



التشريح المرضي العام





منشورات جامعة دمشق
كلية الطب البشري

التشريح المرضي العام

الدكتور
موسى ملحم موسى
أستاذ في قسم التشريح المرضي

الدكتور
شريف السالم
أستاذ في قسم التشريح المرضي

الدكتور
محمد إياد الشطي
أستاذ في قسم التشريح المرضي

الدكتورة
لينا الحفار
أستاذ في قسم التشريح المرضي

الدكتورة
رائدة الخاني
أستاذ في قسم التشريح المرضي

الدكتور
ياسر السيد علي
أستاذ مساعد في قسم التشريح
المرضي

الدكتور
وليد الصالح
أستاذ مساعد في قسم التشريح
المرضي

١٤٢٩ - ١٤٣٠ هـ
٢٠٠٨ - ٢٠٠٩ م

جامعة دمشق



فهرس أبحاث الكتاب

الصفحة	عنوان البحث
٩	الباب الأول: التعريف وطرق الدراسة
١١	الفصل الأول: المقدمة والتعريف
١٥	الفصل الثاني: طرق الدراسة في التشريح المرضي
١٩	الباب الثاني: الأذية الخلوية، التكيف والموت الخلويين
٢١	الفصل الأول: أسباب وآليات الأذية الخلوية
٢٣	الفصل الثاني: المظاهر الشكلية للأذيات الخلوية
٣١	الفصل الثالث: النخر
٣٩	الفصل الرابع: التكيف الخلوي
٤٣	الفصل الخامس: التكلسات المرضية
٤٥	الفصل السادس: شيخوخة الخلايا
٤٧	الباب الثالث: التراكمات داخل الخلوية
٥١	الفصل الأول: اضطراب استقلاب الشحوم
٥٣	الفصل الثاني: اضطراب استقلاب الكوليسترول
٦١	الفصل الثالث: اضطراب استقلاب الشحوم المعقدة
٦٣	الفصل الرابع: اضطراب استقلاب السكريات
٦٧	الفصل الخامس: اضطراب استقلاب البروتينات
٦٩	الفصل السادس: اضطراب استقلاب الحموض الأمينية
٧٣	الفصل السابع: أعواز الفيتامينات
٧٥	الفصل الثامن: العناصر الزهيدة
٧٧	الفصل التاسع: الاندخالات الصباغية
٨٥	الباب الرابع: الداء النشواني
١٠١	الباب الخامس: الاضطرابات البيئية

١٠٥	الفصل الأول: الكيماوية
١١٧	الفصل الثاني: الفيزيائية
١٣٥	الباب السادس: الأمراض المورثية
١٥٧	الباب السابع: اضطرابات الدوران، الخثار والصدمة
١٥٩	الفصل الأول: الاحتقان والتبيغ
١٦١	الفصل الثاني: النزف
١٦٣	الفصل الثالث: التخثر
١٧٣	الفصل الرابع: الانصمام ، الصمات
١٧٥	الفصل الخامس: الاحتشاء
١٨١	الفصل السادس: الوذمة
١٨٥	الفصل السابع: الصدمة
١٨٧	الباب الثامن: الالتهاب
١٩٠	الفصل الأول: التعريف
١٩١	الفصل الثاني: العوامل الممرضة للإنسان
١٩٣	الفصل الثالث: آليات الالتهاب
٢١٥	الفصل الرابع:
٢٣١	الباب التاسع: الترميم والتندب
٢٣٣	الفصل الأول: التعريف
٢٣٤	الفصل الثاني: أنواع الخلايا في العضوية
٢٣٧	الفصل الثالث: ترميم الأنسجة
٢٤٧	الفصل الرابع: العوامل المؤثرة في التندب
٢٤٩	الفصل الخامس: آلية التندب
٢٥٣	الفصل السادس: ترميم وتندب النسيج الخاصة
٢٦١	الباب العاشر: الآفات الحبيبية الالتهابية
٢٦٥	الفصل الأول: التدرن (السل)

٢٨١	الفصل الثاني: الآفات الناجمة عن اللولبيات
٢٩٥	الفصل الثالث: الداء الغرناوي (الساركوئيد)
٣٠٣	الباب الحادي عشر: الأمراض الإثنائية
٣١٥	الباب الثاني عشر: الانتانات الفيروسية
٣١٩	الفصل الأول: التشخيص
٣٢١	الفصل الثاني: ارتكاس العضوية
٣٢٣	الفصل الثالث: التنشؤات الورمية
٣٢٤	الفصل الرابع: تطور الآفات الفيروسية
٣٢٥	الباب الثالث عشر: الانتانات الفطرية
٣٣١	الباب الرابع عشر: الأورام
٣٣٣	الفصل الأول: تعاريف
٣٤٧	الفصل الثاني: وبائيات
٣٥٧	الفصل الثالث: آليات التسرطن
٣٦٧	الفصل الرابع: أسباب السرطان
٣٨١	الفصل الخامس: النوي تجاه الأورام
٣٨٣	الفصل السادس: المظاهر السريرية للأورام
٣٩٩	معجم عربي انكليزي بالمفردات الواردة في الكتاب





الباب الأول
التعريف وطرق الدراسة



الفصل الأول

مقدمة وتعريف

يعني الباثولوجي Pathology حرفياً: علم الأمراض، من اليونانية (علم logos) ومرض Pathos وهو يضم اليوم اختصاصين أحدهما هو علم التشريح المرضي Anatomical Pathology والآخر هو علم الأمراض السريري Clinical Pathology .

