح. الفحوصات الاكثر شيوعا تدرس تكس الصفائح بعد إضافة مواد مثل الـ ADP، الأدرينالين (adrenaline)، الثرومبين (thrombin) الكولاجين و الريستوسيتين (ristocetin) إلى مصل غني بالصفائح. التكس يسبب قلة في الكثافة البصرية ويتم الفحص باستخدام أجهزة خاصة قادرة على تسجيل الكثافة البصرية باستمرار.

الفرغرية بسبب نقص الصفائح و لأسباب أخرى

الفرغرية هي المصطلح الجامع للنزيف في الجلد أو في الأغشية المخاطية المرضى الذين لديهم فرغرية يمكن تقسيمهم الى أولئك الذين لديهم نقص في عدد الصفائح (قلة الصفائح) وأولئك الذين لديهم عدد صفائح طبيعي (عدم وجود نقص في الصفائح). المجموعة الأخيرة يمكن تقسيمهم إلى أولئك المرضى الذين لديهم خلل نوعي في الصفائح وإلى مجموعة اكبر لديهم خلل في الأوعية. والمجموعة الأخيره عبارة عن مجموعة متفرقة وتشمل أمراض وراثيه مثل توسع الأوعية النزفي الوراثي (شكل ١٥،٣) و متلازمة إهلور دانلوس (Ehlers-Danlos) والأمراض المكتسبة مثل فرغرية هينوكشونلين (Henoch-Schonlein) (فرغرية فرط التحسس)، داء الأسقربوط و فرغرية الشيخوخة و فرغرية الأمراض المعدية. نوع من مركب الفرغرية البسيطة (الكدمات البسيطة) يمكن أن يكون بسبب خلل في وقف النزف و هو مرض شائع حميد يسبب كدمات تلقائية متكرره في الرجلين (مع عدم وجود أي أعراض نزفية اخرى). وهذا المرض يصيب النساء السليمات في سن الإنجاب. ويشخص هذا المرض فقط بعد إستبعاد أمراض النزف الاخرى.



شكل ١٥,٣: تشوهات وعائية (بنفسجية حمراء) على شفتي مريض بتوسع الشعيرات النزفي الوراثي. توجد هذه التغيرات في جميع أنحاء الجسم ويزداد عددها مع تقدم العمر. هذا المرض النادر يورث كخاصية جسديه سائده وقد يؤدي إلى نزيف معدي معوي متكرر وفقر دم نقص الحديد المزمن.

أسباب نقص الصفائح :

الآليات التي تؤدي لنقص الصفائح هي:

- ١- فشل إنتاج الصفائح بواسطة النواء.
 - ٢- قصر مدى عمر الصفائح .
 - ٣- زيادة تجمع الصفائح في الطحال المتضخم.
- التفريق بين السببين الأول و الثاني من هذه الإحتمالات ممكن عن طريق تقييم عدد النواء في رشفة او خزعة نقي العظم.

أسباب نقص الصفائح موضحة في جدول ١, ١٥.

فشل إنتاج الصفائح :

إذا كانت النواء قليلة أو معدومة فيمكن اعتبار أن المشكلة في إنتاج الصفائح . كما ان رشفات نقي العظم قد تظهر مظاهر تدل على طبيعة المرض إذا لم يوجد إثبات في الدم. ولذلك فقد يوجد لا تنسج عام في نقي العظم (فقر دم لا تنسجي) او نقص منتقى في النواء بسبب ادوية محددة (مثل الكلوروثايزيد (Chlorothiazide) و التولبيتاميد (Tolbutamide) ،فرط الكحولية وبعض الفيروسات (مثل فيروس ابستين بار، الحصبة الألمانية، الحماق، والفيروس المضخم للخلايا). (قصر بقاء الصفائح من خلال آليات مناعية في كثير من الأحيان أكثر أهمية من فشل إنتاج الصفائح في أمراض نقص الصفائح الناتج من العدوى الفيروسية). السبب الاخر لقلّة إنتاج الصفائح هو الإكتناف الشديد لنقي العظم بالخلايا السرطانية (مثل إبيضاض الدم، الليمفومه، الأورام النقوية والأورام السرطانية) أو بواسطة النسيج الليفي. قلّة إنتاج الصفائح قد يوجد في المرضى الذين لديهم عدد طبيعي أو مرتفع من النواء عندما يكون تصنيع النواء غير فعال كما هو الحال في نقص فيتامين ب١٢ او الفولات او متلازمة خلل تنسج العظم.

قصر بقاء الصفائح

إذا كانت النواء في نقي العظم كثيرة العدد فان سبب نقص الصفائح هو أن معدل إزالة الصفائح من الدم كبير جدا. في معظم الحالات ينتج التكسر من أجسام مضاده ذاتيه مرتبطه بسطح الصفائح ويسمى المرض فرقرية نقص الصفائح الذاتى المناعه (المجهول السبب). وفي بعض الاحيان يكون السبب إستهلاك الصفائح داخل الأوعية بسبب (١) ال (DIC) او (٢) التفاعل مع الأوعية الدموية الصغيرة المتضرره (قله الصفائح بسبب خلل الاوعيه الدمويه الدقيقه) مثل متلازمة فرقرية القليلة الصفائح الخثاريه ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي.

جدول ١٥,١ بعض الأسباب لنقص الصفائح

فشل إنتاج الصفائح
-فقر الدم اللاتنسجي.
-الأدوية، فرط الكحول(الكحوليه).
-الفيروسات.
-خلل تنسج نقي العظم.
-هيموجلوبين البول الليلي الإنتيابي.
-إكتناف نقي العظم (الأورام السرطانية)، إبيضاض الدم، الليمفومه، الأورام النقويه.
-تليف نقي العظم، أمراض التخزين شاملة مرض جوشر (Gaucher's disease)،
تصخر العظم، فقر الدم الضخم الأرومات بسبب نقص ب١٢ او الفولات.نقص
الصفائح الوراثي (مثل نقص الصفائح مع عدم وجود عظمة الساعد،متلازمة
الصفائح الرمادية، متلازمة برنارد سوليير (Bernard-Soulier syndrome)،
متلازمة ويسكوت الدريش (Wiscott-Aldrich syndrome).

قصر بقاء الصفائح

-مناعي:

-فرقية نقص الصفائح ذاتي المناعة مجهول السبب.
-فرقية نقص الصفائح ذاتي المناعة الثانوي (SLE)، أمراض الكولاجين
الأخرى، الليمفومه، ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن، العدوى بفيروس HIV.
-الادوية، فرط الكحول(الكحولية).
-العدوى(الفيروسية، البكتيرية، الطفيلية).
-نقص الصفائح ما بعد نقل الدم.
-نقص الصفائح الخيفي المناعي عند حديثي الولادة.
-متلازمة فرقية نقص الصفائح الخثاري(معظم الحالات) و متلازمة انحلال الدم
اليوريمي.

-غير المناعي:

-التجلط المنتشر داخل الأوعية.
-زيادة التجميع داخل الطحال.

فرقية نقص الصفيحات ذاتي المناعي (مجهول السبب) (Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP))

يتميز ال ITP بوجود الفررية (شكل ١, ١٥)، الكدمات (شكل ٢, ١٥)، النزيف التلقائي من الأغشية المخاطية و نقص في عدد الصفيحات (بدون نقص العدلات وعادة مع وجود فقر الدم). ويظهر المرض بشكلين حاد ومزمن. المرضى المصابين ب ال ITP المزمن يوجد لديهم أجسام مضادة مناعية في المصل و على الصفيحات والذي يؤدي إلى قصر عمر الصفيحات نتيجة تكسر مبكر في الطحال. الأجسام المضادة تكون عادة موجهة ضد (GP11b, 111a) و الموجودة في الصفيحات.

يعتقد أن السبب لل ال (ITP) الحاد هو وجود مركب مناعي وليس بواسطة أجسام مضادة ضد الصفيحات ولكن هناك دليل على أن الاجسام المضادة الذاتية ضد ال GP11b/111a او Ib يكون في بعض المرضى المصابين بهذا المرض مدى عمر الصفيحات يكون قصيرا في ال ITP واحيانا ينخفض الى يوم او يومان أو أقل (مثلا ساعتين) مقارنة بمدى العمر الطبيعي وهو ١٠ أيام. في حوالي ٣٠٪ من المرضى يكون التكسر فقط في الطحال وفي البقية يكون في الكبد أيضا.

المظاهر السريرية

ال ITP الحاد

يشاهد هذا المرض في كل الأعمار ولكن يكون أكثر شيوعا قبل سن العاشرة. ثلثا المرضى يكون لديهم تاريخ لعدوى فيروسية كثيرة الشبوع عند الأطفال مثل (عدوى القناة التنفسية العليا، الحماق، الحصبة) ٢- 3 أسابيع قبل ظهور الفررية. و عدد الصفيحات عادة ما يكون أقل من 10×20^9 /ل. في معظم المرضى فان المرض ينتهي من تلقاء ذاته ٢- ٤ أسابيع ولكن في قرابة ٢٠٪ يصبح مزمن اي يستمر أكثر من ٦ شهور. ينتهي المرض من تلقاء نفسه تقريبا عندما يكون هناك تاريخ لعدوى سابقه. معدل الوفيات منخفض. الخطر الاساسي يكمن في النزيف داخل الرأس.

ال ITP المزمن

يحدث بشكل أساسي في الفئة العمرية ١٥ - ٥٠ سنة. ولكن نسبة الإصابة تكون أكثر في النساء عن الرجال. النمط المزمن يكون عادة غير شديد ونسبة الوفيات قليلة. يكون عدد الصفيحات بين ٢٠-٨٠×١٠⁹ /ل. الشفاء التلقائي نادر ويتميز المرض بانتكاسات وتهدئات. حوالي ثلث المرضى المصابين ب ITP المزمن يوجد لديهم فرغرية وكدمات كعلامات ظهور وحيدة. أما البقية فيكون لديهم نزيف في المواضع التالية بترتيب تنازلي لمرات الحدوث: الأنف، اللثة، المهبل (فرط الطمث) والقناة المعديه المعويه والقناة الكلوية. النزف الدماغى يحدث في حوالي ٣٠٪. وكقاعدة فان الطحال لا يكون محسوساً.

التشخيص

هناك نظرية بأن الأطفال الذين لديهم المظاهر السريرية الملائمة وقلة صفيحات حاد مع وجود أعداد طبيعية للعدلات (اي عدم وجود ابيضاض دم حاد) يمكن تشخيصهم على انهم مصابين بال ITP الحاد بدون عمل رشفة لنقي العظم. كما أن تشخيص ال ITP المزمن يعتمد أيضا على المظاهر السريرية و إستبعاد المسببات الأخرى لنقص الصفيحات. في ال ITP تكون النواء في نقي العظم طبيعياً أو زائده العدد (٤-٥ مرات) مع زيادة في الحجم. عدم وجود أو نقص النواء يستبعد هذا المرض. رشفة نقي العظم يمكن أن تكون مفيدة بإستبعاد الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات مثل فقر الدم اللاتنسجي، إبيضاض الدم الحاد أو اكتناف نقي العظم بالخلايا السرطانية، خلايا الليمفومه، أو خلايا الأورام النقويه. نقص الصفيحات يكون أحيانا اول علامة على الاصابة بال SLE. كما يجب إستبعاد نقص الصفيحات بسبب الأدوية.

العلاج

ال ITP الحاد: أكثر من ٨٠٪ يتم لهم الشفاء بدون أي علاج. وتستخدم الكورتيكوستيرويدات بشكل كبير فهي تزيد عدد الصفيحات وبالتالي تقلل مدة نقص الصفيحات. الجرعات العالية من الغلوبين المناعي بواسطة الوريد تسبب زيادة سريعة في عدد الصفيحات ويمكن إعطائها مع أو بدون الكورتيكوستيرويدات للأطفال المصابين بنقص صفيحات شديد أو لديهم نزيف مهدد للحياة.

ال ITP المزمن

ليست هناك حاجة لعلاج المرضى إذا كان عدد الصفيحات بين 30-50 × 10⁹/ل و لا يوجد لديهم نزيف تلقائي ذو أهمية. الجرعات العالية من الكورتيكوستيرويد ترفع عدد الصفيحات إلى أكثر من 10 × 50⁹ ل وعادة إلى 10 × 10⁹ ل/ في قرابة ثلثي المرضى الذين لديهم ITP مزمن. يبدأ البالغون على بريدنوسولون 60 ملجم/اليوم وتقل الجرعة تدريجيا بعد أن تتحقق التهدئة أو بعد 4 أسابيع. وفي قرابة ثلث المرضى والذين تحقق لهم مبدئيا شفاء كامل يكون هذا الشفاء لمدة طويلة.

إستئصال الطحال يجب أن يوضع في الحسبان إذا كانت الإستجابة للكورتيكوستيرويدات ضعيفة، إذا كانت أقل جرعة للكورتيكوستيرويدات المحتاجة لمنع النزيف عالية بشكل غير مقبول، أو إذا انتكس المرض بعد الإستجابة للكورتيكوستيرويدات. حوالي 75% من المرضى يستجيبون بشكل كامل لإستئصال الطحال عادة خلال أسبوع واحد. ولكن 10-15% من المستجيبين بشكل كامل سوف ينتكسون بعد مدة. الأزاثيوبرين و السايكلوفوسفاميد يمكن استخدامهما في المرضى الذين يفشلون في الإستجابة لإستئصال الطحال في محاولة للتقليل من تكوين الأجسام المضادة. حيث تم تقرير هذه الأدوية على انها مؤثرة في بعض الحالات. كما وجد أن الجرعات العالية من ال Ig الوريدي (أي 400 ملجم/اليوم لمدة 5 أيام) تزيد عدد الصفيحات إلى أكثر من 10 × 50⁹ ل/ في حوالي 80% من المرضى المصابين بال ITP المزمن وإلى مستويات طبيعية في أكثر من 50%. ولكن هذه الزيادة عادة ما تكون وقتية ويعود عدد الصفيحات إلى مستويات ما قبل العلاج في أسبوعين إلى 6 أسابيع. يعمل ال Ig بالتعارض مع تكسير الصفيحات بمنع إرتباط جزء FC للأجسام المضادة IgG على سطح الصفيحات بمستقبلات ال FC في الخلايا البلعمية.

أستخدمت علاجات أخرى في المرضى المستعصين وتشمل الدانازول (Danazol) والمضاد ل D .

فرقية نقص الصفيحات الذاتية المناعة

قد يسبق نقص الصفيحات الذاتي المناعي المظاهر الأخرى لمرض SLE بسنوات عديدة وقد يكون أحد المضاعفات في سير ال SLE والأمراض الذاتية المناعة الأخرى، الليمفومة، و ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن. المرضى المصابين بعدوى فيروس نقص المناعة عند الانسان HIV قد يظهر لديهم نقص صفيحات ذاتي المناعة أو مناعي (بسبب مركبات مناعية) قبل ظهور المظاهر الأخرى للمرض بفترة طويلة.

قلة الصفائح المناعية الأخرى

في المرض النادر المسمى فرقرية ما بعد نقل الدم تظهر قلة صفائح شديدة ٥-٨ أيام بعد نقل الدم نتيجة لتكسر صفائح المستقبل (المريض) حيث تتكون أجسام مضادة خيفية خاصة بالصفائح في بلازما الدم ولكن تفسير تكسر الصفائح غير واضح.

كما قد يحدث نقص صفائح مناعي خيفي عند حديثي الولادة وهو مؤقت ولكنه شديد الخطورة عند المواليد لامهات سليمات. حيث تكون الأم أجسام مضادة خيفية من نوع IgG ضد صفائح الجنين. وهذه الأجسام المضادة تعبر المشيمة و تكسر صفائح الجنين (وتشبه انحلال الدم عند حديثي الولادة).

فرقرية نقص الصفائح الخثرية و متلازمة انحلال الدم اليوريمي (Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome)

في الحالة الصحية الطبيعيه يقوم انزيم البروتياز الشاطر لـ VWF (ADAMTS13) بقطع الصلة البيبتيدية Tyr 842-Met843 في ال VWF لينتج البروفيل متعدد القسيمات المميز. في غياب البروتياز فان VWF متعدد القسيمات الكبير جدا ينطلق و يؤدي إلى تكسر الصفائح ويسمى هذا المرض فرقرية نقص الصفائح الخثاري (Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)). ال TTP العائلي المتكرر يكون بسبب وراثه جينيه متنحيه لنقص في انزيم البروتياز. أما ال TTP الفرادي فيكون بسبب الجسم المضاد IgG ضد البروتياز وهو مرض شديد الخطورة يتميز بالحرارة و جلطات صفائح منتشرة في الشريينات و تؤدي إلى تكسر كريات الدم الحمراء ، نقص الصفائح ، أعراض عصبية و قصور كلوي. متلازمة انحلال الدم اليوريمي مرض مشابه يؤثر على الرضع والاطفال الصغار و كبار السن حيث تكون هناك جلطات في الشريينات و تتكون غالبا داخل الكلى . في بعض المرضى فإن المرض يتبع نوبة إسهال يسببها سم بكتيريا الايشيريشيا كولي (Escherichia coli) المنتجة لسم الفيرو (Verotoxin) أو بكتيريا الديسنتاري الشغلية المنتجة لسم الشيجا.

نقص الصفائح المناعي بسبب الأدوية

بعض العقاقير مثل الهيبارين ، أملاح الذهب ، الكوينين (quinine)، الكوينيدين (quinidine)، البنسيلين (pencillin) والسلفوناميد تسبب قصر مدى عمر الصفائح في جزء صغير من المتلقين لهذه الأدوية بالية مناعية. حيث يقوم العقار (مثل الكوينين و الكوينيدين) بالإرتباط بغشاء الصفيحة ويقوم الجسم المضاد المكون ضد مركب الصفيحة-العقار بالإرتباط مع الصفائح التي تفاعلت مع العقار

وليس مع الصفائح الطبيعية يسبب الهيبارين نقص صفائح متوسط أو شديد في 1-3% من متلقي العلاج بنمط من أنماط هذه الآلية يمتص العقار بالعامل الصفحي؛ (PF4) Platelet factor 4 المشتق من حبيبات α على سطح الصفحة . ويعمل المركب الهيبارين-PF4 كجسم مستضد جديد . المركب المناعي الجديد يتحد مع مستقبل FC على الصفائح مسببا تنشيط الصفائح وفي بعض الحالات الخثار .

زيادة التجميع في الطحال

الطحال الطبيعي يحتوي في دورته الدموية الدقيقة على حوالي 30% من الصفائح الموجودة في الدم و الصفائح الموجودة في التجمع الطحالي تتبادل بحرية مع تلك الموجودة في الدورة الدموية العامة . و التجمع الطحالي للصفائح يزداد بازدياد حجم الطحال . و بذلك فان المرضى الذين لديهم تضخم متوسط أو كبير جدا في الطحال قد يصبح تجمع الصفائح لديهم 50-90% من صفائح الدم وبذلك يسبب قلة الصفائح . و العامل الآخر في نقص الصفائح عند المرضى الذين لديهم تضخم في الطحال هو زيادة حجم البلازما .

خلل وظيفة الصفائح

يجب الإشتباه في وجود هذا الخلل في أي مريض لديه فرقرية بدون قلة صفائح . يمكن أن يحدث خلل الصفائح المكتسب بعد إبتلاع الأسبيرين أو بعد العلاج بعقار سلفينبايرازون (Sulphinpyrazone) (و هو مثبط تنافسي لإنزيم السايكلوأكسيجينيز) أو عقار دايبيريدامول ((dipyridamole (persantin)). للأسبيرين تأثير متوسط على زمن النزيف . بعد ساعتين من إبتلاع 600 ملجم فان زمن النزف يرتفع فوق المدى الطبيعي في 30% من الأشخاص وقد يصل الى 20 دقيقة . هذه الزيادة تكون كافية لتسبب نزيفا غير طبيعي في بعض الاشخاص . ولذلك يمنع استخدام الأسبيرين في الأشخاص المصابين بأمراض النزف يعمل الأسبيرين بأستلة إنزيم السايكلوأكسيجينيز بأثر غير رجعي متعذر العكس و هذا يثبط تصنيع الثرومبوكسان A_2 وينتج عن ذلك نقص في تكس الصفائح . يمكن ملاحظة تأثير جرعة واحدة من الأسبيرين لمدة اسبوع و حتى يتم استبدال معظم الصفائح الموجودة في وقت اخذ الاسبيرين بصفائح جديدة .

تغيرات متعددة لوظيفة الصفائح يمكن أن تشاهد بعد العلاج بأدوية أخرى مثل الأدوية المضادة للإلتهابات غير الستيرويدية (مثلا الاندوميثاسين او الايبوبروفين (Ibuprofen)، البنسيلين (Pencillin)، السيفالوسبورين (Cephalosporin) ،

الديكستران (Dextrans) و الهيبارين (الجرعات العالية) و بعد إستهلاك الكحول. الأسباب الأخرى للإضطرابات المكتسبة في وظيفة الصفائح تشمل الأمراض التكاثرية النقوية، متلازمة خلل التنسج النقوي ، وجود البارابروتينات في الدم (مثل الأورام النقوية ، وجود الجلوبيولين الكروي في الدم (مرض والدينستروم)) واليوريميا.

الاعتلالات الوراثية لوظيفة الصفائح نادرة جدا وتشمل:

- ١- متلازمة برنارد سوليير وراثية جسدية متنحية ويوجد فيها نقص في الغلايكوبروتين في غشاء الصفائح مع وجود صفائح عملاقة.
- ٢- وهن الصفائح (مرض غلانسمان) (Glanzmann's thrombosthenia) وراثية جسدية متنحية (يوجد فيها نقص في الجلايكوبروتين 11b/11a في غشاء الصفائح بينما الصفائح طبيعية مورفولوجيا و عدديا.
- ٣- مرض التجميع والتخزين (δ) (نقص الحبيبات الكثيفة)
- ٤- متلازمة الصفائح الرمادية
- ٥- نقص تصنيع الثرومبوكسان شاملة نقص إنزيم ثرومبوكسان سينثيز و إنزيم سايكلو أوكسيجينيز.

نقل الصفائح

يمكن أحيانا زيادة عدد الصفائح مؤقتا بواسطة نقل الصفائح . الداعي الأساسي لنقل الصفائح هو النزف الشديد بسبب ١) نقص الصفائح بسبب نقص انتاج الصفائح أو بسبب الـ DIC 2) بسبب وظيفة الصفائح الغير طبيعيه. كما يمكن أن يُستدعى النقل للمريض الذي لديه نقص في الصفائح أو خلل في وظيفة الصفائح قبل الجراحة. داع آخر لنقل الصفائح هو نقص الصفائح في المرضى الذين نقلت لهم كميات كبيرة من الدم . الدم المخزن لمدة ٤٨ ساعة لا يوجد به تقريبا أي صفائح عيوشة. ولكن عندما يكون نقص الصفائح ناتج عن التكرس الزائد بسبب الاجسام المضادة للصفائح فإن الإستجابة للنقل تكون ضعيفه . يتم نقل الصفائح كمركز للصفائح ويجب ان تنقل خلال ٥ أيام من سحبها من المتبرع . ولمنع النزيف التلقائي يجب الحفاظ على عدد الصفائح فوق 10×10^9 /ل لأنه فوق هذا المستوى يكون النزيف الشديد نادرا.

آليات التجلط الطبيعية

الآليات المشتركة لسلسلة تفاعلات التجلط اتضحت في الفترة ١٩٥٠-١٩٧٠ بشكل كبير بسبب عمل د.ج. ماكفرلين (Macfarlane) وزملائه. الخاصية الأساسية لهذه السلسلة من التفاعلات هي وجود عدد من الخطوات المنشطة في تسلسل كل خطوة تتميز بتحول طليعة الإنزيم إلى إنزيم بواسطة الإنشطار لواحدة أو أكثر من الروابط البيبتيدية والتي تؤدي إلى حدوث تغير شكلي في الجزيء وتظهر الموضع النشط للإنزيم.

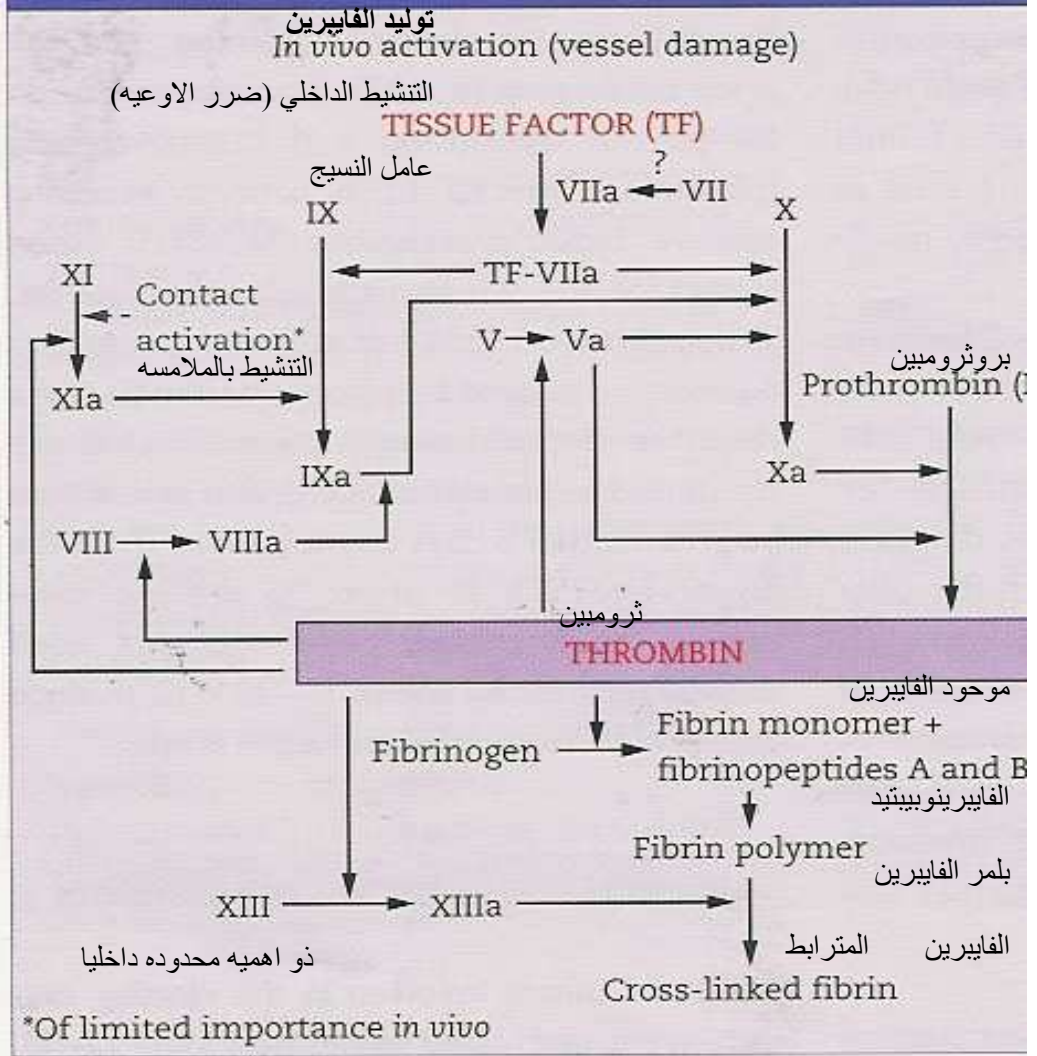
التسلسل التجلطي يبدأ داخل الجسم الحي بواسطة عامل الأنسجة (Tissue factor (TF) الذي يظهر على سطح الخلايا الظاهرية المنشطه و الكريات البيض وعلى معظم الخلايا خارج الأوعية في المنطقة التي يوجد بها تضرر للأنسجة (شكل 15.4). يرتبط ال TF بالعامل النشط VII ويكون مركب TF-VIIa عملية تنشيط العامل VII غير واضحة. مركب TF-VIIa يرتبط وينشط العامل IX إلى IXa و X إلى Xa. العامل IXa ينشط العامل X. و بعد ذلك يرتبط العامل Xa بسطح الصفائح ويعمل على البروثرومبين (العامل 11) ليولد كميات صغيرة من الثرومبين (العامل 11a). هذا المسلك لتوليد الثرومبين يثبط بسرعة بواسطة مسلك مثبط عامل الأنسجة (Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)). إذا تكون بكمية كافية فإن الكميات الصغيرة من الثرومبين تنشيط العوامل VIII و V إلى VIIIa و Va. وهذه الأخيرة عوامل مساعدة للعوامل IXa, Xa على التوالي وتزيد بشكل كبير تنشيط العامل X إلى Xa. العامل VIIIa يزيد من نشاط ال IXa المنتج بواسطة عمل المركب TF-VIIa على العامل IX كما يزيد تحول العامل X إلى Xa وبالتالي توليد الثرومبين من البروثرومبين وهذا التوليد في حد ذاته يساعد بواسطة العامل Va. يشطر الثرومبين قطعتي بيبتيد سالبتي الشحنة (فيبرينوبيبتيد أ وب) من الفيبرينوجين (العامل 1). وبذلك يزيل القوى الطاردة من الجزيء ويسمح للبقية بالبلمره لتكوين الياف الفايبرين. و أخيرا العامل XIIIa المتكون من تنشيط العامل XIII بواسطة الثرومبين يثبت و يقوي بوليمرات الفايبرين بتكوين روابط تساهمية بين سلاسل الفايبرين (جسور الجلوتامين (Glutamine) واللايسين (lysine)). و يدخل الكالسيوم في مراحل عدة من تسلسل التجلط. التفاعلات التي تشمل العوامل VIIIa, IXa, X لتكوين Xa (تفاعل التينيز (Tenase)) تحدث بشكل أساسي على الفوسفوليبيدات المكشوفة على سطح الصفائح. معدل التفاعل على السطح يكون اكبر بشكل ملحوظ مقارنة بذلك الذي في المحلول و لذلك فإن النزيف الذي يحدث في نقص الصفائح ينشأ من فشل سلسلة تفاعلات التجلط بالإضافة إلى عدم وجود سداة الصفائح.

مدى توليد الثرومبين يكون محدودا بعدد من الآليات الطبيعية المضادة للتجلط. يرتبط الثرومبين بالثرومبوموديولين (Thrombomodulin) على سطح الخلايا البطانية والمركب الناتج ينشط بروتين سي (Protein C (PC)) ليتحول إلى بروتين سي النشط (Activated Protein C (APC)) و الذي يعطل العوامل (Va)

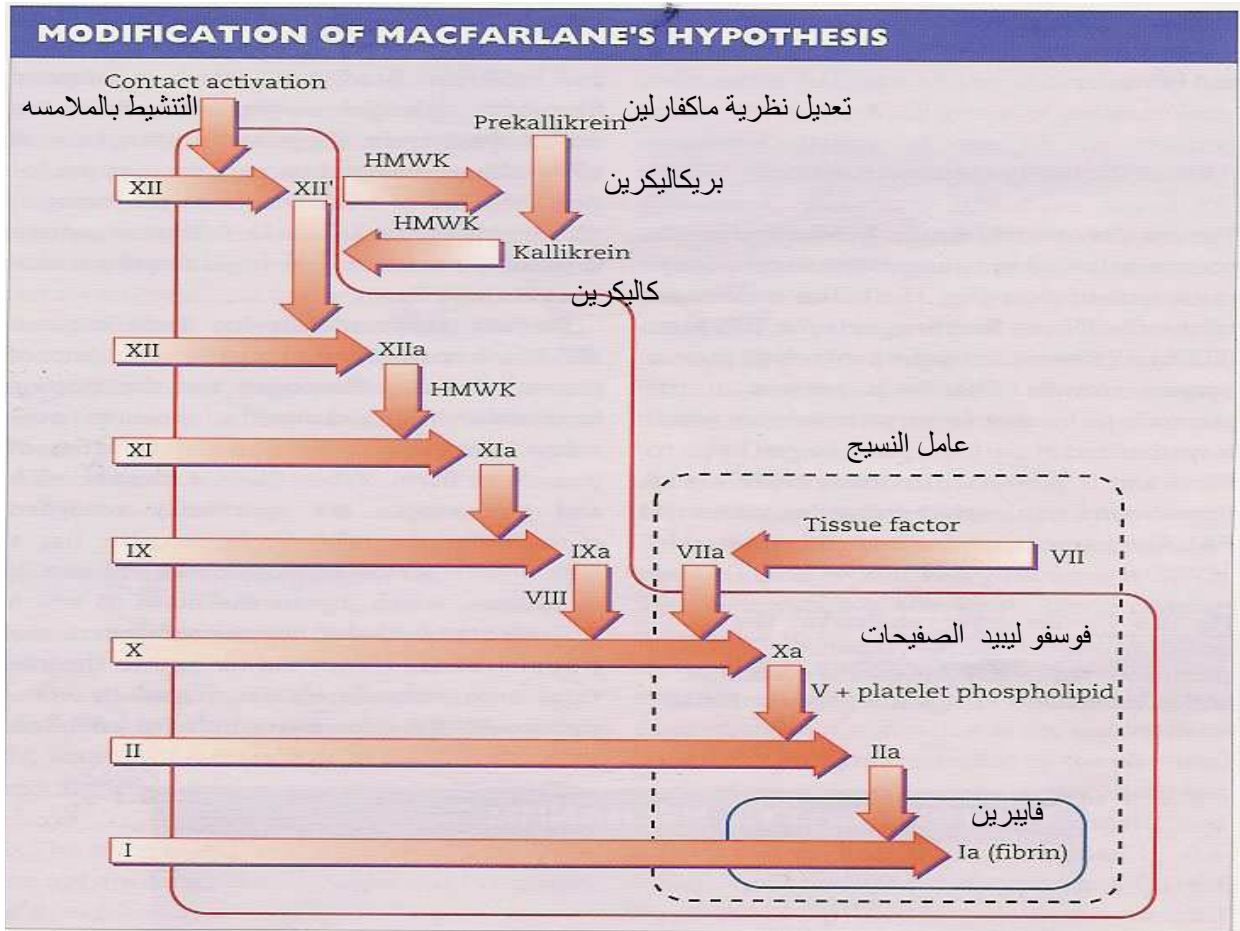
و(VIIIa) في وجود العامل المتمم بروتين إس (Protein S). و بالإضافة فإن الثرومبين الحر يُعطل مباشرة بواسطة مثبت في الدم هو مضاد الثرومبين بعدما يتحد الأخير بالهيباران (Heparan) الموجود على الخلايا البطانية. أوضحت الدراسات السابقة خارج الجسم وجود مسارين أو جهازين موجودين داخل سلسلة تفاعلات التجلط : جهاز داخلي المنشأ وجميع مكوناته موجودة في البلازما و جهاز خارجي المنشأ مكون من TF، عامل VII، عامل X (مع وجود V كعامل مساعد)، عامل II و عامل I. تسلسل عمل العوامل في الجهاز الداخلي المنشأ هي XII، XI، IX (مع وجود VIII كعامل مساعد)، X (مع وجود II كعامل مساعد)، و I كما هو موضح في الشكل ١٥٠٥. يستهل تسلسل التجلط خارج الجسم بتنشيط العامل XII. و بعد تنشيط محدود للعامل XII يحول بروتين البلازما البريكالكريين (Prekallikrein) الى كالكريين (Kallikrein) و الذي بدوره ينشط العامل XII بشكل كامل الى XIIa. كما أن بروتين بلازمي آخر هو الكاينينوجين (Kininogen) ذو الوزن الجزيئي المرتفع هو مسرع غير إنزيمي لهذه التفاعلات. ويعمل بعد ذلك العامل XIIa على XI لتكوين الإنزيم النشط XIa. ولكن هذا ليس المسار الأكبر لبدء التجلط داخل الجسم كما يوضح بعدم حدوث النزيف عند الاشخاص الذين لديهم نقص وراثي في العامل XII. يظل نموذج الجهاز الداخلي/الخارجي ذو قيمة في فهم الفحوصات المخبرية لتجلط الدم (شكل ١٥٠٥).

سنة من الاسماء البديلة للعوامل ما زالت مستخدمة وتجب معرفتها وهي الغلوبولين المضاد للناعور (Antihemophilic globulin)، عامل كريسماس (Christmas factor)، IX، بروثرومبين 11، ثرومبين 11a، الفايبرينوجين 1، والفايبرين 1a.

FIBRIN GENERATION



شكل ١٥,٤ : المسارات المشاركة في توليد الفايبرين بعد تنشيط التجلط داخل الجسم بعامل النسيج . الملحق " أ " يعني الشكل المنشط بالإنزيم لكل من عوامل التجلط .



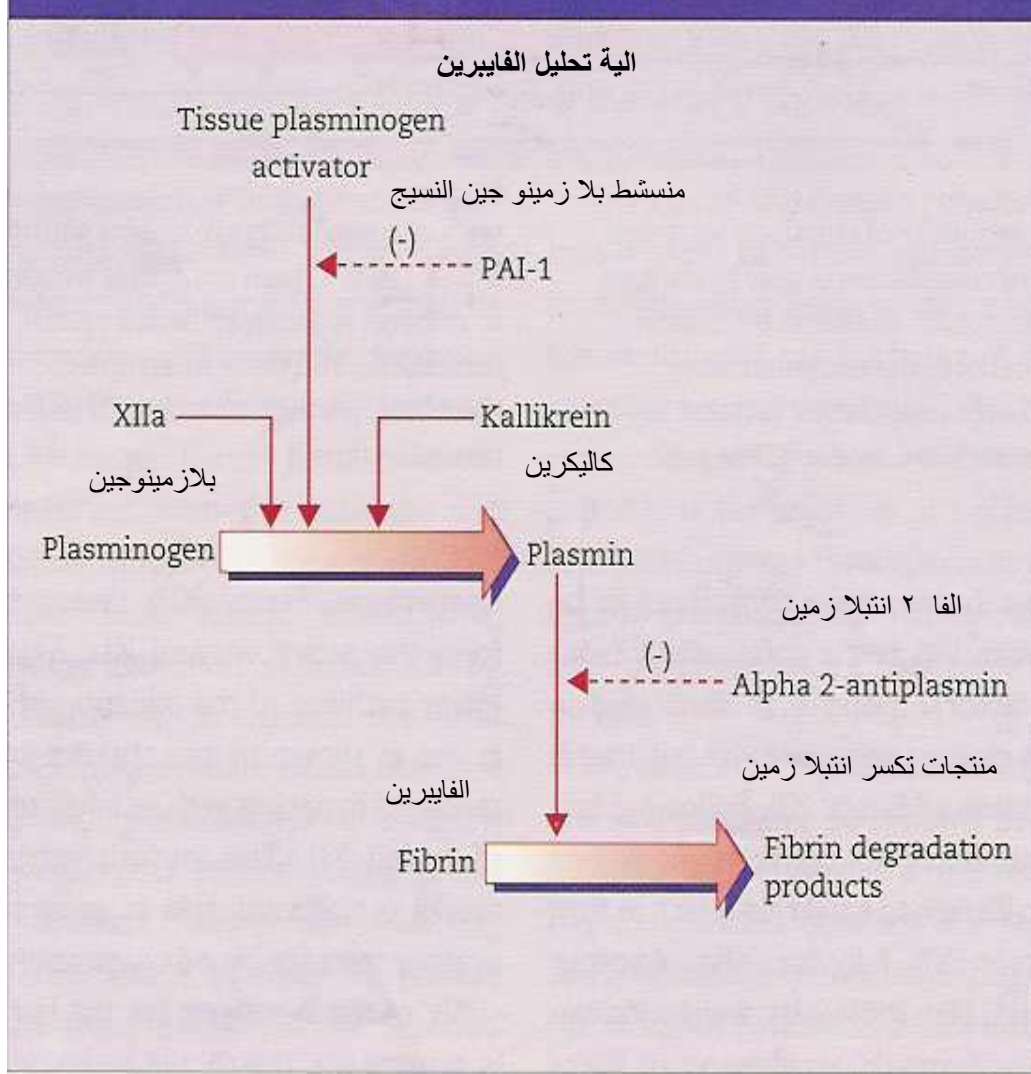
شكل ١٥,٥ : تسلسل التفاعلات بين بدء التجلط خارج الجسم بتنشيط عامل XII باللامسة وتكوين الفايبرين . الملحق أ يعني الشكل المنشط بالإنزيم لكل عوامل التجلط . عوامل التجلط المشمولة في ثلاث فحوص أساسية للتجلط موضحة في المربعات . الكاينينوجين ذو الوزن الجزيئي العالي (High (HMWK) المنشط : الخط الأسود المتقطع زمن البروثروبين . الخط الأزرق ، زمن الثرومبين

آلية تحليل الفايبرين

الآلية المعقدة لانتاج الفايبرين يوازنها بشكل مضاد آلية للإنحلال الإنزيمي للجلطة (شكل ١٥,٦). تحلل الفايبرين الى منتجات تكسر الفايبرين (Fibrin-) (FDPs) (degradation products) يقوم به إنزيم البلازمين (Plasmin) الحال للبروتين و الموجود في البلازما. يوجد البلازمين (Plasmin) في البلازما بشكل غير نشط و هو البلازمينوجين (Plasminogen) و الذي يصنع في الكبد يرتبط البلازمينوجين بالفايبرين و يتحول الى بلازمين اساسا بواسطة منشط البلازمينوجين النسيجي المرتبط بواسطة الفايبرين (Tissue plasminogen activator (t- PA)). والآخر يصنع و يطلق بواسطة الخلايا البطانية للاوعية . و قد يكون هناك تنشيط محدود للبلازمينوجين بواسطة العامل XIIa و الكالكرين. البراديكاينين و الذي يطلق من الكاينينوجين ذو الوزن الجزيئي المرتفع بواسطة الكالكرين محرض قوي لاطلاق t-PA. و تحتوي البلازما على مثبط فسيولوجي لل t-PA . و يعرف بمثبط منشط البلازمينوجين ((Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) برووتين سي المنشط يعطل PAI-1 و بالتالي يحرض تحلل الفايبرين. البلازمين ليس خاص فقط بالفايبرين ولكن يستطيع ايضا ان يكسر مكونات بروتينية أخرى في البلازما شاملة الفايبرينوجين و عوامل التجلط V و VIII لذلك فالآلية التالية موجودة لتحديد من نشاط البلازمين على الفايبرين. عندما يتكون الفايبرين فان ال-t PA و البلازمينوجين يمتصان بشكل محدد على الفايبرين. مركب الفايبرين له الفة عالية للبلازمينوجين و يحوله الى بلازمين و الذي يهضم الفايبرين الذي امتصه. في الحالة الطبيعية فان أي بلازمين يطلق من الفايبرين إلى الدم فانه يعطل بالإتحاد بمثبط موجود بالبلازما مشتق من الكبد ، الألفا ٢ انتيبلازمين (α_2 antiplasmin) وبذلك لا يحدث تكسر عام للفايبرينوجين و البروتينات الأخرى .

بالإضافة لل t-PA فان المحرضات الفسيولوجية للبلازمينوجين توجد في الكثير من إفرازات الجسم خاصة في البول (يوروكاينيز (Urokinase) . الأدوية الحالة للخثرة المتوفرة تشمل اليوروكاينيز و الـ t-PA المأشوب بالإضافة الى المحرضات الغير فسيولوجية مثل الستريبتوكاينيز (Streptokinase) و المأخوذ من بكتيريا عقديّة محددة و مركب البلازمينوجين المأستل-منشط الستريبتوكاينيز (Acylated plasminogen streptokinase activator (complex (APSAC). الـ t-PA المأشوب ، الستريبتوكاينيز والـ APSAC تعطى عن طريق الوريد لعلاج احتشاء عضلة القلب الحاد المبكر . هذه الادوية قد تكون أيضا مفيدة في أنواع أخرى من الخثار.

THE FIBRINOLYTIC MECHANISM



شكل ١٥,٦ : الآلية تحليل الفايبرين . الأسهم البرتقالية توضح التحويل ، الأسهم المتصلة الأحمر التنشيط و الاسهم المتقطعة التثبيط . plasminogen activator .inhibitor(PAI)

فحوصات خلل التجلط

توجد ثلاثة فحوصات أساسية تستخدم بشكل واسع:

- زمن الثرومبوبلاستين (Thromboplastin) الجزئي المنشط (مثل زمن تخثر الكولين- السيفالين (Kaolin-cephalin). و الذي يقدر نشاط العوامل II, V, X, VIII, IX, XI, XII و الفايبرينوجين (الجهاز الداخلي المنشأ) (شكل ١٥,٥).

- زمن البروثرومين (Prothrombin time (PT) و الذي يقدر نشاط العوامل II, V, VII و الفايبرينوجين (النظام الخارجي) (شكل ١٥,٥)

- زمن الثرومبين Thrombin ، و الذي يطول عندما يوجد نقص وراثي أو مكتسب للفايبرينوجين أو خلل في جزئ الفايبرينوجين وراثي أو مكتسب أو وجود الهيبارين أو ارتفاع مستوى نواتج تكسر الفايبرين (شكل ١٥,٥).

من الواضح من شكل ١٥,٥ ان نقص العامل V, X البروثرومبين II و الفايبرينوجين تسبب إطالة كلا زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (Activated partial thromboplastin time (APTT) و PT . المرضى المصابين بمرض في الكبد أو ال DIC و الذين لديهم نقص مكتسب في عدة عوامل يظهران استطالة لكلا ال APTT و PT . المرضى الذين لديهم نقص مكتسب في العوامل II, VII, IX, X (العوامل المعتمدة على فيتامين ك) و الناتجة من العلاج بأدوية الكومارين أو من نقص فيتامين ك يوجد عندهم أيضا استطالة في ال APTT و ال PT. ال PT أكثر حساسية من APTT في اظهار هذا النقص بسبب نصف العمر القصير للعامل VII . وفي المجموعة الصغيرة من المرضى الذين لديهم خلل وراثي في واحد من عوامل التجلط ٨٠-٩٠٪ منهم مصابين بمرض الناعور (نقص العامل VIII ، حوالي ١٠-٢٠٪ لديهم نقص IX و حوالي ١٪ يكون لديهم نقص في واحد من العوامل الثمانية الأخرى. لذا في الحياة العملية يكون ال APTT طويلا في جميع حالات النقص الوراثي و ال PT طبيعيا بمعرفة ال APTT و PT من الممكن الحصول على معلومات عن مكن الخلل.

زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (Activated partial thromboplastin time)

مدى الزمن الذي يأخذه الدم الوريدي ليتجلط في انبوب زجاجي في درجة ٣٧°م مدى واسع. وهذا المدى الواسع في تجلط الدم يكون بسبب متغيرين . الأول هو تنشيط العامل XII بالسطح الزجاجي و يختلف معتمدا على عدة عوامل مثل نوع الزجاج . والثاني الاختلاف في النشاطات المقوية للتجلط و الموفرة من الصفائح و ذلك لان عدد الصفائح يختلف بشكل كبير بين الأشخاص . الإختلاف بسبب هذين العاملين يمكن أن يزال بشكل جوهري بإضافة الكولين والفوسفوليبيد (الثرومبوبلاستين الجزئي) يعطي الكولين تحريض كامل لتنشيط العامل XII و تعمل الفوسفوليبيدات كبديل للصفائح . و هذا الفحص سهل القيام به . تؤخذ البلازما

التي أضيف إليها السيترات ثم يضاف خليط من الكولين و الفوسفوليبيد يتبعه الكالسيوم. الزمن الذي يأخذه المخلوط ليتجلط يتم قياسه . إستطالة زمن التجلط كثيرا ما يكون بسبب نقص العوامل VIII و IX (إذا كان نقص العامل X و ما بعده قد استبعد ب PT طبيعي). و يكون الفحص حساسا بدرجة كافية لاكتشاف نقص هذين العاملين عندما ينقص تركيزهما الى ٣٠ ٪ أو أقل عن التركيز الطبيعي اي يمكنه إكتشاف مرضى الناعور ذو الدرجة البسيطة و الذين يصابون بنزيف شديد فقط بعد العمليات الجراحية الصغرى . إستطالة ال APTT يمكن أن تكون أيضا بسبب مضاد التجلط الذئبي و نقص العامل XII.

إذا كان ال APTT اطول من الطبيعي يمكن التأكد من ان التشخيص إما نقص في العامل VIII أو IX اذا توفرت البلازما من حالات معروفة من الناعور او نقص العامل IX. ولذا فإذا كانت إضافة بلازما معروفة بكونها ناقصة فقط في العامل VIII لا ينقص زمن التجلط لعينة من المريض المراد فحصه فلا بد أن يكون المريض أيضاً مصاب بنقص في العامل VIII. الفحوصات المتخصصة لقياس العامل VIII و IX بشكل دقيق معبرا عنها كنسبة من المستوى الطبيعي موجوده أيضا. وهذه الفحوصات يجب إجرائها على الحالات الملائمة.

زمن البروثرومبين (prothrombin time)

الفحص المستخدم لقياس سلامة الجهاز الخارجي هو زمن البروثرومبين وحيد المرحلة. يعمل هذا الفحص باضافة ثرومبوبلاستين النسيج المشتق من الدماغ (عامل النسيج (Tissue factor, factor III)) مع الكالسيوم إلى بلازما تحتوي على السيترات . بالرجوع لشكل 15.5 يظهر أن عامل النسيج والعامل VII (حقيقة مركب ال TF-VII) يبدأ التجلط بتنشيط العامل X الى Xa ولهذا فان إستطالة ال PT تنتج من نقص العوامل I, II, V, VII, X. ولذلك فان تسمية هذا الفحص ب PT هو تسمية خاطئة لأن النقص في أي من خمسة عوامل على الأقل يؤثر على الفحص و نقص الثرومبين وحده يجب أن يكون كبيرا قبل أن يؤدي إلى إستطالة ال PT. وهذا الفحص في الأساس حساس لنقص العوامل V, VII, X. نقص الصفحات لا يؤثر على ال PT

عند قياس زمن البروثرومبين و ال APTT فإنه من الضروري في نفس الوقت تحديد زمن التجلط بإستخدام بلازما مجففة بالتجمد كضابط. و ذلك لأن هناك دائما فرق صغير في تنشيط الكواشف المستخدمة .

عندما يستخدم زمن البروثرومبين للتحكم في العلاج الفموي المضاد للتجلط فإن النتائج يعبر عنها بواسطة النسبة العيارية الدولية International normalized ratio (INR). هذه النسبة مشتقة من نسبة ال PT (أي PT المريض:متوسط ال PT الطبيعي) و عامل محدد لكل من كواشف الثرومبوبلاستين

بمقارنة نشاطه ضد مستحضر دولي مرجعي. فائدة استخدام ال INR تكمن في أن المدى العلاجي ينطبق بغض النظر عن مصدر الثرومبوبلاستين.

أمراض التجلط الوراثية

يمكن أن تقسم إضطرابات تجلط الدم بغرض التسهيل إلى مجموعتين (إضطرابات وراثية و إضطرابات مكتسبة). هذا القسم يستعرض الحالات الموجودة منذ الولادة. هناك مجموعة من المرضى الذين يعانون من زيادة النزف سواء تلقائيا أو بعد الإصابة والذي عادة ما يبدأ مبكرا في الحياة و هؤلاء المرضى عادة ما يكون لديهم في الغالب تاريخ عائلي لحالات مشابهة ويكون لديهم واحد من ثلاثة امراض : الناعور، نقص العامل IX ، او مرض فون ويلبيراند.

مرض الناعور(نقص العامل VIII)، الناعور أ) (Haemophilia A)

مصطلح "الهيموفيليا" او " الناعور" والذي ذكر لأول مرة بواسطة شونلين (Schonlein) في العام ١٨٣٩ أستخدم لوصف حالات نزعة طوال الحياة لنزيف مطول و الموجود عند الذكور ويعتمد على إنتقال جين غير طبيعي مرتبط بصبغية الجنس. خلال العقد ١٩٥٠ - ١٩٦٠، وجد أن هناك حقيقة مرضين في هذه المجموعة من المرضى و الذين اعتمادا على أسس سريرية و جينية شخصوا على أنهم مصابين بمرض الناعور: مرضى لديهم نقص في العامل VIII وأولئك الذين لديهم نقص في العامل IX. مصطلح الناعور أحتفظ به لحالات نقص العامل VIII حيث أنه النقص الأكثر شيوعا. وتستخدم مصطلحات نقص العامل IX ، مرض الناعور ب او مرض كريسماس(سمي بإسم أول مريض أكتشف فيه هذا المرض) للمرض الآخر.

وراثة المرض، مدى انتشاره و الكيمياء الحيوية للمرض

نقص العامل VIII ينتج من خلل في جين العامل VIII وهو جين كبير (١٨٦ كيلو بيس، ٢٦ اكسون) يقع على طرف الذراع الطويل لصبغية X. تم التعرف على اضطرابات مختلفة في تسلسل النيوكليوتيد لهذا الجين في حوالي نصف حالات مرض الناعور والتي تختلف من طفرة وحيدة النقطة الى حذف كبير. نصف الحالات الشديدة تكون بسبب إنقلاب للانترن رقم ٢٢. و يكون المرض تقريبا بشكل كامل مقتصر على الذكور XY لأن صبغية X الطبيعية في الاناث المختلفات الزايجوتية تكون تقريبا دائما قادره على صنع كمية كافية من عامل VIII إنتشار هذا المرض تقريبا واحد لكل ١٠٠٠٠ من الذكور. يمكن وجود الإناث المصابات بالناعور ولكن بشكل نادر جدا و هؤلاء إما مثيلات الزيغوت للجين غير الطبيعي أو مختلفات الزيغوت ولكن الصبغية X الطبيعية لا تنتج كمية كافية من

العامل VIII. بنات الذكور المصابين بالناعور هن بشكل إجباري حاملات للجين لانهن لا بد أن يرثن الصبغية X الغير طبيعية. أما الأولاد بالمقابل فيكونون دائما طبيعيين لأنهم يرثون صبغية X. الأنتى التي لديها خلل جيني على صبغية X سوف تنتقل المرض لنصف أولادها و نصف بناتها سوف يكن حاملات للمرض. المرضى المشتبه بإصابتهم بالناعور يجب أن يتم سؤالهم بحرص عن تاريخ أي اضطراب نزفي حدث من جهة الأم وليس من جهة الأب. هناك معدل ثابت تلقائي لطفرات الجين المسئول عن إنتاج العامل VIII حيث أن تقريبا ثلث مرضى الناعور ليس لديهم تاريخ عائلي للمرض و هذا الأمر تم تعزيزه من الدراسات على الدنا الجيني جزئ العامل VIII عبارة عن بروتين وزنه الجزيئي 8×10^5 دالتون. يوجد العامل VIII في البلازما فقط في مركب مع VWF و الذي يعمل كحامل للعامل VIII و يطيل نصف مدى عمر العامل في البلازما. نشاط العامل VIII التجلطي يمكن قياسه بيولوجيا بقدرته للعمل كعامل مساعد للعامل IXa (شكل 15.5) ويمكن قياس VWF بالتفاعل مع أجسام مضادة محددة. على الرغم من أن النشاط التجلطي للعامل VIII يكون منخفضا بشكل كبير في مرض الناعور إلا أن كمية ال VWF تكون في المستوى الطبيعي.

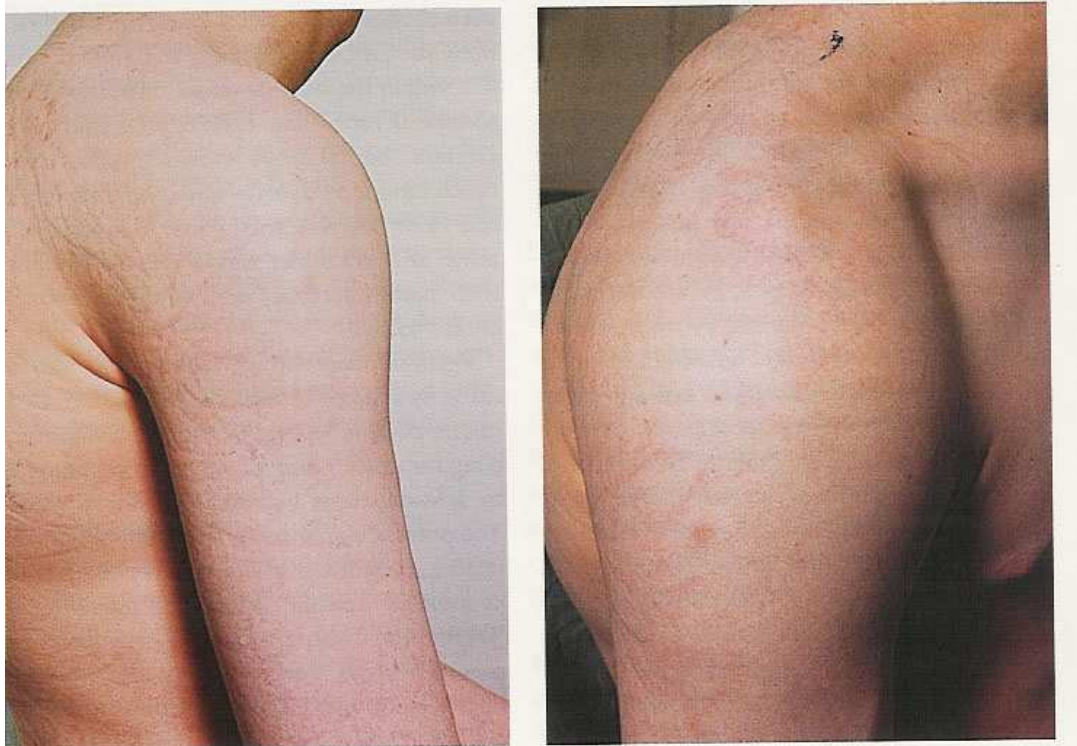
إكتشاف حاملي المرض و التشخيص قبل الولادة

الإناث الحاملات للمرض لديهن في المتوسط نصف النشاط التجلطي لكل وحدة من ال VWF مقارنة بالوضع الطبيعي. ولكن التمييز غير كامل وفي حوالي ١٠٪ من حاملي المرض تقل النسبة بين النشاط التجلطي و كمية ال VWF إلى المدى الطبيعي ولذلك فإن ذوي النسب الغير طبيعية يمكن أن يقال أنهم حاملين للمرض بشكل أكيد. ولكن حاملي المرض المزعومين اصحاب النسب الطبيعية فلا يمكن القول بشكل قاطع بأن الجين الغير طبيعي غير موجود لديهم. فحوصات الطفرات الوراثية تسمح لحاملي المرض بأن يُعرفوا بشكل دقيق أفضل و هي الطريقة المثلى حاليا.

يمكن تشخيص مرض الناعور قبل الولادة بتحليل دم أو دنا الجنين. يمكن الحصول على ال دنا اما من عينة من الخمل المشيمي بين الاسبوع ٩ و الاسبوع ١٢ من الحمل او بأخذ عينة من سائل السلي بين الاسبوع ١٣ و ١٦. وجود او عدم وجود الجين الغير طبيعي يمكن التأكد منه إما مباشرة باستخدام مسبار ال دنا لخلل محدد أو غير مباشر باستخدام تحليل تحديد طول القطعة متعدد الاشكال (Restriction fragment length polymorphism). أخذ عينة من دم الجنين يتم بين الاسبوع ١٨ و الاسبوع ٢٠ يحدد مستوى العامل VIII في بلازما الجنين إما بالاعتماد على التنشيط المناعي أو النشاط التجلطي.

المظاهر السريرية

المظهر المميز لمرض الناعور الشديد هو حدوث نزيف تلقائي في المفاصل (شكل ١٥,٧) وبشكل أقل في العضلات. النزيف في هذين الموضعين يأخذ ٩٥٪ من أشكال النزيف التي تحتاج للعلاج (جدول ١٥,٢). يتجلى المرض كألم في المنطقه المصابه وقد يكون شديداً و يصبح مريض الناعور بسرعة خبيراً في تشخيص حدوث النزيف في مراحل مبكره وبذلك يمكن البدء بالعلاج في وقت يكون فيه مجدداً إذا لم يتم العلاج بشكل صحيح فإن النزيف داخل المفاصل يؤدي الى تشويه معيق. الركب، المرفقين والكاحلين هي الأماكن الأكثر عرضة للإصابة. الدم في البول، الرعاف والنزيف داخل القناة المعديه المعويه أقل شيوعاً. النزيف داخل الدماغ هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة بسبب المرض نفسه (أي بعد إستبعاد حالات الوفاة بسبب عدوى ال HIV، أنظر لاحقاً) و يسبب ٢٥-٣٠٪ من جميع حالات الوفاة أي حوالي نصف المرضى المصابين الذين لديهم تاريخ إصابه. شدة النزيف وطريقة تجلي المرض ترتبط بمستوى العامل VIII في البلازما. وهذه العلاقة يمكن ملاحظتها في جدول 15.3. و كثيراً ما تبقى شدة المرض ثابتة في العائلة.



شكل ١٥,٧: نزف داخل مفصل الكتف في مريض بالناعور

جدول ٢, ١٥. مواضع النزف في ٢٠٧ من مرضى بالناعور (من رضا. النشرة الطبية البريطانية ٣٣، ١٩٧٧: ٢٢٥-٢٣٠).

النسبة المئوية	مواضع النزيف الإصابة أو العملية
٧٩	النزيف داخل المفاصل
١٥	النزيف داخل العضلات
	(وجود الدم في البول الرعاف)
كل واحدة ١-٢٪ و المجموع ٦٪.	(نزيف القناة المعدية المعوية خلع الاسنان)
	(العمليات الكبرى)

بسبب العلاج بمركز العامل VIII الملوث ب ال HIV في الفترة ١٩٧٨-١٩٨٥ فان قرابة ٥٠٪ من المرضى بالناعور الشديد في الولايات المتحدة و أوروبا أصبحوا إيجابيين لفيروس ال HIV و عدد كبير منهم تُوفوا لإصابتهم بمتلازمة نقص المناعة المكتسب (AIDS) و بالإضافة فتقريبا جميع مرضى الناعور أصيبوا بعدوى التهاب الكبد الفيروسي من نوع ج بسبب العلاج بمركز العامل VIII الذي لم يتم إيقاف النشاط الفيروسي فيه.

التشخيص

إحتمالية الإصابة بالناعور يتم التفكير فيها بوجود PT طبيعي مع إستطالة في APTT. يمكن التأكد من ذلك بإظهار أن إضافة البلازما من حالة معروفة كنقص العامل VIII الى بلازما المريض لا تصحح خلل التجلط بينما إضافة البلازما الطبيعيه تصحح هذا الخلل أو التأكد بواسطة الفحص المحدد للنشاط التجلطي للعامل VIII. وجود PT طبيعي مع إستطالة في ال APTT كثيرا ما يكون بسبب وجود مضاد التجلط الذئبي .

جدول ١٥,٣ العلاقة بين مستوى العامل VIII في البلازما و شدة النزيف (من رضا.النشرة الطبية البريطانية ٣٣،١٩٧٧:٢٢٥-٢٣٠).

مستوى العامل VIII في البلازما و النزيف	
أعراض النزيف	مستوى العامل VIII (الوحدات / ١٠٠ ملل)
غير موجوده	٥٠٪
نزيف شديد بعد العمليات الجراحية الكبرى او الحوادث الشديدة (كثيرأ لايشخص الا عند حدوث الحوادث) .	٥٠-٢٥
نزيف شديد بعد العمليات الجراحية الصغرى والاصابات	٢٥-٥
نزيف شديد بعد العمليات الجراحية الصغرى (احيانا نزيف تلقائي).	٥-١
نزيف تلقائي في العضلات و المفاصل	٠

العلاج

يجب إعطاء العلاج عند ظهور أول علامة للنزيف التلقائي أو بعد الإصابه كما يجب أن يعطى كوقاية إذا كانت هناك نية لعمل أي جراحة . يتكون العلاج من حقن وريديه من مركز العامل VIII فائق النقاء والمعالج بطريقة لقتل الفيروسات و المشتق من البلازما أو العامل VIII المأشوب للمحافظة على النشاط التجلطي بين ٥ - ١٠٠٪ من النشاط الطبيعي، معتمدا على شدة الإصابه ونوعية العمليه الجراحيه . وبشكل عام كلما زاد النزيف أو درجة الاصابة كلما زادت جرعة مركز العامل VII المستخدمه. حاليا تم إستبعاد فيروس HIV من العامل VIII المشتق من البلازما باستخدام متبرعين لا يوجد لديهم أجسام مضادة لفيروس ال HIV و بالقيام بطريقة أو أكثر لقتل الفيروسات (مثل تسخين المنتجات المجففة بالتثليج إلى درجة ٨٠م^٥ ، تسخين المحلول في درجة ٦٠م^٥ أو إضافة خليط مادة مذبذبة خلال عملية التصنيع.

بما أن نصف عمر العامل VIII في البلازما هو حوالي ١٢ ساعة فإن هذا العامل يجب ان يحقن مرتين يوميا . الفحوصات المتكررة لمستوى العامل VIII في البلازما قد تكون ضرورية للتأكد من أن التركيز في المستوى الملائم . حوالي ٥ - ١٠٪ من مرضى الناعور و الذين حقنوا بالعامل VIII ، عادة بين ٩ - ١٥ مرة ، يتكون لديهم أجسام مضاده مثبطه لنشاط العامل VIII . في هؤلاء المرضى يمكن أن يغمر الجسم المضاد بكمية كبيرة من العامل VIII أو إستخدام مركز العامل VIII المأخوذ من الخنزير . وهذا الأخير يمكن إستخدامه لفترة قصيرة لأن الأجسام المضاده لهذه الجزيئات تنشأ بسرعه . النزيف عند المرضى الذين لديهم عيار عال من الأجسام المضاده قد يحتاج الى علاج بعقاقير متجاوزة؛ مثل العامل VIII المأشوب او النشاط المجتاز لمثبطات العامل VIII (Factor (FEIBA) (eight inhibitor bypassing activity). والذي ينشط تسلسل التفاعل ما بعد مستوى العامل VIII .

إعطاء العامل VIII يمكن الإستغناء عنه في الناعور الخفيف إلى المتوسط باستخدام شبيهه الفاسوبريسين (Vasopressin) وهو الديسموبريسين (Desmopressin (DDAVP)) و الذي يسبب زيادة مؤقتة في العامل VIII و العامل VWF بتحريض إطلاق هذه العوامل من الخلايا البطانية . يستخدم ال DDAVP عن طريق الوريد ، تحت الجلد و عن طريق الأنف . العقار المضاد لتحلل الفايبرين الترانيكسيميك أسيد (Tranexamic acid) يجب أن يعطى مع ال DDAVP لأن الأخير يسبب أيضا إطلاق ال t-PA من البطانة الوعائية . مركز العامل VIII المجفف بالتجميد يمكن أن يخزن عند درجة ٤٠ م° و يمكن أن يحقن بكميات كافية في حجم صغير و هذا جعل الكثير من المرضى من الممكن معالجتهم في البيت ، أحيانا بالحقن الذاتي و بذلك يمكن أن يتم حقنه حالما تظهر الأعراض وهذا العلاج المبكر يؤدي إلى سرعة توقف النزيف و الشفاء المبكر . و كمايتداد لذلك فإن الكثير من الأولاد يأخذون علاج وقائي منتظم بالعامل VIII .

نقص العامل IX (مرض الناعور ب، مرض كريسماس (Haemophilia B (Christmas disease)

تم تمييز نقص العامل IX من الناعور الناتج عن نقص العامل VIII أول مرة بواسطة بيجز (Biggs) وزملائه في العام ١٩٥٢ . المظاهر السريرية و نمط الوراثة في نقص العامل IX مماثلة تماما لنقص العامل VIII . نقص العامل IX يصيب تقريبا ١ من كل ٥٠٠٠٠٠٠ ذكر (أي انه أقل حدوثا من نقص العامل VIII . جين العامل IX يوجد على الذراع الطويل للصبغية X و هو اصغر بكثير من جين العامل VIII (يحتوي على ٨ اكسونات). وقد تمت معرفة تسلسله كاملا . وجدت طفرات للجين تقريبا في كل حالات نقص العامل IX.

فحص ال APTT يكون طويلا و فحص ال PT طبيعي . ويمكن عمل التشخيص بفحص مستوى العامل IX. مركز العامل IX او العامل IX المأثوب متوفر و يجب ان يعطى عن طريق الوريد في الحال عند بداية النزيف التلقائي أو بعد الإصابة. نصف عمر العامل IX أطول في البلازما (٢٤ ساعة) مقارنة بالعامل VIII ولذا يمكن إعطائه في فترات متكررة أقل . ووجد أن العلاج المنزلي بالعامل IX حالما يبدأ النزيف يقلل بشكل كبير من الحاجة للعناية في المستشفى.

مرض فون ويلبيراند (Vonwillebrand's disease)

هذا المرض الوراثي هو الاكثر شيوعا مع معدل إنتشار ٨,٠-٢٪ وهو معدل أعلى بكثير من معدل نقص العامل VIII. وصف المرض بواسطة فون ويلبيراند في العام ١٩٢٦ بعد حدوثه في عائلات متعددة في جزر بحر البلطيق (جزر ألاند (Aland)). ويختلف عن الناعور في أن الخلل غير مرتبط بالصبغية الجنسية ولكن عادة يكون نمط الوراثة جسدي سائد مع إختلاف في إظهار المرض ويتميز بنزيف خفيف متوسط أو شديد. ينتج النزيف إما من خلل شكلي أو نقص في ال VWF . هذا العامل هو بروتين ذو وزن جزيئي ٢,٧×١٠ دالتون و يتواجد في البلازما كبلمر مختلف الحجم من مثوي إلى بلمر يحتوي على ٥٠-١٠٠ وحدة. وله وظيفتين: أولا هو جزئ التصاق يربط الصفائح بالأنسجة تحت الخلايا البطانية للأوعية و ثانيا يعمل كحامل للعامل VIII. نقص العامل VWF يؤدي إلى نقص في تركيز العامل VIII (يقاس عادة بالنشاط التجلطي) والذي قد يكون منخفضا إلى 5-30٪ من الطبيعي مثل الموجود في حالات المرض الحقيقية المعتدلة من مرض الناعور. النزيف الشديد في المرض يكون بسبب فشل الصفائح للإلتصاق بالإضافة لنقص العامل VIII. بالإضافة الأخرى في المرض هي ان المضاد الحيوي الريستوسيتين الذي يحث على تكس الصفائح في البلازما الغنية بالصفائح من الأشخاص الطبيعيين يفشل في تكديس الصفائح في البلازما الغنية بالصفائح من مرضى الفون ويلبيراند VWD. وهذه الملاحظة هي الاساس لفحص مخبري مفيد لتشخيص هذا المرض.

جين المرض يوجد على الصبغية ١٢ وتحليل هذا الجين أظهر أن هناك إختلاف كبير في الخلل الوراثي الموجود في VWD. بعض الإختلالات تؤدي إلى نقص في تركيز جزيئات VWF الطبيعية التركيب في البلازما ولكن البعض الأخر يؤدي الى إضطرابات شكلية مختلفه في جزئ ال VWF. قسم مرض VWD إلى ثلاثة أنواع: في النوع الأول (الأكثر شيوعا) وفي النوع الثالث يوجد نقص جزئي أو تقريبا عدم وجود تام لجزيئات ال VWF على التوالي أما في النوع الثاني فتوجد إضطرابات شكلية في الجزيئ.

يكون معظم المرضى مختلفي الزيجوت لجين ال VW ومدي النزيف ليس شديداً . يوجد النزيف التلقائي فقط في الأغشية المخاطية والجلد و يأخذ شكل الرعاف ، الكدمات، النزيف بعد خلع الاسنان، فرط الطمث. ويمكن أن يحدث نزيف

شديد بعد العمليات الجراحية . النزيف في المفاصل و العضلات نادر الحدوث إلا في المرضى المتماثلتي الزيجوت للجين المختل.

المظاهر المخبرية تتضمن إستطالة زمن النزف ،استطالة فحص ال APTT ، نقص النشاط التجلطي للعامل VIII، نقص مستوى ال VWF مع خلل في تكس الصفائح المُحرَّض بالريستوسيتين . ولكن قد تكون هناك فترات يكون فيها زمن النزف طبيعياً . زيادة وقت النزف يستخدم للتفريق بين مرض VWD و الناعوراً أو نقص العامل IX .

للمصابين بدرجة خفيفة أو متوسطة يجب استخدام الديسموبريسين (DDAVP) و الذي يرفع مستوى ال VWF و العامل VIII في البلازما قبل استخدام مشتقات الدم. وهو أكثر فائدة في النوع الأول من VWD . في المرضى الذين لا يستجيبون فإن مركز العامل VIII متوسط النقاوة والذي يحتوي على VWF و العامل VIII يكون مجدياً في وقف النزيف أساساً بتصحيح زمن النزف وأيضاً بزيادة النشاط التجلطي للعامل VIII والذي يستمر لساعات عدة بعد العلاج . و كبدل يمكن استخدام مركز العامل VWF ذو النقاوة العالية جداً . أما مركز العامل VIII العالي النقاوة فغير ملائم لعلاج VWD لأنه يحتوي على كمية قليلة من VWF . العقار المضاد لتحلل الفايبرين الترانيكساميك أسيد يمكن استخدامه لعلاج الرعاف أو فرط الطمث و بالإضافة لل DDAVP و المركبات المحتوية على VWF عند خلع الاسنان.

نقص عوامل التجلط الأخرى

نقص العوامل الأخرى منفردة عدا العاملين VIII و IX نادرة جداً و لكن تم وصف حالات نقص في جميع العوامل وجميعها فيما عدا نقص العامل XII تسبب إضطرابات نزف بدرجات مختلفة الشدة . سبب عدم وجود نزيف شديد في حالات نقص العامل XII هو أن تنشيط المسار الداخلي يمكن أن يبدأ في غياب العامل XII بتنشيط العامل IX بواسطة العامل VIIa من المسار الخارجي و تنشيط العامل XI بواسطة الثرومبين (شكل 15.4).

اضطرابات التجلط المكتسبه

خلايا الكبد هي الخلايا الأساسية الداخلة في تصنيع جميع عوامل التجلط و لذلك فإن مرض الكبد الشديد يمكن أن يؤدي إلى النزيف بسبب نقص لعوامل تجلط عدة و بسبب الخلل في تركيب و وظيفة الفايبرينوجين . وبالإضافة فإن أمراض الكبد قد تؤدي إلى تعطيل التخلص من عوامل التجلط المنشطه أو ال t-PA مما يؤدي إلى تجلط منتشر داخل الأوعيه أو زيادة تحلل الفايبرين على التوالي .

المراحل النهائية في تصنيع العوامل II،VII،IX،و X (تعرف مجتمعه بمجموعة أو مركب البروثرومبين) تتطلب عمل الإنزيم الكاربوكسيليز و الذي يعتمد

على الفيتامين ك ، و الذي يضيف مجموعات الكربوكسيل (COOH-) إلى البروتينات . هذه المجموعات ضرورية للعمل الفعال للجزيئات .
أدوية الكومارين (Coumarin) عبارة عن مضادات لفيتامين ك و إعطائها يؤدي إلى كربكسله جزئيه لعوامل التجلط في مجموعة البروثرومبين و التي تصبح أقل نشاطا بشكل كبير عن المستوى الطبيعي . يمكن رؤية اضطرابات مشابهه في نقص الفيتامين ك و الذي قد يوجد عند حديثي الولادة (مرض النزيف عند حديثي الولادة)، في المرضى الذين لديهم سوء إمتصاص معوي و كذلك في المرضى الذين لديهم إنسداد في القنوات المراريه أو ناسور مراري لأن أملاح الصفراء ضروريه لإمتصاص الفيتامين ك . الشكل 15.5 يوضح انه بإستثناء العامل IX فإن نقص العوامل المشموله في هذه الامراض المكتسبه لنقص العوامل يمكن اكتشافها بواسطة ال PT و أيضا كلها فيما عدا العامل VII يمكن اكتشافها بواسطة ال APTT و لكن كما ذكر سابقا فإن ال PT أكثر حساسية نظرا لقصر نصف عمر العامل VII و بالتالي فهو الفحص المستعمل لمتابعة العلاج بالأدويه الفموية المضاده للتجلط و لإكتشاف الخلل في نقص فيتامين ك.

التجلط المنتشر داخل الاوعيه الدمويه

(Disseminated intravascular coagulation(DIC))

ال DIC يصف عملية تنشيط عام للتجلط في الدم يتبعه تنشيط كبير لتحلل الفايبرين . ال DIC الحاد يمكن أن يصاحب الانفصال المبكر للمشيمه ، إنصمام سائل السلي أو في الصدمة ، كما يمكن أن يشاهد أيضا في بعض أنواع العدوى البكتيرية المعينه مثل الإنتان الدموي بالمكوره السحائيه و التي يسبب السم الداخلي فيها ضررا للخلايا الوحيده والخلايا البطانيه الوعائيه . وهو مضاعفه شائعه بعد تحلل الكريات الحمراء داخل الأوعيه الذي ينتج من نقل دم غير متطابق . كما تحدث هذه المتلازمه أيضا بعد الإصابات الشديده سواء بسبب الحوادث او العمليات الجراحيه . ال DIC المزمن يمكن أن يحدث عند بقاء جنين ميت في الرحم و أيضا في المرضى المصابين بسرطان منتشر في الجسم ، الليمفومه و إبيضاض الدم (خاصة إبيضاض الدم ذو الخلايا السلفيه النقويه) . الحالات الأخرى المصاحبه لل DIC تشمل الفرقيه الخاطفه (بعد الاصابه بالحمى القرمزيه الحماق، أو الحصبه الألمانية)، إصابات الدماغ، الحروق الشديده، مرض الكبد و لدغات الثعابين .

في الأمراض التي تصاحب ال DIC فإن التسلسل التجلطي يمكن أن ينشط بعده طرق ، بالتحديد بإطلاق عامل نسيجي من الأنسجه المتضرره ، من الخلايا الوحيده، أو من كريات الدم الحمراء ، إصابة الخلايا البطانيه للأوعيه ، أو منشطات غير طبيعيه للتجلط . تنشيط التجلط يؤدي إلى توليد و إنتشار كميات كبيره من الثرومبين في الدم و تنشيط الصفيحات وتكوين خثرات صغيره داخل الأوعيه . إذا كانت هذه العملية على درجه كبيره فإنه ينتج عنها نقص في تركيز الفايبرونيجين وعوامل التجلط الأخرى في البلازما و التي تعيق وقف النزيف . كنتيجة لتكون

الفايبرين فإن آلية تحلل الفايبرين تنشط منتجة كمية كبيرة من الـ (FDPS) (fibrin degradation products) و الـ دايمر (D-Dimers). وهذا يؤدي إلى تعطيل إضافي لوقف النزف لأن الـ FDPS تثبط تكوين جلطة الفايبرين بالتعارض مع بلمرة موحود الفايبرين . الـ FDP أيضا يتعارض مع تكسد الصفائح . مع التجلط المستمر داخل الأوعية يكون هناك اظهار للثرومبوموديولين (Thrombomodulin) على الخلايا البطانية و مركب الثرومبين- ثرومبوموديولين ينشط بروتين سي ، والـ (APC) يوقف نشاط العوامل Va و VIIIa معطلا عملية وقف النزيف أكثر و كذلك يثبط الـ PAI-I ، و الذي يحرض على تحلل الفايبرين . والنتيجة تكون نزيف عام بسبب فشل وقف النزيف . المظاهر النزيفية يمكن أن تكون شديدة في الـ DIC الحاد مما يؤدي إلى الوفاة. وتشمل هذه المظاهر الفرغرية ، الكدمات ، النزيف من الأنف، الفم، القناة البولية و القناة المعدية المعوية. وقد ينشأ نزيف في الغده النخامية ، الكبد، الغدد الكظرية أو الدماغ. وعلى الرغم من أن المظهر السريري المعتاد للـ DIC هو النزيف ، فإن الصورة السريرية أحيانا يسودها علامات و أعراض تخثر منتشر و إحتشاء للانسجة. و توجد هذه الخثرات بشكل متكرر في الأوعية الصغيرة. وقد يكون هناك غغرينا في الأصابع، متلازمة صعوبة التنفس عند الكبار ، علامات عصبية و فشل كلوي . عادة ما يوجد إنخفاض خفيف في ضغط الدم في الـ DIC الحاد وقد يتطور بشكل أشد و متعذر النكس اذا لم يتم علاجه في الوقت المناسب .

في الـ DIC المزمن النزعة للنزيف قد تكون خفيفة أو متوسطة و لكن بعض المرضى الذين لديهم DIC مزمن يكونون بدون أعراض لأن تنشيط الجهاز التجلطي و تحلل الفايبرين يكون متوازن و إنتاج عوامل التجلط و الصفائح يكون مرتفعا بشكل كافي للتعويض عن إستهلاكها.

التشخيص

يعتمد بشكل جزئي على المعرفة بالأحوال التي تصاحب الـ DIC . الفحوصات المهمة في تشخيص الـ DIC الحاد أو المزمن كالتالي:
- عدد الصفائح: تتجمع الصفائح في جلطة الفايبرين على سطح الخلايا البطانية .
وقلة الصفائح علامة مبكرة و شائعة .
- زمن البروثرومبين و زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط: تكون مرتفعة بشكل كبير بسبب نقص عوامل التجلط خاصة في الـ DIC الحاد.
- تركيز الفايبرونيجين: يكون ناقصا و أفضل طريقة لتحديد الفايبرونيجين تعتمد على الوقت الذي تأخذه عينة مخففه من البلازما لتتجلط في وجود تركيز عالي من الثرومبين (طريقة كلاوس Clauss) .
- زمن الثرومبين: يمكن أن يكون طويلا . عندما يكون تركيز الفايبرونيجين طبيعيا فإن تحديد زمن الثرومبين له دلالة مفيدة لوجود الـ FDPS . يحدد زمن الثرومبين بإضافة تركيزات قليلة من الثرومبين لبلازما محتوية على السيترات و قياس الوقت

لظهور الجلطة. في وجود الـ FDPS فان زمن الثرومبين يكون طويلا بسبب تثبيط بلمرة الفايبرين.

-قياس الـ FDPS و فحص الـ D-Dimer . مستويات الـ FDPS و الـ D-Dimer تكون عالية. وجود الـ FDPS يمكن كشفه بواسطة فحص مناعي سريع و الذي تتراص فيه دقيقات اللاتكس المغطاة بجسم مضاد متعدد النسيلة و موجه ضد الفايبرونيجين في وجود الـ (FDPS) في المصل. ولكن الـ (FDPS) التي تفحص قد تكون مشتقة من تكسر كلا الفايبرونيجين و الفايبرين الموجود داخل الأوعية. هذا الخلل في نوعية الفحص قد تم التغلب عليه بفحوصات جديدة باستخدام اجسام مضاده وحيدة النسيلة ضد قطع الـ D-Dimer و المؤلده بالهضم للفايبرين المترابط في الخثرات بواسطة البلازمين .

العلاج

بما أن تنشيط الجهاز التجلطي هو المثير الأول البادئ و تحلل الفايبرين هو أساسا ظاهرة ثانوية فان العلاج يجب ان يوجه لمنع المزيد من التجلط بازالة السبب البادئ (أي عندما يحدث في حالات امراض الولاده فان التوليد المهبلي السريع و بدون إصابات يوقف عملية التجلط). و بينما يتم التعامل مع السبب البادئ فإنه يجب مساندة المرضى المصابين بالـ DIC بنقل الدم ، البلازما الجديدة المجمدة و مركز الصفائح حتى يرجع حجم الدم و لتعويض عوامل التجلط و الصفائح.

الأدوية المضادة للتجلط

الدوائين المضادين للتجلط الأكثر استخداما هما الهيبارين و الوارفارين . الهيبارين المحقون يستخدم في المرضى المصابين بخثرات الوريد العميقة (Deep vein thrombosis (DVT) أو الإنصمام الرئوي (Plumonary embolism (PE) و يتبع باستخدام الوارفارين لتقليل خطر الإلتكاس. نفس التوليفة تستخدم في الإحتشاء الحاد الأمامي لعضلة جدار القلب لتقليل احتمالية الإنصمام المجموعي . الهيبارين تحت الجلد يستخدم لتقليل خطر الـ DVT و الـ PE في المرضى الذين يخضعون للعمليات الجراحية (خاصة عمليات مفصل الورك) و في المرضى المصابين باحتشاء حاد في عضلة القلب. لا يمر الهيبارين عبر المشيمه و لذلك فهو الدواء المفضل عندما تكون هناك حاجة لإستخدام مضادات التجلط خلال الحمل. مضادات التجلط الفمويه تعطى عادة لمدة ٣-٦ شهور للمرضى المصابين بالـ DVT او الـ PE ، بعد وضع صمامات قلب ميثرالية مغايرة ، و بعد عمليات المجازة التاجية. إستخدام الوارفارين مدى الحياة يُستدعى في المرضى المصابين بمرض الصمام الميثرالي الروماتيزمي المضاعف بالإنصمام أو الرجفان الأذيني أو المرضى الذين لديهم صمامات قلب صناعية .

الهيبارين (Heparin)

الهيبارين المعياري الغير مجزأ هو عديد ساكريد مخاطي (معدل وزنه الجزيئي 10×10^5 دالتون) و الذي يجب إعطائه عن طريق الوريد أو تحت الجلد . عندما يعطى عن طريق الوريد فإن نصف عمره هو ساعة واحدة . يقوي الهيبارين عمل مضاد الثرومبين . وهو جزئى يوقف نشاط عوامل تجلط السيرين بروتينز المنشطه ، الثرومبين IIa ، IXa ، Xa ، و ال XIa . ولكن أكبر تأثير يكون على ال IIa . الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض (معدل الوزن الجزيئي ٤ - 10×10^5 دالتون) يستخدم تحت الجلد، وهو يوقف نشاط ال Xa الى حد اكبر من IIa و له نصف بيولوجي أطول.