والتشريح المرضي علم يقع ما بين العلوم الأساسية في الطب؛ وبين العلوم السريرية ولا يفصل عنهما وهو يهتم بدراسة التبدلات الطارئة على البنية والوظيفة الطبيعيين للخلايا والنسج وبالتالي للأعضاء . ومن أجل التعرف إلى مختلف هذه التبدلات لا بد من الإلمام الكافي بالبنية والوظيفة الطبيعيين للجسم، أي إنه لا بد من معرفة التشريح والنسج والفيزيولوجيا، تدعى الاضطرابات الحادثة في النسج والأعضاء الآفات lesions وهي المسؤولة بجموعها عن الأعراض والعلامات؛ وبالتالي عن المظهر السريري للمرض. وتساهم معرفة هذه الآفات في الوصول إلى سبب وآلية حدوثه والتصدي لعلاج والوقاية منه.

يمكن للآفات أن تشاهد عيانياً أي بوساطة العين المجردة أو عبر التنظير الباطني (زيادة وزن الكبد أو تبدل قوامه، القرحة الهضمية أو الورم) أو هيستولوجياً (مشاهدة توسع الأوعية أو التعرف إلى جرثومة أو طفيلي أو إلى جراب درني وكذلك مشاهدة التكاثر الخلوي الحاصل بسبب التكاثر الورمي، كما ويمكن أن تقتصر هذه الآفة على تبدل دقيق على مستوى المتقدرات أو أن تكون تبدلا في بنية الدنا أو الجين أو شذوذاً صعباً)

يقسم علم التشريح المرضي إلى قسمين هما: الأول التشريح المرضي العام والآخر هو التشريح المرضي الخاص. يتناول الأول دراسة الحوادث المرضية العامة الكبيرة التي تصيب العضوية دون النظر إلى علاقتها المباشرة بالأعضاء التي حدثت فيها؛ كأن ندرس الالتهاب الدرني بشكل عام أو آفات الدوران والاستقلاب؛ أو الأورام

وخصائصها العامة في الأنسجة كلها. أما التشريح المرضي الخاص فهو يتناول دراسة الحادثة المرضية في نسيج أو عضو معينين؛ كأن ندرس تدرن العقد اللمفاوية أو سرطانات الرئة أو الآفات الفيروسية في الكبد وهكذا....

إن المظاهر الأربعة الرئيسة للحوادث المرضية التي تشكل لب التشريح المرضي هي:
(١) الأسباب المؤدية إلى المرض = Cause = etiology (٢) الأمراض
Pathogenesis (٣) التبدلات الشكلية = morphologic changes (٤) خلل الوظيفة
والتظاهرات السريرية = Functional derangements and clinical manifestations

أسباب المرض: كانت أسباب المرض ترد في قديم الزمان إلى غلطة يقترفها الشخص أو إلى الأرواح الشريرة، أو إلى فال سيئ أو بسبب التعرض للبرد أو لغذاء ما؛ أما اليوم فأسباب المرض تصنف إلى: داخلية المنشأ (وراثية) أو مكتسبة (الأخماج، اسواء التغذية، الأذيات الفيزيائية والكيميائية...) إلا أن مفهوم السبب الواحد المؤدي إلى داء واحد لم يعد مقبولاً بعد تطور المفاهيم الحديثة في الطب؛ ويبدو أن الاضطرابات الجينية مع ما يرافقها من عوامل البيئة تساهم بشكل متعاقد في إحداث عدد كبير من الأمراض كالتصلب العصيدي والسرطان.

الإمراض: يمثل تتالي الأحداث في استجابة الخلايا والنسج للعامل المسبب. وبالرغم من المكتشفات الهائلة المتعلقة بالجينات وطفراتها كأسباب مؤهبة أو محدثة للأمراض فإن علم الأمراض لا يزال مسؤولاً كبيراً عن تفسير الحوادث المرضية فلا تكفي مثلاً معرفة طفرة الجين المسؤولة عن المرض ولكن لا بد من الإحاطة بالتبدلات الكيميائية الحيوية والمناعية التي ساهمت في إكمال الصورة السريرية للمرض.

التبدلات الشكلية: من مهام التشريح المرضي الرئيسة تحديد التبدلات الشكلية الوصفية للمرض أو من أجل تحديد سببه. وذلك على مستوى الخلية أو النسيج ولقد انحسرت أهمية هذه التبدلات الشكلية المدرسية لصالح طرائق حديثة للتشخيص؛ تعتمد على المناعيات والبيولوجيا الجزيئية فمثلاً إن الأورام اللمفاوية (اللمفومات) تتشابه كثيراً في بنيتها الهيستولوجية المدرسية، إلا أن تعبيرها المناعي (باتية الخلايا أو تائية ..) يجعلها مختلفة كثيراً في خصائصها من حيث الإنذار وتعالج بشكل مختلف عن بعضها

البعض. وكذلك فإن معطيات دراسة دنا الخلايا الورمية سمحت بتصنيف الأورام بشكل مختلف تبعاً لسيرها وإنذارها.

الخلل الوظيفي والتظاهرات السريرية: يعود الفضل في ربط التبدلات الشكلية بالخلل الوظيفي إلى "أب الباثولوجي الحديث" فيرخوف في القرن التاسع عشر. ويبدو أن تبدلات الخلايا تبدأ على المستوى الجزيئي، يتلو ذلك تأثيرات بين الخلايا بعضها ببعض وكذلك تأثيرات بين الخلايا والنسيج الخلالي المحيط بها؛ ومجمل هذه التأثيرات المشتركة بين الخلايا والخلل يشكل الأساس في تفاعل العضوية بكاملها تجاه الأذيات وبالتالي ظهور الأعراض والعلامات.