لعلاج الخثار أو الإنصمام ، فإن الهيبارين المعياري يمكن إعطائه كجرعة من ٥٠٠٠ وحدة (٧٠ وحدة/كجم) عن طريق الوريد يتبعها حقن وريدي متواصل من ١٥ - ٢٥ وحدة/كجم/الساعة. و يراقب العلاج بعمل ال APTT ، و تعدل الجرعة لتحافظ على ال APTT بين ١,٥ - ٢,٥ ضعفا للقيمة الطبيعية على الرغم من أن هذه الأعداد قد تختلف حسب كواشف ال APTT المستخدمة . و لكن العلاج الأمثل الآن هو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي و المعطى تحت الجلد مرة في اليوم بدون أي مراقبه (و ذلك بسبب نسبة التنبؤ العاليه للتأثير عندما يعطى حسب وزن الجسم). عندما يبدأ علاج الوارفارين للمريض الذي يعالج بالهيبارين فيجب أن تكون هناك فترة تداخل لمدة ثلاثة ايام على الأقل . و يجب ان يوقف الهيبارين فقط عندما يحصل تأثير كامل للوارفارين.

يستخدم الهيبارين المعياري أو منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد لمنع خثار الأوردة في المرضى الذين ستجرى لهم عمليات جراحية أو المرضى الذين لديهم إحتشاء في عضلة القلب او عندما تكون هناك حاجة لإستخدام الهيبارين لفترة طويلة . جرعة الهيبارين العياري للوقاية من الخثار بعد العمليات الجراحية هي ٥٠٠٠ وحدة تعطى تحت الجلد قبل العملية كل ١٢ ساعة لمدة ٧ أيام أو حتى يصبح المريض كامل الحركة بعد العملية . الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض يعطى مرة واحدة في اليوم.

يعالج النزيف بسبب الجرعة الزائدة بوقف الهيبارين و إذا إستدعى الأمر بإعطاء البروتامين سلفات (Protamin sulfate) بالوريد. التأثيرات الجانبية تشمل خلل وظيفة الصفائح ، نقص الصفائح المسبب بالهيبارين (Heparin induced thrombocytopenia (HIT) بواسطة آلية معتمدة على الجسم المضاد ، تخلخل العظم (بعد الإستهلاك لفترات طويله)،ثعلبة الشعر ، فرط التحسس.

وارفارين الصوديوم (Warfarin sodium)

من مشتقات الكومارين التي تعطى عن طريق الفم مرة في اليوم كما ذكر سابقا و هو مضاد لفيتامين ك و يتعارض مع كربكسلة و بالتالي مع النشاط الوظيفي للعوامل

II، VII، IX، X ، بروتين سي و البروتين إس. بعد الجرعة الأولى فإن النشاط التجلطي للعامل يقل بهذا الترتيب IX، VII، IX، X، II (أي أن العامل الذي له نصف العمر الأقصر يقل سرعه أكبر و الذي له نصف العمر الأطول يقل بشكل أبطأ).

من المعتاد وصف ١٠ ملجم وارفرين في اليوم الأول و تحدد نسبة البروثرومبين (نسبة PT المريض الى معدل ال PT الطبيعي) و النسبة الطبيعية الدولية (INR) (International normalized ratio) (أي نسبة البروثرومبين المعيرة بالتصحيح للحساسية حسب الثرومبوبلاستين المستخدم) بعد ١٦ ساعة.

الجرعات التالية تعتمد على ال INR. المجال العلاجي لل INR الذي يوصي به عادة هو ٢ - ٣ لأول DVT أو PE، النوبات الإقفارية العابرة ، أمراض الشرايين، ترقيق الشرايين و لمنع الإنصمام المجموعي في المرضى المصابين بالرجفان الأذيني، مرض الصمام المترالي ، إحتشاء عضلة القلب، و صمام القلب النسيجي. المجال الأعلى ٣-٤ يستخدم لل DVT و ال PE المتكررة ، الانصمامات المجموعيه المتكرره و المرضى الذين لديهم صمامات قلب صناعية .

توجد أسباب كثيرة محتمله لفقدان التحكم للعلاج بالوارفرين و هي تشمل استخدام أدوية أخرى في نفس الوقت و التي تقلل إمتصاص فيتامين ك (مثل المضادات الحيوية و المسهلات)، تمنع إرتباط الوارفرين بالألبومين (مثل الفينيل بيوتازون)، أو تمنع التأكسد في الكبد (مثل الساييميديين (Cimetidine)). يمكن التحكم في النزيف بوقف الوارفرين و إذا كان خطيرا فتحقن أيضا بلازما جديدة مجمدة و يعطى فيتامين ك (2-5 ملجم عبر الوريد). في النزيف المهدد للحياة يمكن إعطاء مركز مركب البروثرومبين لتصحيح الخلل بسرعه و بشكل كامل . الجرعات العالية من فيتامين ك يتبعها فتور من مقاومه للوارفرين.

الوارفرين يعبر المشيمة و قد يسبب اعتلالات في تطور الجنين مثل خلل تكون الغضروف، صغر الرأس، العمى . و لذلك يمنع استعماله في الثلوث الاول للحمل و يجب أن لا يعطى أيضا خلال الأسابيع الأخيره من الحمل بسبب تأثيره المضاد للتجلط على الجنين و احتمالية النزيف في المشيمة أو في الجنين.

فحوصات المرضى المصابين بالنزيف الغير طبيعي

الخطوة الأهم في التوصل للتشخيص هي أخذ معلومات جيدة من المريض . يجب على الطبيب أن يسأل بالإضافة لأشياء أخرى الأسئلة التالية : هل نزف المريض بشدة في الماضي و هل نزف أي من أقاربه بشدة ؟ و بوجه أخص هل أجريت عملية استئصال اللوزتين للمريض ، عملية جراحية كبرى او عملية جراحية في العظام أو خلع أسنان في السابق و إذا حدث ذلك هل كان هناك نزيف غير طبيعي . العلاقة بين نوع النزيف و طبيعة الخلل في وقف النزيف نوقشت سابقا.

الفحوصات الأولية الضروري عملها للمريض الذي يعطي معلومات عن نزيف شديد هي كالتالي:

- ١- تعداد الدم شاملا تعداد الصفيحات.
 - ٢- فحص فيلم الدم.
 - ٣- زمن النزف.
 - ٤- زمن البروثرومبين.
 - ٥- زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط.
 - ٦- زمن الثرومبين.
 - ٧- فحص الفايرينوجين.
- إذا وجد ان أي من هذه الفحوصات غير طبيعي فقد يكون هناك حاجة لفحوصات إضافية متخصصة. الفحوصات الأولية لا تستطيع بدرجة كافية أن تستبعد مرض VWD و إذا كان هناك إشتباه بوجود هذا المرض فيجب عمل فحوصات خاصة .

آليات مضادات التجلط الطبيعية و أهبة التخثر

توجد آليات طبيعية مضادة للتجلط في البلازما و التي تمنع تكون الفايرينوجين الموضعي من أن يصبح منتشرًا. الجزيئات الأكثر أهمية المشمولة بهذه الآليات هي مضاد الثرومبين، بروتين سي و بروتين إس وكلها تنتج في الكبد الإضطرابات الوراثية و المكتسبة لهذه المثبطات للتجلط يمكن أن تؤدي إلى أهبة تخثر. هذا الجزء يلخص المعلومات الضرورية المتعلقة ب:أ) النقص الوراثي لهذه العوامل ب) حالات أهبة التخثر بسبب وجود طفرة محددة في العامل V (العامل V ليدين(Leiden)) أو البروثرومبين (G20210A) حالة أهبة التخثر المكتسبة المعروفة بمتلازمة مضادات الفوسفوليبيد.

مضاد الثرومبين (Antithrombin)

مثبط أساسي للثرومبين و للعامل Xa. و لكن ايضا يثبط العامل IXa و XIa و مركب عامل الأنسجه -VII. و يقوى عمله بشكل كبير بواسطة الهيبارين . و بشكل طبيعي بعض مضادات الثرومبين (Antithrombin (AT)) تنشط بواسطة الإرتباط بسلفات الهيبارين الموجودة في الخلايا البطانية و بذلك تمنع تكون الخثرة على الخلايا البطانية. نقص ال AT الوراثي يورث بنمط جسدي سائد. نسبة شيوعه تقريبا ١ : ١٥٠٠٠. توجد أنواع جزيئية مختلفة من ال AT مع درجات مختلفة من التخثر . مختلفي الزيجوت (و الذين يكون تركيز ال AT لديهم ٤٠ - 50% من الطبيعي) قد يعانون من خثار وريدي عميق متكرر ، خثار الوريد المساريقي و الإنصمام الرئوي . و تحصل حادثة التخثر الأولى عادة بين عمره ١٥ و ٥٠ سنة . حالات مثيلي الزيجوت نادرة و ذلك بسبب وفاة الجنين المصاب.

بروتين سي و اس (protein C and proyein S)

المثبطان الآخران للتجلط هما المادتان المعتمدتان على فيتامين ك و هما بروتين سي و بروتين إس. ينشط بروتين سي عندما يتفاعل مع الثرومبين المرتبط بالثرومبوموديولين وهو بروتين موجود في غشاء الخلايا البطانية. بروتين سي المنشط هو إنزيم بروتينيز من نوع السيرين و يكسر العامل Va و VIIIa. و أيضا يساعد تحلل الفايبرين بتنشيط PAI-I. بروتين إس يُقوي تأثير ال APC.

بعض الأشخاص لديهم نقص وراثي في البروتين سي و لديهم حوالي ٥٠٪ من المستوى الطبيعي. و هؤلاء يكونون مختلفي الزيجات للطفرات المؤثرة في مورث بروتين سي ، وفي أحد الدراسات وجد أن معدل الشيوع هو حوالي ١ لكل ٢٥٠ . جزء من هؤلاء المختلفي الزيجات يظهرن الصورة السريرية التي تشاهد في نقص AT الوراثي و لكن بالإضاقه فهم معرضين بشكل خاص لأن يصابوا بالتهاب تخثري سطحي في الأورده ، خثار الوريد الدماغي و نخر الجلد المسبب بالكومارين . المثلي الزيجات للمورث الطافر نادري الوجود. أولئك الذين ليس لديهم تقريبا أي بروتين سي يأتون بفرقية شديدة أو خثار شديد في الأورده الحشوية عند حديثي الولادة .

معدل الإصابة بنقص بروتين سي في الأطفال و البالغين تحت عمر ٤٥ سنة و الذين لديهم خثار وريدي متكرر هو ٥٪ و معدل الاصابة بنقص بروتين إس في هذه المجموعة مشابه.

العامل V ليدن و المقاومة لبروتين سي المنشط

(factor V Leiden and activated protein C resistance)

خلل يورث كصفة جسدية سائدة يعطي مقاومة لتأثير APC المضاد للتجلط و يكن مصحوبا بنزعة عائلية لخثار الأورده العميقة . في أكثر من ٩٠٪ من الحالات ينتج هذا الخلل من طفرة في العامل V (Arg-Gln 506): العامل الطافر يتحلل بشكل ضعيف بواسطة ال APC. في الأشخاص القوقازيين البيض فإن حوالي ٥٪ يكونوا مختلفي الزيجات لهذه الطفرة . الطفرة للعامل V ليدن توجد في حوالي ٢٠٪ من الحالات المصابة بالخثار الوريدي (الحادث لأول مرة). مختلفي الزيجات لديهم زيادة سبعة أضعاف لخطر الإصابة بالخثار و مثلي الزيجات خمسة أضعاف بعض مثلي الزيجات لطفرة العامل V ليدن يعانون من إحتشاء قلبي في سن مبكرة

اليل البروثرومبين G20210A (Prothrombin allele G20210A)

١ - ٢ % من السكان لديهم طفرة G20210A في المنطقه الغير مترجمة ٣ من مورث البروثرومبين الذي يزيد من مستويات البروثرومبين. و هذا يزيد من خطر الإصابة بخثار الأورده أربعة أضعاف.

متلازمة مضادات الفوسفوليبيدات (The antiphospholipid syndrome)

تعرف متلازمة مضادات الفوسفوليبيدات بوجود أجسام مضادة للفوسفوليبيدات (إما أجسام مضادة للدهون القلبية أو مضادات التجلط الذئبيه) يصاحبها مظاهر سريرييه محددة . مضادات التجلط الذئبية تطيل زمن فحوصات التجلط التي تعتمد على الفوسفوليبيدات(مثل زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط) و على الرغم من أن هذه الأجسام المضادة لها تأثير مضاد للتجلط خارج الجسم إلا أنها يصاحبها خثار داخل الجسم . مظاهر متلازمة الأجسام المضاده للفوسفوليبيدات تشمل قلة الصفائح، خثار شرياني متكرر(اقفار في الاطراف،سكته او احتشاء قلبي) ،خثار وريدي أو إجهاض متكرر(بسبب الخثارة والإحتشاء المشيمي) . الأجسام المضادة للفوسفوليبيدات توجد في بعض المرضى المصابين ب ال SLE أو أمراض المناعة الذاتية الأخرى ، بالإضافة إلى بعض الأشخاص الذين لا يوجد لديهم أي اضطراب مناعي . الآليه المسببه للنزعه للتخثر في المرضى الذين لديهم أجسام مضادة للفوسفوليبيدات غير محددة . المرضى الذين أصيبوا بالخثار عادة ما يعالجون لمدة طويله بأدويه مضادة للصفائح أو للتجلط .

الفصل السادس عشر

نقل الدم و مرض انحلال الدم عند حديثي الولادة Blood transfusion and haemolytic disease of the newborn

اهداف التعلم:

- ١- معرفة وراثه نظام ال ABO و نوع و توزيع الأجسام المضادة المصاحبة.
- ٢- معرفة نمط الوراثة و توزيع و أساسيات مستضدات D في نظام ال Rh.
- ٣- معرفة الأساسيات في إختيار المتبرعين بالدم نو فصيلة ABO و Rh المناسبين للمستقبل المتبرّع له و أساسيات إختبارات التوافق ، شاملة الفحص المضاد للغلوبولين.
- ٤- معرفة مخاطر نقل الدم (الدم الغير مطابق ، التفاعلات المولده للحمى ،تفاعلات الحساسيه، العدوى البكتيرييه ، التسمم بالسيترات و نقل الأمراض) و نقل الدم الجسيم.
- ٥- معرفة الفحوصات اللازمة للمريض المشكوك في اعطائه دم غير مطابق.
- ٦- معرفة أساسيات تجزئة الدم و المنطق خلف إستخدام منتجات دم محده شاملة كريات الدم الحمراء، مركز الصفائح، البلازما المجمده الجديده (Fresh Frozen Plasma (FFP). و مركز العوامل المختلفه .
- ٧- معرفة أساسيات طلب الدم للعمليات الجراحية الروتينية .
- ٨- معرفة الأمراض ، المظاهر السريرية و الأساسيات للوقاية من و علاج مرض إنحلال الدم عند حديثي الولادة (Haemolytic disease of the newborn (HDN)) بسبب الأجسام المضادة ل D .
- ٩- معرفة أساسيات العناية ما قبل الولادة و المهمة بتوقع وجود و مدى شدة ال HDN المسبب بالأجسام المضاده ل D .
- ١٠- معرفة الفروقات بين HDN بسبب الأجسام المضاده ل D و تلك التي بسبب المضادات A و B.

نقل الدم

أحد المشاكل الرئيسية في نقل الدم هو إلقاء التفاعلات المناعية الناتجة عن الاختلاف في المكونات الكيميائية للكريات الحمر بين المتبرع و المستقبل. نشأت فصائل الدم بسبب طفرات حدثت في المورثات المتحكمة في المكونات السطحية للكريات الحمر. هذه التعديلات في تركيب السطح لم تكن في السابق مؤثرة في وظيفة الكريات الحمر. و لكن عندما تعطى كريات الدم الحمر للمتبرع لمستقبل لا يوجد لديه هذا التركيب السطحي فإنه يتعامل معها كمواد غريبة و ينتج اجساما مضادة ضدها. يوجد ٢٩ موزعا رئيسيا على الصبغيات و التي يوجد فيها جينات مسئولة عن مكونات سطح الكريات الحمر و هناك أكثر من ٢٧٠ نمط ظاهري معروف بشكل جيد. كل من هذه المواضع مسئول عن نظام فصيلة الدم. و على الرغم من أن كل أنظمة فصائل الدم أعطت صعوبات في نقل الدم (و في الحقيقة تم التعرف عليها بهذه الطريقة) فإن اثنان فقط وهما نظام ال ABO و Rh هما اللذان يعتبران ذو أهمية كبيرة.

نظام ال ABO

نظام ال ABO ثلاثة جينات أليلية هي ال A ، B ، و ال O . الجينان الأول والثاني مسئولان عن تحويل المادة الأساسية H و الموجودة في كل كرية حمراء الى مادتي A و B وبذلك تتحول الخلايا إلى فصيلة A و B. جين O ليس له تأثير معروف على مادة H و بذلك كريات الدم الحمر O ببساطه تحتوي على المادة H. مادة H عبارة عن سلسلة كربوهيدراتية مرتبطة بدهن أو بروتين في غشاء الخلية الحمراء. و يرتبط جزئ سكر نهائي بهذه السلسلة التي تحدد نوعية المستضد. و يكون هذا الجزئ إن أسيتيل جالاكتوزامين (N-Acetylgalactosamine) في حالة مستضدات A و الجالاكتوز (Galactose) في حالة مستضدات B. جينات A و B كلاهما يحمل الشفرة الوراثية للإنزيمين المختلفين (ناقلي الجليكوسيل (Glycosyltransferases) و اللذان يربطان هاتين المجموعتين النهائييتين. الجين O ليس له ناتج معروف. الجينات الثلاثة الألية تتحد في ازواج لتعطي ستة أنماط محتملة هي AA ، AO ، BB ، BO ، AB ، و OO .

في تحديد فصيلة الدم لشخص ما فإنه من الضروري التفريق بين النمط الجيني و النمط الظاهري. النمط الجيني يشير إلى جين معين يحمله الشخص بينما النمط الظاهري يشير إلى المظاهر الملاحظة أي تفاعلات تراص الكريات بسبب وجود الأجسام المضادة الملائمة. تحديد فصيلة الدم لشخص ما يقام بها باستخدام نوعين من الأجسام المضادة، مضاد A و مضاد B من خلال تفاعلات تراص الكريات. أما النمط الجيني فيمكن تحديده فقط من دراسة العائلة مثلاً النمطين الجينيين AO و AA لا يمكن التفريق بينهما بتفاعلات التراص و كلا هذين النمطين الجينيين يمكن تصنيفهما بالنمط الظاهري A و بذلك يمكن تمييز أربعة أنماط ظاهرية وهي ال A ،

B، AB، و O. و بذلك فإن تزاوج شخصين من النمط الظاهري A يمكن أن ينتج طفلا من الفصيله O غذا كان النمط الجيني لكليهما AO. وينطبق الشئ نفسه على النمط الظاهري B.

تكرار وجود فصائل ABO تختلف في المجتمعات السكانيه المختلفه ، في المملكة المتحده هي تقريبا كالتالي : فصيله O ٤٦٪ ، A ٤٢٪ ، B ٩٪ و AB ٣٪ العناصر التي لها خاصيات مستضده قريبه جدا من تلك ل A و B منتشره بشكل كبير في الطبيعه و توجد في الكثير من الحيوانات و البكتيريا . إمتصاص هذه العناصر في القناة الهضميه يفترض أن يؤدي إلى إنتاج الأجسام المضاده ل A و B في بلازما الأشخاص الذين لا توجد لديهم تلك العناصر على كرياتهم الحمر. وبسبب وجود هذه الأجسام المضاده فإنه من الضروري نقل دم من نفس الفصيله للمستقبل . عرف الأشخاص ذو الفصيله O في وقت ما بالمتبرعين للجميع . و لكن هذا مفهوم خطير لأن الاشخاص ذو الفصيله O لديهم أجسام مضاده ل A و B في البلازما و في عدد صغير من الناس فان هذه الاجسام المضاده يمكن أن تكون قوية جدا لدرجة أن وحدة من الدم من الفصيله O تحتوي على أجسام مضاده لـ A و B كافية للتفاعل مع كريات المستقبل الحمر و تكسيرها.

نظام ال Rh

نظام ال Rh يشتق إسمه من اكتشاف ك. لاندستينر (K. Landsteiner) و أ. وينر (A. S. Wiener) في العام ١٩٤٠ م من أن الأجسام المنتجة في الأرانب بعد حقنها بكريات دم حمراء من قرد الريسس (Rhesus) تؤدي إلى تراس الكريات الحمر في حوالي ٨٥٪ من البشر (إيجابي Rh) و لكن ليس في البقيه ال ١٥٪ (سلبى Rh). و سرعان ما اكتشف أن أجسام مضاده مشابهة يمكن أيضا أن توجد في بلازما الأمهات اللواتي أنجبن أطفالا مصابين ب ال HDN . كما وجد في البشر أجسام مضاده أخرى من الواضح أنها تتعرف على مستضدات في نظام ال Rh. و في العام ١٩٤٣ وضع ر. أ. فيشر (R. A. Fisher) نظرية وجود ثلاثة أزواج أليلية من الجينات في نظام ال Rh، (C) و (c)، (D) و (d)، (E) و (e) لقد إفترض أن كل جين مسئول عن إنتاج بروتين مختلف على سطح الكرية الحمراء يسمى (C) و (c)، (D) و (d)، (E) و (e) . ولكن التحليل الجيني الحديث أظهر أن التركيب الجيني معقد حيث يوجد فقط جينان RHD و RHCE . جين ال RHD مسئول عن إنتاج بروتين D. وهو عديد البيبتيد و يتكون من ٤١٧ حمض أميني و الذي يوجد داخل الغشاء الدهني و يمتد داخله ل ١٢ مره . لا يوجد جين ل d و الأشخاص سالبى ال Rh هم الذين ليس لديهم الجين D. الجين الآخر RHCE مسئول عن مستضدات (C)، (c)، (E) و (e) و المشابهة في التركيب للبروتين (D) و تختلف عنه فقط ب ٣٥ حمض أميني . توجد أربعة أليلات شائعة الحدوث لهذا الجين و هي (CE)، (Ce)، (cE) و (ce) وتحمل الشفرة الوراثية لأربعة عديدات بيبتيد . كل بروتين له

موضع لمستضدين اما (C) و (E) أو (C) و (e) أو (c) و (E) أو (c) و (e) و (و) كلا موضعي المستضدات على نفس الجزئي). و لذلك فإن الأشخاص الذين يحملون جينات ال CE و ce (واحد على كل صبغية) يكون لديهم مواضع للمستضدات C، E، c و e على سطح كرياتهم الحمر.

الأشخاص الذين صنفوا كإيجابي ال Rh في التسمية القديمة لديهم المستضد D على الكريات الحمراء. وبذلك فالأشخاص الذين إما مثلي الزيجوت DD أو مختلفي الزيجوت Dd يكونون إيجابياً ال Rh. و على الرغم من عدم وجود ال d فإنه من المريح الاحتفاظ بالرمز d و النمط الجيني dd للأشخاص سلبية ال Rh لتبيين عدم وجود ال D. الجينين RHD و RHCE موجودين على الصبغية ١ و توجد قريبة جداً من بعضها البعض لأنه لم يتم وجود أي تقاطع في السابق. ولذلك فهي دائماً تورث كتوليفه محددة و الثلاث توليفات الأكثر شيوعاً هي DCE، dce، و DCE. و بما ان كل صبغية في كل زوج من الصبغيات يشتق من الام و الاخر من الاب فإن النمط الجيني النهائي قد يكون dce/DCE و هو أكثر التوليفات شيوعاً. متبرعي الدم سلبية ال Rh هم دائماً dce/dce.

تقسيم الناس إلى فصيلة إيجابي ال Rh و سلبية ال Rh يتم باستخدام الجسم المضاد D. استخدام جسم مضاد ذو نوعية واحدة يعني أن الأشخاص مثلي الزيجوت DD لا يمكن تمييزهم من مختلفي الزيجوت Dd. و لكن بما أن كل الجينات في نظام ال Rh يتم وراثتها في توليفة محددة فإن تحديد وجود أو عدم وجود المستضدات الأخرى ((C)،(c)،(E)،(e)) خاصة عندما يؤخذ مع دراسة العائله يمكن أن يفرق دائماً بين (DD) و (Dd). و هذا التقييم ضروري أحياناً لتحديد اذا ما كانت الأم السالبة ال (Rh) و التي لديها مضاد في البلازما تستطيع أن تحمل بـ طفل سلبية ال Rh من أب إيجابي ال Rh وهذا لا يمكن أن يحدث إلا إذا كان الأب Dd.

سريريا مستضدات ال D و الاجسام المضاده ل D هي فقط التي تعتبر ذات أهمية. سبب ذلك أن مستضد D أكثر قوة من (C)،(c)،(E)،(e). و لذلك فالشخص السلبية ل Rh (أي dce/dce) لديه ٥٠٪ فرصة لإنتاج الأجسام المضادة ل D بعد نقل وحدة واحدة من دم إيجابي ال Rh بينما مستضد C فقط يحرض على إنتاج الأجسام المضادة ل c في ٢٪ من الناس الذين لا يوجد لديهم هذا المستضد ، و لذا فإنه من المهم أن الأشخاص السلبية ال Rh يجب ان يعطوا دم سالب ال Rh. ولكن على الجانب الآخر فإن خطر التحصين بعد إعطاء دم سلبية ال Rh (dce/dce) لشخص إيجابي ال Rh و الذي ليس لديه المستضد C (مثلا كالذي نمطه الجيني Dce/DCE) يكون صغير جداً.

انظمة مجموعات الدم الاخرى

الأجسام المضادة لمجموعات الدم الأخرى و التي تكون أحيانا خلال نقل الدم تشمل مضاد K (نظام كيل (Kell system) و مضاد Fya (نظام دفي) (Dufty system) و مضاد Jka (نظام كيد(Kidd system) و مضاد S (جزء من نظام مجموعة الدم MNSs). إذا لم يكن الجسم المضاد لأحد هذه المستضدات في هذه الأنظمة موجود في المستقبل فإنه لا حاجة لأن تؤخذ هذه المجموعات في الإعتبار عند اختيار دم المتبرع . السبب الرئيسي لذلك هو ان هذه المستضدات أيضاً مستضدات ضعيفة . و لذلك ففوة هذه المستضدات النسبية مقارنة بالمستضد D في تحريض أجسام مضاده هو ١٠ - ١٠٠٠ مره أقل .

التوافق

الغرض من إختبارات التوافق للدم قبل نقل الدم هو التأكد من عدم وجود أجسام مضاده في بلازما المستقبل و التي سوف تتفاعل مع أي مستضد على خلايا المتبرع . الطريقة الأساسية لإكتشاف الجسم المضاد أي تراس الكريات الحمر بواسطة الجسم المضاد ظلت غير متغيرة لأكثر من ١٠٠ سنة . أكتشف التراس لأول مرة في العام ١٨٦٩ بواسطة أ. كريتي A. Kreite ،طالب طب في جوتينجن (Gott ingen) عندما وجد أن مصل حيوان يؤدي لتراص الكريات الحمر لفصيلة أخرى ، و حقيقة إن عوامل التراس هي أجسام مضاده لم تكتشف إلا في العام ١٨٩٠ .

لسوء الحظ الكثير من الأجسام المضادة لكريات الدم الحمر لا تستطيع أن تؤدي إلى التراس بدون مساعدة اضافية مثل المعالجة المحللة للبروتين في الكريات الحمر أو إستخدام الكاشف المضاد للغلوبولين (انظر لاحقا). قدرة الأجسام المضاده على تحريض تراس الكريات الحمر الغير معالجه يعتمد جزئيا على التركيب الجزيئي للجسم المضاد . الاجسام المضادة IgM (وزن جزيئي ٩ × ١٠ دالتون) كبيرة و بسهولة تمتد بين الكريات الحمر المتجاورة و بذلك تؤدي الى التراس . و بالمقابل فإن الأجسام المضادة الأصغر من نوع IgG (٦ × ١٠ دالتون) و التي تكون أكثر إنتشارا من ال IgM ، عادة لا تسبب التراس و يستثنى من ذلك ال IgG المضاد ل A و B.

فحص مضاد الغلوبولين

أكتشف فحص مضاد الغلوبولين لأول مرة بواسطة سي موريشي (C. Moreschi) في ١٩٠٨ و لكن نسي هذا الفحص حتي تم إعادة إكتشافه بواسطة ر.ر. أ.كومز (R. R. A. Coombs) ، أ. أي . مورانت (A. E. Mourant) و

ر.ر. ريس (R. R. Race) في ١٩٤٥ . المكون الأساسي للمصل المضاد للجلوبيولين هو مضاد ال IgG البشري و الذي يتم الحصول عليه بحقن IgG بشري في الحيوانات و لكونه ثنائي التكافؤ فإن مضاد الغلوبولين قادر على أن يؤدي الى تراس الكريات الحمر المغطاة ب ال IgG بربط جزيئات ال IgG على كرية حمراء بتلك الموجودة على الكرية الحمراء القريبه و بذلك يؤدي لتراس الكريات الحمر.

الفحص المضاد للجلوبيولين يمكن استخدامه بطريقتين . أولاً يمكن استخدامه لإكتشاف الجسم المضاد الموجود على خلايا المريض داخل الجسم . تغسل كريات الدم الحمر لازالة ال IgG الحر في البلازما و الذي قد يتفاعل مع و يعادل مضاد الغلوبولين . بعد الغسل فان المصل المضاد للجلوبيولين يضاف و يحدث التراس (الفحص المباشر لمضاد الغلوبولين) . و ثانياً يمكن استخدام الفحص للكشف عن الجسم المضاد في المصل كما يعمل به في اختبارات التوافق للدم عند نقل الدم . اي جسم مضاد موجود في مصل المستقبل و الذي له نوعيه محددده للجسم المضاد على كريات المتبرع سوف يتحد مع الاخير و بعد الغسل ، إضافة مصل مضاد للجلوبيولين يؤدي للتراس (فحص مضاد الغلوبولين الغير مباشر).

عملية الحصول على دم متوافق

يجب أن تحدد فصيلة دم المستقبل بالنسبة ل ABO و ال Rh باضافة مضاد ال A و ال B المسببه لتراس الكريات الحمر و يتم التأكد من الفصيلة بتحديد وجود مضاد A و مضاد B في مصل المستقبل بإضافة كريات حمر من فصيلة A و B معروفه. يحتوي الدم من فصيلة A دائماً على مضاد B و الدم من فصيلة B على مضاد A وفصيلة O على مضاد A و B . اما فصيلة ال Rh فتحدد باستخدام IgM المؤدي للتراس و المضاد D أو بإستخدام IgG المضاد ل D سوية مع الفحص المضاد للجلوبيولين.

ثم يتم إختيار دم المتبرع من فصيلة ال ABO و ال Rh الملائمة و لكن قبل أن يعطى للمريض لابد من إجراء إختبار التوافق ، جزئياً للتأكد من عدم وجود أية أخطاء في تحديد فصيلة الدم بالنسبة لكل من المتبرع والمستقبل جزئياً للتأكد من عدم وجود اجسام مضادة أخرى لدى المستقبل و التي قد تتفاعل مع كريات المتبرع الحمر . و يتم البحث عن الأجسام المضاده سواءً المسببة للتراس أو الغير المسببة و الأخير يتم بواسطة فحص مضاد الغلوبولين.

في معظم مختبرات نقل الدم فإنه من المعتاد أن تفحص أمصال جميع المستقبلين لوجود الأجسام المضادة مثل مضاد K (Kell)، مضاد Fy^a (Duffy) و مضاد JKa (Kidd) بإستخدام مجموعة من الكريات الحمر ذات نمط ظاهري معروف كلما سمح الوقت . إذا لم يعمل هذا الفحص فإن الأجسام المضادة سوف تكتشف في المراحل الأخيره لإختبارات التوافق باستخدام فحص الجلوبيولين .

إختبارات التوافق الإلكترونيه من المحتمل أن تصبح فحصا شائع الإستعمال . حيث يقوم نظام حاسب آلي بحفظ المعلومات و التأكد من الموافقة و يستبعد الجسم المضاد و المهم سريريا و الذي قد يكون موجودا في مصل المستقبل. ميزة هذا النظام أنه يسمح بتوفير الدم بشكل سريع و تقليل اليد العاملة .

دم المتبرع السلبي ال Rh ليس متوفر دائما للمرضى سلبية ال Rh و ينشأ السؤال هل هو آمن إعطاء دم ايجابي ال Rh . الذكور السلبية ال Rh و خاصة كبار السن يمكن إعطائهم دم ايجابي ال Rh مع الأخذ في الإعتبار البحث عن مضاد ال D إذا تم نقل دم لاحقا بدم ايجابي ال Rh . في النساء بعد سن انقطاع الطمث فإن العمليه أقل أمانا لأن هناك دائما الإحتماليه ، ولو كانت صغيرة ، أنه قد سبق لها التعرض لمؤثر أولي بالمستضد D من جنين ايجابي ال Rh و المضاد ال D في البلازما قد يكون تحت المستوى الممكن اكتشافه . نقل دم ايجابي ال Rh عندها سوف يثير رد فعل ثانوي بإنتاج مضاد ل D مسببا تفاعلا متأخرا لنقل الدم بعد عدة أيام. يجب أن لا يعطى الدم ايجابي ال Rh إطلاقا للبنات السلبيات ال Rh أو النساء السلبيات ال Rh اللواتي في سن الإنجاب خوفا من إثارة إنتاج مضاد ال D و بالتالي حدوث HDN في الحمل اللاحق .

جدول ١٦,١ الكميات المصروفة من مكونات الدم من خدمة نقل الدم في ال UK في العام ٢٠٠٠ - ٢٠٠١. وحدة واحدة =المكونات المشتقة من تبرع وحيد للدم .

مشتقات الدم المستخدمه	
كريات الدم الحمر	٢٧٠٦٣٠٧
الصفائح	٢٥٠٢٥٩
البلازما الجديده المثلجه	٣٧٤٧٦٠
المترسب المثلج	٩٥٤٥٦
المجموع	٣٤٢٦٧٨٢

دم المتبرع

يخلط دم المتبرع (تقر يبا ٤٥٠ مل) مع أدينين محتوي على سيترات فوسفات الديكستروز (CPD-adenine (Citrates-phosphate dextrose containing adenine). وهو محلول وضع للحفاظ على الدم . إذا حفظ الدم في درجة ٤° م فان ٨٠٪ من الخلايا تكون عيوشه بعد ٢٨ يوماً. أما البقية ال (٢٠٪) فإنها تزال من الدم بواسطة الجهاز الشبكي البطاني بعد ساعات قليلة من نقل الدم . بعد ٣٥ يوماً من التخزين فإن نسبة الخلايا العيوشه تنقص بشكل سريع و لذلك فإن الدم لا يستخدم بعد هذه المده. الدم المخزن تنقص فيه مستويات ال DPG 2-3 في الكريات الحمر و لكن المستويات تعود لـ ٥٠٪ من الطبيعي خلال ٢٤ ساعة من نقل الدم . عندما تنزع البلازما من دم محتوي على CPD-adenine لتحضير ال FFP أو منتجات البلازما أو مركز الصفائح أو مركز الخلايا المحببه يمكن أن تنقل كريات الدم الحمر خلال ٣٥ يوماً من وقت التخزين اما في CPD-adenine او اذا تم نزع كل البلازما في محلول محتو على محلول ملحي ، الأدينين، الجلوكوز و المانيتول (Manitol (SAG-M). المعلومات عن استخدام مشتقات الدم في ال UK موضحة في الجدول ١٦,١ .

نقل الدم في حالات النزيف الحاد و فقر الدم المزمن

المرضى الذين لديهم نزيف حاد (أي فقدان الكريات الحمر و البلازما) يجب أن ينقل لهم دم كامل او كريات حمر SAG-M. إذا كان لا بد من نقل أكثر من ١٠ وحدات من الدم المخزون خلال ٢٤ ساعه (نقل دم جسيم) فإن المرضى قد يحتاجون الى نقل صفائح و FFP. يجب استخدام الدم قليل البلازما ذو حجم خلايا مكدسة ((Packed cell value (PCV) في حدود ٦٥٪ أو كريات حمر مركزة في SAG-M في المرضى الذين لديهم فقر دم مزمن شديد ويحتاجون لنقل دم لأن هؤلاء المرضى يكون لديهم زيادة في حجم البلازما ولديهم استعداد لحدوث عبء دوراني زائد . الدم الفقير بالكريات البيض و الذي عادة ما يحضر بتصفية الدم قليل البلازما يستخدم في المرضى الذين يحتاجون لبرنامج نقل دم طويل المدى أو في المرضى الذين لديهم تفاعلات نقل دم حرارية متكررة بسبب الأجسام المضادة للكريات البيض . بعض البلدان تقتضي أن تكون جميع منتجات الدم منزوعة الكريات البيض . هذا المتطلب أصبح ضرورياً في المملكة المتحدة (UK) بسبب القلق من أن مرض كروتسفيلد -جاكوب (Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) يكون محمولاً داخل الكريات البيض .

مخاطر نقل الدم

منذ ظهور مرض الإيدز فإن نظرة العامة من الناس إلى نقل الدم تغيرت تماماً و توجد الآن مطالبة بنقل دم خال من المخاطر ولكن هذا لا يمكن تحقيقه أبدا . أخطار نقل الدم يجب أن تقيم من منطلق تحليل المخاطر و مصطلح "تحمل المخاطر" هو الأكثر أهمية. أدخل مصطلح " تحمل المخاطر " لأول مرة في تقرير يتعلق بالقوة النووية في ال UK و لكنه ينطبق بشكل مساو في نقل الدم . و لأخذ عبارة من هذا التقرير , التحمل لا يعني التقبل . التحمل يعني القبول بالعيش مع المخاطر للحصول على المنافع مع الثقة بأنه غالباً متحكم فيها . تحمل المخاطرة يعني ان لانعتبرها تافهة أو شيئاً قد نهمله و لكن كشيء نحتاج إلى أن نجعله تحت الملاحظة و لتقليله بشكل أكبر إذا إستطعنا و حالما نستطيع ذلك, (لايفيلد(Layfield) (١٩٨٧) التحري الشعبي ل ب سايزويل (Sizewell B) (public enquiry) (HMSO) لندن (London).
التفاعلات الغير مرغوب فيها لنقل الدم إما عاجلة أو متأخره .التفاعلات العاجلة إما بسبب مولدات الحرارة ،المؤرجات (مسببات الحساسية)، البكتيريا، زيادة العبء الدوراني أو الدم الغير متوافق؛التفاعلات المتأخره تكون بسبب نقل الأمراض ، و التي عادة ما تكون فيروسية المنشأ.

لجنة المخاطر الشديده لنقل الدم

نقل الدم بوجه عام آمن بدرجة كبيرة و على الرغم من ذلك توجد أخطار شديدة مصاحبة لنقل منتجات الدم . في ال UK ، كل الحوادث الغير مفترض حدوثها بعد نقل الدم يتم رصدتها للجنة المخاطر الشديده لنقل الدم (Serious Hazards of transfusion (SHOT)). طبيعة الحوادث المرصودة و معدل تكرارها خلال العام ٢٠٠٠-٢٠٠١ موضحة في الجدول ١٦,١ .

أكثر الأخطاء المرصودة للجنة (SHOT) شيوعاً هو نقل دم مقرر لمريض آخر . السبب الرئيسي لذلك هو الخطأ في تعريف عينات الدم عند أخذها لإجراء اختبارات التوافق أو الفشل في مطابقة الإسم على كيس الدم بمثلها لمستقبل الدم. وبينما أخطاء تعريف العينات شائعة فإن الأخطاء تحدث في جميع المراحل من طلب الدم ، إختبارات التوافق إلى نقل الدم . معظم المستشفيات الان لديها لجنة لنقل الدم لتحقيق وسائل السلامه في محاولة لتقليل الأخطاء . وقد يساعد نظام التعرف الإلكتروني على تقليل الأخطاء أيضاً .

التفاعلات الحاله للدم بسبب كريات دم حمر غير موافقه

الأعراض التي تظهر بعد نقل دم غير موافق تعتمد على ما إذا كانت الخلايا المنقوله إنحلت داخل الأوعيه أو بلعمت بواسطة الجهاز الشبكي البطاني وتعرضت لإنحلال خارج الأوعيه . الإنحلال داخل الأوعيه الدمويه يؤدي الى وجود

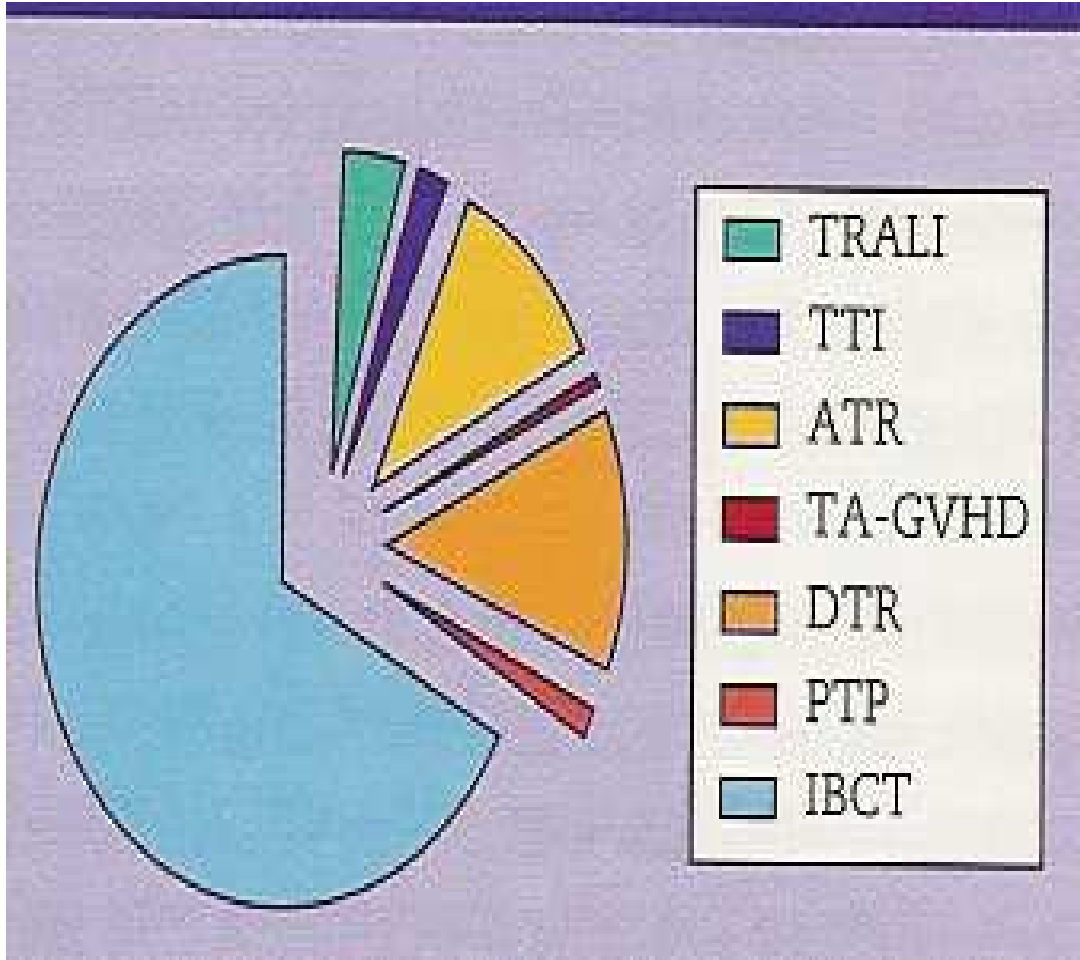
الهيموغلوبين في الدم و الهيموغلوبين في البول و يكون تقريبا دائما بسبب المضاد ل A و المضاد B و الذي يؤدي الى انحلال بمصاحبة جهاز المتممة . يمكن أن تظهر الأعراض خلال دقائق أو بعد عدة ساعات من بداية نقل الدم الغير موافق في ال ABO . و قد تشمل هذه الأعراض الرعشة ، إحمرار الوجه ، ألم في المنطقه القطنيه و الصدر ، قئ و إسهال. إذا كان التفاعل شديداً فقد يحدث هبوط في الدورة الدموية . هذه التأثيرات تنشأ من إطلاق أجزاء المتممة C3a، C4a و C5a و الذي يسبب تقلص العضلات الملساء و إطلاق حبيبات الخلايا البدينه . أحيانا قد يحدث نزيف شديد بسبب التجلط المنتشر داخل الأوعية الدموية نتيجة لإطلاق الثرومبوبلاستين النسيجي من كريات الدم المنحلة و النسيج ناقص التأكسد . و توجد فرصة ١٠٪ لحدوث قلة أو انقطاع البول . و يكون هذا على الأرجح نتيجة لهبوط ضغوط الدم و ال DIC .