أما من الناحية العملية، فإن التشريح المرضي يساهم في تشخيص الأمراض مستعملاً طرائق عدة تضم الفحص العياني وفتح الجثة والفحص الهيستولوجي والخلوي والفحص فائق الدقة بالمجهر الإلكتروني وقد يُلجأ إلى طرائق التشخيص الدقيقة الحديثة كالدراسات المناعية الهيستولوجية أو تقنيات البيولوجيا الجزيئية والدراسات الوراثية. كما ويشترك هذا العلم بوضع انذار المرض ومعالجته والوقاية منه بالإضافة إلى مساهمته الفعالة في البحث العلمي من خلال الدراسات الباثولوجية - السريرية والدراسات التجريبية على الحيوان. كما ويسهم بفعالية في بناء العلوم الطبية العامة والاختصاصية.



الفصل الثاني

طرائق الدراسة في التشريح المرضي

مكان التشريح المرضي في تشخيص الأمراض:

خطوات التشخيص في التشريح المرضي: تقارب مراحل التشخيص الباثولوجي ما هو متبع في السريريّات فهي تبدأ بالمعطيات السريرية كعمر المريض وجنسه مع لمحة عن سير المرض ومعطيات التصوير إن وجدت مع أخذ فكرة عن التشخيص السريري المقترح. يتلو ذلك دراسة التبدلات الهيستولوجية والخلوية التي تمثل الفحص السريري بالنسبة للمشرح المرضي وبعد ذلك يتم وضع كافة هذه المعطيات في إطار مرضي معروف وبتعبير آخر وضع التشخيص النهائي .

مواد الدراسة: الدراسات الخلوية والهيستولوجية:

الدراسة الخلوية: تقدم دراسة الخلايا المفردة أو الموجودة على شكل مجموعات فائدة كبرى وبخاصة في مجال الكشف المبكر عن وجود السرطان:

- دراسة اللطاخات النسائية *smears*
- الدراسة الخلوية لسوائل البدن (القشع والغسالات القصبية والرئوية، سوائل الحبن والانصباب الجنبي أو التأموري)
- الفحوص الخلوية لمحصول الشفط بالإبرة النحيفة (*Fine needle aspiration cytology*)

دراسة الخزعة: *Biopsy* وهي قطعة تؤخذ من النسيج الحي ثم تثبت وتحضر بالطريقة الروتينية أو بطرق تقنية خاصة وتدرس هيستولوجياً بالمجهر الضوئي والخزعات لها أنواع:

- الخزعات العمياء بالإبرة- المبزل المجراة على أحشاء كالكلبد ونقي العظام وغشاء الجنب أو الرئة..
- الخزعات المأخوذة تحت مراقبة العين المجردة بالمبضع أو بوسائط أخرى : من الجلد أو العقد اللمفاوية أو الثدي أو عنق الرحم

- الخزعة الشقية *incisional biopsy* المأخوذة في سياق العمل الجراحي من كتل أو أنسجة مشتبهاة
 - الخزعة الاستئصالية *excisional biopsy* التي تقوم بدور التشخيص والعلاج بأن واحد كاستئصال سليفة كولونية أو ورم جلدي
 - خزعات التنظير *endoscopic biopsies* وهي من أكثر الوسائط المستعملة لتشخيص أمراض السبل الطبيعية كأنبوب الهضم والقصبات والجنب والجيوب والحجرة والرحم حيث تؤخذ الخزعة تحت مراقبة عين المنظر
 - خزعات موجهة *oriented biopsies* بالتصوير بكافة أنماطه وتستعمل للوصول إلى الكتل الحشوية وعبر الصدر والى داخل الدماغ أو الكبد ...
- محصول التجريف: لباطن الرحم أو عنق الرحم أو المثانة والموتة ..
- محصول استئصال عضو ناقص أو تام: كمحصول استئصال المعدة والكولون والرئة والموتة وغيرها حيث تدرس عيانياً ثم هيستولوجياً
- الفحوص السريعة للمقاطع المجمدة: *frozen sections* وتستعمل بالقرب من قاعة العمليات وتجرى أثناء العمل الجراحي ، وتتم بأخذ عينة تجمد بجهاز خاص مبرد وتلون بسرعة وتسمح بإعطاء نتيجة مبدئية سريعة (خلال دقائق) لإيجابية أو سلبية الخبائة في العينة المرسله بحيث إنها توجه خطوات الجراح من حيث الاستئصال وتوفر على المريض تداخلاً إضافياً؛ كما وتقوم بعمل أساس في تحديد حواف القطع الجراحي من حيث سلامتها وكونها خالية من الآفات الورمية.
- فتح الجثة *autopsy* كان لفتح الجثة دوراً كبيراً في عمل التشريح المرضي خلال العقود والقرون الماضية إلا أن ذلك قد تراجع كثيراً بسبب التقدم الكبير الحاصل في مجال التشخيص الشعاعي والبيولوجي للأمراض ولا زال فتح الجثة من أهم وسائط الاستقصاء في اختصاص الطب الشرعي ولا زالت هذه الطريقة أساسية في متابعة سير الأمراض وبخاصة تلك التي لم تشخص أثناء الحياة وهي تغني الدراسات التشريحية- السريرية إلى حد كبير ويستفاد منها أيضاً من أجل الإحصاء والوبائيات وفي البحث العلمي عموماً

التقنيات الحديثة في علم الأمراض:

الكيمياء الهيستولوجية المناعية *Immunohistchemistry*: سمحت الأبحاث

بالوصول على أضداد وحيدة النسيلة نوعية تسهل إلى حد كبير التعرف إلى منتجات خلوية أو واسمات لسطح الخلايا ومن أهم تطبيقاتها تصنيف الأورام غير المتميزة فعدد كبير من الأورام تتشابه في مظهرها الهيستولوجي الروتيني كالمفومات والسرکومات غير المتميزة والميلانومات يمكن التعرف عليها بالفحص الهيستولوجي المناعي ويمكن تصنيف للمفومات إلى أنماط متعددة على هذا النحو. وبفضل هذه التقانة يمكن التعرف إلى منشأ النقاثل الورمية بعيداً عن موطنها الأصلي وأخيراً يستفاد منها من أجل العلاج والإنذار في كثير من الأورام: وجود مستقبلات للأستروجين والبروجسترون في سرطانة الثدي أو وجود بروتينات للجين السورمي *ERBB2* التي تنبئ عن إنذار سيء لهذه السرطانة.