العلاج الفوري لنقل دم غير متوافق هو تعزيز ادرار البول بواسطة الفروساميد (Furosemide). و عندما تحدث الوفاة فإنها تكون إما بسبب ال DIC الشديد او الفشل الكلوي . معدل الوفيات بصفة عامة نتيجة لعدم التوافق في ال ABO قد يصل إلى حوالي ١٠٪.

عندما يتبع نقل الدم انحلال خارج الأوعيه للكريات الحمر تحصل رجفه و حمى ساعة أو اكثر بعد بدء نقل الدم . الجسم المضاد الأكثر شيوعا و المسبب للتكسر خارج الأوعيه هو مضاد D. هذا النوع من عدم التوافق تقريبا لا يتبعه ابدأ فشل كلوي .

نوع آخر من عدم التوافق هو تفاعل نقل الدم الحالّ للدم المتأخر (Delayed haemolytic transfusion reaction (DTR)). و يحدث هذا النوع عندما يكون المستقبل سبق تمنيعه بنقل دم سابق أو عن طريق الحمل و لكن اصبح الجسم المضاد في البلازما ضعيف بحيث لا يمكن تحديده ، و بعد نقل الدم يحدث رد فعل مناعي ثانوي و يرتفع معيار الجسم المضاد بسرعة مما يؤدي الى انحلال الدم عادة بعد ٧ ايام.

و بشكل نموذجي فان المريض يظهر لديه فقر دم ، حمى ، يرقان و أحيانا ظهور الهيموغلوبين في البول.



شكل ١٦,١ : رسم توضيحي يظهر مخاطر نقل الدم في الـ UK في ٢٠٠١ حسب تقرير لجنة SHOT .

TRALI(transfusion related acute lung injury)

ضرر الرئة الحاد المتعلق بنقل الدم

TTI(transfusion associated infection)العدوى المتعلقة بنقل الدم

ATR(acute transfusion reaction) رد الفعل الحاد لنقل الدم

TA-GVHD(transfusion associated GVHD) الـ GVHD المتعلق بنقل

الدم

DTR(delayed transfusion reaction) رد الفعل المتأخر لنقل الدم

PTP(post transfusion purpura) فرطية ما بعد نقل الدم

IBCT(incorrect blood component transfused) نقل مكونات الدم

الخاطئة

العدوى المنتقلة عن طريق الدم

كُونت العدوى المنتقلة عن طريق الدم ((Transfusion-transmitted infections (TTIs) أقل من ٣ ٪ من المخاطر المتعلقة بنقل الدم في تقرير SHOT للعام ٢٠٠١ - ٢٠٠٢. معظم ال TTIs تكون بسبب تلوث بكتيري . تشمل ال TTIs الأخرى تشمل إتهاب الكبد ب (HBV)، فيروس إببيضاض الدم ذو الخلايا التائية البشري ((T-cell leukaemia virus (HTLV) ، و عدوى ال HIV و التهاب الكبد ج ((Hepatitis C (HCV)). ولا تكتشف هذه العدوى عادة بسبب اخذ الدم في مرحلة مبكرة من المرض قبل أن يكون من الممكن إكتشاف الجسم المضاد للفيروس . إتمالية أخذ وحدة من الدم المعدي هي أقل من ١ : ٥٠٠,٠٠٠ لل HIV ، ١ : ١٠٠,٠٠٠ لل HCV و ١ : ٧٠,٠٠٠ لل HBV .

عدة خطوات وضعت في عملية السلامة. يعتبر الإستبعاد الذاتي مساهم كبير في سلامة الدم . المتبرعين من الفئات الأكثر خطورة يطلب منهم عدم التبرع مثل المسافرين حديثا الى بلد استوائي (خطر نقل الملاريا) ، مستخدمي المخدرات عن طريق الوريد ،... الخ. الفحص للبحث عن دليل لوجود عدوى ال HIV ، HTLV ، HBV و ال HCV في الدم المعطى يعد جانباً مهماً جداً في سلامة منتجات الدم . الجانب الآخر المهم هو إستخدام التقنية المثبطة للممرض لإيقاف نشاط الفيروسات ، البكتيريا، الفطريات و الحيوانات الأولية . إضافة المنظف/ الحال يوقف نشاط الغلاف الدهني للفيروسات HIV, HCV , HBV, HTLV وفيروسات أخرى مثل فيروس ابستين بار (Epstein-Barr Virus (EBV)) و الفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalo virus (CMV)). هذه العملية صالحة فقط للمكونات الغير خلوية مثل العامل VIII و الغلوبولين المناعي المعطى عن طريق الوريد. الطرق الأخرى لتقليل نشاط الممرضات تشمل إستخدام الأنظمة الضوئية الكيميائية مثل مركبات السورالين (Psoralen-S59) والذي يتم فيه تعريض منتجات الدم للضوء فوق البنفسجي من نوع A الشديد القوه بعد اضافة السورالين . وهذا النظام قد يكون ملائماً لمركز الصفيحات و المنتجات الخلوية الأخرى و لكن هذه التقنية مازالت في مرحلة البحث.

الـ HIV و الـ HTLV

ال HIV-1 هو المسبب الاساسي لمرض الإيدز و الفيروس هو من نوع الفيروس القهقري و لديه القدرة لتحويل جينوم ال رنا إلى طليعة الفيروس دنا و الذي يندمج في جينوم العائل الذي تمت العدوى فيه . طريقة الإنتقال الرئيسي هي الإتصال الجنسي ، إستخدام المخدرات عن طريق الوريد، التعرض لمنتجات الدم الملوثة أو من الأم المصابة لطفلها خلال الحمل أو الولاده أو الرضاعة الطبيعية . فيروس

الليمفومه / إبيضاض الدم التائي الخلايا البشري موطون في أجزاء معينة من العالم منها اليابان و البلاد الأفرو- كاريبيه. مثل ال HIV فان ال HTLV هو ايضا فيروس قهقري على الرغم من انه يسبب المرض في نسبة صغيرة من المرضى المصابين . هناك مرضين معروفين لدى المرضى الحاملين لهذا الفيروس ، الليمفومه / ابيضاض الدم التائي الخلايا البشري و الخزل السفلي التشنجي الإستوائي . و يظهر أن الفيروس ينتقل بنفس طريقة إنتقال ال HIV و توجد برامج تحري عدة في العديد من البلدان لكلا الفيروسين.

التهاب الكبد الفيروسي ب (Hepatitis B)

فيروس إتهاب الكبد الفيروسي هو فيروس من نوع د نا و الذي ينتج بروتين سطحي . يمكن استخدام المستضد السطحي لالتهاب الكبد ب (Hepatitis B surface antigen (HBsAg)) و الذي يظهر في البلازما للكشف عن المرض . يسبب المرض إما عدوى حادة مع إختفاء الفيروس و ظهور المناعة أو عدوى مزمنة مع استمرار التكرار للفيروس . تشمل المضاعفات تليف الكبد ، فشل الكبد و سرطان الكبد. إذا كان الفحص ل (HBsAg) إيجابيا تعمل فحوصات تأكيديه لتحديد مرحلة العدوى أي مضاد لل (Hepatitis B core antigen (HBC)) (جسم مضاد لمستضد لب الالتهاب الكبدي ب و مضاد ال HBC (الجسم المضاد للالتهاب الكبدي اي (Antibody to hepatitis B e-antigen) .

التهاب الكبد الفيروسي سي (Hepatitis C)

فيروس إتهاب الكبد الفيروسي سي هو فيروس مغلف من نوع رنا. و تكون العدوى إما حادة مع براء أو عدوى مزمنة دائمة . رد الفعل بإنتاج الأجسام المضادة ل HCV هو نسبيا ضعيف . توجد أنواع عديدة من ال HCV و فقط عدد محدود من المستضدات الخاصة ب HCV يمكن إستخدامها في فحوصات التحري . الدم المتبرع به خلال "فترة النافذة" (أي الوقت الذي اثنائه يوجد فيروس ال رنا قبل وجود رد الفعل المناعي) يمكن أن ينقل المرض . و لذلك فإن فحص عينات الدم المجمع ل HCV RNA يزيد بشكل أكبر الأمان في نقل الدم.

مرض كروتزفيلد – جاكوب (Creutzfeldt-Jacob disease) ((CJD))

CJD هو واحد من مجموعة أمراض الدماغ الأسفنجيه التي يمكن إنتقالها بالعدوى فترة حضانة المرض طويلة و حتى الآن لا يوجد علاج للضرر الشديد المتزايد

للجهاز العصبي المركزي . يحدث في هذا المرض خرف متزايد بسرعة يتبعه موت مبكر. لا توجد حالات مؤكدة من ال CJD المنتقلة بواسطة مكونات الدم و لكن القلق لا زال موجودا لوجود حالات انتقال للمرض عن طريق علاجي المنشأ عبر اجهزة جراحة الأعصاب ، رقعة القرنية وهورمونات الغدة النخامية . و كإحتياط فان خدمة نقل الدم في ال UK لها مواصفات متفق عليها لإستبعاد اي شخص لديه إحتمال الإصابة من التبرع بالدم و كل وحدات الدم يجري نزع الكريات البيض منها و التي من الممكن ان تكون بها عدوى من دم المتبرع .
حاليا لا توجد فحوصات لهذا المرض و لكن إذا تم توفير فحص فقد يكون ذلك له نتائج خطيرة في إستقطاب المتبرعين بالدم .

الفيرس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus (CMV))

ال CMV هو فيروس من نوع ال دنا و هو من مجموعة الهيربس الموجود في الخلايا البيضاء . ينتقل الفيروس من خلال إفرازات القناة التنفسية ، الإتصالات الجنسية و خلال الولادة. يختلف وجود الأجسام المضادة لل CMV في أماكن مختلفه من العالم من ٣٠ - ٨٠ ٪ أو أكثر. و مثلما يحدث في معظم فيروسات الهيربس فإن الفيروس يبقى كامنا بعد العدوى . فقط جزء صغير من الدم الإيجابي للأجسام المضادة يكون معديا. ويعتقد أن ١ - ٢٠ ٪ من الوحدات ذات قدرة كامنة لنقل العدوى بالفيروس . في الأشخاص المؤهلين مناعياً فإن المرض يختلف من عدوى دون السريرية إلى ظهور تضخم في العقد اللمفيه و التهاب طفيف في الكبد .
الخطر الأساسي من عدوى ال CMV يكون في المواليد و الأشخاص منقوصي المناعة و لذلك فإن منع عدوى ال CMV يوجه إلى مجموعات محددة من المرضى . حديثي الولادة الغير مكتملي النمو و المواليد ذوي الوزن المنخفض و المولودين لأمهات ليست لديهن أجسام مضاده لل CMV هم بصفة خاصة معرضين للعدوى و قد وجد أن ٢٥ - ٣٠ ٪ من هؤلاء الرضع أصيبوا بالعدوى بعد نقل الدم و حوالي ٢٥ ٪ منهم تُوفوا. المرضى الذين تمت لهم زراعة أعضاء أو نقي عظم هم أيضا معرضون للإصابة (انظر فصل ١٣) . العديد من مراكز نقل الدم وضعت قوائم للمتبرعين السلبيين للجسم المضاد لل CMV لإستخدامها لهؤلاء المرضى.

أمراض أخرى

الأمراض الأخرى المعروفة بإنتقالها من خلال نقل الدم تشمل الزهري والملاريا الوقاية من إنتقال الزهري تكون بالفحص المصلي للمتبرعين ، على الرغم من أن هذا الفحص لا يظهر جميع الذين لديهم عدوى لأنه من الممكن وجود الزهري مع وجود فحص مصلي سالب. العامل الاخر هو خزن الدم تحت ٤°م لأن البكتيريا الملتوية لا تعيش أكثر من ايام قليلة تحت هذه الظروف. الأشخاص العائدين من

منطقة يستوطن فيها الملاريا لا يقبلون كمتبرعين لمدة سنة كما لا يقبل الأشخاص المولودين في هذه المناطق لمدة ٣ سنوات. الحمى المالطية ، داء الباييات ، مرض شاغاس (Chagas disease) (الذي تسببه المثقبية الكروزيه) و الفيروسه الصغيره (Parvovirus) و التي لا يمكن ايقاف نشاطها بالوسائل المنظفه تم إنتقالها بواسطة الدم .

و بما أنه يظهر مرض جديد من وقت لآخر فإن خطر الTTI يبقى موجوداً دائماً و لذلك فمن المهم أن يتم نقل الدم فقط عندما يكون ضروريا للبقاء أو لنوعية حياة جيدة وبذلك تكون الفوائد أكثر من المخاطر للTTI .

مرض الرقعة ضد العائل المصاحب لنقل الدم

نقل كريات دم بيضاء عيوشه في منتجات الدم يمكن في حالات نادرة أن يؤدي إلى مرض الرقعة ضد العائل المصاحب لنقل الدم (Graft versus host disease (GVHD)). هذا المرض القاتل بشكل ثابت يمكن أن يُقضى عليه بتشجيع منتجات الدم (الكريات الحمراء ، الصفائح او البلازما) قبل نقلها. معظم الحالات التي ذكرت حدثت عندما تم نقل كميات كبيرة من الدم لمريض بالمصادفة يشترك في عدد من مستضدات التوافق النسيجي مع المتبرع . الكريات البيض للمتبرع لا تزال بواسطة الآليات المناعية بالطريقه العاديه . و لكنها تلتصق مؤدية الى طفح و فشل لنقي العظم . المرضى الذين تلقوا علاجا كيميائيا مسما للخلايا التائية مثل الفلودارابين يجب أن يعطوا منتجات دم مشععة لأنهم معرضون لخطر محدد للإصابه بهذه المضاعفة .

الحمى بسبب مولدات الحمى و الأجسام المضادة للكريات البيض

التفاعلات الحموية تحدث في ٥-١٠٪ من عمليات نقل الدم. الرد التفاعلي بسبب وجود مولدات الحمى (متعددة السكريات البكتيرية الذائبة) في مضادات التجلط غير شائع الآن . معظم ردود الأفعال الحمويه تكون بسبب وجود الأجسام المضادة لل HLA في المستقبل أو الأجسام المضادة المحددة للخلايا الحبيبية الناتجة من التمنيع خلال الحمل أو من نقل دم سابق . و تتكون عادة من رجفة و حرارة تبدأ ٣٠-٦٠ دقيقة بعد بدء نقل الدم . ردود الأفعال هذه يمكن أن تمنع أحيانا بإعطاء مضاد للحراره أو إستخدام كريات حمر نزعت منها الخلايا البيض . بما أن ردود الأفعال بسبب مولدات الحراره نادرة الآن فإن ردود الأفعال الحموية يجب ان تثير إحتمالية وجود كريات حمراء غير مطابقة أو نقل كريات بيضاء.

فرط الحساسية من النوع العاجل

ردود فعل فرط الحساسية يمكن أن تحدث حالا بعد نقل الدم أو البلازما ، الأجسام المضادة المشمولة تكون غالباً غير معروفة و لكن بعض ردود الأفعال الشديدة تكون بواسطة أجسام مضادة ل IgA موجودة لدى المستقبل الذي لا يوجد عنده IgA و الذي تم تمنيعه سابقا لهذا الغلوبين المناعي . في الحالات الطفيفة الظاهرة الوحيدة قد تكون إنتبار شروري ، إحمرار ، طفح بقعي حطاطي أو ودمه حول العينين . في بعض ردود الفعل الأكثر شدة قد يحدث إنخفاض في ضغط الدم ، إنقباض القصبات الهوائية و الودمة الحنجرية نادرة .

قد تحدث ردود فعل طفيفة في حوالي 1-3 ٪ من حالات نقل الدم و يمكن علاجها بواسطة مضادات الهيستامين . ردود الفعل القوية نادرة جدا : ١١ : ٢٠٠٠٠ وهذه الردود تتطلب إعطاء الهيدروكورتيزون والأدرينالين.

التلوث البكتيري

نقل دم به عدوى نادر الحدوث و لكن عندما يحدث يكون قاتلا في معظم الأحيان . يمكن أن يحدث التلوث البكتيري في عدة مواضع (أكياس الدم الملوثة ، موضع بزل الوريد للمتبرع أو أثناء نقل الدم) . البكتيريا التي توجد عادة ما تكون جراثيم الجلد النبيتية الطبيعية أو كائنات حية اخرى غير مألوفه . ملوثات الجلد التي تدخل دم المتبرع عادة ما تكون بكتيريا عنقودية ، و لكنها غالباً تقتل بالتخزين و نادرا ما توجد بعد ٣ أسابيع . أحيانا قد تدخل البكتيريا السلبية الجرام إلى الدم و هذه تنمو ببطء في 4 م (وقت التضاعف حوالي ٨ ساعات) . في ٢-3 اسابيع في درجة ٤م فإن النمو يمكن أن يكون كافيا ليسبب رد فعل مميت . معدل نمو هذه البكتيريا يُسرّع بشكل معتبر إذا حُفظ الدم في درجة حرارة الغرفة . ويمكن أن تقلل مخاطر نقل الدم بوضع الدم في درجة حرارة ٤م حتى لحظة نقل الدم . العلامات الأساسية لنقل الدم الملوث هي حدوث الحمى بسرعة مع هبوط في الدورة الدموية . و قد يحدث نزيف بسبب ال DIC .

التحميل المفرط الدوراني

يمكن أن يحدث التحميل المفرط الدوراني مع فشل في القلب كنتيجة لذلك بسهولة إذا كان نقل الدم سريعا خاصة في كبار السن وأولئك الذين يعانون من فقر دم شديد لمدة طويلة . العلامات الأولية هي صعوبة التنفس ، سعال جاف ، فرقة في قاعدة الرئه و زيادة الضغط الوريدي الوتيني . يجب أن يوقف نقل الدم و فصد الدم قد يكون ضروريا . يمكن أن يقلل خطر التحميل المفرط في المريض المصاب بفقر دم شديد بإعطاء الفروساميد ، نقل كريات حمراء مركزة و تحديد معدل نقل الدم إلى ١ مل / كغم من الوزن / الساعة . إذا كان المريض مصاب بفقر دم خفيف و لديه

وظائف قلب طبيعية فإن لتر واحد يمكن أن ينقل بأمان على مدى ٥ ساعات . وهذا يعني قطرة واحدة في الثانية في أجهزة النقل العيارية .

التسمم بالسيترات

قد يحدث التسمم بالسيترات و يسبب الموت إذا أعطيت كميات كبيرة من الدم المخزن بسرعة كبيرة . و ذلك بسبب إنخفاض الكالسيوم المؤين في بلازما المريض وعلامات التسمم هي رعشة عضلية شديدة و استطالة في فترة ال QT في تخطيط القلب .إذا أعطي أكثر من ٢ ل كل ٢٠ دقيقة فكل لتر يجب ان يعطى معه ١ جم من جلوكونات الكالسيوم.

مخاطر أخرى

الدم المخزن يكون ناقص الصفائح و عوامل التخثر الغير مستقره V و VIII (فمثلا الدم المخزن لمدة ٥ أيام لا يحتوي على أي صفائح و يحتوي على ٣٠٪ من التركيز الطبيعي للعامل VIII) . و لذلك نقل كميته كبيرة يؤدي الى نقص في الصفائح بدرجة متوسطة و خلل في زمن البروثرومبين و زمن الثرومبوبلاستين المنشط.عندما يتبع نقل الدم الكبير نزيف فإن النزيف يمكن التحكم فيه بإعطاء مركز صفائح وإذا كان زمن البروثرومبين أطول ب ٥ ثواني أو أكثر فيتحكم فيه بإعطاء البلازما المجمدة الجديدة .
بما أن كل وحدة دم تحتوي على حوالي ٢٥٠ ملجم من الحديد فنقل الدم المتكرر على مدى عدة سنوات يؤدي إلى تراكم شديد للحديد في الجسم (فرط تحميل الحديد) مع ضرر منتشر متطور للأنسجة . يمكن أن يمنع أو يحد من تحميل الحديد بالعلاج بالديسفيروكسامين(Desferrioxamine) تحت الجلد بواسطة مضخة .

الإجراءات في حالات تفاعلات نقل الدم

ليس من السهل دائما تشخيص نوع تفاعل نقل الدم بالأعراض . تفاعلات الحساسية عادة تكون واضحة وإن كانت طفيفة تحتاج فقط إلى مضادات الهيستامين . الأعراض التي تحدث خلال ٢٠ دقيقة من بدء نقل الدم هي غالبا بسبب عدم تطابق الكريات الحمراء أو دم ملوث و لأسباب واضحة لا بد من إيقاف نقل الدم حدوث رجفة و حرارة بعد ٣٠- ٦٠ دقيقة هي التي تسبب صعوبة في التشخيص لأن بعض هذه التفاعلات هي بسبب بكتيريا مولدة للحمى وبعضها بسبب الكريات البيض أو عدم تطابق الكريات الحمر. في هؤلاء المرضى الذين لديهم أعراض متأخرة ، فإن نقل الدم يجب أن يوقف مؤقتا و يستبدل بمحلول ملحي و يدفأ المريض إذا لم تختفي الأعراض بسرعة فإن نقل الدم يجب أن يوقف و التحقيق أكثر في رد

الفعل . و لحسن الحظ فان التفاعلات من هذا النوع بسبب عدم التطابق نادرا ما تكون قاتله .

التحقيق في تفاعل نقل الدم بسبب عدم التطابق

تجب الإجابة على سؤاليين بعد الشك في وجود رد فعل لدم غير مطابق. أولاً هل تكسرت كريات الدم و ثانياً ما هو النظام التابع له الجسم المضاد -المستضد الذي دخل في العملية. بعد إيقاف نقل الدم يتم الحصول على عينة من دم المريض وتفحص البلازما للبحث عن الهيموغلوبين الحر و تحديد تركيز البيليروبين . كما يتم فحص عينة من البول لوجود الهيموغلوبين . إذا ما زالت هناك خلايا غير مطابقة موجودة في دم المريض فكثيراً ما يمكن إكتشافها بالوسائل المصلية . و لذا فوجود خلايا من فصيلة A في دم مريض من الفصيلة O يمكن إكتشافها بإضافة الأجسام المضادة ل A و التي تسبب تراص كريات A الموجودة في العينة .

يتم إعادة تحديد الفصيلة ABO و Rh لكل من المتبرع و المريض . ويعاد إختبار التوافق مرة أخرى بإستخدام مصل من المريض قبل نقل الدم . وهذه الفحوصات سوف تظهر إذا ما كان يوجد عدم تطابق في فصيلة ال ABO أو إذا كانت تشمل مستضدات D في نظام ال Rh . إذا كان نظامي ال ABO و Rh متطابقين و لكن إختبار التطابق أظهر وجود جسم مضاد فان نوعية هذا الجسم المضاد يمكن تحديدها بإختبارات إضافية ضد رجيل للكريات الحمر لمجموعة دم معروفة النوعية . يجب حفظ بقايا دم المتبرع في العبوة بعد كل نقل دم في درجة 4° م لمدة ٤٨ ساعة وبذلك يمكن فحص أي رد فعل بشكل كافي .

مركز الخلايا الحبيبية والصفائح الدموية

يحضر مركز الصفائح إما من وحدات متبرع بها حديثاً من الدم أو بإستخدام فاصل للخلايا منقطع التدفق أو متواصل التدفق و الذي يفصل الصفائح من الدم ويعيد باقي الدم إلى المتبرع . ويجب تخزينها في درجة حراره ٢٢° م لمدة ٥ أيام . يستخدم مركز الصفائح إذا كان النزيف ذو أهميه سريريا بسبب نقص الصفائح أو بسبب خلل في وظائف الصفائح . و يجب إعطائه كوقايه في المرضى الذين لديهم نقص شديد في الصفائح بسبب العلاج الكيميائي . كما تستخدم قبل إجراء العمليات الجراحية للحصول على عدد صفائح من ٥٠-١٠٠×١٠⁹ / ل حسب طبيعة و صعوبة العملية الجراحية المقترحة .

يمكن تحضير مركز الخلايا الحبيبية بإستخدام فصل الخلايا أو بتجميع الطبقة النفيخة من الدم المتبرع به و يمكن أن يكون مفيداً في المرضى المصابين بعدوى بكتيرية مقاومة للعلاج والمصاحبة لنقص العدلات و الذين لا يستجيبون للمضادات الحيوية .

مرض انحلال الدم عند حديثي الولادة (Haemolytic disease of the newborn (HDN))

يحدث مرض انحلال الدم عند حديثي الولادة (HDN) Haemolytic (disease of the newborn) نتيجة لمرور كريات حمر من الجنين عبر المشيمة مؤدية الى تمنيع الأم ضد مستضدات الكريات الحمر و التي غير موجودة عند الأم الأجسام المضادة الناتجة تبعا لذلك ترجع عبر المشيمة (فقط تلك التي من مجموعة ال IgG تعبر المشيمة) و تتفاعل مع الكريات الحمر للجنين مسببة تكسرها. حدوث النزيف عبر المشيمة يكون أكثر شيوعاً أثناء الولادة و لذلك فإنه عادة ما يتأثر المواليد في الحمل اللاحق فقط . و قبل إستخدام العلاج الوقائي فإن جميع هذه الحالات (93%) كانت تقريباً بسبب الجسم المضاد ل D من نظام ال Rh ، 6% بسبب أجسام مضادة أخرى في نظام ال Rh و فقط 1% بسبب أجسام مضادة في أنظمة مجموعات أخرى . وبدون علاج فإن معدل وفيات الرضع المصابين تكون حوالي 20% و لكن توقع المرض قبل الولادة بالإضافة للعلاج بواسطة نقل الدم التبادلي قل بشكل كبير هذا المعدل . حوالي 60% من الرضع المصابين يحتاجون لنقل دم تبادلي و في أفضل الأيدي فإن العلاج الفعال يؤدي الى بقاء 95% من أولئك المولودين أحياء . في العقد 1958- 1968 أدى المرض الى 300- 400 حالة وفاة في حديثي الولادة في كل سنة في ال UK و تقريبا رقم مساو من المولودين أموات . إدخال حقن الوقاية بالأجسام المضادة ل D للأم حلالاً بعد الولادة في العام 1968 و ذلك لمنع التمنيع النشط ، قل بشكل كبير معدل الحالات و في نهاية هذا القرن فقد حدثت 10 - 20 حالة وفيات في ال UK بسبب الجسم المضاد ل D و ثلاث إلى أربع حالات وفاة نتجت من وجود أجسام مضادة أخرى .

المرض الحال للدم بسبب الأجسام المضادة ل D

عُرف سبب ال HDN لأول مرة بواسطة ليفين (Levine) و زملائه في العام 1941 عندما وضعت أم رضيعاً مصاباً و نقل لها دم من زوجها تبعه حدوث رد فعل لنقل الدم . و عندها إستنتج بشكل صحيح أن الأم تم تمنيعها بواسطة مستضدات جنينية مشتقة من الأب . كما أن مجموعة ال Rh اكتشفت خلال تلك الفترة و بسرعة تم الإستنتاج أن الأجسام المضادة عند هذه الأم كانت مضادة لل Rh و المعروفه حالياً بال D.

أعداد قليلة من خلايا الجنين يمكن وجودها أحيانا في الدورة الدموية للأم أثناء الحمل خصوصا في الثلوث الثالث ، و لكن الإنتقال الرئيسي يحدث أثناء الولادة ؛ حيث حجم النزيف يكون حوالي 5 ملل و لكن في بعض الأحيان قد يتعدى ال 50 ملل . وهناك دليل أنه كلما زاد عدد خلايا الجنين في دوره الدموية زادت فرصة ظهور الأجسام المضادة . العلاقة بين عدد كريات دم الجنين الحمر الموجودة في دم الأم مباشرة بعد الولادة و معدل حدوث التمنيع عند الأم بعد ستة شهور موضحة في جدول ١٦،٢ .

جدول ١٦,٢

العلاقة بين عدد كريات الجنين الحمر الموجودة في الدورة الدموية للأم بعد الولادة و التمنيع عند الأم (من كلارك (Clarke) (١٩٦٨) لانست (Lancet) (V-1) ١ - (7

معدل حدوث التمنيع	
العدد المقدر لكريات الجنين الحمر (ملل)	معدل الاصابه بالتمنيع (%)
٠	٣,٧
٠,٠٢	٤,٥
٠,٠٤	١٠,٣
٠,٠٦ - ٠,٠٨	١٤,٦
٠,١ - ٠,٢	١٨,٧
٠,٢٢ - ٠,٧٨	٢١,١
٠,٨ <	٢٣,٥

في سكان الـ UK ١٧٪ من النساء سلبيات لل Rh و لكن قبل إستخدام العلاج الوقائي فان ٦٪ فقط من هؤلاء النساء أصبح لديهن تمنيع ضد المستضد D و لذلك ثلاثة أسباب : أولاً أن ٨٣٪ فقط من الآباء يحملون المستضد D و عدد غير قليل من هؤلاء مختلفي الزيجوت و بذلك فلديهم فقط ٥٠٪ إحتمالية نقل المستضد D. ثانيا كريات دم الجنين التي تعبر المشيمة غير كافية لتسبب التمنيع و ثالثاً فإن 60-70٪ من الأمهات قادرات على الإستجابة لمستضد D بإنتاج كمية ذات أهميه من الأجسام المضاده لـ D.

إنه من غير المألوف أن يحدث ال HDN عند المولود الأول و معدل حدوث ذلك هو أقل قليلاً من ١٪ في جميع حالات الأمهات السلبيات لل Rh واللواتي لم يسبق أن نقل دم لهن و لم يحدث لهن إجهاض في السابق . و سبب ذلك أنه في بعض الأحيان يعبر عدد كاف من كريات الجنين الحمر المشيمة مبكراً في الحمل مسبباً إنتاج مضاد الـ D قبل الولادة .

إذا سببت كريات الجنين الحمر تمنيعاً أولياً بعد الولادة فإنه يمكن إكتشاف الجسم المضاد خلال الستة أشهر التالية و لكن في حوالي نصف هذه الحالات فان تركيز الجسم المضاد لا يرتفع بشكل كاف بحيث يمكن إكتشاف مضاد الـ D في هذا الوقت . و في الحمل التالي بجنين إيجابي الـ Rh فإنه يحتاج فقط إلى كريات حمر قليلة لتعبر المشيمة مبكراً في الحمل لتكون محرضاً ثانوياً لإنتاج مضاد الـ D والتي

عادة يمكن إكتشافها في الأسبوع ال ٢٨ و لكن في بعض الأحيان يمكن أن لا تظهر حتى الأسابيع القليلة الأخيره من الحمل .

المظاهر السريرية

هناك اختلاف كبير جدا في شدة المرض عند الطفل . فمن جهة توجد حالات لا يوجد لديها فقر دم عند الولادة و لا يصابون بالصفار أبداً . و لكن تركيز الهيموغلوبين عند هؤلاء الرضع قد ينخفض بشكل كبير و بسرعة بعد الولادة و قد يصل مستوى الهيموغلوبين الى ٦ جم/دسل في الثلاثين يوما التالية للولادة . و تبعا لذلك فإن جميع حديثي الولادة الذين لديهم أجسام مضادة على كرياتهم الحمراء (ايجابيين للفحص المباشر المضاد للغلوبولين) يجب فحصهم لمدة شهر بعد الولادة . المصابين بشكل متوسط من الأطفال قد يصابون بفقر دم و لكن معدل تكسر الكريات الحمراء يكون بحيث أن الصفار ينشأ خلال ساعات قليلة . لا يشاهد الصفار وقت الولادة لأنه قبل ذلك يخرج البيليروبين بواسطة النقل في المشيمة . خلال ٤٨-٧٢ ساعة من الولاده فإن البيليروبين في البلازما يرتفع الى ٣٥٠ - ٧٠٠ ميكرومول/ل . معدل ارتفاع البيليروبين في البلازما يعتمد جزئيا على معدل تكسر الكريات الحمر و جزئيا على درجة نضوج آلية طرد البيليروبين ، أي على حالة نضوج الإنزيم الناقل للجلوكونيل . كنتيجة للتطور الغير مكتمل للآلية الطارده للبيليروبين في الكثير من الرضع فانه من الشائع لدى الأطفال الذين لديهم نسبة هيموغلوبين في دم الحبل السري و التي تقع في المعدل الطبيعي (الحد الأدنى ١٣,٥ جم/دسل) أن يصابوا بصفار شديد . الخطر الذي يصاحب مستوى البيليروبين العالي هو حدوث اليرقان النووي و الناتج من خلل في العقد القاعدية للدماغ مع صورة سريرية متميزه بالشناج ، تقوس الظهر و الوفاة نتيجة فشل في الجهاز التنفسي ، و الذين يقعون على قيد الحياة يكون لديهم عادة مستوى ذكاء أقل من المستوى الطبيعي .

الأطفال المصابين بدرجة كبيرة يكون لديهم فقر دم شديد يؤدي إلى هبوط في القلب و إما يولدون متوفين او يتوفون بعد الولادة بفترة قصيرة ، و على الرغم من ذلك فإن المصابين بهبوط خفيف في القلب يمكن إنعاشهم بواسطة نقل الدم التبادلي . و عدا فقر الدم ، فالسمة المميزة لهؤلاء الاطفال هي الودمة . معدل ولادة الأطفال المتوفين هي تقريبا ١٥٪ من جميع الأجنه الذين لديهم مرض انحلال الدم وقد تحدث الوفاة من الأسبوع العشرين فصاعدا .

علاج الأم و الطفل

تحدد فصيلة الـ ABO و Rh لكل الأمهات الحوامل مبكرا في الحمل وجميع الأمهات السلبيات للـ Rh يتم فحصهن لوجود الجسم المضاد لـ D في الأسبوع الـ ١٢ و مرة أخرى في الأسبوع الـ ٢٨ . و أختيار هذا التوقيت الأخير لأنه إذا وجد

جسم مضاد ل D فهذا هو الوقت الأمثل لعمل بزل السلي لتحديد شدة المرض قبل الولادة . الطريقة التي تتوقع شدة المرض بشكل مؤكد سوف تكون مجدية لأن نسبة معتبرة من الرضع يولدون متوفين و حوالي نصف هذه الوفيات تحدث بعد الأسبوع السادس و الثلاثين من الحمل ، و لكن لسوء الحظ فإن هذا التقييم لا يمكن الاعتماد عليه حتى الآن . المحاولات للتوقع تأخذ في الإعتبار وجود مضاد D في بلازما الأم (التركيز العالي يصاحبه زيادة في الشدة)، التاريخ السابق لوجود رضع مصابين (حيث أن الشدة تزداد في بعض العائلات) و فحص تركيز البيليروبين في السائل السلوي ، و الذي يعطي فكرة عن مدى إنحلال الدم . كل وسيلة من هذه الوسائل على حدة لا يمكن الاعتماد عليها و لكن التوقع يتحسن عندما تؤخذ جميع الوسائل الثلاثة مجتمعة . فحص الأشعة فوق الصوتية مفيد أيضا حيث أن حوالي نصف حالات الأطفال الذين يولدون موتى تحدث بعد الاسبوع السادس و الثلاثين من الحمل فإن تحريض الولادة في الاسبوع السادس و الثلاثين يقلل إحتمالية ولادة الطفل ميتا .

إذا وجد مضاد D في بلازما الأم فيلزم الحصول على دم من الحبل السري عند الولادة ويتم التأكد من وجود المضاد على الكريات الحمر بواسطة الفحص المضاد للغلوبين (و تكون قوة التفاعل دليلا على شدة المرض) . إذا كان تركيز الهيموغلوبين (Hb) أقل من الحد الأدنى للمعدل الطبيعي و هو ١٣,٥ جم/دسل فهناك حاجة لنقل دم تبادلي مع دم سلبي ال Rh . أما إذا كان تركيز الهيموغلوبين في المعدل الطبيعي فإن قرار إعطاء نقل دم تبادلي في الحال يعتمد على تركيز البيليروبين في الحبل السري . بعض أطباء الأطفال يقومون بنقل دم تبادلي إذا كان هذا التركيز أعلى من ٧٠ ميكرومول/ل و لكن آخرين لهم معايير أخرى . حتى لو كان تركيز ال Hb في الحبل السري طبيعيا فإن الوفاة قد تحدث بسبب اليرقان النووي إذا كانت آلية إخراج البيليروبين غير متطورة . حوالي نصف المرضى الذين لديهم معدل تركيز Hb طبيعي يحتاجون لنقل دم تبادلي بسبب إرتفاع تركيز البيليروبين.

منع التمنيع لل Rh

من الممكن تقليل حدوث التمنيع لل Rh بإعطاء حقن من مضاد ال D عن طريق حقن في العضل للأم السالبة لل Rh خلال ٧٢ ساعة من الولادة لمولود إيجابي ال Rh . في مايو من العام ٢٠٠٢ أوصى المعهد الوطني للتميز الإكلينيكي (National Institute for Clinical Excellence (NICE)) بإعطاء جميع الأمهات السالبات لل Rh الغير محسسات و قاية بالمضاد ل D في الاسبوع ال ٢٨ و ٣٤ من الحمل . الأبحاث الآن موجهة لتحديد أولئك الأمهات السالبات لل Rh اللواتي يحملن أطفالا سلبي ال Rh و الذين بالطبع ليس لديهم خطر من إنحلال الدم بسبب RhD و بذلك لا يحتاجون لمضاد D وقائي . وجود كميات قليلة من ال دنا الجنيني في بلازما الأم قد يسمح بأن تحدد حالة الطفل من ناحية ال Rh باستخدام التقنية الجزيئية . يتحد مضاد D المعطى مع كريات الجنين الحمر في دم الأم و يؤدي إلى

تكسر الكريات في الطحال . الآليه الدقيقه و التي تؤدي إلى تثبيط التمنيع غير معروفة ولكن يفترض أن تكسر كريات دم الجنين داخل الطحال يؤدي إلى إبعاد المستضد والموجود على سطح الخلايا بعيدا عن المواضع التي يبدأ فيها إنتاج الأجسام المضادة في الجهاز المناعي .

يجب إعطاء الجسم المضاد لـ D لكل النساء السلبيات للـ Rh عند حدوث الإجهاض ، عند عمل البزل السلوي أو القيام بالقلب الخارجي أو اللواتي حدثت لهن إصابه بطنية لمنع حدوث تمنيع ضد المستضد D. و من الممكن أيضاً استخدام مضاد D لمنع حدوث تمنيع عندما تعطى كميات كبيرة من الدم الموجب الـ Rh عن طريق الخطأ.

مرض انحلال الدم بسبب الأجسام المضادة لـ A و B

مرض انحلال الدم بسبب الأجسام المضادة لـ A و B محصور تقريبا بشكل كامل في الرضع من فصيلة A و B و المولودين لامهات من فصيلة O. لأنه أساساً الأمهات من فصيلة O هن اللواتي يوجد لديهن مضاد لـ A و B من نوع IgG. الـ ABO HDN (بكل درجات الشده) يؤثر في حوالي ١ من ١٥٠ من المواليد. مع الوقاية الناجحة من الـ HDN بسبب مضاد D باستخدام الحقن المضادة لـ D فإن المرض المهم سريريا الآن يكون بشكل أكبر بسبب وجود مضادات A و B أو بسبب أجسام مضادة أخرى غير المضاده لـ D في نظام الـ Rh. و بخلاف الـ HDN بسبب مضادات D فإن الـ ABOHDN يمكن ان يشاهد في الحمل الأول و عادة ما يكون ABO HDN ضعيف الشده حيث لاتحدث ولادة أطفال متوفين كما أن فقر الدم الشديد غير شائع. و نادرا ما يحتاج الطفل الى نقل دم تبادلي. الظاهرة الثابتة هي وجود كريات حمراء كروية في دم الحبل السري. في أماكن محددة من العالم فإن ABO HDN أكثر شيوعاً منه في الـ UK. وهذا قد يكون بشكل جزئي بسبب التركيز العالي للـ IgG المضاد لـ A و B في هذه التجمعات السكانية.

الفصل السابع عشر

التقنيات الأساسية في أمراض الدم و المجال المرجعي

(Basic Haematological Techniques and Reference Ranges)

هذا الفصل يعنى بأاساسيات فهم قياس القيم في أمراض الدم الشائعة . أهمية القياس المعمول به للمريض يقيم بالمقارنة بمدى قياسي محدد من مجموعة من أشخاص قياسييين . مثل هؤلاء الأشخاص القياسيين يجب أن يعرفوا بشكل دقيق بالنظر إلى متغيرات ذات علاقه مثل حالة الصحة ، العمر، الجنس و الإثنية .

تركيز الهيموغلوبين و تعداد الدم

إلى قرابة ثلاثة عقود ماضية فان تركيز الهيموغلوبين (Hb) لكل ديسيليلتر من الدم ، حجم الكريات الحمر المكسدة ((Packed cell volume(PCV)، تعداد كريات الدم البيض ((White cell count (WBC)، تعداد كريات الدم الحمر ((Red cell count (RBC) و تعداد الصفائح كانت تحدد بطريقة يدوية أما اليوم ففي كل المختبرات التشخيصية في العالم المتقدم فإن قياسات الدم الأساسية لا تقاس يدوياً وإنما بمكائن عد آليه كاملة أو نصف آليه إلكترونية . المكائن الآليه الكاملة الحاليه تعطي على الأقل المعلومات التالية لكل عينة يتم تحليلها و هي: WBC، Hb، RBC، PCV، (Mean cell volume (MCV)، (Mean cell haemoglobin concentration (MCH)، (MCHC) و تعداد الصفائح . ولكن اثنان من الطرق اليدويه و هي طريقة السينميثيموغلوبين Cynmethaemoglobin لتحديد الهيموغلوبين و طريقة وينتروب (Wintrobe) لتحديد الهيماتوكريت (مع تصحيح البلازما المحصورة) ما زالتا هما الطريقتان القياسيتان لهذين الفحصين .

تركيز الهيموغلوبين

الطريقة اليدوية

تقدير كمية الهيموغلوبين يعتمد على خاصية الهيموغلوبين في إمتصاص الضوء في المنطقة الخضراء الصفراء من الطيف المرئي . تخفيف الدم بمحلول يحتوي على سيانيد البوتاسيوم (Potassium cyanide) و فيريسيانسد البوتاسيوم (Potassium Ferricyanide) الذي يحول جميع انواع الهيموغلوبين (الأوكسي هيموغلوبين (Oxyhaemoglobin)، الهيموغلوبين المختزل، الميثيموغلوبين

(Methaemoglobin)، و الكاربوكسي هيموغلوبين (Carboxyhaemoglobin) الى مركب الساييميثيموغلوبين الثابت. و تقاس الكثافة البصرية للمحلول عندها باستخدام مقياس الألوان الكهربائي الضوئي أو مقياس الطيف الضوئي. يعبر الجهاز باستخدام سينميثيموغلوبين معياري. يعبر عن الهيموغلوبين بجرامات الهيموغلوبين لكل ديسيليتتر من كامل الدم .

دقة أي من هذه التقديرات المحددة كما هو معمول به في المختبرات الروتينية هو في الغالب بمعدل $\pm 5\%$. مصادر الخطأ تكمن في الفشل في مزج الدم بدرجة كافية قبل أخذ العينة و التخفيف الخاطئ . المجال المرجعي لل Hb في الأعمار المختلفة ذكر سابقاً.

الطريقة الآلية

في معظم عدادات خلايا الدم التامة الآلية يقدر مستوى الهيموغلوبين بملاءمة محورة طريقة الساييميثيموغلوبين .

تقدير حجم الكريات المكس (Packed cell volume (PCV))

تعباً أنابيب زجاجية ذات قطر داخلي تقديره تقريباً ٣ ملم (أنابيب وينتروب للهيماوكريت) أو أنابيب أصغر كثيراً (أنابيب الهيماوكريت الدقيقة) بدم غير متجلط و يدور في المنبذة تحت ظروف قياسية لمدة محددة . و يعرف ال PCV كطول العمود من الكريات الحمر المتراسة المعبر عنها ككسر من الطول الكامل للعمود من الكريات المتراسة بالإضافة للبلازما. عدادات الدم الآلية تحسب ال PCV باستخدام معلومات حجم الكريات الحمر و عدد الكريات الحمر. المجال المرجعي هو ٤٠ - ٥١ ، للرجال و ٣٦ - ٤٨ ، للنساء .

عدد الكريات الحمر (Red cell count (RBCs))

الطريقة اليدوية لاعداد الكريات الحمر تتضمن تخفيف الدم ١ : ٢٠٠ في محلول يحتوي على الفورمالدهيد و الترايسوسوديوم سترات (الفورمول سترات) و من ثم تعبئة النيوبور (Neubauer) أو أي نوع مشابه من حجيرات العد . و توضع الحجيرة على قاعدة المجهر و تعد على الأقل ٥٠٠ RBCs بالنظر. تعداد ال RBC الذي يقدر من عد ٥٠٠ خلية هو نسبياً غير دقيق. و يمكن أن ترفع دقته بعد عدد أكبر من الكريات.

عدادات كريات الدم الإلكترونية الحديثة قادرة على تحديد عدد ال RBC بدقه و سرعه و ذلك بعد أعداد كبيرة من الخلايا في عينة من الدم مخففة بشكل كبير.

تقدير نسب الكريات الحمر

يمكن حساب ال MCV، ال MCH، و ال MCHC من ال Hb، ال PCV ، و ال RBC و المحددة بطرق يدوية حسب المعادلات التالية :

$$15 \text{ PCV (معبرا عنه ككسر)} \\ 10 \times \frac{\text{PCV}}{\text{RBC (ل)}} = (f1) \text{ MCV}$$

$$13 \text{ Hb (جرام/دسل)} \\ 10 \times \frac{\text{Hb}}{\text{RBC (ل)}} = (\text{Pg}) \text{ MCH}$$

$$\frac{\text{Hb (جم/دسل)}}{\text{PCV (معبرا عنه ككسر)}} = (\text{جم /دسل}) \text{ MCHC}$$

بما أن ال RBCs المحصول عليه بالطرق اليدوية غير دقيق فإن كلا ال MCV و ال MCH المحددة حسب هذه الطريقة هي أيضا لا يمكن التعويل عليها ، و المنسب الوحيد الممكن حسابه بطريقة يمكن أن يعول عليها هو ال MCHC .
عدادات الخلايا الإلكترونية تختلف في طريقة تحديد ال RBC و حجم الكريات الحمراء (اي ال MCV) . عدادات الكولتر (Coulter) تقدر هذه المتثابتات على أساس التغير في المعاوقة الكهربائية عندما تمر الخلايا بشكل فردي خلال فتحة ضيقة . ويكون مقدار التغير متناسبا مع الحجم . عدادات أخرى (مثل التيكنيكون (Technicon)) تقدر عدد الكريات الحمر و ال MCV على أساس تبعثر شعاع مركز من الضوء عندما تمر خلايا فرديه خلالها . وبذلك فان عدادات الخلايا الإلكترونية حاليا تحصل على قيمة ال MCV بالقياس وليس عن طريق الحسابات . و كلها تحدد PCV من معلومات حجم الخلية و ال RBC . ال MCH و ال MCHC تحسب باستخدام المعادلات السابقة .

العدادات الإلكترونية يجب أن تقاس إما بعينات دم تم تحديد قياسات الدم المختلفة فيها أو بواسطة المعايير المقدمة من المصنعين . و على الرغم من أن هذه العدادات قد تحسنت بشكل كبير في الدقة (أي زاد النتائج فيها بشكل كبير) فان مضبوطيه ال MCV و ال MCHC المحددة بهذه الآلات ضعيفة (أي أن العلاقة بين النتائج

الملاحظة و القيم الحقيقيه) ضعيفة جدا ، و خاصة في حالة كريات الدم الغير طبيعيه .
المجال المرجعي في البالغين معطى لاحقا وكذلك الحالات الشائعة التي يمكن ان يوجد فيها قيم غير طبيعية .

متوسط حجم الخلية (Mean cell volume)

المجال المرجعي هو ٩٢ - ٩٩ فيمتوليتير . القيمه التي تكون أقل من هذا المجال توجد في حالات فقر الدم بسبب نقص الحديد ، متلازمات الثلاسيميا وأحياناً في فقر دم الأمراض المزمنة . القيم الأعلى من هذا المجال توجد في الكحوليه المزمنة ، نقص فيتامين ب ١٢ و نقص الفولات .

معدل هيموغلوبين الخلية (Mean cell haemoglobin)

المجال المرجعي هو ٢٧ - ٣٣ بيكوجرام . و القيم أقل من هذا المجال توجد في نقص الحديد و متلازمات الثلاسيميا و في بعض حالات فقر الدم في الأمراض المزمنة .

معدل تركيز الهيموغلوبين في الخلية

(Mean cell haemoglobin concentration)

المجال المرجعي هو ٣٢ - ٣٦ جرام/دسل . و إستخدامه الأساسي يكون في تشخيص نقص الحديد . يكون ال MCHC المنخفض مؤشراً حساساً لنقص الحديد عندما يحسب فقط بإستخدام ال PCV و المحدد بطريقة الهيماتوكريت أو عند الحصول عليه من عدادات الخلايا الآليه من مجموعة تيكنيكون H1 . حيث أنه ليس قياساً حساساً لفقر الدم الناشئ عن نقص الحديد عندما يتم الحصول عليه من عداد الكولتر ، لأنه تحت هذه الظروف تقع قيم MCHC تحت الطبيعي فقط عندما يكون ال Hb تحت ال ٧ جم/ل .

في الأطفال الطبيعيين ظاهرياً بين عمر ٦ شهور و ١٥ سنة فإن القيم المتوسطة لل MCV و ال MCH تكون أقل منها عند البالغين . في وقت ما أعتقد أن هذا يرجع بشكل كامل لشيوع نقص الحديد في الأطفال ، لكن من الواضح الآن أن الأطفال الذين لديهم مخزون من الحديد لديهم كريات حمر صغيرة الحجم و قليلة ال MCH (بمقاييس البالغين) كخاصية داخلية لتكوين الكريات الحمر في الأطفال . في الأطفال بين عمر ١ - ٨ سنوات فإن المجال المرجعي لل MCV و ال MCH تكون على التوالي ٧٠ - ٨٨ فيمتوليتير و ٣٠ - ٢٤ بيكوجرام . و يكون هناك إرتفاع تدريجي في المنسبات من أقل مستوى لها في عمر حوالي ٦ أشهر الى القيم الموجوده عند البالغين بعد البلوغ بقليل .

تعداد الكريات البيض

تتضمن الطريقة اليدوية لتحديد تركيز الكريات البيض في الدم عمل تخفيف مناسب لكل الدم مع تعبئة حجيرة العد بالدم المخفف و عد الكريات البيض بالنظر باستخدام المجهر . السائل المخفف يحتوي على حمض الأستيتيك الذي يحلل الكريات الحمر و صبغة الجنشون فيوليت (Gentian violet) لصبغ الكريات البيض. هذه الطريقة تم الإستغناء عنها بعد إستخدام طرق العد الإلكترونيه و التي هي أكثر دقة وسرعة . في هذه الطرق يتم عد الكريات البيض بعد تكسير الكريات الحمر باستخدام نفس المبدأ لعد الكريات الحمر (أي بقياس المعوقة الكهربائية أو تشتيت الضوء) .

تعداد الصفائح

توجد طرق عديدة يدوية . وهي تتضمن عمل تخفيف ملائم لكل الدم ، تعبئة حجيرة العد و عد الصفائح الغير مصبوغه باستخدام مجهر متابين الصفحات . السائل المخفف و الذي وجد انه يعمل بشكل جيد هو الفورمالدهيد في سترات الصوديوم (الفورمول سترات). في إحدى هذه الطرق بدلا من تخفيف الدم كاملا فانه يتم تخفيف عينة بلازما غنية بالصفائح حصل عليها بالسماح للدم بالاستقرار في درجة حرارة الغرفة ؛ و هذا يطرد معظم الكريات الحمر من غرفة العد . الطرق الإلكترونيه متوفره الآن و تقوم بعد الصفائح بشكل أسرع و بدقة أعلى من الطرق اليدوية . المجال المرجعي لعدد الصفائح هو $10 \times 450 \times 10^9 / L$ عدادات الخلايا الاليه كثيرا ما تعد الكريات الحمر و الصفائح في نفس القناة و يتم التمييز بينهما على أساس الحجم .

تعداد الخلايا الشبكية

الخلايا الشبكية الموجوده في الدم هي كريات حمر أنتجت حديثا في نقي العظم و تحتوي على بقايا من ال رنا المستخدم في تصنيع الهيموغلوبين . تعداد الخلايا الشبكية هو أفضل وسيله تقييم سهلة متوفرة لنا لمعرفة معدل إنتاج الكريات الحمر العيوشه . في الوسيلة اليدوية لتحديد عدد الخلايا الشبكية فإن ال رنا يوضح بإضافة كريات حمر لمحلول مثل البريلينت كريسل بلو (Brilliant cresyl blue) و التي ترسب ال رنا كحبيبات و خيطيات و كذلك تصبغ المترسبات . ثم يعمل فيلم على شريحة و نسبة الخلايا الشبكيات الحمر إلى العدد الكامل للكريات الحمر تحدد بو اسطة المجهر . عندما يكون معدل إنتاج الكريات الحمر طبيعيا فإن التعداد في البالغين يكون في حدود 0.5-3% .

من المفيد أن يعبر عن عدد الخلايا الشبكية كتركيز مطلق لكل لتر من الدم بدلا من أن يعبر عنه كنسبة مئوية لانه عندما يعبر عنه كنسبة مئوية فان قيمه تتأثر بعدد الكريات الحمر (او ال Hb). فمثلا قيمة 6٪ مع Hb 14 جم /دسل تعادل نفس

عدد الخلايا الشبكية المطلق كقيمة ١٢ ٪ عندما يكون ال Hb ٧ جم/دسل. في البالغين الطبيعيين فان العدد المطلق للخلايا الشبكية و المحدد بالمجهر يختلف من 10×20^9 ل / 10×130^9 ل .

الطرق الآليه لعد الخلايا الشبكية متوفرة و التي فيها يصبغ ال رنا في الخلايا الشبكية بصبغة فلورية مثل الأكريدين أورانج (Acridin orange)، الثيوفلافين (Thioflavin)، الثيازول أورانج (Thiazol orange) أو الأورامين (أو) ويتم عد الخلايا الشبكية باستخدام قياس التدفق الخلوي المنشط بالفلورية . الطرق الآليه صحيحة بشكل أكبر ، و يمكن تكرار نتائجها مقارنة بالطرق اليدوية القديمة ، و لكن الخلايا المتعرف عليها بالطريقتين تكون غير متماثلة تماما .

تحضير لطخات الدم و نقي العظم و صبغها بصبغة رومانسكي (Romanowsky)

توضع قطره صغيره من الدم أو رشفة نقي العظم على سطح شريحة زجاجية ، بالقرب من طرفها و توضع شريحة أخرى (الشريحة الناشرة) أمام النقطة بزاوية ٣٠° و تحرك إلى الخلف قليلا حتى تنتشر النقطة على الزاوية بين الشريحتين. وتعمل المسحه بتحريك الشريحة الناشرة بسرعة إلى الأمام على سطح الشريحة الأولى ثم تجفف في الهواء. و تثبت في الميثانول إلا إذا كانت تحتاج إلى دراسات خلوية كيميائية معينة . الصبغات الأكثر إستخداما في الدراسات المورفولوجيه الروتينيه تشمل صبغة الماي-جرينوالد-جيمسا (May-granunwald Giemsa (MGG)، صبغة رايت (Wright's stain)، و صبغة ليشمان (Leishman's stain). و توصف هذه الصبغات مجتمعة بصبغات رومانسكي و تحتوي على الإيوزين (Eosin) و الميتيلين بلو (Methylene blue) (بالإضافة إلى مشتقات الميتيلين بلو مثل صبغات الأزور (Azure dyes).

تعداد الكريات البيض التفريقي

لتحديد الأعداد النسبية للعدلات ، الخلايا اللمفاوية ، الخ في الدم فإن نسبة توزيعها المئويه في فيلم مصبوغ تحدد بعدد ٢٠٠ خلية ذات نواة بالتتابع . و لكن هذه الطريقة غير صحيحة لان توزيع أنواع الخلايا المختلفة على الفيلم ليست عشوائية . من العدد الكامل للـ WBC و العدد التفريقي للكريات البيض فإن تركيز الأنواع المختلفة من الكريات البيض لكل وحدة حجم من الدم (الأعداد المطلقة) يمكن حسابه في البالغين ، الحد الأعلى للمجال المرجعي يعتبر 11×10^9 ل / لكريات الدم البيض كافة و $7,5 \times 10^9$ ل / لعدلات و $3,5 \times 10^9$ ل / للخلايا اللمفاوية . عدد من آلات العد الأتوماتيكية الكاملة تعطي تعداد تفريقي آلي باستخدام معلومات المعوقة الكهربائية أو توليفة من بعثرة الضوء و الصبغات الكيميائية و معلومات أخرى لتصنيف الكريات البيض . العدلات و الخلايا الوحيدة تكثر على الأطراف و

ذيل الفيلم بينما الخلايا اللمفاوية في الوسط . و لحسن الحظ عندما يحصل إنحراف عن المستوى الطبيعي عند المرضى فإنه يكون أكبر من الخطأ الحاصل في التعداد التفريقي .

مقايسة فيتامين ب ١٢ في المصل و الفولات في الكريات الحمر

في السابق كان مستوى ب ١٢ و الفولات في كريات الدم الحمر تقاس ميكروبيولوجيا حيث ان نوعين من البكتيريا هما اللاكتوباسيلس ليشماناي (*Lactobacillus leishmanii*) و اللاكتوباسيلس كاسيائي (*Lactobacillus casei*) تحتاجان الى ال ب ١٢ و الفولات على التوالي للنمو و التكاثر. حيث كانت تتم حضانة الكائن في وجود المصل أو الحلالة الدموية و إمتداد نمو الكائن يحدد بزيادة التعكر و هو متناسب مع كمية الفيتامين الموجودة . هذه الفحوص الميكروبيولوجية تستهلك الجهود وهي عرضة للفشل المتكرر ، و لذلك فإن معظم المختبرات الآن تقيس مستويات ال ب ١٢ و الفولات بإستخدام الارتباط بالبروتينات المنافسة. و هذه الفحوصات تعتمد على قدرة ال ب ١٢ الموسم ب CO57 وحمض بتروجلوتاميك اسيد (*Petroyl glutamic acid*) الموسم ب I 125 (أو هذه الفيتامينات موسمة بمركبات غير مشعة) للتنافس مع البروتين المقابل في المصل أو الحلالة الدموية على التوالي للإرتباط ببروتين رابط للفيتامين ، العامل الداخلي المنقى الخنزيري يستخدم لربط بروتين ب ١٢ و بروتين الحليب البقري يستخدم لربط الفولات. و توجد عدة عتائد غير آليه لقياس ال ب ١٢ و الفولات معتمدة على التنافس لربط البروتين . و بالإضافة فهناك بعض القياسات الكاملة الآلية و التي تعتمد على هذه القاعدة و العديد من المختبرات في ال UK تعتمد على هذه الطريقة المجال المرجعي لمستوى الفيتامين ب ١٢ و الفولات تختلف بإختلاف طريقة الفحص

رشفة النقي و خزعة منقب النقي

يمكن الحصول على عينة من نقي العظم للفحص بالرشف من العرف الحرقفي بعد حقن مخدر موضعي في الجلد و السمحاق الموجود على المنطقة المعنية . حيث تدخل إبرة خاصة ذات مرود خلال العظم الى تجويف النقي ، ثم يرفع هذا المرود و تثبت محقنة في الابرة و يرشف النقي . توضع قطرات من النقي على شريحة زجاجية و تلتخ . تثبت بعض المسحات في الميثانول و تصبغ بصبغة رومانسكي و تستخدم لتحديد خلوية شدة النقي (انظر شكل 3.2 و 14.1)، نسبة الخلايا النقية للخلايا المحمرة و النسبة المئوية لتوزيع الخلايا المختلفة . ويجب صبغ شريحة أخرى للهيموسيدرين (*Haemosiderin*) بإستخدام طريقة حمض بيرل فيروسيانيد (*Perl's acid ferrocyanide*) (تفاعل البرشان الازرق (*Prussian blue reaction*)). حيث يمكن تقييم (١) مخزون الحديد في شذفات النقي (أي كمية الحديد المصبوغ الموجود في الخلايا البلعمية). (انظر شكل 4.6 و 4.5 و 4.9 و ٢) عدد

و توزيع الحبيبات المحتوية على الحديد في الخلايا الأرومية الحمر (انظر شكل 4.7). يصبغ الهيموسيديرين باللون الازرق الغامق .
 طريقة أخرى للحصول على النقي للدراسة هي بواسطة خزعة المنقب من العرف الحرقفي عادة من الشوكة الحرقفية الخلفية العلوية ، و في هذه الحالة تستخدم إبرة خاصة للحصول على لب من العظم و النقي . تثبت العينة و ينزع منها الكلـس و تظمر في البارافين (Paraffin) ، و كبديل اللب المثبت يمكن ظمره في البلاستيك بدون إزالة الكالسيوم و من ثم تحضر مقاطع هيستولوجية و تصبغ بصبغة الهيماتوكسيلين و الايوسين (Hematoxylin and eosin) ، صبغة الجيمسا، تفاعل حمض بيرل فيروسيانيد و عندما يكون ضروريا بصبغات أخرى. بعض المقاطع يجب أن تصبغ دائما بطريقة إشرا ب الفضة لدراسة توزيع ألياف الريتوكلين (Reticulin) . هذه الصبغة مهمة للبحث عن تليف النقي (شكل 12.7 ب) . بخلاف لطات النقي تسمح المقاطع الهيستولوجية بدراسة العلاقات البين خلوية و بذلك تكون مفيدة في الكشف عن الأورام الحبيبية و التجمع البؤري للخلايا السرطانية .

ملخص المجالات المرجعية

المجالات المرجعية (٩٥٪ حد للمرجعية) لمختلف القياسات الدمويه في البالغين
 الأصحاء موضحة في جدول (١٧،٤)

المجالات المرجعية الهيموغلوبين

الذكور	١٣-١٧ جم/دسل
الإناث (غير الحوامل)	١٢ - ١٥,٥ جم/دسل
الإناث (الحوامل)	١١ - ١٤ جم/دسل
حجم الخلايا المكـدس	
الذكور	٠,٥١-٠,٤
الاناث	٠,٤٨-٠,٣٦

عدد الكريات الحمر	١٢
الذكور	٤,٤-١٠,٨ × ١٠ ^٩ /ل
الإناث	١٢
	٤,١-١٠,٢ × ١٠ ^٩ /ل

حجم الخلية الوسطي ٨٢ - ٩٩ فيمتوليتـر

هيمو غلوبين الخلية الوسطي 27-33 بيكوجرام

٣٢-٣٦ جم/دسل

٩

١١-٤ × ١٠ / ل

٩

١٦٠-٤٥٠ × ١٠ / ل

٩

٢٠-١٣٠ × ١٠ / ل

١٠ - ٣٠ ميكرومول/ل

١,٧ - ٣,٤ جم / ل

٢٠ - ٣٠٠ ميكروجرام/ل

تركيز هيمو غلوبين

الخلية الوسطى

عدد الكريات البيض

الصفائح

الخلايا الشبكية

حديد المصل

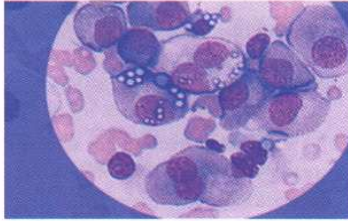
ترانسفيرين المصل

فيريتين المصل

الفصل الثامن عشر

قراءات إضافية للمراجع الموصى بقراءتها

CHAPTER 18



Further Reading

General reference books

- Beutler E., Kipps T.J., Lichtman M.A. et al. (eds.) (2000) *William's Hematology*, 6th edn. McGraw-Hill, New York.
- Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B.E. (2003) *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th edn, Vols 1 & 2. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Handin R.I., Lux S.E., Stranahan R.A., Stossel T.P. (2003) *Blood: Principles and Practice of Hematology*. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Nathan D.G., Orkin S.H., Ginsburg D., Look A.T. (2003) *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Wickramasinghe S.N., McCullough J. (eds.) (2003) *Blood and Bone Marrow Pathology*. Elsevier Science Ltd., Edinburgh.

Chapter 1

- Higgs D.R., Weatherall D.J. (eds.) (1993) The Haemoglobinopathies. *Baillière's Clin. Haematol.* Vol 6/No 1. Baillière Tindall, London.
- Hsia C.C.W. (1998) Respiratory function of hemoglobin. *N. Engl. J. Med.* **338**, 239–47.
- Metcalf D. (2000) *Summon up the blood — In dogged pursuit of the blood cell regulators*. Alpha Med Press, Dayton, OH, USA.
- Metcalf D., Nicola N.A. (1995) *The Haemopoietic Colony Stimulating Factors*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Potten C.S. (ed.) (1997) *Stem Cells*. Academic Press, San Diego.
- Verfaillie C. (2003) Regulation of hematopoiesis. In: S.N. Wickramasinghe, J. McCullough (eds) *Blood and Bone Marrow Pathology*, Elsevier Science Ltd., Edinburgh, pp. 71–85.
- Whetton A.D. (ed.) (1997) Molecular haemopoiesis. *Baillière's Clin. Haematol.* **10**, 429–619.

- Wickramasinghe S.N. (1997) Bone marrow. In: Sternberg S.S. (ed.) *Histology for Pathologists*, 2nd edn, pp. 707–42. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Chapter 2

- Messinezy M., van der Walt J.D., Pearson T.C. (2003) Polycythemia (the erythrocytoses). In: *Blood and Bone Marrow Pathology* (eds. S.N. Wickramasinghe, J. McCullough), Elsevier Science Ltd., Edinburgh, pp. 283–95.
- Pearson T.C. (1991) Apparent polycythaemia. *Blood Rev.* **5**, 205–13.
- Souid A.K., Dubansky A.S., Richman P., Sadowitz P.D. (1993) Polycythemia: a review article and case report of erythrocytosis secondary to Wilm's tumor. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **10**, 215–21.
- Territo M.C., Rosove M.H. (1991) Cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *J. Am. Coll. Cardiol.* **18**, 320–22.

Chapter 3

- Beutler E. (1996) Glucose-6-phosphate-dehydrogenase population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev.* **10**, 45–52.
- Bolton-Maggs P.H.B. (2000) The diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Baillière's Clin. Haematol.* **13**, 327–42.
- Dacie J.V. (1985) The Haemolytic Anaemias, 3rd edn, Vol 1: *The Hereditary Haemolytic Anaemias*, Part 1. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Dacie J.V. (1988) The Haemolytic Anaemias, 3rd edn, Vol 2: *The Hereditary Haemolytic Anaemias*, Part 2. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Dacie J. V. (1992) *The Haemolytic Anaemias*, 3rd edn, Vol 3: *The Auto-Immune Haemolytic Anaemias*. Churchill Livingstone, Edinburgh.

- Engelfriet C.P., Overbeeke M.A., von dem Borne A.E. (1992) Autoimmune hemolytic anemia. *Semin. Hematol.* **29**, 3–12.
- Mehta A., Mason P.J., Vulliamy T.J. (2000) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Baillière's Clin. Haematol.* **13**, 21–38.
- Sergeant G.R. (1992) *Sickle Cell Anaemia*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford.
- Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Nagel R.L. (eds.) (2001) Disorders of Hemoglobin. Cambridge University Press, Cambridge.
- Tanner M.J.A., Anstee D.J. (eds.) (1999) Red cell membrane disorders. *Baillière's Clin. Haematol.* **12**, 605–770.
- Tse W.T., Lux S.E. (1999) Red blood cell membrane disorders. *Br. J. Haematol.* **104**, 2–13.
- Weatherall D.J., Clegg J.B. (2001) *The Thalassemia Syndromes*, 4th edn. Blackwell Science, Oxford.
- Zanella A. (ed.) (2000) Inherited disorders of red cell metabolism. *Clin. Haematol.* **13**, 1–150.
- Steinberg M.H., Barton F., Castro O. et al. (2003) Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* **289**, 1645–51.
- Lansdown R., Wharton B.A. (1995) Iron and mental and motor behaviour in children. In: *Iron. Nutritional and Physiological Significance. Report of a British Nutrition Foundation Task Force*. Chapman and Hall, London, pp. 65–78.
- May A., Bishop D.F. (1998) The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia. *Haematologica* **83**, 56–70.
- Mills A.F. (1990) Surveillance for anaemia: Risk factors in patterns of milk intake. *Arch. Dis. Child.* **65**, 428–31.
- Pippard M.J., Hoffbrand A.V. (1999) Iron. In: Hoffbrand A.V., Lewis S.M., Tuddenham E.G.D., eds. *Postgraduate Haematology*, 4th edn. Butterworth Heinemann, pp. 23–46.
- Pippard M.J. (2003) Iron-deficiency anemia, anemia of chronic disorders, and iron overload. In: *Blood and Bone Marrow Pathology* (eds. S.N. Wickramasinghe, J. McCullough), Elsevier Science Ltd., Edinburgh, pp. 203–28.
- Sears D.A. (1992) Anemia of chronic disease. *Med. Clin. North. Am.* **76**, 567–79.
- Sheard N.F. (1994) Iron deficiency and infant development. *Nutr. Rev.* **52**, 137–40.

Chapter 4

- Andrews N.C. (1999) Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1986–95.
- Andrews N.C. (2000) Iron metabolism and absorption. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* **4**, 283–301.
- Barton J.C., Edwards C.Q. (2000) *Hemochromatosis*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Beard J. (2003) Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr.* **133** (5, Suppl 1), 1468S–72S.
- Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et al. (1996) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* **13**, 399–408.
- Hallberg L., Bengtsson C., Lapidus L., Lindstedt G., Lundberg P.A., Hulthen L. (1993) Screening for iron deficiency: An analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br. J. Haematol.* **85**, 787–98.
- Hershko C. (ed.) (1994) Clinical Disorders of Iron Metabolism. *Baillière's Clin. Haematol.*, Vol 7/No 4. Baillière Tindall, London.
- Krantz S.B. (1994) Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am. J. Med. Sci.* **307**, 353–9.

Chapter 5

- Carmel R. (1995) Malabsorption of food cobalamin. *Baillière's Clin. Hematol.* **8**, 639–55.
- Carmel R. (ed.) (1999) Beyond megaloblastic anemia: new paradigms of cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol.* **36/1**, 1–100.
- Chanarin I. (1990) *The Megaloblastic Anaemias*, 3rd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Glesson P.A., Toh B.H. (1991) Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunol. Today* **12**, 233–8.
- Healton E.H., Savage D.G., Brust J.C.M., Garrett T.J., Lindenbaum J. (1991) Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* **70**, 229–45.
- Horton L., Coburn R.J., England J.M., Himsworth R.L. (1976) The haematology of hypothyroidism. *Q. J. Med.* **45**, 101–23.
- Wickramasinghe S.N. (ed.) (1995) Megaloblastic Anaemia. *Baillière's Clin. Haematol.* Vol 8/No 3, Baillière Tindall, London.
- Wickramasinghe S.N. (1999) The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. *Semin. Hematol.* **36**, 3–18.
- Wickramasinghe S.N., Corridan B., Hasan R., Marjot D.H. (1994) Correlations between acetaldehyde-modified haemoglobin, carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and haematological abnormalities in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol.* **29**, 415–23.

Chapter 6

- Bain B.J. (2000) Hypereosinophilia. *Curr. Opin. Hematol.* **7**, 21–5.
- Beeson P.B., Bass D.A. (1977) *The Eosinophil*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Callan M.F. (2003) The evolution of antigen-specific CD8+ T cell responses after natural primary infection of humans with Epstein-Barr virus. *Viral Immunol.* **16**, 3–16.
- Chetham M.M., Roberts K.B. (1991) Infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatr. Ann.* **20**, 206–13.
- Connelly K.P., De Witt L.D. (1994) Neurologic complications of infectious mono-nucleosis. *Pediatr. Neurol.* **10**, 181–4.
- Liesveld J.L., Abboud C.N. (1992) Hypereosinophilic syndromes: an update. *Int. J. Clin. Lab. Res.* **22**, 5–10.
- Mahmoud A.A.F., Austen K.F., Simon A.S. (1980) *The Eosinophil in Health and Disease*. Grune & Stratton, New York.
- Okano M. (2000) Haematological associations of Epstein-Barr virus infection. *Baillière's Clin. Haematol.* **13**, 199–214.
- Peterson L., Hrisinko M.A. (1993) Benign lymphocytosis and reactive neutrophilia. Laboratory features provide diagnostic clues. *Clin. Lab. Med.* **13**, 863–77.
- relation to the structure and function of lymphoid tissue. In: *Malignant Lymphoma*. Arnold, London.
- Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T. and Weiss L.M. (eds.) (1999) *Hodgkin's Disease*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Savage D.G., Antman K.H. (2002) Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.* **346**, 683–93.
- Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. et al. (2002) The Use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **346**(25), 1937–47.
- Tefferi A. (2000) Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1255–65.
- *Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. (2001) Pathology and genetics of tumours of the haemopoietic system and tissues. WHO classification of Tumours, Volume 3. World Health Organization.
- Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. (1998) Nonmyeloablative Stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* **91**(3), 756–63.
- Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N. Engl. J. Med.* **335**(2), 91–7.
- Cavenagh J.D., Oakervee H., UK Myeloma Forum and the BCSH Haematology/Oncology Task Forces (2003) Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br. J. Haematol.* **120**(1), 18–26.
- Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. (1998) The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* **92**(7), 2322–33. [Comment: *Blood.* 2000; **96**(5), p. 2002]

Chapters 7–13

References are provided to papers on microarray gene expression profiling and imatinib as these are two of the most significant advances in the field of haematological malignancies in recent years. The WHO classification reference book* Jaffe E.S. et al. provides a very clear concise reference for all the haematological malignancies and related disorders, and is highly recommended to those students of haematology who require greater detail particularly with regard to the pathology and genetics of the disorders.

- Schwartz R.S. (2003) Shattuck lecture: diversity of the immune repertoire and immunoregulation. *N. Engl. J. Med.* **348**; 1017–26.
- Kuppers R., Klein U., Hansmann M.L., Rajewsky K. (1999) Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* **341**(20), 1520–9.
- Hancock, B.W., Selby P., MacLennan K.A., Armitage, J.O. (2000) The origin of B-cell lymphomas in

Chapter 14

- Alter B.P. (1993) Fanconi's anaemia and its variability. *Br. J. Haematol.* **85**, 9–14.
- Dessypris E.N. (1991) The biology of pure red cell aplasia. *Semin. Hematol.* **28**, 275–84.
- Gordon-Smith E.C. (ed.) (1989) Aplastic anaemia. *Baillière's Clin. Haematol.* **2**, 1–190.
- Gordon-Smith E.C., Issaragrisil S. (1992) Epidemiology of aplastic anaemia. *Baillière's Clin. Haematol.* **Vol 5/No 2**, 475–91.

- Shahidi N.T. (1990) *Aplastic Anemia and Other Bone Marrow Failure Syndromes*. Springer-Verlag, Berlin.
- Young N.S., Abkowitz J.L., Luzzatto L. (2000) New insights into the pathophysiology of acquired cytopenias. *Hematology — American Society of Hematology Education Program*, pp. 18–38.
- Fisch P., Handgretinger R., Schaefer H.E. (2000) Pure red cell aplasia. *Br. J. Haematol.* **111**, 1010–22.
- Dianzani I., Garelli E., Ramenghi U. (1996) Diamond-Blackfan anemia: a congenital defect in erythropoiesis. *Haematologica* **81**, 560–572.
- Willig T.-N., Draptchinskaia N., Dianzani I. et al. (1999) Mutations in ribosomal protein S19 gene and Diamond Blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* **94**, 4294–306.
- Brown K.E. (2000) Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillière's Clin. Haematol.* **13**, 245–259.
- Lilleyman J. (2000) Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Baillière's Clin. Haematol.* **13**, 469–83.
- Mannucci P.M. (2001) How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* **97**, 1915–19.
- Rizvi M.A., Shah S.R., Raskob G.E., George J.N. (1999) Drug-induced thrombocytopenia. *Curr. Opin. Hematol.* **6**, 349–53.
- Hirsh J., Weitz J. (1999) New antithrombotic agents. *Lancet* **353**, 1431–5.
- Lee C.A. (2003) Inherited disorders of coagulation. In: S.N. Wickramasinghe, J. McCullough (eds) *Blood and Bone Marrow Pathology*, Elsevier Science Ltd., Edinburgh, pp. 557–75.
- Moake J.L. (2002) Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **126**, 1430–3.
- MacCallum P.K., Meade T.W. (eds.) (1999) Thrombophilia. *Baillière's Clin. Haematol.* **12**, 329–603.
- Wood K. (ed.) For the British Committee for Standards in Haematology (2000) *Standard haematology practice 2: guidelines in oral anticoagulation*. Blackwell Science, Oxford, pp. 104–29.

Chapter 15

- Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.F., Tuddenham E.G.D. (eds.) (1994) *Haemostasis and Thrombosis*, 3rd edn, Vols 1 & 2. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Bowden D.J. (2002) Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol. Pathol.* **55**, 1–18.
- Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Clowes A.W., George J.N. (eds.) (2000) *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*, 4th edn. Lipincott, Williams & Wilkins, Hagerstown.
- Dahlbäck B. (2000) Blood coagulation. *Lancet* **355**, 1627–32.
- George J.N. (2000) Platelets. *Lancet* **355**, 1531–9.
- George J.N., Raskob G.E. (1998) Idiopathic thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Am. J. Med. Sci.* **316**, 87–93.
- Guidelines on oral anticoagulation: third edition (1998) *Br. J. Haematol.* **101**, 374–87.
- Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome (2000) *Br. J. Haematol.* **109**, 704–15.
- Kelton J.G., Bussel J.B. (2000) Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* **37**, 219–314.
- Lane D.A., Grant P.J. (2000) Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* **95**, 1517–32.

Chapter 16

- Brennan M.T., Barbara J.A.J. (1993) Transfusion-transmitted disease. *Curr. Opin. Hematol.* **1A**, 320–9.
- Contreras M. (ed.) (1998) *ABC of Transfusion*, 3rd edn. BMJ Publications Group, London.
- Leikola J. (1993) Viral risks of blood transfusion. *Rev. Med. Microbiol.* **4**, 32–9.
- Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. (1997) *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Blackwell Science, Oxford.
- Murphy M.F., Pamphilon D.H. (eds.) (2001) *Practical Transfusion Medicine*. Blackwell Science, Oxford.
- Regan F., Taylor C. (2002) Recent developments. Blood transfusion medicine. *Br. Med. J.* **325**, 143–7.

Chapter 17

- Lewis S.M., Bain B.J., Bates I. (2001) *Dacie & Lewis Practical Haematology*, 9th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.

الفهرس (Index) إنجليزي – عربي ملاحظة :

تشير أرقام الصفحات بالمائل الى الأشكال والتي
باللون الغامق إلى الجداول لكن الأشكال والجداول
يؤشر عليها فقط عندما تكون منفصلة عن مراجعها

(لقد أدخل الفهرس حرف بعد حرف حسب ترتيب
الحروف الأبجدية).

ABO

blood group determination.
blood group system.
haemolytic disease of
newborn (HDN).
Incompatible transfusion.

ABVD chemotherapy

acanthocytes

achlorhydria

aciclovir

acidified serum lysis test

acrocyanosis

activated partial thromboplastin time

(APTT)

in DIC.

in haemophilia.

heparin therapy.

activated protein C (APC)

in DIC.

resistance.

فصيلة الدم ABO

تحديد فصيلة الدم.

نظام فصيلة الدم.

مرض انحلال الدم عند حديثي

الولادة.

نقل الدم غير المتطابق (منافر).

توليفة العلاج الكيميائي ABVD

الخلايا الشوكية

فقد حمض المعدة

أسايكلوفير (دواء)

إختبار مصل الدم الإحلالي المحمض

زراق الأطراف بعد التعرض للبرد

زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط

في تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية

الدموية.

في مرض الناعور.

في حالة العلاج بالهيبارين.

بروتين C المنشط

في تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية

الدموية.