البيولوجيا الجزيئية: أمكن تطبيق تقانة التهجين في الموضع *In situ hybridization* على المقاطع الهيستولوجية بحيث تسمح في تحديد متواليات الرنا والدنا في الأنسجة وبخاصة الورمية منها. يمكن كذلك استعمال تقانة التضخيم *amplification (PCR- RT-PCR)* على المقاطع الهيستولوجية بحساسية كبيرة. ويستفاد كذلك من التتميط النووي *karyotyping*

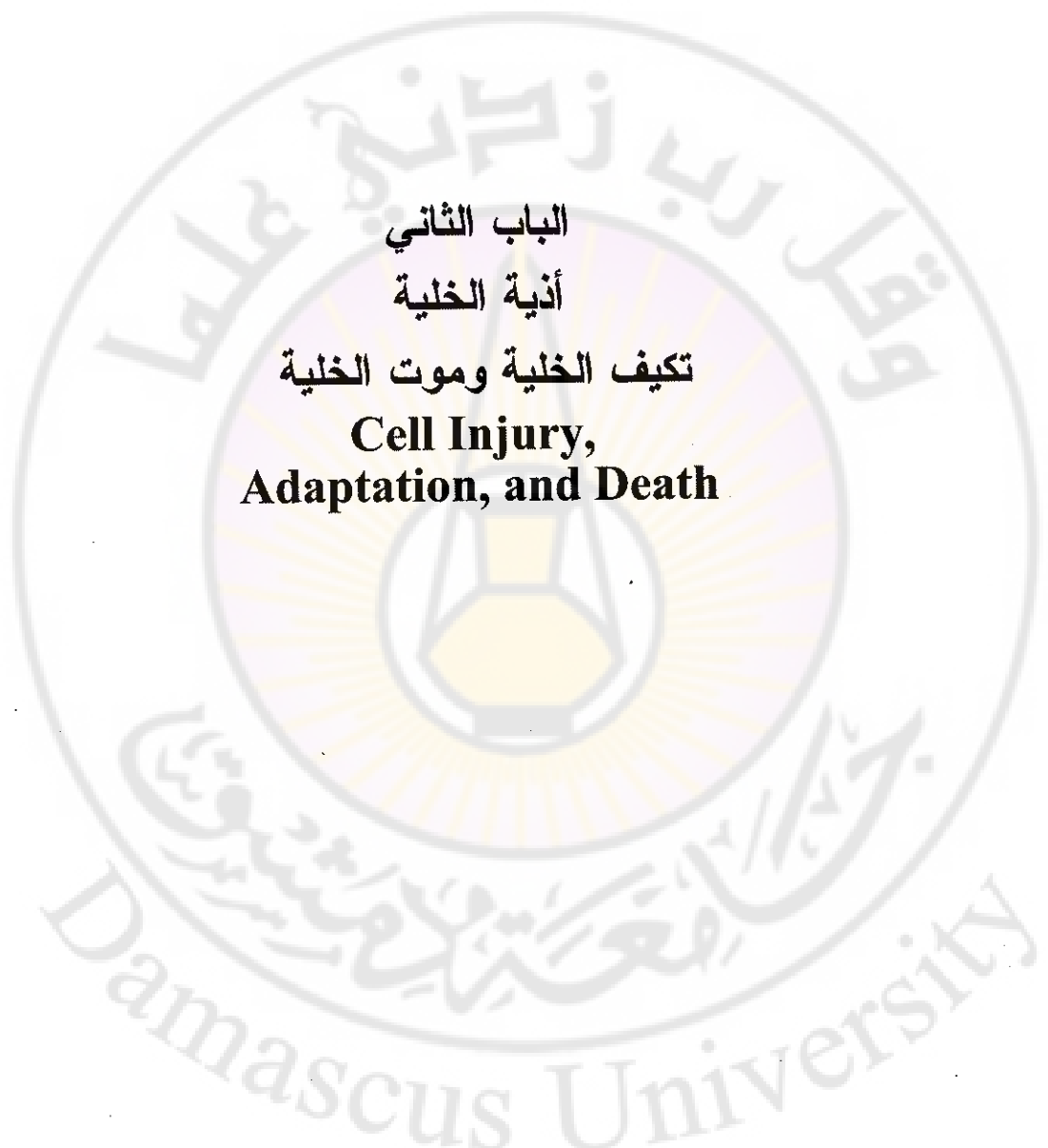
تتطور هذه التقانات بسرعة كبيرة وتساهم في :

- تشخيص الأورام الخبيثة: تحديد كون الورم أحادي النسيلة (سليماً) أو متعدد النسائل (خبيثاً) كما في للمفومات البائية أو النائية أو الأبيضاضات (مراتبه الجينات)
- تحديد إنذار الأورام الخبيثة بتحديد بعض التبدلات الجينية المتشاركة بسوء الإنذار في ورم الأرومة العصبية أو ورم الخلايا قليلة التغصنات في الدماغ مثلاً.
- اكتشاف ثمالة الورم الطفيفة بعد العلاج عند المصابين باللمفومات والأبيضاضات: يمكن اكتشاف كمية قليلة من الخلايا الورمية بواسطة *PCR*

• تشخيص الأهمية الوراثية للسرطان (طفرات الجينات *BRCA1-BRCA2*) بالنسبة لسرطان الثدي.

• تقنيات المنظومات الدقيقة للدنا *DNA microarray techniques* وتستعمل الحصول على بصمات تعبير للدنا (الهوية الجزيئية) للخلايا السرطانية وهي تقنية حديثة جداً سمحت حتى اليوم بالتعرف إلى الهوية البروتينية لما يقارب ٣٠٠٠ جين

• يمكن استعمال تحليل عد الكريات الانسيابي [*flow cytometry*] حيث يمكن دراسة عدة متغيرات *parameters* وخصائص لمجموعة خلوية معلقة مرتبطة بملون تألقي (عدد هذه الخلايا وأحجامها المختلفة ومستضداتها السطحية ومحتوى الخلايا الورمية من الدنا) ويستفاد من هذه التقنية لدراسة الأورام

The logo of Damascus University is a large, faint watermark in the background. It features a central emblem with a yellow and white design, surrounded by Arabic calligraphy and the English text "Damascus University".

الباب الثاني
أذية الخلية
تكيف الخلية وموت الخلية
**Cell Injury,
Adaptation, and Death**



الفصل الأول

أسباب وآليات الأذية الخلوية

لمحة عامة:

الخلية عنصر فعال متفاعل مع المحيط .
الخلية تحاول دائماً التأقلم والتكيف مع التبدلات التي تطرأ عليها أو على الوسط المحيط بها.
التعرض لأي شدة أو محرض تتبعه محاولة تكيف من قبل الخلية بهدف الوصول إلى حالة استقرار والحفاظ على بقيا الخلية.
تتكيف الخلية مع الأذية بحدوث: ضمور خلوي أو ضخامة خلوية أو فرط تنسج أو حؤول.
إذا تجاوزت التبدلات الطارئة قدرة الخلية على التكيف تحدث أذية خلوية تكون متراجعة في البدء ؛ ثم غير متراجعة قد تنتهي بموت الخلية: موتاً مبرمجاً= انتحار الخلية، أو نخرأ تعتمد آلية تأذي الخلية على: نوع الأذية ومدة استمرارها وشدتها نوع الخلية ووضعها (الغذائي والهرموني والوظيفي...)
يوجد ارتباط بين العناصر الكيماوية- الحيوية والبنوية في الخلية، لذلك أية أذية تسبب تأثيرات متعدد التأثيرات الهامة لأذية الخلية أهم ٤ أجهزة وعمليات خلوية تتأثر بالأذية :
الغشاء الخلوي : سلامته ضرورية للاستقرار الحلوي والشاردي .
انتاج ATP (توليد الطاقة) من عملية التنفس الهوائي التي تتم في الميتوكوندريا.
صنع البروتينات.
الصبغيات (الجينات).

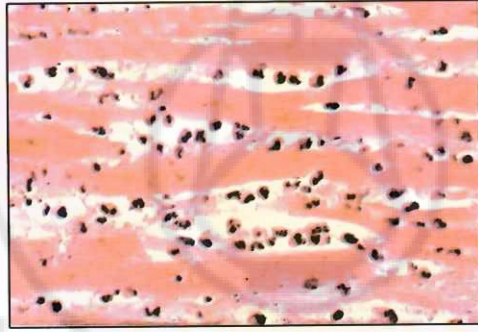


الفصل الثاني

تظاهرات الأذية الخلوية

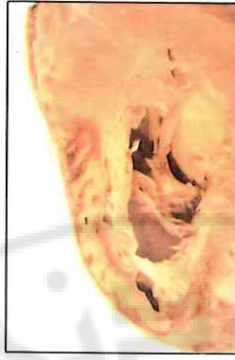
تتظاهر الأذية على الترتيب بما يلي:

- ١- اضطراب وظيفة الخلية (قد يكون عكوساً): اضطراب واضح (ضعف، خذل، اضطراب وظيفة الكلية، قصور درق...) أو قد يكشف مثلاً بمعايرة بعض الإنزيمات أو الهرمونات أو المواد المفرزة، أو بالتخطيط الكهربائي...
- ٢- خسارة وظيفة الخلية: شلل، توقف العضلة القلبية، قصور كلوي حاد...
- ٣- موت الخلية التالي للإصابة غير العكوسة: تبدلات مشاهدة بالمجهر الإلكتروني ثم الضوئي ثم عيانياً (نخر)
مثال: انقطاع تروية العضلة القلبية



شكل رقم (٢-١) : التبدلات المجهرية في احتشاء القلب

- قد يسبب اضطرابات نظم (اضطراب وظيفي)
- فقدان القدرة على التقلص بعد ١-٢ د (خسارة وظيفية)
- موت الألياف العضلية بعد ٢٠-٣٠ د
- تظهر تبدلات الموت الخلوي بالمجهر الإلكتروني بعد ٢-٣ سا
- تظهر تبدلات الموت الخلوي بالمجهر الضوئي بعد ٦-١٢ سا
- تتضح التبدلات العيانية بعد حوالي ٣٦-٤٨ سا