المقاومة لبروتين C المنشط.

acute chest syndrome, in sickle cell anaemia.	المتلازمة الصدرية الحادة في فقر الدم المنجلي.
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	إبيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد
acute myeloid leukaemia (AML)	إبيضاض الدم النقوي الأرومات الحاد
Aetiology.	السبب.
Classification.	التصنيف.
laboratory findings.	الموجودات المخبرية فيه.
with recurrent genetic abnormalities.	مع وجود التشوهات الجينية المتكررة.
symptoms and signs	الأعراض والعلامات السريرية
therapy-related.	ذات العلاقة بالعلاج.
Treatment.	العلاج.
acute promyelocytic leukaemia (APML. M3)	إبيضاض السلانف النقوية
acute renal failure, in myeloma	العجز الكلوي الحاد في الورم النقوي
acylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC)	أسيلة منشط معقد البلازموونجين الستريبتوكيناز
adenosinediphosphate (ADP)	الأدينوسين ثنائي الفوسفات
adenosylcobalamin	أدينوسيل الكوبالامين
S-adenosylmethionine	أس - أدينوسيل الميثونين
Adriamycin	أدرياميسين (دواء)
adult t-cell lymphoma/leukaemia (ATL/L)	الليمفومة / إبيضاض الدم التائي عند البالغين
AIDS/HIV infection	الإيدز/عدوي HIV بفيروس فقد المناعة المكتسب
in haemophiliacs.	في مرضى الناعور.
Lymphoma.	في الليمفومه.
Mononucleosis.	في مرض كثرة الوحيدات العدوانية.
Thrombocytopenia.	قلة الصفيحات فيه.
transfusion-transmitted.	الناجم عن نقل الدم.

alcoholism, chronic	الكحولية المزمنة (إدمان على الكحول)
alkylating agents	العقاقير الألكية
ALL see Acute lymphoblastic leukemia	إبيضاض الدم اللمفاوي الحاد
allergic reactions, blood transfusions	التفاعل الأرجي الناجم عن نقل الدم
allopurinol	ألوبورينول
α 2-Antiplasmin	ألفا 2 أنتيبلازمين
α chain disease	مرض سلسلة ألفا
δ -aminolaevulinate synthase (ALAS) deficiency.	نقص إنزيم دلتا أمينوليفونيليت سنشاز
AML see acute myeloid leukaemia	إبيضاض الدم النقوي الحاد
amoxicillin	أموكسيسيلين (دواء)
amyloidosis	الداء النشواني
In myeloma.	في الورم النقوي.
anaemia	فقر الدم
adaptive responses	الاستجابات التلائمية.
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
aplastic see aplastic anaemia.	لا تنسج (انظر فقر الدم اللاتسجي).
blood transfusions in	نقل الدم في فقر الدم المزمن.
Chronic anaemia.	
of chronic disorders.	في الامراض المزمنة.
Fanconi.	فانكوني (فقر دم فانكوني).
haemolytic see haemolytic	في فقر الدم الإتحالي.
anaemia.	
in haemolytic disease of	في مرض إنحلال الدم عند حديثي
newborn.	الولادة.
hypochromic microcytic.	صغير الكريات وناقص الصباغ.
Causes.	الأسباب.
differential diagnosis.	التشخيص التفريقي.
iron deficiency see iron	نقص الحديد (أنظر فقر الدم الناجم
deficiency anaemia.	عن نقص الحديد).
macrocytic see macrocytic	كبير الكريات (أنظر فقر الدم كبير
anaemia.	الكريات).
mechanisms.	الآليات.

megaloblastic see	ضخامة الأرومات الحمر (أنظر فقر
megaloblastic anaemia.	الدم الضخم الأرومات).
morphological classification.	التصنيف المورفولوجي.
in myelodysplastic	في متلازمة خلل التنسج النقوي.
syndromes.	
in myeloma.	في الورم النقوي.
normocytic and	سوي الكريات وسوي الصباغ.
normochromic.	
pernicious see pernicious	وبيل - أنظر فقر الدم الوبييل.
anaemia.	
sickle-cell.	فقر الدم المنجلي.
Sideroblastic.	فقر الدم الحديدي الأرومات.
symptoms and signs.	العلامات والأعراض السريرية.
Anagerelide	أناجريليد (دواء)
anaplastic large cell lymphoma	الليمفومة الكبيرة الخلايا الكشمية
(ALCL)	
Angiocentric lymphoma	اللمفومة الوعائية المركزية
angioblastic T-cell lymphoma	الليمفومة التائية الأرومية المناعية الوعائية
(AILD)	
angioneurotic oedema	الوذمة الوعائية العصبية
Anisocytosis	إختلاف أحجام الكريات الحمر
ankyrin gene mutation	طفرة جين الأنكرين
antenatal diagnosis	التشخيص ما قبل الولادة
β-thalassaemia major.	في الثلاسيمه بيتا الكبرى.
haemophilia.	في مرض الناعور.
anthracyclines	أنثراسايكلين (دواء)
anti-A –antibodies	الأجسام المضادة لـ A
anti-B – antibodies	الأجسام المضادة لـ B
antibodies	الأجسام المضادة
diversity, generation.	تولدها وأنواعها.
therapeutic.	العلاج بها.
see also immunoglobulins.	انظر ايضاً الغلوبولينات المناعية.
Immunophenotyping.	التصنيف النمطي الظاهري المناعي.

antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)	سمية الخلايا المعتمدة على الأجسام المضادة المتواسطة بالخلايا
anticardiolipin antibodies	الأجسام المضادة للدهن القلبي
anti CD20 antibodies	الأجسام المضادة لـ CD20
see also Rituximab.	أنظر ايضاً الرتكسي ماب.
anticoagulant drugs	الأدوية المضادة للتجلط
anticoagulant mechanisms, natural	آليات مضادة التجلط الطبيعية
anticonvulsant drugs	الأدوية المضادة للصرع (الإختلاج)
anti-D antibodies	الأجسام المضادة لـ D
haemolytic disease of newborn.	في حالة انحلال الدم عند حديثي الولادة.
prophylactic therapy.	في العلاج الوقائي.
anti-Fy ^a antibodies	الأجسام المضادة لـ Fy ^a
antiglobulin test	إختبار ضد الغلوبيلين المناعي
antihæmophilic globulin	الغلوبيلين ضد مرض الناعور
see factor VIII.	انظر ايضاً عامل التجلط 8.
anti Jk ^a antibodies	الأجسام المضادة لـ Jk ^a
anti-K antibodies	الأجسام المضادة لـ K
antimalarial drug	الأدوية ضد الملاريا
anti phospholipids syndrome	متلازمة مضادات الفوسفوليبيد
anti platelet drugs	الأدوية المضادة للصفائح
antirheumatic drugs	الأدوية ضد الروماتيزم
anti-S antibodies	الأجسام المضادة لـ أس (S)
antithrombin (AT)	مضاد الثرومبين
inherited deficiency.	النقص الوراثي.
antithymocyte globulin	الغلوبولين المضاد للخلايا التوتية
antithyroid drugs	الأدوية المضادة للدرقية
aplastic anaemia	فقر الدم اللاتنسجي
acquired	المكتسب
aetiology	المسبب
causes	الأسباب
clinical features	المظاهر السريرية
diagnosis	التشخيص

haematological findings	الموجودات الدموية
idiopathic	مجهول السبب
Pathophysiology	الفيزيولوجيا المرضية
prognosis	تكهن (توقعات سير المرض)
aplastic crises	النوبات اللاتنسجية
APTT see activated partial thromboplastin time	زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط
arsenicals, organic	مركبات الخارصين العضوية
ascorbic acid, iron absorption and <i>Aspergillus</i> infections	حامض الأسكوربيك في إمتصاص الحديد وأمور أخرى العدوى بالفطريات الرشاشية
aspirin	الأسبيرين (دواء)
Auer rods	عصيات أور
autoimmune disorders	الإضطرابات المناعية الذاتية
Autoimmune thrombocytopenia	فرغرية نقص الصفيحات ذاتية المناعة
thrombocytopenia in CLL	في إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن
in pernicious anaemia	في فقر الدم الوبيل
autoimmune thrombocytopenic purpura (idiopathic;ITP)	فرغرية نقص الصفيحات ذاتية المناعة مجهولة السبب
acute	الحادة
chronic	المزمنة
secondary	الثانوية
azathioprine	أزاثايوبرين (دواء)
babesiosis	بابيوسيس (داء البابييسيات)
bacterial contamination, donor blood	تلوث الدم المتبرع به بواسطة البكتريا
bacterial infections	العدوى بالبكتريا
in lymphoma/leukaemia	في اللمفوما وإبيضاض الدم
in myeloma	في الورم النقوي
neutrophil leukocytosis	كثرة العدلات فيه
postsplenectomy	بعد إستئصال الطحال
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
transfusion-transmitted	الإنتقال عن طريق نقل الدم

bacterial permeability increasing protein	البروتين المؤدي إلى زيادة النفاذية في البكتريا
band cells (stab cells)	الخلايا الشريطية
basophilia	كثرة الخلايا القعدة
basophils	الخلايا القعدة
functions	وظائفها
morphology	شكلها المورفولوجي
number and life-span	مدى - عمرها وعددها
B-cell lymphomas	اللمفومة البائية الخلايا
B cells	الخلايا البائية
EBV infection	العدوى بفيروس إبشتاين - بار
function	وظيفتها
immunophenotyping	تصنيفها النمطي المناعي الظاهري
in lymph nodes	في العقد اللمفية
origin/differentiation	أصلها وتمايزها
selection and maturation	إنتقائها ونضوجها
See also immunoglobulins	أنظر أيضاً الغلوبولينات المناعية
BCL-2	المستضد التفرقي BCL-2
BCR- ABL protein	بروتين BCR-ABL
Bence- Jones proteins	بروتينات بنزجونز
(monoclonal light chains)	(السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة)
benzene	البنزين
Bernard-Soulier syndrome	متلازمة برنارد - سوليير
bilirubin, plasma	البيليروبين في البلازما
biopsy	خزعة نسيجية
bone marrow see under	خزعة نقي العظم
bone marrow	
lymph node	خزعة العقدة اللمفية
'bite' cells	الخلايا المعضوضه
blast cells	الخلايا الأرومية
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in myelodysplastic syndromes	في متلازمة خلل التنسج في نقي العظم

blast crisis	النوبة الأرومية
bleeding see hemorrhage / bleeding	النزف الدموي
bleeding time	زمن نزف الدم
bleomycin	بليومايسين (دواء)
blood	الدم
bacterial contamination	التلوث بالكثيريا
compatibility	فحص التوافق
crossmatching	فحص التطابق العكسي
donors, self-exclusion	الإستبعاد الذاتي للمتبرعين بالدم
grouping	تعيين زمرة الدم
loss see haemorrhage/bleeding	فقدان الدم - نزف الدم
plasma-reduced	قليل البلازما
smears	لطاخات الدم
storage of donated	تخزين الدم المتبرع به
viscosity, increased see	زيادة لزوجة الدم - أنظر
hyperviscosity syndrome	متلازمة فرط اللزوجة
blood cells	خلايا الدم
formation see haemopoiesis	تكون خلايا الدم
functions	وظائف خلايا الدم
morphology	مورفولوجيا (أشكال) خلايا الدم
number and life-span	مدى العمر وعدد خلايا الدم
see also specific types	أنظر الأنواع الخاصة
blood count	عدّ الدم
blood group systems	نظم زمر الدم
blood products (components)	مكونات (مشتقات) الدم
irradiation	تشعيع مشتقات الدم
pathogen inactivation	تقنية تعطيل مفعول الممرضات
technology	(مسببات المرض) في مشتقات الدم
blood transfusion	نقل الدم
in acute haemorrhage/	في النزف الحاد وفقر الدم المزمن
chronic anaemias	

in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
associated graft-versus-host disease	مرض الرقعه ضد العائل المرافق لنقل الدم
hazards	المخاطر المرافقة لنقل الدم
incompatible	عدم التوافق في نقل الدم
iron overload	التحميل المفرط بالحديد الناجم عن نقل الدم
massive	نقل الدم الجسيم
in myelofibrosis	نقل الدم في مرض التليف النقوي
in pernicious anaemia	نقل الدم في فقر الدم الوبيل
reactions, procedure	الطريقة للكشف عن التفاعلات الناجمة عن نقل الدم
in sickle-cell anaemia	نقل الدم في فقر الدم المنجلي
in thalassaemia	نقل الدم في الثلاسيميا
transmitted infections (TTIs)	العدوى التي تنتقل عن طريق نقل الدم

Bohr effect	تأثير بوهر
bone marrow	نقي العظم
aplasia see aplastic anaemia	اللاتنسج: انظر فقر الدم اللاتنسجي
aspiration	شفط (رشف) نقي العظم
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
dry tap	بزل جاف لنقي العظم
erythroid hyperplasia	فرط التنسج في سلسلة الكريات الحمر في نقي العظم
failure	فشل نقي العظم
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in myelodysplastic syndromes	في متلازمات خلل التنسج النقوي
in myeloma	في الورم النقوي
flow cytometry	عد الكريات الإنسيابي لنقي العظم
haemopoiesis	تكون الدم في نقي العظم
hypercellular	فرط الخلوية في نقي العظم
iron stores	مخازن الحديد في نقي العظم

multiple myeloma	الورم النقوي المتعدد
myeloid/erythroid (M/E) ratio	نسبة السلسلة النقوية إلى السلسلة الحمراء في نقي العظم
smears	لطخات نقي العظم
stem cells	الخلايا الجذعية في نقي العظم
stromal cells	الخلايا السُّديه في نقي العظم
trephine biopsy	خزعة المنقب لنقي العظم
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
in myelofibrosis	في تليف نقي العظم
bone marrow transplantation (BMT)	زراعة نقي العظم
allogeneic	الخيبي
complications	المضاعفات
indications	المستوجبات
in AML	في إبيضاض الدم النقوي
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
autologous	زراعة نقي العظم الذاتي
in CML	في إبيضاض الدموي النقوي المزمن
indications	المستوجبات
miniallograft/reduced- intensity conditioning (RIC)	الخيبي المصغر قليل شدة التكيف
in myeloma	في الورم النقوي
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
in thalassaemia	في الثلاسيميا
Bordetella pertussis infection	العدوى بجرثومة البورديتيلا (داء الشاهوق)
bradykinin	براديكينين
brucellosis	الحمى المالطية
Budd-Chiari syndrome	متلازمة بد خياري
Burkitt's lymphoma	لمفومة بيركيت
busulphan	بيوسلفان (دواء)
cALLA see CD 10	مستضدات كالا أنظر مستضد سي دي 10 في إبيضاض الدم اللمفاوي الحد

Cancer, folate and	السرطان والفولات
Candida infections, invasive	العدوى بالفطريات المبيضة الغزوي
Carbamazepine	كارباميرزابين (دواء)
CD3	مستضدات سي دي 3 (مجموعة المستضدات 3) التفريقية
CD4	سي دي 4 (مجموعة المستضدات التفريقية 4)
CD4 + T cells	الخلايا الموجبة الثانية لمستضدات المجموعة التفريقية 4
CD5	سي دي 5 (مجموعة المستضدات التفريقية 5)
CD7	سي دي 7 (مجموعة المستضدات التفريقية 7)
CD8	سي دي 8 (مجموعة المستضدات التفريقية 8)
CD8 + T cells	الخلايا الموجبة الثانية لمستضدات المجموعة التفريقية 8
CD10	سي دي 10 (مجموعة المستضدات التفريقية 10)
CD13	سي دي 13 (مجموعة المستضدات التفريقية 13)
CD15	سي دي 15 (مجموعة المستضدات التفريقية 15)
CD 16	سي دي 16 (مجموعة المستضدات التفريقية 16)
CD 19	سي دي 19 (مجموعة المستضدات التفريقية 19)
CD 20	سي دي 20 (مجموعة المستضدات التفريقية 20)
as immunotherapy target	كهدف للعلاج المناعي
CD22	سي دي 22 (مجموعة المستضدات التفريقية 22)
CD23	سي دي 23 (مجموعة المستضدات التفريقية 23)
CD33	سي دي 33 (مجموعة المستضدات التفريقية 33)
CD34	سي دي 34 (مجموعة المستضدات التفريقية 34)
CD79a	سي دي 79 أ (مجموعة المستضدات التفريقية 79أ)

CD117	سي دي 117 (مجموعة المستضدات التفريقية 117)
CD molecules	جزيئات السي دي
cell-mediated immunity	المناعة المتواسطة بالخلايا
Chaga's disease	مرض شاغاس
Chediak-Higashi syndrome	متلازمة شيدياق هيغاشي
chemicals, industrial	المواد الكيميائية - الصناعية
chemotherapy	معالجة كيميائية
in ALL	في إبيضاض الدم اللمفاوي الحاد
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in CML	في إبيضاض الدم النقوي المزمن
in lymphoma	في اللمفومة
myeloablative (high-dose)	جرعة عالية جادة لنقي العظم
in myeloma	في الورم النقوي
neutropenic effects	أثر العلاج الكيميائي المؤدي إلى قلة العدلات
in polycythaemia vera	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
chlorambucil	كلورامبيوسيل (دواء)
chloramphenicol	كلورامفينيكول (دواء)
chlorpromazine	كلوربرومازين (دواء)
chlorpropamide	كلوربروبومايد (دواء)
CHOP chemotherapy	العلاج الكيميائي CHOP (التوليفة الكيميائية)
Christmas disease (factor IX deficiency)	مرض كريسماس (نقص عامل التجلط 9)
Christmas factor see factor IX	عامل كريسماس ، أنظر عامل التجلط 9
chromium-51 (⁵¹ CR)-labelled red cells	عنصر الكروم المشع 51 الموسّم للكريات الحمر
chronic disorders, anaemia of	فقر الدم الناجم عن الإضطرابات المزمنة
chronic granulomatous disease	داء الورم الحبيبي المزمن
chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	إبيضاض الدم الليمفاوي المزمن
B-cell	نوع الخلايا البائية
T-cell	نوع الخلايا التائية
chronic myeloid leukaemia (CML)	إبيضاض الدم النقوي المزمن
clinical course	المسار السريري
laboratory features	المظاهر المخبرية

laboratory findings	الموجودات المخبرية
treatment	العلاج
chronic myelomonocytic leukaemia, (CMML)	إبيضاض وحيدوي نقوي مزمن
chronic renal failure	الفشل الكلوي المزمن
anaemia	فقر الدم فيه
in myeloma	في الورم النقوي
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
cimetidine	السيماتيدين (دواء)
circulatory overload, transfusion induced	تحميل مفرط دورانى ناجم عن نقل الدم
citrate-phosphate-dextrose	محلول الستريت فوسفيت ديكستروز
containing adenine (CPD-adenine)	المحتوي على الأدينين
citrate toxicity, transfusion associated	التسمم بالستريت الناجم عن نقل الدم
CLL see chronic lymphocytic leukaemia	إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن
clotting see coagulation	تجلط الدم أنظر تخثر الدم
CML see chronic myeloid leukaemia	إبيضاض الدم النقوي المزمن
CNS lymphoma, primary	لمفومه الجهاز العصبي - المركزي الأوليه
coagulation (clotting) cascade	تخثر الدم (شلال تخثر الدم)
intrinsic/extrinsic system	النظام داخلي وخارجي المنشأ
coagulation disorders	إضطرابات تخثر الدم
acquired	المكتسبه
congenital	الوراثيه
tests	إختبارات
vs thrombocytopenia	مقابل قلة الصفيحات
coagulation factors	عوامل تخثر الدم
inherited deficiencies	النواقص الورثيه
see also specific factors	أنظر العوامل الخاصه
coeliac disease	الداء البطني (الجوفي)
cold haemagglutinin disease (CHAD)	داء الراصة الدمويه البروديه

colony-forming units (CFU)	وحدات مكونات المستعمرات
complement activation	تنشيط المتممة
Cooley's anaemia (β -thalassaemia major)	فقر دم كولي (الثلاسيميا بيتا الكبرى)
corticosteroids see steroids	الكورتكوستيرويدات (دواء): انظر الستيرويدات
Cotrimoxazole	كوترايماكسول (دواء)
coumarin drugs	أدوية الكومارين
Creutzfeldt-Jacob disease (CJD)	مرض كروتزفيلد جاكوب
CT scanning, in lymphoma	التصوير المقطعي المُحَوَّسَب في اللمفومة
cutaneous lymphoma- T-cell	لمفومة الخلايا التائية الجلدية
cyclin D1	سايلين د 1
cyclophosphamide	سايلوفوسفاميد (دواء)
cyclosporin	سايلوسبورين (دواء)
cytogenetics	الجينات الخلوية والصبغات الخلوية
AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
CML	في إبيضاض الدم النقوي المزمن
lymphoma	في اللمفومة
Myeloma	في الورم النقوي
cytomegalovirus (CMV) infection	العدوى بالفيروس المضخم للخلايا
transfusion-transmitted	العدوى المنتقلة عن طريق نقل الدم
cytosine arabinoside	سايتوسين أرابينوسايد (دواء)
cytotoxic chemotherapy see chemotherapy	العلاج بالكيماويات السامة (أنظر العلاج الكيماوي)
dactylitis (hand-foot syndrome)	التهاب الأصابع (متلازمة اليد والقدم)
dapsone	دابسون (دواء)
D-dimmers	ثنيويه د (د.دايمر)
assay	مقايستها
in DIC	في تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية الدموية

deep vein thrombosis	خثار الأوردة العميقة
inherited tendencies	النزعه الوراثيه
therapy/prophylaxix	الوقايه والعلاج
definsins	الديفنسينات
deferiprone (L1)	ديفارابرون (L 1)
delayed haemolytic transfusion reaction (DTR)	التفاعل المتأخر الإتحالي في نقل الدم
d- storage pool disease	داء جميعة حبيبات الإختزان
desferrioxamine (DFO)	ديفيروكسامين (دواء)
desmopressin (DDAVP)	ديسموبريسين (دواء)
in haemophilia	في الناعور
In von Willebrand's disease	في داء فون ويلبرند
DIC see disseminated intravascular coagulation	تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية الدموية
DICOPAC test	إختبار دايكوبيك (لامتصاص فيتامين ب 12 المشع)
diet	الغذاء - وجبة طعام
iron intake	أخذ الحديد
vitamin B₁₂	فيتامين ب12 في الطعام
deifferential leucocyte count	العدد التفريقي للكريات البيض
diffuse large B-cell lymphoma (DLBC)	اللمفومة كبيرة الخلايا البانية المنتشرة
digital ischaemia	إقفار (نقص الترويه) الأصابع
dihydrofolate reductase	إنزيم مختزلة الديهاذر وفلات
2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)	مركب 2،3 داي فوسفو غليسرات
in anaemia	في فقر الدم
in stored blood	في الدم المخزون
<i>Diphyllobothrium latum</i>	الدودة الشريطية دايفلو بوثيرم لاتوم
dipyridamole	دايبيريدامول (دواء)
disseminated intravascular coagulation (DIC)	تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية الدموية
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
diagnosis	تشخيصه
in incompatible blood transfusions	في نقل الدم الغير متوافق
treatment	علاجه

DNA microarray	تقنية الترتيبات الدقيقة للدي. إن.أي (الدنا)
DNA synthesis in folate and B12 deficiency	تخليق الـ دي إن 0 أي في حالات نقص فيتامين ب 12 والفولات
Dohle bodies	أجسام دول
Donath-Landsteiner antibody	الجسم المضاد دوناث لاند شتاينر
donor lymphocyte infusion (DLI)	حقن الخلايا اللمفاوية للمتبرع
Down's syndrome	متلازمة داون
doxorubicin	دوكسوروبيسين (دواء)
2,3-DPG see 2,3-diphosphoglycerate	مركب 2 ، 3 دايفوسفوغليسيرات
drugs	الأدوية
inducing aplastic anaemia	التي تؤدي إلى فقر الدم اللاتنسجي
inducing haemolytic anaemia	التي تؤدي إلى فقر الدم الإحلالي
inducing immune thrombocytopenia	التي تؤدي إلى نقص الصفيحات المناعي
inducing neutropenia	التي تؤدي إلى نقص العدلات
inhibiting dihydrofolate reductase	التي تثبط إنزيم مختزل الداياهادور فولات
Duffy blood group system	نظام فصلية الدم دوفي
dysphagia, in iron deficiency	صعوبة البلع في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
EBV see Epstein-Barr virus	فيروس إبشتاين - بار
ecchymoses	الكدمات
Ehlers-Danlos syndrome	متلازمة إهلرس دانلوس
electrophoresis	الرحلان الكهربائي
haemoglobin	للهموغلوبين
monoclonal immunoglobulins	للمغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة
elliptocytosis, hereditary	كثرة الكريات الإهليلجية الوراثية
endocrine deficiency syndromes	متلازمات نقص هورمونات الغدد الصماء

eosinophilia	زيادة الخلايا اليوزينية
eosinophils	اليوزينيات
functions	وظائفها
morphology	أشكالها (المورفولوجيا)
numbers and life-span	مدى عمرها وعددها
Epstein-Barr virus (EBV)	فيروس إيبشتين بار
in blood products	في مشتقات الدم
in Burkitt's lymphoma	في لمفومة بيركيت
hodgkin's lymphoma and	في لمفومة هودجكين
immune response	الإستجابة المناعية
infection	العدوى
erythroblastaemia	وجود الأرومات الحمر في الدم
erythroblasts	الأرومات الحمر
erythrocytes see red cell(s)	الكريات الحمر
erythrocyte sedimentation rate (ESR)	سرعة تثقل الكريات الحمر
in myeloma	في الورم النقوي
erythrocytosis see polycythaemia	كثرة الكريات الحمر
erythroid cells	سلسلة الكريات الحمر
erythroid hyperplasia	فرط تنسج سلسلة الكريات الحمر
clinical features	المظاهر السريرية
increased iron absorption	زيادة إمتصاص الحديد
laboratory evidence	الدليل المخبري
in thalassaemia	في الثلاسيميا
erythromelalgia	إحمرار الأطراف المؤلم
erythropoiesis	تكون كريات الدم الحمر
impaired, causing anaemia	خلله يؤدي إلى فقر الدم
increased, in haemolysis	زيادته في انحلال الدم
ineffective	تكون الكريات الحمر غير الفعال
megaloblastic see Megaloblastic	تكون الأرومات الضخمة
erythropoiesis	تكون الدم

normoblastic	الأرومي السوي
macrocytosis with	المصحوب بكبر الكريات الحمرة
sideroblastic	المصحوب بتكون الأرومات الحديدية
erythropoietin	الأريثروبويتين
decreased production	نقص الإنتاج
increased production	زيادة الإنتاج
red cell aplasia induced by	لا تنسج الكريات الحمراء الناجم عنه
<i>Escherichia coli</i> , verotoxin producing	الأشريكية القولونية منتجة الذيفان المفوع المسمم
essential thrombocythaemia	كثرة الصفيحات المجهولة السبب
etoposide	إيتوبوسيد (دواء)
exchange transfusions	نقل الدم التبديلي
in haemolytic disease of newborn	في انحلال الدم عند حديثي الولادة
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
Fab fragments	جزأ الفاب في الغلوبولين المناعي
factor V leiden	عامل (5) V ليدن
factor VIIa recombinant	العامل (أ7) VIIa المأشوب
factor VIII	العامل (8) VIII
antibodies	الأجسام المضادة له
concentrates	المركز
deficiency see haemophilia	النقص في مرض الناعور
gene mutations	الطفرات الوراثية الجينية فيه
levels, bleeding severity and	المستويات التي تؤدي إلى النزف الشديد
recombinant	النوع المأشوب
in von Willebrand's disease	في داء فون ويلي براند
factor IX	العامل (9) IX
deficiency	نقصه
therapy	علاجه

factor XII deficiencies	نقص العامل (12) XII
Fanconi anaemia	فقر دم فانكوني
favism	الفولية (الفوال)
fc fragment	قطعة FC في جزئي الغلوبولين المناعي
FcgRIIIA	مستقبلة توجد على الخلايا القاتلة السامة والتي تميز الأجسام المضادة على سطح الخلايا الأخرى
Fc receptors	مستقبلات الـ FC
FEIBA	الفيبا مستحضر يستعمل لعلاج مرض الناعور المصحوب بتكون الأجسام المضادة لعامل التثثر 8
ferritin	الفيريتين
serum	في مصل الدم
in anaemias	في فقر الدم
in iron overload	في فرط الحديدية
Ferroportin	الفيروبورتين
ferrous gluconate	جلكونات الحديدوز
ferrous sulphate	سلفات الحديدوز
fetus, haemopoiesis	تكون الدم عند الجنين
fibrin	الفايبرين
clot	خثره
Generation	تكونه
fibrin degradation products (FDPS)	منتجات تكسر الفايبرين
in DIC	في تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية
Estimation	قياسها
fibrinogen	الفايبرينوجين
plasma, in DIC	في بلازما الدم في حالة تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية

fibrinolysis	تحلل الفايبرين
fish tapeworm	الديدان الشريطية السمكية
flow cytometry	قياس التدفق الخلوي - عد الخلايا الإنسيابي
FLT-3 mutations	طفرات وراثيه في مستقبله السيٲوكين (FLT-3)
fludarabine	فلودارابين (دواء)
flufenamic acid	حمض فليو فيناميك
folate	الفولات
absorption	إمتصاصها
deficiency	نقصها
biochemistry	الكيمياء الحيوية فيها
causes	نقصها ، الأسباب
diagnosis	التشخيص
in haemolytic disorders	في اضطرابات الدم الإنحلالية
megaloblastic changes	التغيرات الضخمة الأرومات فيها
treatment	العلاج
disturbances in metabolism	الإضطرابات في إستقلابها
neural tube defects and	نقص الأنبوب العصبي فيها
nutrition	التغذية
red cell	الكریات الحمر فيها
storage and loss rate	معدل التخزين والفقدان
vascular disease/cancer and	الفولات وامراض الأوعية الدموية والسرطان
follic acid	حمض الفوليك
chemical structure	التركيب الكيميائي
Therapy	العلاج
follicle center lymphoma (FLC)	الليمفومة الجريبية المركزية
follicular lymphoma	الليمفومة الجريبية
fractures, pathological	الكسور المرضية
fresh frozen plasma (FFP)	البلازما الجديدة المجمدة
frusemide (furosemide)	فروز أميد (دواء)

fungal infections	العدوى بالفطريات
in bone marrow transplanted recipients	في مرضى زراعة نخاع العظام
in neutropenia	في حالة قلة العدلات
G6PD see glucose-6-phosphate Dehydrogenase	إنزيم نازعة الهيدروجين - 6 - فوسفات
gall stones	حصى المرارة
ganciclovir	جانسيكلوفير (دواء)
gastrectomy	إستئصال المعدة
iron deficiency	نقص الحديد الناجم عنه
megaloblastic anaemia	فقر الدم الضخم الأرومات الناجم عنه
gastric atrophy	ضمور المعدة
gastric MALT lymphoma	ليمفومة مالت المعدية
gastritis, atrophic	إلتهاب المعدة الضموري
gastrointestinal disorders, iron deficiency	إضطرابات المعدة والأمعاء ونقص الحديد
gene expression profiling	بروفيل إظهار الجين
genetic counselling, in thalassaemia	الإستشارة الجينية في الثلاسيميا
Genotype	التصنيف الجيني
germinal centres	مركز منتشر في العقد اللمفية
giant metamyelocytes	سليقات النقويات العملاقة
Gilbert's disease	مرض جلبرت
glandular fever see infectious mononucleosis	الحمى الغدية أنظر كثرة الوحيدات العدوائية
Glanzmann's thrombasthenia	مرض غلانزمان (وهن الصفائح)
Glivec (imatinib)	غليفك (دواء)
globin genes	جينات الغلوبين
control of expression	السيطرة على التعبير
mutations	الطفرات
globins	الغلوبينات
glossitis	إلتهاب اللسان
in iron deficiency anaemia	في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
in pernicious anaemia	في فقر الدم الوبيل
glucose, metabolism in red cells	إستقلاب الغلوكوز في الكريات الحمر

glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD)	إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز 6 فوسفات
deficiency	نقص الإنزيم
glutathione, reduced (GSH), in G6PD deficiency	الجلوتاثيون المختزل في نقص إنزيم نازعة الهيدروجين 6 - فوسفات
glycoproteins (GPs) platelet	غليكوبروتينات الصفائح
GP Ia	الغلايكوبيروتين 1أ
Autoantibodies	الأجسام المضادة الذاتية فيه
GP 11b/111a	الغلايكوبيروتين 2ب/3أ
goat's milk anaemia	فقر الدم عند متعاطي حليب الماعز
gout	داء النقرس
graft-versus-host disease (GVHD)	مرض الرقعة ضد العائل
acute	الحاد
chronic	المزمن
transfusion-associated	المصحوب بنقل الدم
graft- versus-leukaemia/lymphoma effect (GVL)	تأثير إبيضاض الدم/ الليمفومة ضد الرقعة
granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	العامل المحرض والمنشط لمستعمرة الخلايا الحبيبية البلعمية
granulocyte-macrophages colony stimulating factor (GM-CSF).	العامل المحرض والمنشط لمستعمرات العدلات الحبيبية والوحيدات
granulocytes	الخلايا الحبيبية
concentrates, for transfusion	المركزة في نقل الدم
inherited abnormalities	التشوهات الوراثية فيها
morphology	أشكالها المورفولوجية
pools	تجميعتها في الدم
see also basophils;;	أنظر أيضاً القعدات
eosinophils:neutrophils	الأيزونييات والعدلات
granulocytopoiesis, ineffective	تكون الخلايا الحبيبية اللافعال
gray platelet syndrome	متلازمة الصفائح الرمادية
growth factors, haemopoietic	عوامل النمو في تكون الدم
haem	الهيم
haematological techniques, basic	التقنية الأساسية في علم الدم
haemochromatosis, hereditary	داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي

haemoglobin (HB)	الهيموغلوبين (Hb)
A (HbA)	هيموغلوبين A
A ₂ (HbA ₂)	هيموغلوبين A2
Boston	هيموغلوبين بوسطن
C (HbC)	هيموغلوبين C
Chesapeake	هيموغلوبين جيس بيك
Constant spring	هيموغلوبين كونستانت سيرنج
E (HbE)	هيموغلوبين E
electrophoresis	الرحلان الكهربائي
embryonic	الجنينية المضغية
fetal (HbF)	الهيموجلوبين الجنيني
--function	وظيفته
Hammersmith	هيموجلوبين هامرسميث
Indianapolis	هيموغلوبين إنديان بولص
inherited abnormalities	التشوهات الوراثية
iron	الحديد فيه
kansas	هيموغلوبين كنساس
Koln	هيموغلوبين كولن
Lepore	هيموغلوبين ليبور
S(HbS)	الهيموغلوبين المنجلي
Saskatoon	هيموغلوبين ساسكتون
structure	التركيب - بنيان الهيموغلوبين
synthesis	تخليق أو تصنيع الهيموغلوبين
haemoglobinaemia	وجود الهيموغلوبين الحر في الدم
haemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome	متلازمة هيموغلوبين بارت واستسقاء الجنين
haemoglobin (Hb) concentration	تركيز الهيموغلوبين
in iron deficiency	في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
measurement	قياسه
in polycythaemia vera	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
in pregnancy	في الحمل
reference ranges	المدى المرجعي

haemoglobin H (HbH) disease	مرض هيموغلوبين (H)
haemoglobinopathies	إعتلالات الهيموغلوبين
clinical and haematological effect	أثر الموجودات السريرية والمخبرية
geographical distribution	التوزيع الجغرافي
haemoglobinuria	وجود الهيموغلوبين في البول (البيلة الهيموغلوبينية)
paroxysmal cold	البرد المتناوب
paroxysmal nocturnal (PNH)	وجود الهيموغلوبين في البول الليلي المتناوب (البيلة الهيموغلوبينية الليلية المتناوبة)
haemolysis	إنحلال الدم
acquired non-immune causes	المكتسب الغير مناعي
episodic acute	الحاد النوبي
extravascular	خارج الأوعية
incompatible blood transfusions	في نقل الدم الغير متوافق
intravascular	داخل الأوعية
laboratory evidence	الدليل المخبري
haemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي
acquired	المكتسب
immune	المناعي
non-immune	الغير مناعي
autoimmune (AIHA)	المناعي الذاتي
with cold-reactive antibodies	مع الأجسام المضادة البردية
with warm-reactive antibodies	مع الأجسام المضادة الدفنية
clinical features	الأعراض السريرية
congenital	الوراثي
congenital non-spherocytic	الوراثي غير الكروي
diagnosis	التشخيص
drug-induced	الناجم عن الأدوية

macrocytosis	كبر الكريات الحمر فيه
megaloblastic anaemia in	فقر الدم ضخّم الأرومات فيه
microangiopathic	معتل الأوعية الدقيقة
haemolytic disease of newborn (HDN)	إنحلال الدم عند حديثي الولادة
clinical features	الأعراض السريرية
due to anti-A and anti-B	الناجم عن أضداد A و B
due to anti-D	الناجم عن أضداد D
management	العلاج
Prevention	الوقاية
haemolytic state	حالة إنحلال الدم
clinical features	المظاهر السريرية
compensated	الحالة التعويضية
diagnosis	التشخيص
haemolytic uraemic syndrome	متلازمة إنحلال الدم اليوريمية
haemopexin	الهيموبكسين
haemophilia (factor VIII deficiency)	الهيموفيليا (الناعور) نقص عامل التخثر 8
clinical features	المظاهر السريرية
detection of carriers and antenatal	الكشف عن نقل الصفة
diagnosis	الوراثية والتشخيص أثناء الحمل
diagnosis	التشخيص
genetics, prevalence and	الإنتشار الجيني والكيمياء
biochemistry	الحيوية فيه
treatment	العلاج
haemopoiesis	تكون الدم
in adults	في البالغين
extramedullary	خارج نقي العظام
intrauterine	في داخل الرحم
postnatal changes	التغيرات بعد الولادة
regulation	تنظيم تكون الدم
haemopoietic growth factors	عوامل نمو وتكون الدم

haemorrhage/bleeding	النزف الدموي
in acute promyelocytic leukaemia	في إبيضاض سليفات النقويات الحاد
anaemia due to	فقر الدم الناجم عنه
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
blood transfusion	نقل الدم فيه
in DIC	في تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية
feto-maternal	الجنيني - الأمي
in haemophilia	في مرض الناعور
haemostatic defects	في نقص الإرفاء (نقص إيقاف النزف)
investigation of abnormal superficial,in haemostatic defects	الفحص عن الغير طبيعي سطحي في حالة نقص الأرفاء
in von Willebrand's disease	في مرض فون ويلي براند
warfarin-associated	المصحوب بإعطاء دواء الورفارين
haemorrhagic disease of newborn	المرض النزفي عند حديثي الولادة
haemosiderin	الهيموسيدرين
haemostasis	الإرفاء (إيقاف النزيف)
classification of defects	تصنيف النواقص
platelet function	وظائف الصفائح
'hair-on-end' appearance	مظهر الشعر الواقف كقرف شاة الشعر في اشعة الجمجمة
hairy cell leukaemia (HCL)	إبيضاض الدم المشعر الخلايا
hairy cells	الخلايا المشعرة
Ham test	فحص هام
hand –foot syndrome	متلازمة اليد - القدم
haptoglobin, serum	هابتوغلوبين المصل
Hb see haemoglobin	الهيموغلوبين
heart valve, prosthetic	صمامات القلب البديلة الصناعية
heavy chain disease	مرض السلسلة الثقيلة

heavy chains, immunoglobulin rearrangements	الغلوبولينات المناعية ذات السلاسل الثقيلة
Heinz bodies	أجسام هينز
<i>Helicobacter pylori</i>	اللوبيات البوابيه
helper T cells (CD4 positive)	الخلايا التائية المساعدة الموجبه سي دي 4
Henoch-schonlein purpura	فرقرية هينوك شونلين
heparin	الهيبارين
induced thrombocytopenia	قلة الصفيحات الناجمة عنه
low molecular weight	منخفض الوزن الجزيئي
hepatic vein thrombosis	خثار الوريد الكبدي
Hepatitis, acute non-A, non-B, non-C	التهاب الكبد الوبائي الحاد غير الناجمة عن فيروس آ و ب و ج
hepatitis B	التهاب الكبد الوبائي ب
hepatitis C (HCV)	التهاب الكبد الوبائي ج
hereditary elliptocytosis	كثرة الكريات الحمر الأهلبيجية
hereditary haemochromatosis	داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي
hereditary haemorrhagic telangiectasia	مرض توسع الشعيرات النزفي الوراثي
hereditary pyropoikilocytosis	كثرة الكريات الحمر الحرارية البكيلة الوراثية
hereditary spherocytosis	كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية
HFE gene	جين HFE
high molecular weight kininogen	الكابنوجين عالي الوزن الجزيئي
HIV infection see AIDS/HIV Infection	العدوى بفيروس نقص المناعة المكتسب الأيدز
HLA	مختصر مستضدات الكريات البيض البشرية
Hodgkin's cells	خلايا هودجكين
<i>see also</i> Reed-Strenberg cells	أنظر أيضاً خلايا ريدسترينبرغ
Hodgkin's lymphoma	ليمفومة هودجكين
classic/non-classic	كلاسيكي / غير كلاسيكي
clinical features	(معهود / غير معهود)
incidence and aetiology	المظاهر السريرية فيه
lymphocyte-depleted	المسببات ومعدل الأصابات فيه
lymphocyte-predominant (LPHD)	النوع - مستنفذ أو قليل اللمفاويات
mixed cellularity	النوع غالبته اللمفاويات أو كثير اللمفاويات
	النوع مزيج الخلايا

nodular sclerosing	النوع العقدي المتصلب (العقدي المتليف)
PET scanning	التصوير المقطعي بالاصدار البوزيتروني
prognosis	تكهن سير المرض فيه
Rye classification	تصنيف راي
staging	مراحل المرض
treatment	العلاج
homocystein serum	هوموسيسيتين المصل
homocysteine methyltransferase	إنزيم هوموسيسيتين ميثيل ترانسفيريز
Howell-Jolly bodies	أجسام هاوول جولي
human leucocyte antigens (HLA)	مستضدات الكريات البيض البشرية
human T-cell, leukaemia/lymphoma virus (HTLV)	فيروسة اللمفومة / أبيضاض الدم للخلايا التائية البشرية
humoral immunity	مناعة خلطية
hydroxycobalamin	هيدروكسي كوبلامين (فيتامين ب 12)
hydroxyl radicals	الجنور الهيدروكسيلية
hydroxyurea	هيدروكسي يوريا (دواء مضاد للأورام)
in CML	في إبيضاض الدم النقوي المزمن
in polycythaemia vera	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
hyperbilirubinaemia	فرط بيليروبين الدم
hypercalcaemia, in myeloma	فرط كالسيوم الدم في الورم النقوي
hypersensitivity reactions in transfused blood	تفاعل فرط التحسس في نقل الدم
hypersplenism	فرط نشاط الطحال

hyperuricaemia	فرط حمض يوريك الدم
hyperviscosity syndrome	متلازمة فرط اللزوجة في الدم
in CML	في إبيضاض الدم النقوي المزمن
in myeloma	في الورم النقوي
hypochromia	نقص الإنصبغ في الكريات الحمر
hypogammaglobulinaemia	نقص غاما غلوبولين الدم
hypothyroidism	قصور الدرقية
ibuprofen	إيبوبروفين (دواء)
IgA	الغلوبولين المناعي A
Paraproteins	زيادة الغلوبولينات المناعية
IgD	الغلوبين المناعي D
paraproteins	زيادة الغلوبولينات المناعية
surface expression	التعبير السطحي
IgE	الغلوبولين المناعي E
IgG	الغلوبولين المناعي G
Paraproteins	زيادة الغلوبولين المناعي G
IgM	الغلوبولين المناعي M
paraproteins	زيادة الغلوبولين المناعي M
surface expression	التعبير الظاهري
imatinib (Glivec)	إمتنب (غليفك) دواء يستعمل ضد إبيضاض المحبيبات المزمن
immunizations	التطعيم ، التمنيع
postsplenectomy	بعد إستئصال الطحال
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي

immunocytoma	ورم الخلايا المناعية
see Waldenstrom's	أنظر مرض والدين ستروم (وجود
(macroglobulinaemia)	الغلوبولين الكبروي بالدم)
immunoglobulins	الغلوبولينات المناعية
constant regions (C_H and C_L)	المنطقة الثابتة
expression on B cells	التعبير على الخلايا البائية
gene rearrangements	إعادة ترتيب الجينات
heavy chains see heavy chains,	السلسلة الثقيلة للغلوبولين
immunoglobulin	المناعي
light chains see light chains,	السلسلة الخفيفة للغلوبولين
immunoglobulin	المناعي
monoclonal see paraproteins	وحيد النسيلة
structure	التركيب (البنيان)
variable regions (V_H and V_L)	المنطقة المتغيرة
immunophenotyping	النمط الظاهري المناعي
AML	في إبيضاض الدم النقوي
	الحاد
lymphoma	في اللمفومة
immunosuppressive therapy	المعالجة الكابتة للمناعة
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
in autoimmune haemolytic anaemia	في فقر الدم الإتحالي
	المناعي الذاتي
in autoimmune thrombocytopenic	في فرقرية قلة الصفيحات
Purpura	المناعية الذاتية

bone marrow transplant recipient	في مرضى زراعة نقي العظم
in red cell aplasia	في مرض لا تنسج الكريات الاحمر الصرف (النقي)
immunotherapy, lymphoma	المعالجة المناعية في اللمفومة (ورم العقد اللمفية)
Indomethacin	إندوميثاسين (دواء مضاد للإلتهابات)
infants, iron deficiency	نقص الحديد عند الأطفال الرضع
infarction	الإحتشاء
in DIC	في تخثر الدم داخل الأوعية المنتشر
in sickle-cell anaemia	في فقر الدم المنجلي
infections	العدوى والإلتهابات
transfusion-transmitted	في نقل الدم
see also bacterial infections:	أنظر أيضاً العدوى بالجراثيم (البكتريا)
fungal infections: viral infections	العدوى بالفيرسوات والفطريات
infectious mononucleosis	كثرة الوحيدات العدوانيه
α-interferon	ألفا إنتريفرون
interleukin-3 (IL-3)	إنترلوكين - 3
interleukin-5 (IL-5)	إنترلوكين - 5
International normalized ratio (INR)	النسبة العالمية المطبعه في قياس وقت البروثرومبين بعد إعطاء دواء الوارفارين
international prognostic index (IPI)	دال (منسب تكهن المرض العالمي)
intestinal bacterial flora, abnormal	نبيت جرثومي معوي غير طبيعي
intestinal T-cell lymphoma	لمفومة الخلايا التائية المعوية

intracranial bleeding, in haemophilia	النزف داخل الجمجمه في مرض الناعور
intravenous immunoglobulin (Ig)	حقن الغلوبولين المناعي (Ig) داخل الوريد
in autoimmune haemolytic anaemia	في فقر الدم الإتحالي المناعي الذاتي
in auto immune thrombocytopenic Purpura	في فرقرية قلة الصفيحات المناعي الذاتي
intrinsic factor	العامل الداخلي
antibodies	الأجسام المضادة له
deficiency	نقص العامل الداخلي
Iron	الحديد
absorption	إمتصاصه
body distribution	توزيعه في الجسم
kinetics	حركة الحديد في الجسم
depletion / deficiency	نفاد الحديد ونقصه
serum measurements	قياسه في مصل الدم
see also iron deficiency anaemia	أنظر أيضاً فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
loss	فقدان الحديد
marrow stores	مخزون الحديد في نقي العظم
metabolism	إستقلاب الحديد
overload	فرط تحميل الحديد في الجسم
in thalassaemia	في الثلاسيميا
treatment	علاجه