شكل رقم (٢-٢) : المظهر العياني لاحتشاء القلب

الآلية الكيماوية-الحيوية للأذية الخلوية

- نفاذ ATP الضروري لجميع العمليات في الخلية، والضروري للحفاظ على استقرار الخلية.
- نقص الأكسجين وظهور جذور أكسجينية حرة نشطة ⇨ أكسدة الدسم ⇨ تبدلات في العناصر البنيوية للخلية كالغشاء الخلوي...
- ضياع استقرار الكالسيوم المعتمد على الطاقة ⇨ زيادته في العصارة الخلوية (عادة تركيزه في العصارة أقل بـ ١٠٠٠٠ مرة عنه في الخلال أو في المتقدرات) ⇨ تفعيل عدد كبير من الإنزيمات المخربة لعناصر الخلية.
- اضطراب نفوذية غشاء الخلية: تحدث بسبب:
 - الآليات السابقة
 - أذية مباشرة من قبل العوامل المرضية (ذيفانات حالة، تماس مع العامل الممرض، دخول وتكاثر العامل الممرض ضمن الخلية،...)
 - تأذي من ارتكاس العضوية تجاه العوامل المرضية (متمة، T8،...)
 - تأذي المتقدرات: يسبب خروج البروتونات H^+ والسيتوكروم C إلى العصارة الخلوية
- الأذية العكوسة وغير العكوسة

- في الأذية العكوسة تعود الأمور إلى حالها الطبيعي بعد زوال السبب.
- المظهر الشكلي: وذمة، وتبدلات شحمية.
- في الأذية غير العكوسة:

- فقدان القدرة على عودة المتقدرات إلى عملها الطبيعي.
- اضطراب شديد في وظيفة الغشاء.
- اضطراب شديد في العصارة الخلوية وتفعيل الإنزيمات الحالة وخروج هذه الإنزيمات من الأجسام الحالة.
- وجود الجذور الحرة الفعالة السامة: مصدرها من الخلية ذاتها؛ أو من العدلات الواردة إلى المنطقة المتأذية.
- بدء ترسب الكالسيوم في المتقدرات.
- الانتهاء إلى الموت الخلوي.

أسباب الأذية الخلوية

- نقص الأكسجة: بنقص أكسجة الدم أو نقص التروية
- عوامل فيزيائية: رض، ارتفاع حرارة، صدمة كهربائية، إشعاعات مؤينة
- أدوية ومواد كيميائية
- عوامل مرضية (بريون، فيروسات، جراثيم، -----، ديدان)
- شذوذات مورثية
- عوامل تغذوية (عدم توازن): كالداء السكري
- الشيوخوخة: نقص القدرة على الترميم

أذية نقص التروية ونقص الأكسجة:

- تؤثر في التنفس الهوائي أي الفسفرة الأكسجينية في المتقدرات
- ↪ نقص إنتاج ATP : ↪ تأثر عدة أجهزة ضمن الخلية
- زيادة الكالسيوم الحر ضمن عصارة الخلية، وما يليه من تأثيرات.
- انخفاض فعالية مضخة الصوديوم المعتمدة على ATP ↪ تراكم الصوديوم في الخلية وخروج البوتاسيوم ↪ دخول الماء إلى الخلية لزيادة الضغط التناضحي ↪ انتباج (وذمة) الخلية.
- ↪ انحلال الغليكوجين بالطريق اللاهوائي لإنتاج الطاقة
- ↪ تراكم حمض اللبن وتراكم الفوسفات اللاعضوية الناتجة من انحلال استرات الفوسفات ↪ انخفاض pH الخلية (حماض).

↪ نقص إنتاج البروتينات بسبب انفصال الريبوزومات الناجم عن نقص ATP
والحمض ↪ تشحم.

↪ تراكم الفوسفات اللاعضوية الناتجة من انحلال استرات الفوسفات ↪

انخفاض pH الخلية

أذية نقص التروية-عودة التروية

عودة التروية بعد نقص التروية يؤدي إلى:

- شفاء الخلية

- أو ترقى الأذية في بعض الحالات بسبب:

- ازدياد شديد للكالسيوم ضمن الخلية.

- ازدياد قدوم العدلات التي تطلق الجذور الأكسجينية الحرة.

- إنتاج كمية كبيرة من الجذور الأكسجينية الحرة في المتقدرات المتأذية؛ بسبب

الإرجاع الناقص للأكسجين الوارد بعد عودة الأكسجة.

الأذية المسببة بالجذور الحرة Free Radicals

● الجذور الحرة هي ذرات نشطة غير مستقرة لأنها تحمل إلكترونات واحداً في

مدارها الخارجي. شحنتها تختلف. مثال: O_2^- NO OH H_2O_2

● تنتج من:

-أذيات الإشعاعات المؤينة f تأين الماء وخروج جذور حرة $H + OH$

-الانسمام ببعض الغازات

-البلعجات: تنتج جذوراً حرة قاتلة للعوامل الممرضة ↪ أذية خلوية

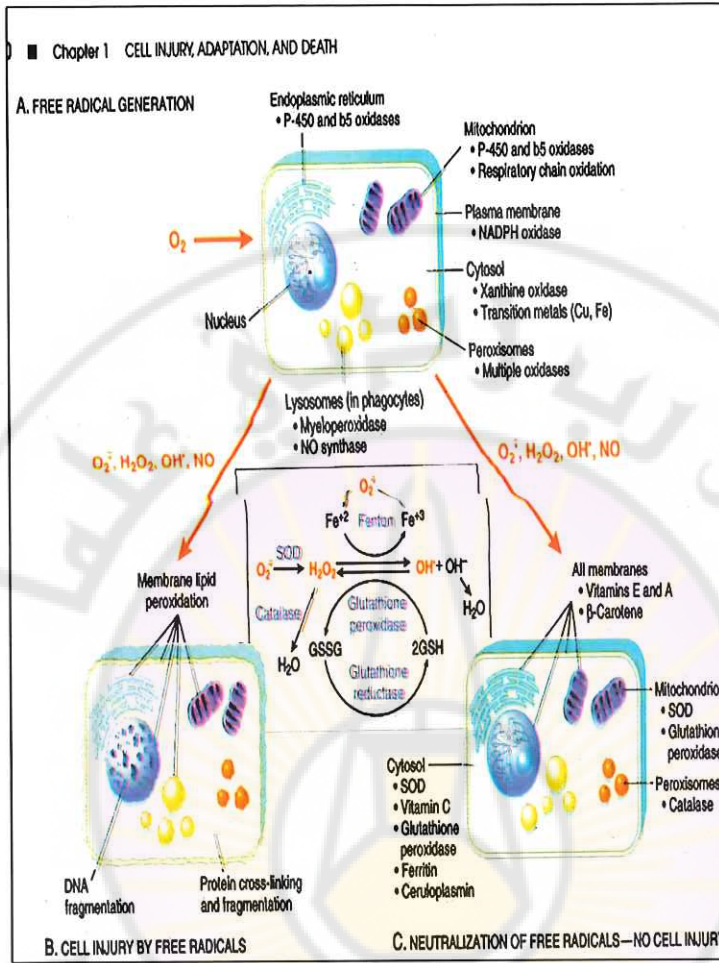
-الشيخوخة الخلوية

-عمليات الأكسدة والإرجاع في الخلية

● غالباً تتفكك وحدها أو بواسطة إنزيمات (مثل catalase)، أو بفضل مضادات

أكسدة مثل فيتامين A، C، E، أو بواسطة ذرات معدنية حرة مثل الحديد

والنحاس.



مخطط رقم ١-٢ : يظهر آلية تأثير الجذور الحرة

أهم آليات الأذية الخلوية:

- فوق أكسدة دسم الأغشية: يسبب بدء الإنحلال الذاتي
- تجزؤ الدنا خاصة فك السلسلتين يسبب موت الخلية أو تحريض التسرطن
- نشوء روابط متشابكة في الجزيئات البروتينية (تمسخ البروتينات) أو تجزؤ السلاسل البروتينية يسبب تثبيط فعالية الإنزيمات في الخلية.

الأذيات بالمواد الكيماوية

آلية الأذية:

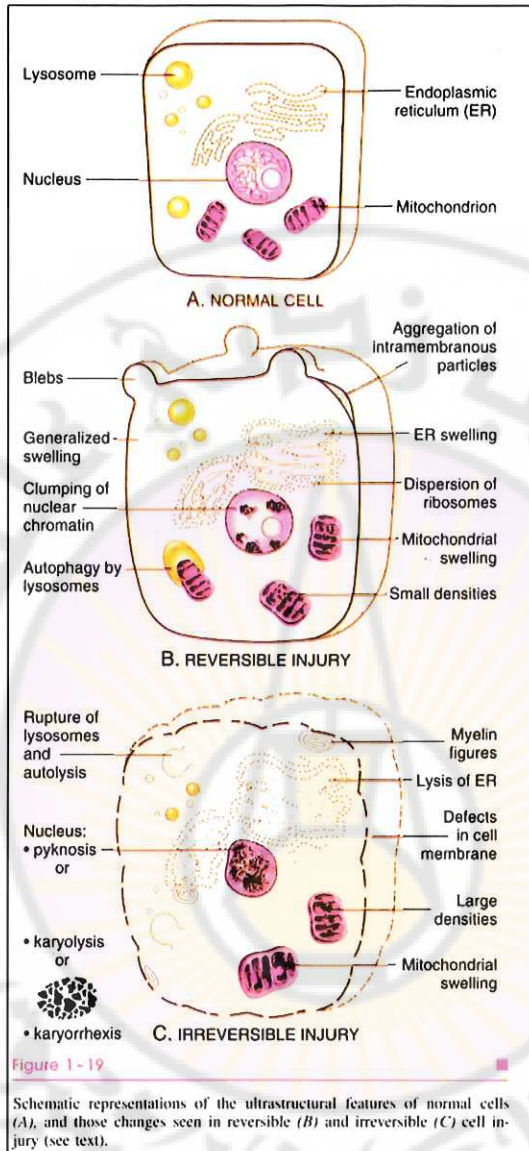
● أذية مباشرة: بالارتباط مع جزيء أو عنصر بنيوي هام في الخلية.
مثال: التسمم بكلوريد الزئبق، حيث يرتبط الزئبق بالزمر الكبريتية الرابطة في البروتينات خاصة الغشائية مسبباً زيادة نفوذية الغشاء.
مثال: آلية عمل عدد من الصادات أو أدوية الأورام: سمية خلوية موجهة للخلايا الهدفية.

● أذية غير مباشرة: بتحولها أو تفككها إلى مستقلبات سامة.
مثال: CCl₄ المستخدم في التنظيف الجاف، يتحول إلى جذر سام CCl₃ يسبب خاصة أذية كبدية وتشحم كبد لتأثيره على استقلاب الشحوم في الخلية الكبدية.