serum	في مصل الدم
status, assessment	تقييم حالته
therapy	العلاج
iron deficiency anaemia	فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
causes	الأسباب
clinical presentation	المظاهر السريرية
haematological changes	الموجودات الدموية
prevalence	إنتشاره
serum measurements	قياسه في مصل الدم
treatment	العلاج
jaundice	اليرقان (أو الإصفرار)
neonatal	عند حديثي الولادة
jejunal resection	إستئصال أو قطع المعي الصائم
Kallikrein	كاليكرين (إنزيم خلوي حال)
kaolin-cephalin clotting time	وقت تخثر الدم السيفالي الكائولييني
Kell blood group system	نظام زمرة الدم كيل
kernicterus	يرقان نووي
Kidd blood group system	نظام زمرة الدم كد
koilonychia	تقعر الأظفار
lactate dehydrogenase, serum	إنزيم نازعة الهيدروجين اللاكتاتية في مصل الدم
Lactoferrin	لكتوفيرين
large granular lymphocyte leukaemia (LGL)	إبيضاض اللمفاويات الحبيبية الضخمة
large granular lymphocytes (LGLs)	اللمفاويات الحبيبية الضخمة
leg ulcers, chronic	قرحة الساق المزمنة
leucocyte-poor red cells	الدم المنزوع منه الكريات البيض

leucocytes (white cells)	الكريات البيض
abnormalities	التشوهات فيها
antibodies, transfusion reactions	تفاعل الأجسام المضادة لها في نقل الدم
counts see white cell count	أنظر عد الكريات البيض
functions	وظائفها
morphology	أشكالها المورفولوجية
number and life-span	عددتها ومدى عمرها
leucocytosis	كثرة الكريات البيض
leucoerythroblastic reaction	تفاعل الأرومات البيض والحممر
leucopenia	قلة الكريات البيض
leukaemia	إبيضاض الدم
acute, transformation to	الإستحالة إلى الطور الحاد
secondary	ثانوي
vs lymphoma	مقابل اللمفومة
see also specific types	أنظر أيضاً الأنواع الخاصة
light chains, immunoglobulin	السلاسل الخفيفة ، الغلوبولين المناعي
monoclonal (Bence-Jones proteins)	وحيدة النسيلة في بروتينات بينس جونز
rearrangements	إعادة ترتيبها
liver disease, coagulation disorders	أمراض الكبد ، اضطرابات التخثر
lupus anticoagulant	مضاد التخثر في داء الذئبة الحمامية المجموعية
lymph nodes	العقد اللمفية
enlarged, in lymphoma	تضخمها في اللمفومة

germinal centres	مراكز منتشر في العقد اللمفي
primary follicles	الجريبات الأوليه في العقد اللمفي
lymphoblastic lymphoma	لمفومة أرومية
Lymphoblasts	أرومات لمفاوية
lymphocytes	لمفاويات
counts	عددها
functions	وظائفها
large	الخلايا اللمفاويه الكبيرة
large granular (LGLs)	الخلايا اللمفاوية الضخمة الحبيبية
life-span	مدى عمرها
precursors	طليعات أو سلفيات الخلايا اللمفاوية
reactive	الخلايا اللمفاوية التفاعلية
small	الخلايا اللمفاوية الصغيرة
<i>see also</i> B cells; T cells	أنظر أيضاً الخلايا اللمفاوية البائية والتائية
lymphocytopenia (lymphopenia)	قلة اللمفاويات
lymphocytopoiesis	تكون الخلايا اللمفاوية
lymphocytosis	كثرة اللمفاويات
persistent	كثرة اللمفاويات المستمرة
transient	كثرة اللمفاويات العابرة أو المؤقتة
lymphoid cells	الخلايا اللمفانية

lymphoid stem cells	الخلايا الجذعية اللمفاوية
lymphoid tissue	النسيج اللمفاني
structure	تركيبه وبنائه
lymphoma	لمفومة
aetiology and epidemiology	السبب والنمط الوبائي
AIDS-related	ذات العلاقة بمرض الإيدز
cellular origin	أصلها الخلوي
clinical features	المظاهر السريرية
cytogenetics and molecular aspects	المظاهر الجينية الخلوية والجينية الجزيئية
diagnosis	التشخيص
high and low grade	اللمفومه عالية الدرجة والمتدنية الدرجة
immunophenotyping	النمط الظاهري المناعي
nodal and extranodal	اللمفومه العقديّة وخارج العقدية
prognosis	تكهن سير المرض
REAL/WHO classification	تصنيف منظمة الصحة العالمية والتصنيف الأمريكي الأوروبي
Staging	تصنيف مراحل المرض
treatment and management	العلاج والتدبير العلاجي
vs leukaemia	مقابل إبيضاض الدم
see also Hodgkin's lymphoma;	أنظر أيضاً لمفومة هودجكين
non-Hodgkin's	اللمفومة الغير هودجكين
lymphoma: specific types	اللمفومة: أنظر الأنواع الخاصة

lymphoproliferative disorders	الإضطرابات اللمفية التكاثرية
lysozyme	الملايزوزايمات
macrocytes	الكريات الحمر الكبيرة
macrocytic anaemia	فقر الدم كبير الكريات الحمر
with Megaloblastic	المصحوب بتكون الدم الضخم الأرومات
see megaloblastic anaemia	انظر فقر الدم الضخم الأرومات
macrocytosis	كبر الكريات الحمر
with normoblastic erythropoiesis	مع تكون الأرومات الحمر السوية
macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)	عامل تنشيط مستعمرة البلعميات
macrophages	البلعميات
in haemolytic anaemia	في فقر الدم الإنحلالي
megaloblast ingestion	بلعمة أو ابتلاع الأرومات الحمر الضخمة
phagocytosis of red cells	بلعمة أو ابتلاع الكريات الحمر
major histocompatibility complex (MHC)	معقد التوافق النسيجي الكبير
malabsorption	سوء الإمتصاص
folate deficiency	المؤدي إلى نقص الفولات
iron deficiency	المؤدي إلى نقص الحديد
vitamin B₁₂ deficiency	المؤدي إلى نقص فيتامين ب12

malaria	المالاريا
G6PD deficiency and	مع نقص إنزيم نازعة الهيدروجين
	- 6 - فوسفات
haemoglobin S and	مع الهيموغلوبين المنجلي
thalassaemia and	مع الثلاسيميا
transfusion-transmitted	الناجمة عن نقل الدم
MALT lymphomas	لمفومة الأغشية المخاطية
mantle cell lymphoma (MCL)	اللمفومة غطائية الخلايا
marginal zone B-cell lymphoma	لمفومة الخلايا البائية للمنطقة الهامشية في
	العقد اللمفية
M band	الشريط - M
mean cell haemoglobin (MCH)	هيموغلوبين الكرية الوسطي
in children	في الأطفال
mean cell haemoglobin concentration (MCHC)	التركيز الوسطي لهيموغلوبين الكرية
mean cell volume (MCV)	حجم الكرية الوسطي
in children	في الأطفال
in iron deficiency	في نقص الحديد
in megaloblastic erythropoiesis	في تكون الدم الضخم الأرومات
	الحمراء
in pernicious anaemia	في فقر الدم الوبيل
mefenamic acid	حمض الميفنيمك
megakaryoblasts	أرومة النواء
megakaryocytes	خلايا النواء
megakaryocytopoiesis	تكون خلايا النواء

megaloblastic anaemia	فقر الدم الضخم الأرومات
of pregnancy in haemolytic disorders	في الحمل في اضطرابات إنحلال الدم
<i>see also</i> folate deficiency; vitamin B ₁₂ deficiency	أنظر نقص الفولات ونقص فيتامين ب 12
megaloblastic erythropoiesis	تكون الدم الضخم الأرومات
B ₁₂ -and folate independent causes	الأسباب المستقلة عن نقص الفولات ونقص فيتامين ب 12
blood picture	صورة الدم
causes	الأسباب
megaloblasts	الأرومات الضخمة
melphalan	ميلفالن (دواء ضد الأورام)
memory B cells	خلايا الذاكرة البائية
menustration, iron loos	الطمث ، فقدان الحديد
mepacrine	ميباكرين (دواء)
metamyelocytes	خليفةات النقويات
giant	العلاقة
methaemalbuminaemia	وجود الميثهيمالبيومين في الدم
methionine synthesis, failure of	فشل تكوين الميثيونين
methotrexate	ميثوتريكسات (دواء مضاد للأورام)
methylcobalamin	مثيل الكوبولامين
methyldopa	ميثيل دوبا (دواء خافض لضغط الدم)
5,10-methylenetetrahydrofolate	10.5 ميثيلين تتراهيدروفولات
methylmalonic acid, serum	حمض ميثيل مالونيك في مصل الدم

methylmalonyl CoA mutase	إنزيم ميثيل مالونيل كوأي ميوتيز
5-methyltetrahydrofolate	5-ميثيل تتراهيدروفولات
microarrays, DNA	منظومة د. ن . أي (الدنا) تقنية الترتيبات الدقيقة
microcytes	كريات حمر صغيرة
microcytosis	صغر الكريات الحمر
B₂-microglobulin, serum	الغلوبولين الصغير بيتا -2- في مصل الدم
microspherocytes	الكريات الحمر الكروية الصغيرة
MLL gene	جين م ل ل
MNSs blood group system	MNSs زمرة فصيلة الدم
monoblasts	أرومات الوحيدات
monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS, benign monoclonal gammopathy)	الإعتلالات الغلوبولينية المناعية وحيدة النسيلة غير محددة الأهمية (الإعتلالات الغلوبولينية وحيدة النسيلة الحميدة)
monocytes	الوحيدات
functions	وظائفها
morphology	الشكل المورفولوجي
number and life-span	مدى العمر والعدد
monocytopoiesis	تكون الوحيدات
monocytosis	كثرة الوحيدات
mononuclear phagocyte system	جهاز الخلايا البلعمية والوحيدات
MOPP chemotherapy	العلاج بمجموعة الأدوية الكيميائية MOPP
mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas	لمفومة الأغشية المخاطية

c-MYC gene, translocations	نقل جين إزفاء c-MYC في غير موضعه الطبيعي
<i>mycoplasma pneumonia</i>	إلتهاب الرئة بالمفطورة الرئوية
mycosis fungoides	فطار فطراني (لمفومة الجلد)
myeloblasts	الأرومات النقوية
leukaemic	في ابضاض الدم
Myelocytes	النقويات
myelodysplastic syndromes (MDS)	متلازمة إعتلال التنسج النقوي
myelofibrosis	تليف نقي العظم
marrow biopsy	خزعة نقي العظم
in polycythaemia vera	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
myeloid cells	الخلايا النقوية
neoplastic disorders	إضطرابات ورمية
myeloid/erythroid (M/E) ratio	نسبة جملة الخلايا النقوية / جملة الخلايا الحمر
myeloid stem cells	الخلايا الجذعية النقوية
myeloma, multiple	ورم نقوي متعدد
clinical features	المظاهر السريرية
diagnosis	التشخيص
laboratory findings	الموجودات المخبرية
prognosis	تكهن سير المرض
relapsed and refractory disease	نكس وحرورن المرض (عدم الإستجابة للعلاج)
treatment	العلاج

vs monoclonal gammopathy of uncertain significance	بالمقابل مقارنته بالإعتلالات الغلوبولينية المناعية وحيدة النسيطة غير محددة الأهمية
myeloma kidney	الكلية في الورم النقوي
myeloperoxidase deficiency	إنزيم الأكسداز النقوي نقصه
myeloproliferative disorders	الإضطرابات النقوية التكاثرية
myoglobin (Mb)	الميوغلوبين
NADPH, in G6PD deficiency	فوسفات ثنائي نيكليوتيد النيكوتين والأدينين المختزل في نقص إنزيم نازعة هيدروجين غلوكوز - 6 - فوسفات
NADPH oxidase	إنزيم أكسداز فوسفات ثنائي نيكليوتيد النيكوتين والأدينين المختزل
natural killer (NK) cells	الخلايا اللمفاوية القاتلة (الفاتكة) الطبيعية
neural tube defects	عيوب الأنبوب العصبي
neurological symptoms	أعراض أمراض الأعصاب
in myeloma	في الورم النقوي
in pernicious anaemia	في فقر الدم الوبيل
in vitamin B ₁₂ neuropathy	في الإعتلالات العصبية الناجمة عن نقص فيتامين ب 12
neutropenia	قلة العدلات
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in bone transplant recipients	في مرضى زراعة نقي العظم
selective	انتقائية

neutropenic sepsis	الإنتان الناجم عن قلة العدلات
neutrophils count	عدد العدلات
neutrophils granulocytopoiesis	تكون العدلات المحببة
neutrophils leucocytosis (neutrophilia)	كثرة الكريات البيض (العدلات)
neutrophils	العدلات
Dohle bodies	أجسام دول فيها
dysplastic	المصابة بخلل التنسج
functions	وظائفها
hypersegmented	فرط تقطع النواة فيها
inherited abnormalities	التشوهات الوراثية فيها
life-span	مدى عمرها
microbicidal mechanisms	آليات قتل الجراثيم
morphology	اشكالها - المورفولوجي
myeloperoxidase see	أنظر إنزيم المايلوبيروكسيداز
myeloperoxidase	إنزيم البيروكسيداز النقوي
toxic granulation	الحبيبات السمية
nitroblue tetrazolium (NBT) test	إختبار النايترو تترازوليوم الأزرق
Nitrofurantoin	نيتروفيرانتون (دواء)
nitrous oxide (N ₂ O)	أكسيد النتروز
non-Hodgkin's lymphoma	اللمفومة اللاهودجكينية
classification	التصنيف
prognosis	تكهن سير المرض
relative incidence of different types	نسبة وقوع المرض في الأنواع المختلفة
staging	مراحل المرض

non-steroidal anti-inflammatory drugs	الأدوية ضد الإلتهاب الالاستيرودية
normoblasts	الأرومات الحمر السوية
macrocytosis with	كبر الكريات الحمر معها
normochromia	السوية الصباغ
normocytes	الخلايا السوية الحجم
omeprazole	أومبرازول (دواء ضد حموضة المعدة)
orotic aciduria	بيلة حمض الأروتيك
osmotic fragility test	إختبار الهشاشة النضحية
oxygen (O2) dissociation curves	منحنيات تفارق الأوكسجين
oxymetholone	أوكسي ميتلون (دواء)
packed cell volume (PCV)	حجم الكريات المكدوسة
estimation	قياسه
in polycythaemia	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
reference range	المدى المرجعي
painful crises, in sickle-cell anaemia	النوبات المؤلمة في فقر الدم المنجلي
pancytopenia in aplastic anaemia	قلة الكريات الشامل في فقر الدم اللاتنسجي
Causes	الأسباب
paraproteinaemias	زيادة الغلوبولينات المناعية في الدم
benign (monoclonal gammopathy	في الإعتلالات الغلوبولينية
of undetermined significance)	المناعية وحيدة النسيلة غير محددة الأهمية الحميدة
see also myeloma, multiple	أنظر أيضاً الورم النقوي المتعدد
paraproteins	زيادة الغلوبولينات المناعية الثقيلة
in myeloma	في الورم النقوي

in Waldenstrom's macroglobulinaemia	في مرض ويلدن ستروم (زيادة الغلوبولينات المناعية الكبروية)
paroxysmal cold haemoglobinuria	البيلة الهيموغلوبينية البردية
paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH)	البيلة الهيموغلوبينية الليلية
parvovirus B19 infections	العدوى بالفيروسه الصغيرة ب 19
Paterson-Kelly syndrome	متلازمة باترسون كيللي
Paul-Bunnell test	إختبار بول بونيل
PCV see packed cell volume	حجم الكريات المكدوسة
Pelger-Huet anomaly	تشوه بلغر هويت
penicillin, causing haemolysis	البنسلين ، يسبب إنحلال الدم
peripheral blood stem cells (PBSC)	الخلايا الجذعية في الدم المحيطي
harvest	قطفها من المتبرع
infusion	حقنها في المريض
peripherall T-cell lymphomas, unspecified (PTC)	لمفومة الخلايا التائية المحيطية غير المحددة
pernicious anaemia	فقر الدم الوبيل
clinical features	المظاهر السريرية
diagnosis	التشخيص
haematological and biochemical	التغيرات الدموية والكيميائية
changes	الحيوية
treatment	العلاج
Petechiae	نمش
Phagocytosis	بلعمة
Phenacetin	فيناستين (دواء)
Phenotype	نمط ظاهري

Phenylbutazone	فينيل بيوتازون (دواء)
phenytoin sodium	فينتون الصوديوم (دواء)
Philadelphia chromosome	صبغي فيلادلفيا
phlebotomy see venesection	العلاج بالفصد
phosphorous-32 (³²P) therapy	العلاج بالفسفور المشع
Pica	شهوة وأكل الغرائب (أكل المواد التي لا تؤكل)
plasma, fresh-frozen (FFP)	البلازما الطازج المجمد
plasma cells	الخلايا البلازمية
in myeloma	في الورم النقوي
Plasmacytoma, solitary	ورم الخلايا البلازمية ، الوحيد
Plasmin	بلازمين ، إنزيم بلازمي
Plasminogen	بلازمينوجين ، مولد البلازمين
plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	مثبط منشط البلازمينوجين
plasmodium falciparum malaria	ملاريا المتصورات المنجلية
Plasmodium vivax malaria	ملاريا المتصورات النشيطة
platelet (s)	الصفائح
concentrates	المركزات
counts	العدد
in autoimmune thrombocytopenic purpura	في فلرفرية قلة الصفائح المناعية الذاتية
bleeding time	وقت نزف الدم معها
in DIC	في تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية
in essential thrombocythaemia	في ضعف الصفائح الأساسي الأولي

failure of production	فشل إنتاجها
formation	تكونها
function	وظائفها
abnormalities	التشوهات فيها
inherited defects	النواقص الموروثة
tests	الإختبارات
life-span	مدى عمرها
morphology	شكلها المورفولوجي
shortened survival	قصر مدى عمرها وبقائها
splenic pooling	تجميعها في الطحال
transfusions	نقل الصفائح
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
platelet factor 4	عامل الصفيحة رقم 4
Plummer-Vinson syndrome	متلازمة بلمر فينسون
PML gene	جين PML
poikilocytes	الخلايا البكيلة
tear drop	الكريات الحمر الدمعية (شكل الدمعه)
poikilocytosis	كثرة الكريات الحمر البكيله
polychromasia	تعدد الألوان
polycythaemia	كثرة الكريات الحمر
apparent	الظاهرية
secondary	الثانوية
stress (spurious)	كثرة الكريات الحمر الكريبه الكاذبه أو غير الحقيقيه

true	الحقيقيه
vera	الحقيقه
polymorphonuclear leucocytes (polymorphs)	الكريات البيض مفصصة النوى
see also neutrophils	انظر ايضاً العدلات
'popcorn' cells	الخلايا الغشارية
positron emission tomography (PET) scanning	التفرس التصويري الطبقي قاذف الإلكترونات الإيجابية
post-transfusion purpura	فرفرية بعد نقل الدم
post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)	إضطراب التكاثر اللمفي بعد زراعة الأعضاء أو بعد طعم الأعضاء
potassium supplements, in pernicious anaemia	إعطاء البوتاسيوم الإضافي في فقر الدم الوبيل
precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	لمفومة / إبيضاض الخلايا الأرومية اللمفاوية البنائية الطليعة
precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	لمفومة / إبيضاض الخلايا الأرومية اللمفاوية التانية الطليعة
pregnancy	الحمل
anaemia	فقر الدم فيه
anticoagulation in	إعطاء مواد ضد تجلط الدم فيه
folic acid supplements	إعطاء حبوب حمض الفوليك فيه
haemoglobin concentrations	تركيز الهيموغلوبين فيه
iron deficiency	نقص الحديد فيه
iron supplements	إعطاء الحديد فيه
prethrombotic state	حالة ما قبل التخثر
Primaquine	بريماكوين (دواء ضد الملاريا)
progenitor cells, haemopoietic regulation	الخلايا السلفية المكونة لخلايا الدم تنظيم تكون خلايا الدم

proliferative sickle retinopathy (PSR)	إعتلال الشبكية المنجلي التاكثري
prolymphocytic leukaemia B-cell	إبيضاض سليفة اللمفاويات البانية
Promonocytes	سليقات الوحيدات
Promyelocytes	سليقات النقويات
Promoblasts	سليقات الأرومات الحمر السوية
Prostacyclin	بروستوسايكلين
Prostaglandins	بروستوغلاندين
prosthetic cardiac valves	صمامات القلب الصناعية البديلة
protamine sulphate	سلفات البروتامين
protein 4.1 deficiency	نقص بروتين 1 و 4
protein C	بروتين C
activated see activated protein C	أنظر بروتين سي المنشط
inherited deficiency	النقص الوراثي
protein S	بروتين S
inherited deficiency	نقص بروتين S الوراثي
Prothrombin	البروثرومبين
prothrombin allele G20210A	أليل البروثرومبين G20210A
prothrombin time (PT)	زمن البروثرومبين
in DIC	في تجلط الدم المنتشر
in haemophilia	في مرض الناعور
in vitamin K deficiency	في نقص فيتامين ك
Prussian Blue reaction	تفاعل بروشين الأزرق
pulmonary embolism (PE)	إنصمام رئوي أو إنسداد رئوي
pure red cell aplasia	لا تنسج الكريات الحمر الصرف

Purpura	فرغرية
non-thrombocytopenic	فرغرية غير المصحوبة بقلة الصفائح
post-transfusion	فرغرية بعد نقل الدم
simplex	فرغرية بسيطة
thrombocytopenic see	فرغرية نقص الصفائح
thrombocytopenic purpura	
pyrexia, transfusion-associated	الحمى المصاحبة لنقل الدم
pyridoxal phosphate	فوسفات البيروكسيل
Pyrimethamine	بيرميثامين (دواء)
pyrogens, causing transfusion reactions	مولدات الحمى المسببة للحمى في تفاعل نقل الدم
pyropoikilocytosis, hereditary	كثرة الكريات الحمر البكيلة الحرارية الوراثية
pyruvate kinase deficiency	نقص إنزيم كاينيز البيروفات
radiotherapy	العلاج بالأشعة في اللمفومة
in lymphoma	في اللمفومة
in myeloma	في الورم النقوي
neutropenic effects	أثره في قلة العدلات
total body	إشعاع كامل الجسم
ranitidine	رانتيدين (دواء)
RARa gene	جين رارا
REAL/WHO classification of lymphomas	تصنيف اللمفومة من قبل منظمة الصحة العالمية - الأمريكية والأوروبية-
red cell (s) (erythrocytes)	الكريات الحمر
Cr-labelled	الموسمة بالكروم المشع

agglutination tests	فحوص الراصة
aplasia, pure	اللاتنسج الصرف النقي
concentrates	مركز الكريات الحمر
count	عددها
counters	العدادات
damaged/abnormal	المتضررة / غير الطبيعية
destruction	تحطيم الكريات الحمر
increased	الزيادة في تحطيمها
enzyme abnormalities	التشوه الإنزيمي فيها
functions	وظائفها
glucose metabolism	إستقلاب الغلوكوز فيها
indices	مناسب الكريات الحمر
iron	الحديد فيها
leucocyte-poor	مركز الكريات الحمر قليله الكريات البيض في نقل الدم
life-span	مدى عمرها
measurements	قياسات مدى عمرها
reduced	نقص مدى عمرها
mass	كتلة الكريات الحمر
mechanical trauma	الرضخ الميكانيكي عليها
membrane defects	نواقص غشاء الكريات الحمر
morphology	أشكالها
production see erythropoiesis	إنتاجها أنظر تكون الكريات الحمر
Reed-Sternberg cells	خلايا رييد ستيرين بيرغ
reference ranges	المجالات المرجعية

refractory anaemia (RA)	فقر الدم العصي العلاج (الحرون)
with excess blasts (RAEB)	مع زيادة الأرومات
with ring sideroblasts (RARS)	مع الأرومات الحمر الحديدية ذات الخاتم
renal failure	الفشل الكلوي
in myeloma	في الورم النقوي
in transfusion reactions	في التفاعل الناجم عن نقل الدم
see also chronic renal failure	أنظر أيضاً الفشل الكلوي المزمن
respiratory tract infections,	التهابات الجهاز التنفسي
in myeloma	في الورم النقوي
all trans-retinoic acid (ATRA)	أترا (دواء)
reticulin fibers	ألياف شبكية
reticulocyte count	عد الخلايا الشبكية
reticulocytes	الخلايا الشبكية
reticulocytosis	كثرة الشبكيات
all trans-retinoic acid (ATRA)	اترا (دواء)
Rh blood group system	فصيلة الدم Rh
blood group determination	تعيين فصيلة الدم
blood group system	نظام فصيلة الدم
D antigen	مستضدات دي D

haemolytic disease of newborn	مرض انحلال الدم عند حديثي الولادة
incompatible blood transfusion	نقل الدم الغير متوافق
ring sideroblasts	الأرومات الحديدية ذات الخاتم (الحلقية)
risk tolerance	تحمل الخطر
ristocetin test	إختبار الرستوسيتين
Rituximab	رتوكسماب (دواء)
in diffuse large B-cell lymphoma	في لمفومة الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة
Romanowsky stains	صبغات رومانوسكي
rouleaux formation	تكون نضيدة الكريات الحمر
saline, adenine, glucose and mannitol (SAGM)	محلول الملح ، الأدينين ، الغلوكوز والمانتول في نقل الدم
<i>Salmonella</i> infections of bone	إلتهاب العظام الناجم عن جرثومة السلمونيله
saponin	سابونين
Schilling test	إختبار شيلينغ
schistocytes	قطعة من كرية حمراء منحلة ، الخلايا الحمر المجزأة ، فصيمة كروية
Schumm's test	إختبار شومز
sepsis, neutropenic	إنتان قلة العدلات
Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Committee	لجنة المخاطر الشديدة لنقل الدم
Sezary cells	خلايا سيزاري

Sezary syndrome	متلازمة سيزاري
shift to the left	زيحان لليسار
Shigella dysenteriae, shiga toxin-producing	جرثومة الشيغليه الزحارية ، منتجة ذيفان الشيغليه
sickle-cell anaemia	فقر الدم المنجلي
sickle-cell trait	الخللة المنجلية
sickle solubility test	إختبار ذوبان الهيموغلوبين المنجلي
sideroblastic anaemia	فقر الدم الحديدي الأرومات
silver staining	الصبغة بأملح الفضة
skeletal lesions	آفات العظام (أمراض العظام)
in β -thalassaemia	في الثلاسيميا بيتا
in haemolytic anaemia	في فقر الدم الإتحالي
in multiple myeloma	في الورم النقوي
small lymphocytic lymphoma (SLL)	لمفومة الخلايا الصغيرة للمفاوية
smears, preparation and staining	اللطاخات ، تحضيرها وتلوينها
spectrin	السبكترين
spherocytes	الكريات الحمر المكورة
spherocytosis, hereditary	كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية
spinal cord compression, in myeloma	إنضغاط الحبل النخاعي في ورم النقي
subacute combined degeneration	تنكس النخاع المشترك تحت الحاد
splenectomy	إستئصال الطحال
in autoimmune haemolytic anaemia	في فقر الدم الإتحالي المناعي الذاتي

in autoimmune thrombocytopenic purpura	في فرغيه قلة الصفائح
in hereditary spherocytosis	في كثرة الكريات الحمر الكرويه الوراثيه
in myelofibrosis	في تليف نقي العظم
in thalassaemia	في الثلاسيميا
splenic lymphoma	لمفومة الطحال
splenic sequestration syndrome	متلازمة إحتجاز الدم في الطحال
splenomegaly	تضخم الطحال
causing thrombocytopenia	المؤدي إلى قلة الصفائح
in haemolytic disorders	في اضطرابات الدم الإتحاليه
hypersplenism	فرط الطحاليه
in myelofibrosis	في تليف نقي العظام
in thalassaemia	في الثلاسيميا
stagnant loop syndrome	متلازمة العروة المعوية الراكدة
stem-cell factor (SCF)	عامل الخلايا الجذعيه
stem-cell factor receptor (CD 117)	مستقبله عامل الخلايا الجذعيه CD 117
stem cells, haemopoietic	الخلايا الجذعيه ، تكون الدم
lymphoid	اللمفاويه
myeloid	النقويه
peripheral blood see peripheral blood stem cells	الخلايا الجذعيه في الدم المحيطي
pluripotent	متعدده القدرات
regulation	تنظيمها

steroids (corticosteroids)	الستيرويد (الستيرويد القشرية)
in autoimmune haemolytic anaemia	في فقر الدم الإحلالي
	المناعي الذاتي
in autoimmune thrombocytopenic purpura	في فرطية قلة الصفائح المناعية الذاتية
in myeloma	في الورم النقوي
neutrophil leucocytosis after	زيادة العدلات بعد إعطائه
STI57I (imatinib)	إمتنب ST I57I
streptokinase	ستربتوكيناز
stroke, in sickle-cell anaemia	السكتة الدماغية في فقر الدم المنجلي
subacute combined degeneration of the cord	تنكس النخاع المشترك تحت الحاد
sulphasalazine	سلفاسلازين (دواء)
sulphinpyrazone	سلفن بايرزون (دواء)
sulphonamides	سلفانوأמידز (دواء)
superxoide (O ₂ ⁻)	سوبر أكسيد
supportive care	العلاج والعناية المساعدة
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in aplastic anaemia	في فقر الدم اللاتنسجي
bone marrow transplant recipients	في مرضى زراعة نقي العظم
suppressor-cytotoxic T cells (CD8-positive)	الخلايا التائية الكابتة السامة للخلايا (سي دي 8 الموجبة)
syphilis	مرض الزهري
systemic lupus erythematosus (SLE)	داء الذئبة الحمامية المجموعية
target cells	الخلايا الهدفية

T-cell lymphoma	لمفومة الخلايا التائية
T-cell receptor (TCR) gene rearrangements	إعادة ترتيب جين مستقبلية الخلايا التائية
T cells	الخلايا التائية
depletion, donor bone marrow	إنحسارها في نقي العظم من المتبرع
in EBV infection	في عدوى فيروس إبشتين - بار
function	وظائفها
in lymph nodes	في العقد اللمفية
maturation	نضوجها
origin/differentiation	أصلها وتميزها
tear drop cells	خلايا قطرة الدمعة
telangiectasia, hereditary haemorrhagic	توسع الشعيريات النزفي الوراثي
tenase reaction	تفاعل إنزيمي لتنشيط العامل العاشر
terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)	إنزيم ناقل الحمض النووي منزوع الأكسجين النهائي
thalassaemia	الثلاسيميا
α -thalassaemia trait	خلية الألفا ثلاثيمية
α^0 - thalassaemia trait	خلية الألف ثلاثيمية المحدده
α^+ - thalassaemia trait	خلية الألفا ثلاثيمية الموجبه
β-thalassaemia	الثلاسيميا بيتا
heterozygous	زيجوت متغايرة الألائل
homozygous	زيجوت متماثلة الألائل
intermedia	الوسطى
major	الكبرى

geographical distribution	توزيعها الجغرافي في العالم
iron overload	فرط الحديدية فيها
thalidomide	ثاليدوميد (دواء)
thrombin	ثرومبين
thrombin time	زمن الثرومبين
in DIC	في تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية
thrombocythaemia, essential	كثر الصفيحات الأساسي المجهول السبب
thrombocytopenia	قلة الصفيحات
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
causes	الأسباب
features of bleeding due to	مظاهر النزف الناجم عنها
neonatal alloimmune	المنيعية للمستضد الخفي عند حديثي الولادة
platelet transfusions	نقل الصفيحات للمرضى
thrombocytopenic purpura	فرقرية قلة الصفيحات
autoimmune (idiopathic) see:	غير معروفة السبب المناعية الذاتية
autoimmune thrombocytopenic purpura	أنظر فرقرية قلة الصفيحات المناعية الذاتية
immune	المناعية
causes	الأسباب
drug-induced	الناجم عن الأدوية
thrombotic (TTP)	فرقرية قلة الصفيحات التخثرية

thrombocytosis	كثرة الصفائح
thrombolytic drugs	الأدوية الحالة للخرثرة الدموية
thrombophilia	قابلية (أهبة) تخثر الدم
thromboplastin time, partial activated	زمن الثروموبلاستين المُنشَط الجزئي
see activated partial thromboplastin	أنظر زمن الثروموبلاستين
time	الجزئي المنشط
thrombopoietin (TPO)	ثروموبويتين
thrombosis	خثار الدم
in DIC	في نخثر الدم المنتشر داخل الأوعيه
in essential thrombocythaemia	في كثر الصفائح الأساسي الأولي
therapy/prophylaxis	الوقاية والعلاج
thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	فرقرية قلة الصفائح الخثرية
thromboxane A₂	ثرمبوكسين A ₂
	(مادة محرضة للتخثر ومقبضة للأوعية)
thymidylate synthase	إنزيم سنثاز ثايميديلات
thymocytes	الخلايا التوتية
Thymus	غدة التوتة
tissue factor (TF)	عامل الأنسجة
tissue plasminogen activator (t-PA)	منشط البلازمينوجين النسيجي
recombinant	المأشوب
Tolbutamide	تولبيوتاميد (دواء)
toluene	طولوين (مذيب عضوي)
topoisomerase II inhibitors	مثبط إنزيم توبوآيسوميراز

total iron-binding capacity (TIBC)	السعة الإجمالية الرابطة للحديد
toxoplasmosis	داء المقوسات
tranexamic acid	حمض الترانكساميك
transferrin	الترانسفيرين
saturation	تشبع الترانسفيرين
serum	في مصل الدم
transferring receptor, serum	مستقبلة الترانسفيرين في مصل الدم
transfusion-transmitted infections (TTIs)	العدوى التي تنتقل بواسطة نقل الدم
translocations	إنتقال الجينات إلى غير موضعها (إزفاء)
in AML	في إبيضاض الدم النقوي
	الحاد
in lymphomas	في اللمفوما
see also Philadelphia chromosome	أنظر أيضاً صبغي
	(كروموسوم) فيلادلفيا
tropical spastic paraparesis	خزل النصف الأسفل من الجسم التشنجي في
	المناطق الحارة المدارية
tropical sprue	إسهال المناطق الحارة (المدارية)
uric acid, serum	حمض اليوريك في مصل الدم
urokinase	يوروكيناز
VAD chemotherapy	توليفة المعالجة الكيميائية VAD
vascular disease, folate	الفولات وأمراض الأوعية الدموية
vaso-occlusive episodes	نوبات إنسداد الأوعية الدموية
veganism	التغذية بالنباتات الصرفة
vegetarian diet	وجبة طعام النباتيين

venesection	العلاج بالفصد
in hereditary haemochromatosis	في داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي
in polycythaemia	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية
venous thrombosis, deep	خثار الأوردة العميقة
see deep vein thrombosis	انظر خثار الأوردة العميقة
viral infections	العدوى بالفيروسات
in bone transplant recipients	في مرضى زراعة نقي العظم
lymphocytosis	المؤديه إلى كثرة اللمفاويات
thrombocytopenia	المؤديه لقلّة الصفيحات
transfusion-transmitted	المنتقلة عن طريق نقل الدم
see also specific infections	أيضاً انظر العدوى الخاصه
vitamin B₁₂	فيتامين ب 12
absorption	الإمتصاص
chemical structure	التركيب الكيميائي
deficiency	نقصه
biochemistry	الكيمياء الحيوية فيه
blood picture	صور الدم فيه
causes	الأسباب
diagnosis	التشخيص
folate deficiency and	نقص الفولات المصاحبة
megaloblastic changes	التغيرات الضخمة الأرومات
disturbances in metabolism	إضطرابات إستقلابيه
diversion of dietary	تحويل مساره في الطعام وعدم إمتصاصه

inadequate release from food	عدم التحرر الكافي من الطعام
neuropathy	الإعتلالات العصبية فيه
nutrition	التغذية
serum	في مصل الدم
storage and rate of loss	تخزينه ومعدل فقدانه
vitamin K	فيتامين K
antagonism by warfarin	مضاداته الناجمة عن دواء الوارفارين
deficiency	نقصه
von Willebrand factor (VWF)	عامل فون ولي براند
concentrates	المستحضرات المركزة
von Willebrand's disease	مرض فون ولي براند
Waldenstrom's macroglobulinaemia	مرض وولدن ستروم بالغلوبيولينات المناعية
(WM;immunocytoma)	الكبروية (ورم الخلايا المناعية ومرض وولدن ستروم)
IgM paraprotein	زيادة الغلوبولينات المناعية في الدم IgM
treatment	العلاج
Warfarin	وارفيرين (دواء)
white cell count	عدد الكريات البيض
in AML	في إبيضاض الدم النقوي الحاد
in CML	في إبيضاض الدم النقوي المزمن
differential	العدد التفريقي
in polycythaemia vera	في كثرة الكريات الحمر الحقيقية

white cells see leucocytes

الكريات البيض (أنظر الكريات البيض)

Whooping cough

السعال الديكي (الشاهوق)

women, causes of iron deficiency

أسباب نقص الحديد عند النساء

المصطلحات

عربي - إنجليزي

أ

Leukaemia	إبيضاض الدم
Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	إبيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد
Acute myeloblastic leukaemia (AML)	إبيضاض نقوي الأرومات الحاد
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	إبيضاض الدم اللمفاوي المزمن
Chronic myeloid leukaemia (CML)	إبيضاض الدم النقوي المزمن
Acute promyelocytic leukaemia (APML.M3)	إبيضاض سلائف النقويات الحاد
Adult T-cell leukaemia	الإبيضاض التائي الخلايا في البالغين
Basophilic leukaemia	إبيضاض القعدات
Blast cell leukaemia (=stem cell leukaemia)	إبيضاض أرومي الخلايا (إبيضاض الخلايا الجدعية)
Chronic granulocytic leukaemia (= chronic myelocytic leukaemia)	إبيضاض المحبات المزمن (إبيضاض نقوي مزمن)
Chronic myelocytic leukaemia	إبيضاض نقوي مزمن
Embryonal leukaemia (=stem cell leukaemia)	إبيضاض جنيني الخلايا (إبيضاض جذعي الخلايا)
Eosinophilic leukaemia.	إبيضاض اليوزينييات
Granulocytic leukaemia (=myelocytic leukaemia)	إبيضاض المحبات (إبيضاض نقوي)
Plasma cell leukaemia	إبيضاض بلازماوي
Hairy – cell leukaemia	الإبيضاض المشعر الخلايا
Histiocytic leukaemia	إبيضاض المنسجات
Acute monocytic leukemia	إبيضاض الوحيدات الحاد

Lymphocytic leukaemia	إبيضاض لمفاوي
Mast cell leukaemia	إبيضاض الخلايا البدنية
Mega Karyocytic leukemia	إبيضاض النواءات
Monocytic leukaemia	إبيضاض الوحيدات
Myeloblastic leukaemia	إبيضاض نقوي الأرومات
Myelocytic leukaemia	إبيضاض نقوي
Myelomonocytic leukaemia	إبيضاض وحيدتي نقوي
Neutrophilic leukaemia(=granulocytic leukaemia)	إبيضاض العدلات (أبيضاض المحببات)
Plasma cell leukaemia	إبيضاض بلازماوي الخلايا
Plasmacytic leukaemia	إبيضاض بلازماوي
Promyelocytic leukaemia	إبيضاض السلائف النقوية
Splenic leukemia	إبيضاض طحالي
Stem cell leukemia	إبيضاض جذعي الخلايا
Large granular lymphocyte leukaemia (LGL)	إبيضاض اللمفاويات الحبيبية الضخمة
B-cell polymphocytic leukaemia	إبيضاض سليفات اللمفاويات البائية
Sarcoma cell leukaemia	إبيضاض ساركومي الخلايا
Subleukaemic leukaemia (= aleukaemic leukaemia)	إبيضاض تحت إبيضاضي (إبيضاض لا إبيضاضي)
Undifferentiated cell leukaemia	إبيضاض الخلايا اللامتمايزة

Dohle bodies	أجسام دول
Howell-Joly bodies	أجسام هاول جولي
Heinz bodies	أجسام هينز
anti-A -antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات A
anti-B - antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات B
anti CD10 antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات CD10
anti-D antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات D
anti-Fya antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات Fya
anti Jka antibodies	الأجسام المضادة لمستضدات Jka
anticardiolipin antibodies	الأجسام المضادة للدهن القلبي
infarction	إحتشاء
ristocetin test	إختبار الرستوسيتين
nitroblue tetrazolium (NBT) test	إختبار التترازوليوم الأزرق
osmotic fragility test	إختبار الهشاشة التناضحية
Paul-Bunnell test	إختبار بول بونيل
sickle solubility test	إختبار ذوبانية الهيموغلوبين المنجلي
Schumm's test	إختبار شومز

Schilling test	إختبار شيلنغ
Adriamycin	أدريامايسين (دواء)
coumarin drugs	أدوية الكومارين
non-steroidal anti inflammatory	أدوية لاستيرودية ضد الإلتهاب
Monoblasts	أرومات الوحيدات
Lymphoblasts	أرومات لمفاوية
Myeloblasts	أرومات النقوية
Megaloblast	أرومه ضخمة
Megakaryoblasts	أرومة النواء
Normoblast	أرومة الحمراء السوية
Azathioprine	أزاثايوبرين (دواء)
Acyclovir	أسايكلوفير (دواء)
Women,causes of iron deficiency	أسباب نقص الحديد عند النساء
neurological symptoms	أعراض أمراض الأعصاب
nitrous oxide (N₂O)	أكسيد النتروز
a2-antiplasmin	ألفا 2 أنتيبلازمين
reticulin fibers	ألياف شبكية
liver disease, coagulation	أمراض الكبد (تخثر الدم)
anagrelide	أناجريليد

anthracyclin	أنثراسايكلين (دواء)
oxymetholone	أوكسي ميثلون (دواء)
omeprazole	أوميبرازول (دواء ضد حموضة المعدة)
Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)	إنزيم ناقل الحمض النووي
STI57I (imatinib)	إمتنب ST1517 (دواء)
splenectomy	إستئصال الطحال
jejunal resection	إستئصال أو قطع المعي الصائم
tropical sprue	إسهال المناطق الحارة
Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)	إضطراب التكاثر اللمفي بعد زراعة أو طعم الأعضاء
T-cell receptor (TCR) gene rearrangements	إعادة ترتيب جين مستقبلية الخلايا التائية
proliferative sickle retinopathy (PSR)	إعتلال شبكية العين التكاثري المنجلي
Potassium supplements in pernicious anaemia	إعطاء البوتاسيوم الإضافي في فقر الدم الوبيل
Mycoplasma pneumonia	الإلتهاب الرئوي بالمفطورة
salmonella infections of bone	إلتهاب العظام الناجم عن جرثومة السالمونة
prothrombin allele G20210A	أليل البروثرمين G20210A
imatinib (Glivec)	إمتنب (غليفك) دواء يستعمل ضد ابيضاض الحبيبيات المزمن
sepsis, neutropenic	إنتان قلة العدلات

interleukin-3 (IL-3)	إنترلوكين - 3
interleukin-5 (IL-5)	إنترلوكين - 5
translocations	إنتقال الجينات إلى غير موضعها الطبيعي (إزفاء)
indomethacin	إندوميثاسين (دواء مضاد للإلتهابات)
myeloperoxidase	إنزيم الأكسداز النقوي
NADPH oxidase	إنزيم أكسداز فسفات ثنائي نيكوتيد النيكوتين والأدينين المختزل
NADPH	إنزيم فسفات ثنائي نيكوتيد النيكوتين والأدينين المختزل
thymidylate synthase	إنزيم سنثاز ثاملدات
methylmalonyl CoA mutase	إنزيم ميوتيز ميثيل مالونيل كوأبي
lactate dehydrogenase, serum	إنزيم اللكتائية نازعة الهيدروجين في مصم الدم
Glucose - 6 - phosphate dehydrogenase (G6PD)	إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز 6 فوسفات
pulmonary embolism (PE)	إنصمام رئوي
spinal cord compression, in myeloma	إنضغاط الحبل النخاعي في ورم النقي
dactylitis (hand-foot syndrome)	إلتهاب الأصابع في اليدين والقدمين (متلازمة اليد والقدم)
hepatitis B	إلتهاب الكبد الوبائي ب

hepatitis C	إلتهاب الكبد الوبائي ج (سي)
respiratory tract infection	إلتهابات الجهاز التنفسي
thrombolytic drugs	الأدوية الحالة للتخثر الدموي
anticoagulant drugs	الأدوية المضادة للتجلط
anti platelet drugs	الأدوية المضادة للصفائح
adenosinediphosphate (ADP)	الأدينوسين ثنائي الفوسفات
ring sideroblasts	الأرومات الحديدية الحلقية (ذات الخاتم)
normoblasts	الأرومات الحمر السوية
polychromatic normoblasts	الأرومات الحمر السوية متعددة الألوان
megaloblasts	الأرومات الضخمة
myeloblasts	الأرومات النقوية
Causes of iron deficiency	الأسباب المؤدية لنقص الحديد
Aspirin	الأسبيرين (دواء)
lymphoproliferative disorders	الإضطرابات التكاثرية اللمفية
AIDS/HIV infection	الأيديز/ العدوي بفيروس HIV (متلازمة العوز المناعي المكتسب)
myeloproliferative disorders	الإضطرابات النقوية التكاثرية
myelodysplastic disorders	إضطرابات خلل التنسج النقوي

monoclonal gammopathy of
undetermined significance

الإعتلالات الغلوبولينية وحيدة النسيلة
غير مُحدّدة الأهمية

(MGUS,benign monoclonal
gammopathy)

الإعتلالات الغلوبولينية وحيدة النسيلة
الحميدة

neutropenic sepsis

الإنتان الناجم عن قلة العدلات

ب

Prothrombin

البروثرومبين

fresh frozen plasma

البلازما الطازجة المجمدة

plasma, fresh-frozen (FFP)

البلازما الطازجة المجمدة

Macrophages

بلاعم (بلعميات)

Benzene

البنزين

penicillin, causing haemolysis.

البنسلين ، قد يسبب انحلال الدم

Haemoglobinuria.

بيلة هيموغلوبينية

paroxysmal cold haemoglobinuria

البيلة البردية الهيموغلوبينية

March haemoglobinuria.

بيلة هيموغلوبينية سيرية

Paroxysmal nocturnal
Haemoglobinuria (PNH)

البيلة الليلية الهيموغلوبينية الإنتيائية

Haemosiderinuria

بيلة هيموسيديرنيه

Haematuria

بيلة دموية

Babesiosis

البابسياسات / داء العدوى بطيفيلي
وحيد الخلية يتطفل على الكريات الحمر
في الإنسان والحيوان

Bradykinin	براديكاينين موسع وعائي ومقلص للعضلات
BCR- ABL protein	BCR-ABL بروتين
Bence- Jones proteins	بروتينات بنس جونس (بروتين بولي يظهر في بعض الأمراض)
Prostacyclin	بروستاسايكلين
Prostaglandins	بروستاغلاندين
gene expression profile	بروفيل إظهار الجين (شاكلة إظهار الجين)
Premaquine	بريماكوين (دواء ضد الملاريا)
Plasminogen	بلازمينوجين ، مولد البلازمين
Plasmin	بلزمين ، إنزيم بلازمي
Phagocytosis	بلعمة
Bleomycin	بليومايسين (دواء)
Pyrimethamine	بيراميثامين (دواء)
orotic aciduria	بيلة حمض الأروتيك
Busulphan	بيوسلفان (دواء)

ت

Disseminated intravascular coagulation (DIC)	التجلط المنتشر داخل الأوعية الدموية
---	-------------------------------------

Transferrin	الترانسفيرين (بروتين ناقل الحديد في الدم)
Mean cell haemoglobin concentration (MCHC)	التركيز الوسطي لهيموغلوبين الكرية الحمراء
differential diagnosis	التشخيص التفريقي
morphological classification	التصنيف المورفولوجي
Immunizations	التطعيم ، التمنيع
Veganism	التغذية بالنباتات الصرفة
CT-Scanning positron emission tomography (PET) scanning	التصوير المقطعي المحوسب التفريس التصويري المقطعي بإصدار الإلكترونات الإيجابية
graft-versus-leukaemia/lymphoma effect (GVL/L)	تأثير الرقعة ضد إبيضاض الدم / اللمفومة
Bohr effect	تأثير بوهر
circulatory overload transfusion induced	تحميل مفرط دوراني ناجم عن نقل الدم
venous thrombosis/ deep vein thrombosis	تجلط الأوردة العميقة
Fibrinolysis	تحلل الفايبرين
Iron overload	تحميل مفرط بالحديد
risk tolerance	تحمل الخطر

Birth control	تحديد النسل
Thrombosis	تخثر الدم
Congenital Thrombophilia	تخثر الدم الوراثي (أهبة التخثر)
Citrate toxicity transfusion induced	تسمم بالاستريت ناجم عن نقل الدم
Pelger-Huet anomaly	تشوه بلغر هبوت
REAL/WHO classification of lymphoma	تصنيف اللمفومة من قبل منظمة الصحة العالمية
Splenomegaly	تضخم الطحال
Polychromasia	تعدد الألوان
Allergic Transfusion Reaction	تفاعل أرجي ناجم عن نقل الدم
leucoerythroblastic reaction	تفاعل الأرومات البيض والحمر
Delayed haemolytic Transfusion Reaction (DTR)	التفاعل الانحلالي المتأخر في نقل الدم
tenase reaction	تفاعل إنزيمي لتنشيط عامل التجلط العاشر
Prussian Blue reaction	تفاعل بروشين الأزرق
hypersensitivity reaction	تفاعل فرط التحسس
Koilonychia	تقعر الأظفار
DNA microarray	التصنيف الدقيق للدنا (الحمضي الريبي النووي المنزوع الأوكسجين)

Lymphocytopoiesis	تَكُون اللمفاويات
neutrophils granulocytopoiesis	تَكُون العدلات المحببة
megaloblastic erythropoiesis	تَكُون الكريات الحمر الضخمة الأرومات
Monocytopoiesis	تَكُون الوحيدات
Megakaryocytopoiesis	تَكُون خلايا النواء
Erythropoiesis	تَكُون الكريات الحمر
Platelet aggregation	تَكْدَس الصفائح
Myelofibrosis	تليف نقي العظم
Bacterial contamination of donor blood	تلوث الدم المتبرع به بواسطة البكتيريا
haemopoietic regulation	تنظيم تَكُون خلايا الدم
Subacute combined degeneration of the cord	تَنكَس الحبل النخاعي المشترك تحت الحاد
,hereditary haemorrhagic telangiectasia	توسع الشعيرات النزفي الوراثي
rouleaux formation	تشكل نضيدة الكريات الحمر
Tolbutamide	تولبيوتاميد (دواء)
Globin gene expression	التعبير عن جينات الغلوبين
Antenatal diagnosis in β -thalassaemia major	التشخيص ما قبل الولادة في الثلاسيميا بيتا الكبرى

Antenatal diagnosis in haemophilia

التشخيص ما قبل الولادة في مرض الناعور

Toluene

تولين (مذيب عضوي)

VAD chemotherapy

توليفة المعالجة الكيميائية VAD

ABVD chemotherapy

توليفة المعالجة الكيميائية ABVD

ث

thromboxane A₂

ثرمبوكسين A₂

(مادة محرضة للتخثر ومقبضة للأوعية)

Thalassaemia

الثلاسيميا

Alpha - Thalassaemia

الثلاسيميا ألفا

Beta - Thalassaemia

الثلاسيميا بيتا

Delta beta - Thalassaemia

الثلاسيميا دلتا بيتا

Delta - Thalassaemia

الثلاسيميا دلتا

Hemoglobin C - Thalassaemia

ثلاسيميا - الهيموغلوبين C

Hemoglobin E - Thalassaemia

ثلاسيميا - الهيموغلوبين E

Hemoglobin S - Thalassaemia

ثلاسيميا - الهيموغلوبين S

Sickle -cell- Thalassaemia

ثلاسيميا - الخلية المنجلية

Thalassaemia intermedia

ثلاسيميا وسطى

Thalassaemia major

ثلاسيميا كبرى

Thalassaemia minor	ثلاسيميا صغرى
Thalassaemia minima	ثلاسيميا دنيا
Thalassaemia trait	ثلاسيميا - (خلة الثلاسيميا)
thrombopoietin (TPO)	ثرومبوبويتين (من المواد المنظمة لتكون الصفائح الدموية)
Thromboplastin	ثرومبوبلاستين
Thrombin	ثرومبين
Thalidomide	ثاليدوميد (دواء مسكن يسبب تشوه الأجنة)
D- dimmers	ثنيوية دايمر (د.دايمر)

ج

PML gene	جين PML
Donath-Landsteiner antibody	الجسم المضاد دوناث لاند شتانير
antithymocyte globulin	الجلوبيولين المضاد للخلايا التوتية
reduced glutathione,	الجلوتاثيون المختزل
Ganciclovir	جانسيكلوفير (دواء)
Salmonella infections of bones	جرثومة السلمونية المسببة لإلتهاب العظام
Shigella dysenteriae, shiga toxin-producing	جرثومة الشيغلية المنتجة لذيضان الشيغلية

ferrous gluconate	جلكونات الحديدوز
glycoproteins (gps) platelet	جليكوبروتينات الصفائح
mononuclear phagocyte system	جهاز الخلايا البلعمية والوحيدات
ABO blood group system	جملة فصيلة الدم ABO
Kell blood group system	جملة فصيلة الدم كيل
MNSs blood group system	جملة فصيلة الدم MNSS
Rh blood group system	جملة فصيلة الدم Rh
RARa gene	جين رارا
MLL gene	جين م ل ل MLL

ح

Iron	الحديد
Pregnancy	الحمل
Brucellosis	الحمى المالطية
pyrexia, transfusion-associated	الحمى المصاحبة لنقل الدم
prethrombotic state	حالة ما قبل التخثر
packed cell volume (PCV)	حجم الكريات الحمر المكدوسة
mean cell volume (MCV)	حجم الكرية الوسطي
Gall stones	حصى المرارة

tranexamic acid	حمض الترانكسيمك
folic acid	حمض الفوليك
mefenamic acid	حمض الميفنيمك
Hydrochloric acid (HCl) in the stomach.	حمض الهيدروكلوريك في المعدة
uric acid, serum	حمض اليوريك في مصل الدم
methylmalonic acid, serum	حمض ميثيل مالونك في مصل الدم
intravenous immunoglobulin (Ig)	حقن الغلوبين المناعي (Ig) داخل الوريد

خ

poikilocytes	الخلايا البكيلة
plasma cells	الخلايا البلازمية
B-cells	الخلايا البائية
T cells	الخلايا التائية
Suppressor-cytotoxic T cells (CD8-positive)	الخلايا التائية الكابتة سي دي 8 الموجبة السامة للخلايا
helperT cells (CD4 positive)	الخلايا التائية المساعدة سي دي 4 الموجبة
thymocytes	الخلايا التوتية
stem cells, haemopoietic	الخلايا الجذعية (مكونة خلايا الدم)
lymphoid stem cells	الخلايا الجذعية اللمفاوية

myeloid stem cells	الخلايا الجذعية النقوية
peripheral blood stem cells (PBSC)	الخلايا الجذعية في الدم المحيطي
progenitor cells,	الخلايا السلفية المكونة لخلايا الدم
normocytes	خلية حمراء سوية
reticulocytes	الخلايا الشبكية
band cells	الخلايا الشريطية
acanthocytes	الخلايا الشائكة (خلايا مهمازية)
lymphoid cell	الخلايا اللمفاوية
natural killer (NK) cells	الخلايا اللمفاوية الطبيعية القاتلة (الفاتكة)
myeloid cells	الخلايا النقوية
Target cells	الخلايا الهدفية
sickle-cell trait	الخلية المنجلية
Thalassaemia trait	خلية الثلاسيميا
human T-cell	الخلايا البشرية اللمفاوية التائية
Deep veins thrombosis	خثار الأوردة العميقة
hepatic vein thrombosis	خثار الوريد الكبدي
memory B cells	خلايا الذاكرة البائية
megakaryocytes	خلايا النواء

Reed-Sternberg cells	خلايا رييد ستيرين بيرغ
Sezary cells	خلايا سيزاري
tear drop cells	خلايا قطرة الدمعه
Hodgkin's cells	خلايا هودجكين
Spastic Paraparesis	خزل سفلي تشنجي (خزل النصف الأسفل من الجسم)
metamyelocytes	خليفات النقويات
giant metamyelocytes	خليفات النقويات العملاقة

د

amyloidosis	الداء النشواني
Von Willebrand disease	داء فون ويلي براند
leucocyte-poor red cells	الدم المنزوع منه الكريات البيض
Haemochromatosis	داء ترسب الأصبغة الدموية
toxoplasmosis	داء المقوسات
chronic granulomatous disease	داء الورم الحبيبي المزمن
gout	داء النقرس
cold haemagglutinin disease (CHAD)	داء الراصة الدموية البردية
Gilbert's disease	داء غلبرت

Coeliac disease	الداء البطني الجوفي
Storage pool disease	داء جمعية حبيبات الاختزان
Fish tape worm	الدودة الشريطية السمكية
international prognostic index	دال تكهن المرض العالمي (منسب)
DNA	دنا (مختصر الحمض النووي الريبي متزوع الأكسجين)
dipyridamole	دايبريدامول (دواء)
doxorubicin	دوكسوروبيسين (دواء)
desmopressin	ديسموبريسين (دواء)
desferrioxamine	ديسفروكسامين (دواء)

ذ

Sygtemic lupus erythematosus (SLE)	الذئبة الحمامية المجموعية
Sickle Haemoglobin solubility	ذوبان الهيموغلوبين المنجلي
Toxin	ذيفان

ر

RNA	رنا (مختصر الحمض النووي الريبي)
O	رمز الأكسجين
ranitidine	رانتيدين (دواء)

rituximab رتوكسماب (دواء)

electrophoresis رحلان كهربائي

Ribosome ريبوسوم (أحد مركبات الخلية)

ز

IgM paraproteinemia زيادة الغلوبولينات المناعية النوع M في الدم

bone marrow transplantation زراعة نقي العظم

prothrombin time (PT) in DIC زمن البروثرومين في تخثر الدم المنتشر

activated partial thromboplastin time (APTT) زمن الثرومبلاستين الجزئي المنشط

thrombin time زمن الثرومين

bleeding time زمن النزف

Blood clotting time زمن التخثر الدموي

eosinophilia زيادة الخلايا اليوزينية

Neutrophilia زيادة العدلات

Acrocynosis زراق الأطراف بعد التعرض للبرد

paraproteinaemia زيادة الغلوبولينات المناعية في الدم

shift to the left زيجان لليسار

Homozygote زيجوت متماثلة الألائل

Heterozygote زيجوت متغاير الألائل

س

spectrin	السبكترين
steroids (corticosteroids)	الستيرويد القشرية
Whooping cough	السعال الديكي (الشاهوق)
total iron-binding capacity (TIBC)	السعة الإجمالية الرابطة للحديد
Stroke, in sickle-cell anaemia	السكتة الدماغية في فقر الدم المنجلي
light chains, immunoglobulin	السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي
normochromia	سوائية الصباغ
saponin	سأبونين (مجموعة من الغليكوزيدات)
cyclosporin	سايكلوسبورين (دواء)
cyclophosphamide	سايكلوفوسفاميد (دواء)
cyclin D1	سايكلين د1
Streptokinase	ستربتوكيناز (إنزيم ودواء)
erythrocyte sedimentation rate (ESR)	سرعة تثقل الكريات الحمر
protamine sulphate	سلفات البروتامين (دواء)
ferrous sulphate	سلفات الحديدوز (دواء)
Sulphasalazine	سلفاسالازين (دواء)

Sulphinpyrazone	سلفينوبيروزون (دواء)
pronomoblasts	سليفات الأرومات الحمر السوية
promyelocytes	سليفات النقويات
Prolymphocytes	سليفات اللمفاويات
Promonocytes	سليفات الوحيدات
malabsorption	سوء الإمتصاص
Superxoide (O₂⁻)	سوبر أكسيد
Sulphonamides	سلفانوأמידز (دواء)
CD3	سي دي 3 (مجموعة المستضدات التفريقية 3)
CD4	سي دي 4
CD5	سي دي 5
CD7	سي دي 7
CD8	سي دي 8
CD10	سي دي 10
CD13	سي دي 13
CD15	سي دي 15
CD 16	سي دي 16

CD 19	سي دي 19
CD 20	سي دي 20
CD22	سي دي 22
CD23	سي دي 23
CD33	سي دي 33
CD34	سي دي 34
CD79 a	سي دي 79 أ
CD117	سي دي 117

ش

M Band	الشريط م
schistocytes	شذف الخلايا المجزأة
pica	شهوة وأكل الغرائب (أكل المواد التي لا تأكل)

ص

silver staining	الصبغة بأملح الفضة
platelet (s)	الصفائح
Dysphagia in Iron deficiency anaemia	صعوبة البلع في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
Romanowsky stains	صبغات رومانوسكي
methylene blue stain	صبغة الميثالين الأزرق

Supravital stain	صبغة فوق الحيوية
Chromosome	صبغي
Cytogenetic	صبغية خلوية
Philadelphia chromosome	صبغي فيلادلفيا
Microcytosis	صغر الكريات الحمر
prosthetic cardiac valves	صمامات القلب البديلة الصناعية

ض

Myasthenia	ضعف العضلات
Thrombasthenia	ضعف الصفائح
agglutinating antibody	ضد راص
anti A antibody	ضد المستضد A

ط

menstruation, iron loss in women	الطمث ، (فقدان الحديد عند النساء)
vegetarian diet	طعام النباتيين
spectrin gene mutation	طفرة جين السبكترين
ankyrin gene mutation	طفرة جين الأنكرين
Genetic mutation	طفرة جينية

ظ

ع

factor VIIa	عامل التجلط المنشط 7
factor VIII	عامل التجلط 8
factor VIX	عامل التجلط 9
factor XII	عامل التجلط 12
granulocyte-macrophages colony stimulating factor (Gm-CSF).	العامل المحرض لمستعمرة الخلايا الحبيبية — البلعمية
factor v Leiden	عامل V ليدن
tissue factor (TF)	عامل الأنسجة
platelet factor 4	عامل الصفيحة رقم 4
macrophage colony-stimulating factor	عامل تنشيط مستعمرة البلعميات
Von Willebrand factor (VWF)	عامل فون ولي براند
Acute renal failure	عجز الكلى الحاد
reticulocyte count	عدد الخلايا الشبكية
neutrophil count	عدد العدلات
Flow cytometry	عد الخلايا الإنسيابي

White cell count	عدد الكريات البيض
neutrophils	العدلات
AIDS/HIV infection	العدوى بفيروس فقد المناعة المكتسب
Chromium-51 (⁵¹ Cr)	عنصر الكروم المشع 51
transfusion-transmitted infections (TTIs)	العدوي التي تنتقل بواسطة نقل الدم
Cytomegalovirus infection	العدوى بفيروس المضخم للخلايا
viral infections	العدوى بالفيروسات
Parvovirus B19 infection	العدوى بالفيروسه الصغيرة 19
EBV infection	العدوى بفيروسه بار إبشتين
Auer rods	عصيات أور
Alkylating agents	العقاقير الألكية
chemical agents	العقاقير الكيميائية
lymph nodes	العقد اللمفية
ABVD chemotherapy	العلاج الكيميائي ABVD
Chop chemotherapy	العلاج الكيميائي CHOP
Radiotherapy	العلاج بالأشعة
Phosphorous – 32 therapy	العلاج بالفسفور المشع

venesection in hereditary
haemochromatosis and in
polycythaemia

العلاج بالفصد في مرض كثرة الكريات
الحمر وداء ترسب الأصبغة الدموية
الوراثي

Phlebotomy venesection

العلاج بالفصد

Growth factors

عوامل النمو

Neural tube defects

عيوب الأنبوب العصبي

غ

thymus

غدة التوتة

immunoglobulins

الغلوبولينات المناعية

Paraproteins

الغلوبولينات المناعية الثقيلة

IgA

A الغلوبين المناعي

IgD

D الغلوبين المناعي

IgE

E الغلوبين المناعي

IgG

G الغلوبين المناعي

IgM

M الغلوبين المناعي

β_2 -microglobulin, serum

الغلوبولين الصغير بيتا 2 في مصل الدم

ف

Fibrin

الفايبرين

fibrinogen

الفايبرينوجين

Fragmented red cells	فصيمة كروية (قطع كريات حمر مجزأة)
Compatibility testing	فحص التوافق
Ham test	فحص هام
Cross matching	فحص التطابق العكسي
hyperbilirubinaemia	فرط بيليروبين الدم
hyperuricaemia	فرط حمض يوريك الدم
achlorhydria	فقد حمض المعدة
hypercalcaemia, in myeloma	فرط كالسيوم الدم في الورم النقوي
Hyperviscosity	فرط لزوجة الدم
Hyper sensitivity	فرط التحسس
hypersplenism	فرط نشاط الطحال (فرط الطحالية)
Iron overload	فرط تحميل الحديد في الجسم
Purpura	فرغرية
Purpura simplex	فرغرية بسيطة
post-transfusion purpura	فرغرية بعد نقل الدم
non-thrombocytopenic purpura	الفرغرية غير المصحوبة بقلة الصفيحات
thrombocytopenic purpura	فرغرية قلة الصفيحات
thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	فرغرية قلة الصفيحات الحثرية
autoimmune thrombocytopenic purpura	فرغرية نقص الصفيحات ذاتي المناعة

Henoch-Schonlein purpura	فرفرية هينوكشونلاين
Failure of methionine synthesis	فشل تكوين الميثيونين
renal failure	الفشل الكلوي
ABO blood group	ABO فصيلة الدم
Rh blood group system	Rh فصيلة الدم
Mycosis fungoides	فطار الجلد (لمفومة الجلد)
Anaemia	فقر الدم
Fanconi anaemia	فقر الدم فانكوني
Anaemia of chronic disease	فقر الدم في الأمراض المزمنة
Sideroblastic anaemia	فقر الدم الحديدي الأرومات
acquired hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي المكتسب
acute anaemia	فقر الدم الحاد
acute hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي الحاد
acute posthemorrhagic anemia	فقر الدم الحاد التالي للنزف
Addison's anaemia (-> pernicious anaemia)	فقر الدم الأديسوني
Aplastic anaemia	فقر الدم اللاتنسجي

Autoimmune hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي المناعي الذاتي
Congenital hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي الخِلقي
Congenital hypoplastic anaemia	فقر الدم الخِلقي الناجم عن نقص التنسج
Congenital nonspherocytic hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي الخِلقي اللاكروي الخليا
Coolyey's anaemia (-> beta-thalassemia)	فقر دم كولي (الثلاسيمييه بيتا الكبرى)
Elliptocytotic anaemia (-> elliptocytosis)	فقر الدم الإهليلجي الخليا
Fanconi's anaemia (=Fanconi's pancytopenia)	فقر دم فانكوني (قلة الكريات الشاملة)
Folic acid deficiency anaemia	فقر الدم الناجم عن نقص حمض الفوليك
Fragmentation hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي التشدُّفي
Glucose-6-phosphatae dehydrogenase deficiency aneamia	فقر الدم الناجم عن نقص نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات
Goat's mild anaemia	فقر الدم الناجم عن التغذية بلبن الماعز
Heinz-body anaemia	فقر الدم ذو أجسام هينز
Hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي

Hemorrhagic anaemia	فقر الدم النزفي
Hereditary nonspherocytic hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي اللاكروي الخاليا
Hereditary siderblatic anaemia	فقر الدم الحديدي الأرومات الوراثي
Hypochromic anaemia	فقر الدم الناقص الصباغ
Hypoplastic anaemia	فقر الدم الناجم عن نقص التنسج
Immuno-hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي المناعي
Infectious hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي العدوائي
Microangiopathic hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي الناجم عن اعتلال الأوعية الدقيقة
Nonspherocytic hemolytic anaemia	فقر الدم الإنحلالي اللاكروي الخاليا
Normochromic anaemia	فقر الدم السوي الصباغ
Normocytic anaemia	فقر الدم السوي الكريات
Nutritional anaemia	فقر الدم التغذوي
Posthemorrhagic anaemia of newborn	فقر الدم التالي للنزف عند حديثي الولادة
Primaquine-sensitive anaemia (->glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency anaemia)	فقر الدم الحساس للبريماكوين (فقر الدم الناجم عن نقص نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فسفات)

Pure red cell anaemia	فقر الدم الناجم عن قلة الكريات الحمر الصراف (النقي)
Pyridoxine-responsive anaemia	فقر الدم المستجيب للبريدوكسين
Refractory sideroblastic anaemia	فقر الدم الحرون ذو الحديد الأرومات
Renal failure anaemia	فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي
Secondary anaemia	فقر الدم الثانوي
Sideroblastic anaemia	فقر الدم الحديدي الأرومات
Spherocytic anaemia	فقر الدم الكروي الخاليا
Traumatic anemia	فقر الدم الرضخي
Megaloblastic anaemia	فقر الدم الضخم الأرومات
Refractory anaemia (RA)	فقر الدم العصبي العلاج (الحرون)
aplastic anaemia	فقر الدم اللاتنسجي
sickle-cell anaemia	فقر الدم المنجلي
iron deficiency anaemia	فقر الدم الناجم عن نقص الحديد
pernicious anaemia	فقر الدم الوبيل
Macrocytic anaemia	فقر الدم كبير الكريات الحمر

Favism	الفولية
Pyridoxine phosphate	فوسفات البيروكسين
Vitamin K	فيتامين K
Vitamin B6	فيتامين ب 6
vitamin B₁₂	فيتامين ب 12
Ferritin	الفيريتين
Cytomegalovirus (CMV)	الفيروس المضخم للخلايا
Epstein – Barr virus (EBV)	فيروس ابشتين بار
Phenacetin	فيناستين (دواء)
Sodium Phenyroin	فينتون الصوديوم (دواء)
Phenylbutazone	فينيل بيوتازون (دواء)

ق

Peptic ulcer	قرحة هضمية
leg ulcers, chronic	قرحة الساق المزمنة
Hypothyroidism	قصور الدرقية
fab fragments	قطع فاب
fc fragment	قطعة FC
Thrombocytopenia	قلة الصفيحات

Neutropenia	قلة العدلات
Leucopenia	قلة الكريات البيض
pancytopenia in aplastic anaemia	قلة الكريات الشامل في فقر الدم اللاتنسجي
lymphocytopenia (lymphopenia)	قلة اللمفاويات
flow cytometry	قياس التدفق الخلوي الإنسيابي
Blood volume measurement	قياس حجم الدم
Red cell mass measurement	قياس كتلة الكريات الحمر

ك

Carbamazepine	كاربامازيبين
macrocytosis	كبر الكريات الحمر
Pathological fracture	كسور فَرَضِيَّة
Basophilia	كثرة الكريات القعدة
reticulocytosis	كثرة الشبكيات
thrombocytosis	كثرة الصفيحات
essential thrombocythaemia	كثرة الصفيحات المجهولة السبب
leucocytosis	كثرة الكريات البيض
neutrophils leucocytosis (neutrophilia)	كثرة الكريات البيض العدلات
Polycythaemia	كثرة الكريات الحمر

Absolute polycythemia	كثرة الكريات الحمر المطلقة
Benign polycythemia (=stress polycythemia)	كثرة الكريات الحمر الحميدة
Compensatory polycythemia	كثرة الكريات الحمر المُعَاوِضه
Myelopathic polycythemia (=primary polycythemia)	كثرة الحمر باعتلال النقي (كثرة الحمر الأولية)
Polycythemia hypertonica (= stress polycythemia)	كثرة الحمر بفرط التوتر (كثرة الحمر الكربية)
Polycythemia rubra (=polycythemia vera)	كثرة الحمر الحقيقية
Polycythemia vera	كثرة الحمر الحقيقية
Primary polycythemia (=polycythemia vera)	كثرة الحمر الأولية
Relative polycythemia	كثرة الحمر النسبية
Secondary polycythemia (= erythrocytosis)	كثرة الحمر الثانوية
Splenomegalic polycythemia (=polycythemia vera)	كثرة الحمر بضخامة الطحال
Spurious polycythemia (=relative polycythemia)	كثرة الحمر الكاذبة (كثرة الحمر النسبية)
Stress polycythemia	كثرة الحمر الكربية

pyropoikilocytosis, hereditary	كثرة الكريات الحمر البكيلة الحرارية الوراثية
hereditary Spherocytosis	كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثية
lymphocytosis	كثرة اللمفاويات
monocytosis	كثرة الوحيدات
infectious mononucleosis	كثرة الوحيدات العدوائية
Alcoholism chronic	الكحولية المزمنة
Ecchymoses	الكدمات
leucocytes (white cells)	الكريات البيض
Polymorph nuclear leucocytes (polymorphs)	الكريات البيض مفصصة النوي
Red cell (s) (erythrocytes)	الكريات الحمر
Macrocytes	الكريات الحمر الكبيرة
Spherocytes	الكريات الحمر المكورة
spherocytosis	الكريات الحمر الكروية الصغيرة
Microcytes	كريات حمر صغيرة
Myeloma kidney	الكلية والورم النقوي
chlorambucil	كلورامبوسيل (دواء)
chioramphenicol	كلورامفينيكول (دواء)

Chlorpromazine

كلوربرومازين (دواء)

ل

Lactoferrin

اللاكتوفيرين

Pure red cell aplasia

لا تنسج الكريات الحمر الصرف (النقي)

**Serious Hazards of transfusion
(SHOT) committee**

لجنة المخاطر الشديدة في نقل الدم

**Smears, preparation and
staining**

اللطاخات ، تحضيرها وتلوينها

**large granular lymphocytes
(LGLs)**

اللمفاويات الحبيبية الضخمة

Non- Hodgkin,s lymphoma

اللمفومة اللاهودجكينية

angiocentric lymphoma

اللمفومة الوعائية المركزية

Mantle cell lymphoma (MCL)

اللمفومة غطائية الخلايا

**Adult T- cell lymphoma
leukaemia (ATLL)**

اللمفومة / أبيضاض الدم التائي عند
البالغين

**angioimmunoblastic T-cell
lymphoma (AILD)**

اللمفومة التائية الأرومية المناعية الوعائية

follicular lymphoma

اللمفومة الجريبية

follicle centre lymphoma

الليمفومة الجريبية المركزية

Cutaneous lymphoma- T-cell

الليمفومة الجلدية التائية الخلايا

anaplastic large cell lymphoma

الليمفومة الكبيرة الخلايا الكشمية

**precursor B-lymphoblastic
leukaemia/lymphoma**

لمفومة / أبيضاض الخلايا الأرومية
اللمفاوية البائية الطليعة

precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	لمفومة / أبيضاض الخلايا الأرومية اللمفاوية النائية الطليعة
lymphoma-immunophenotyping	لمفومة ، النمط الظاهري المناعي
MALT lymphomas	لمفومة الأغشية المخاطية
mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas	لمفومة الأغشية المخاطية
marginal zone B-cell lymphoma	لمفومة الخلايا البائية للمنطقة الهامشية في العقد اللمفية
peripherall T-cell lymphomas, unspecified (PTC)	لمفومة الخلايا التائية المحيطية غير المحددة
intestinal T-cell lymphoma	لمفومة الخلايا التائية المعوية
small lymphocytic lymphoma (SLL)	لمفومة الخلايا الصغيرة اللمفاوية
splenic lymphoma	لمفومة الطحال
lymphoblastic lymphoma	لمفومة أرومية
Burkitt's lymphoma	لمفومة بيركيت
gastric MALT lymphoma	لمفومة مالت المعدية
Hodgkin's lymphoma	لمفومة هودجكين

م

Splenic sequestration syndrome	متلازمة احتجاز الدم في الطحال
Gray platelet syndrome	متلازمة الصفيحات الرمادية
Stagnant loop syndrome	متلازمة العروة المعوية

Hand – foot syndrome in sickle cell anaemia

متلازمة اليد- القدم في فقر الدم المنجلي

Acute chest syndrome in sickle cell anaemia

متلازمة الصدرية الحادة في فقر الدم المنجلي

Haemolytic uraemic syndrome

متلازمة انحلال الدم اليوريمي

Ehlers – danlos syndrome

متلازمة أهلر دانلوس

myelodysplastic syndromes (MDS)

متلازمة إعتلال التنسج النقوي

Paterson-Kelly syndrome

متلازمة باترسون كيلبي

Budd-chiari syndrome

متلازمة بد- كباري

Bernard-soulier syndrome

متلازمة برنارد - سوليير

Plummer-Vinson syndrome

متلازمة بلمر فينسون

Down's syndrome

متلازمة داون

Sezary syndrome

متلازمة سيزاري

Chediak-Higashi syndrome

متلازمة تشيدياك هيغاشي

Hyperviscosity syndrome

متلازمة فرط اللزوجة في الدم

anti phospholipids syndrome

متلازمة مضادات الفوسفوليبيدات

haemoglobin Bart's syndrome

متلازمة هيموغلوبين بارت

Topoisomerase II inhibitors

مثبط إنزيم توبوآيز وميراز

plasminogen activator inhibitor-1 (PAL-1)

مثبط منشط البلازموجين

methylocobalamin	مثيل الكوبولامين
Reference ranges	المجالات المرجعية
saline, adenine, glucose and mannitol (SAGM)	محلول الملح، الأدينين، الغلوكوز والمانتول
graft-versus-host disease (GVHD)	مرض الرقعة ضد العائل
Syphilis	مرض الزهري
heavy chain disease	مرض السلسلة الثقيلة
haemolytic disease of newborn (HDN)	مرض انحلال الدم عند حديثي الولادة
d- storage pool disease	مرض تجمع حبيبات التخزين
Glanzman's disease	مرض جلانزمان
Gilbert's disease	مرض جلبرت
α chain disease	مرض سلسلسة الفا
Chaga's disease	مرض شاغاس
Von Willebrand's disease	مرض فون ولي براند
Creutzfeldt-Jacob disease (cjd)	مرض كروتزفيلد جاكوب
Tropical Spastic paraparesis	المرض العصبي العضلي في المناطق الحارة
Christmas disease (factor 1X deficiency)	مرض كريسماس (نقص العامل 1X)
haemoglobin H disease	مرض هيموغلوبين H

Waldenstrom's macroglobulinaemia	مرض ويلدن ستروم (الغلوبولينات المناعية الكبروية)
Quality control	مراقبة الجودة
human leucocyte antigens (HLA)	مستضدات الكريات البيض البشرية
Stem cell factor receptor 117	مستقبلة عامل الخلايا الجذعية سي دي 117
transferrin receptor, serum	مستقبلة الترانسفيرين في البلازما
lupus anticoagulant	مضاد التخثر في داء الذئبة الحمامية المجموعية
antithrombin (AT)- III	مضاد الثرومبين - 3
Immunosuppressive therapy	المعالجة الكابتة للمناعة
Immuno therapy – lymphone	المعالجة المناعية في اللمفومة
major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الكبير
Malaria	الملاريا
Plasmodium falciparum malaria	الملاريا المتصورة المنجلية
Plasmodium vivax malaria	الملاريا المتصورة النشيطة
humoral immunity	مناعة خلطية
fibrin degradation products (FDPS)	منتجات تكسر الفايبرين
oxygen (O2) dissociation curve	منحنى تفارق الأوكسجين
tissue plasminogen activator (t-PA)	منشط البلازمنوجين النسيجي

Microarrays, DNA	منظومة الدنا الصغيرة
pyrogens, causing transfusion reactions	مولدات الحمى المسببة للحمى في تفاعل نقل الدم
Mepacrine	ميباكرين (دواء)
Methotrexate	ميثوتريكسات (دواء مضاد للأورام)
Methyldopa	ميثيل دوبا (دواء خافض لضغط الدم)
Melphalan	ميلفالان (دواء ضد الأورام)
5, 10 methylene tetrahydrofolate	5، 10 ميثيلين تتراهيدروفولات
5 methyl tetrahydrofolate	5 ميثيل تتراهيدروفولات

ن

Nitrofurantoin	ناتروفيراننتوين
intestinal bacterial flora	نبيت جرثومي معوي
myeloid/erythroid (M/E) ratio	نسبة جملة النقوية / جملة الخلايا الحمر
lymphoid tissue	النسيج اللمفاني
Kidd blood group system	نظام زمرة الدم كيد
Kell blood group system	نظام زمرة الدم كيل
ABO blood group system	نظام فصائل الدم
protein C inherited deficiency	نقص بروتين C الوراثي
protein S inherited deficiency	نقص بروتين S الوراثي

c-MYC gene, translocation

نقل جين **c-myc** في غير موضعه الطبيعي

Exchange transfusion

نقل الدم التبادلي

Myelocytes

النقويات

enzyme deficiency

نقص الأنزيم

infants, iron deficiency

نقص الحديد عند الأطفال الرضع

Hypochromia

نقص الصباغ في الكريات

autoimmune thrombocytopenia

نقص الصفيحات ذاتي المناعة

folate deficiency

نقص الفولات

pyruvate kinase deficiency

نقص إنزيم كيناز البيروفات

hypogammaglobulinaemia

نقص غاما غلوبولين الدم

Petechiae

نمش

Phenotype

نمط ظاهري

هـ

haptoglobin, serum

هابتوغلوبين المصل

homocystein serum

هوموسيستين المصل

Heparin

الهيبارين

Haemopexin

الهيموبكسين

Hydroxycobalamin

هيدروكسي كوبالامين

Hydroxyurea	هيدروكسي يوريا
haemoglobin (Hb)	الهيموغلوبين (Hb)
fetal (HbF)	الهيموغلوبين الجنيني
haemoglobin (HbA) (HbA)	هيموغلوبين A
haemoglobin (Hb) A2 (HbA2)	هيموغلوبين A2
haemoglobin (Hb) C (HbC)	هيموغلوبين C
haemoglobin (Hb) E (HbE)	هيموغلوبين E
haemoglobin Boston	هيموغلوبين بوسطن
haemoglobin Constant Spring	هيموغلوبين كونستانت سبرنج
Hemoglobin Lepore	هيموغلوبين ليبور
Hemoglobin Hammersmith	هيموغلوبين هامر سميث
mean cell haemoglobin (MCH)	هيموغلوبين الكرية الوسطي
Haemosiderin	الهيموسيدرين
Haemophilia	الهيموفيليا (الناعور)
و	
warfarin	وارفيرين (دواء)
methaemalbuminaemia	وجود الميثهيمالبيومين في الدم
Haemoglobinuria	وجود الهيموغلوبين في البول

paroxysmal cold haemoglobinuria	وجود الهيموغلوبين في البول البردي الانتبائي
Monocytes	الوحيدات
colony forming units (CFU)	وحدات مكونات المستعمرات
plasmacytoma, solitary	ورم الخلايا البلازمية الوحيد
Angioneurotic oedema	ودمة وعائية عصبية
myeloma, multiple	ورم نقوي متعدد
thromboplastin time, activated	وقت الثرومبوبلاستين المنشط
thrombin time	وقت الثرومبين
PT	وقت البروثرومبين
kaolin-cephalin clotting time	وقت تجلط الدم السيفالي الكائوليني
glanzamann's thrombasthenia	وهن الصفيحات (غلانزمان)

ي

jaundice	يرقان أو أصفرار
kernicterus	يرقان نووي
urokinase	يوروكيناز

محاضرات تمهيدية في أمراض الدم :

إن الطبعة الجديدة من هذا الكتاب المستمر على التقاليد التي تميز علم وظائف الأعضاء وعلم الأمراض والعلاقات والأعراض السريرية لأمراض الدم مجتمعة وهذه مثالية لتفي باحتياجات طلاب الطب والأطباء حديثي التخرج والعاملين الآخرين في الخدمات الصحية.

يركز هذا الكتاب على كسب المعرفة في المواضيع المذكورة أعلاه ويبدأ كل فصل منه بقائمة من أهداف التعلم التي تشخص العوامل الأساسية التي يحتاج طلاب الطب وغيرهم لمعرفتها.

توجد كذلك في هذا الكتاب مقاطع مختصرة توضح طرق إجراء الفحوص اللازمة لتشخيص وعلاج أمراض الدم.

لقد رُوجع هذا الكتاب وحُدث بطريقة عميقة وشاملة لكي يحتوي على التطورات المستجدة في المعرفة البيولوجية الجزيئية وعملية حدوث ونشوء المرض (الأمراض) في مختلف اضطرابات الدم.

تركيب وشكل الكتاب قد حُسِّن - لكي يسمح للطلاب بإيجاد ما يحتاجونه بسرعة وسهولة

أُستخدمت الآن الوسائل التوضيحية الملونة في هذا الكتاب بطريقة شاملة وبصورة حديثة بأشكال توضيحية وصور فوتوغرافية لخلايا الدم المهمة الطبيعية وغير الطبيعية.

هذا الكتاب دليل شامل لعلم أمراض الدم وهو مدخل مساعد أساسي لكل من يريد تعلم علم أمراض الدم ومرجع مرافق للمتعلمين 0

بعد إستعراض الطبقات السابقة تبين أن هذه الطبعة هي أحسن مدخل لدراسة علم أمراض الدم كانت قد قرأت من قبل وليس هناك أي تردد في ترشيح قراءته لمن يحتاج القاعدة الأساسية في علم أمراض الدم وطب نقل الدم 0 هذا الكتاب مهم وأساسي لجميع طلاب الطب ويجب أن لا يفقدوا وقتهم ومالهم على شئ آخر (شهادة في مجلة كلية الطب سانت توماسس).

* مراجع ذات علاقة :

الأساسي في علم أمراض الدم

تأليف: آ.ف. هوفبراند، دجاي بيتيت وي موص. الطبعة الرابعة

علم أمراض الدم من آ إلى ي

تأليف: بي جاي بين و ر. غوبتا (2002م)

علم أمراض الدم في نظرة

تأليف: آ.ب مهاتسا و آ.ف هوفبراند