الأذية غير العكوسة والموت الخلوي:

آلية الأذية غير العكوسة:

- فقدان القدرة على عودة المتقدرات إلى عملها الطبيعي
- اضطراب شديد في وظيفة الغشاء
- اضطراب شديد في العصارة الخلوية وتفعيل الإنزيمات الحالة وخروج الإنزيمات من الأجسام الحالة
- وجود الجذور الحرة الفعالة السامة: مصدرها من الخلية أو من العدلات الواردة إلى المنطقة المتأذية.
- بدء ترسبات الكالسيوم في المتقدرات
- تنتهي بموت الخلية



مخطط رقم ٢-٢ : المظاهر البنوية الفوقية للخلية الطبيعية ثم التبدلات المشاهدة بالأذية العكوسة وأخيراً غير العكوسة



الفصل الثالث النخر Necrosis

هو المظهر الشكلي للموت الخلوي

ينتج عن:

١- هضم الخلية بالإنزيمات: من الخلية نفسها: انحلال ذاتي autolysis من الخلايا

الالتهابية: انحلال غيروي heterolysis

٢- تمسخ denaturation البروتينات

بالدراسة المجهرية:

أ- التبدلات المبكرة:

• ازدياد أخذ الخلية للإيوزين بسبب ازدياد ارتباط الإيوزين (حمضي) بالبروتينات المتمسخة + نقص الولوج بالهيماتوكسيلين (أسسي) الذي يلون عادة الرنا في الهيولى.

• مظهر متجانس في البدء لنقص حبيبات الغليكوجين

• ثم مظهر فجوي متآكل

• تكلس

• النواة تأخذ أحد المظاهر بسبب تأذي الدنا: انحلال karyolysis أو تنقط

karyopyknosis أو تمزق karyorrhexia.

• بعد ١-٢ يوم تختفي النواة.

ب- التبدلات التالية:

تتراوح حسب سيطرة أحد آليتي الموت الخلوي .

الهضم الإنزيمي : النخر التميحي.

تمسخ البروتينات : النخر الخثري.

النخر الخثري Coagulative Necrosis

▪ تمسخ البروتينات بما فيها الإنزيمات - منع الانحلال

▪ يتميز بالمحافظة على الشكل الخلوي والهيستولوجي، مع ازدياد الولوج بالإيوزين

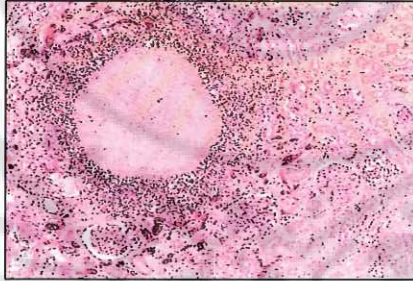
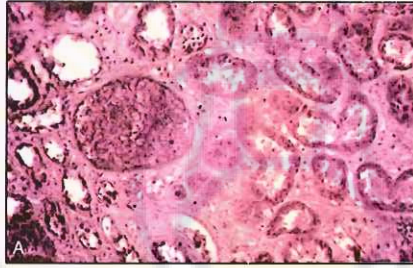
- زوال الأنسجة المتخررة من قبل البلعمات.
- هو نوع النخر في حال نقص الأكسجة أو نقص التروية عدا في ج.ع.م
- عيانياً: منطقة شاحبة مصفرة قد تحاط بهالة نازفة.

مثال: احتشاء العضلة القلبية

النخر المميع Liquefaction Necrosis

- هضم الخلية والأنسجة بالإنزيمات
- هو نموذج النخر في الإنتانات الجرثومية والفطرية حيث يتم جذب عدد كبير من الكريات البيض
- ونموذج النخر في نقص الأكسجة في ج.ع.م.
- هيستولوجياً: زوال معالم الخلية والنسيج

مثال: القيح



شكل رقم (٢ - ٥) : التبدلات المجهرية المختلفة بين النخر الخثري في الأعلى والنخر المميع في الأسفل

أشكال خاصة للنخر

النخر المواتي gangrenous necrosis:

نخر خثري + إنتان ثانوي سبب تميع - - الموات الرطب wet gangrene

النخر الجبني caseous necrosis:

يشاهد في التدرن.

- الاسم سببه الشكل العياني الشبيه بالجبين الأبيض
- هيستولوجياً: منطقة إپوزينية حبيبية دون بنية واضحة.
- يترافق مع التهاب حبيبومي.
- هو مزيج من النخر الخثري والمميع
- يحدث بتأثير TNF المفرز من البلعمات الكبيرة + قتل T8 للبلعمات الحاوية على ع.كوخ.

النخرة الشحمية Fat Necrosis:

- تحدث بسبب رض على النسيج الشحمي أو بسبب خروج إنزيمات البنكرياس خاصة الليباز إلى البريتوان والأنسجة المحيطة، وخاصة في التهاب البنكرياس الحاد.
- يحدث تميع لجدر الخلايا الشحمية وإماهة للدم؛ تصبن (استرات التريغليسريد)، مع إطلاق حموض شحمية قد ترتبط بالكالسيوم مؤدية إلى منطقة بيضاء حوارية عياناً.
- هيستولوجياً: رؤية مكان الخلايا المتخربة محاطة بالخلايا الالتهابية: خاصة بلعمات كبيرة، أحياناً متعددة النوى (نموذج جسم أجنبي).



شكل رقم (٢-٦) : مظهر عياني للنخر الجبني في الأعلى والنخرة الإنزيمية في الأسفل

النخر الفبريني Fibrinoid Necrosis

- نخر غني بترسبات بروتينية من البلازما + ترسب أصداد
- (+ PAS)
- يشاهد خاصة في جدر الأوعية في ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث أو بعض أنواع التهابات الأوعية



شكل رقم (٧-٢) : مظهر مجهري للنخر الفبريني في جدار الوعاء

مصير الخلايا المتموتة:

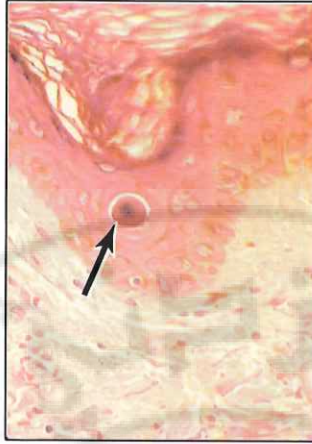
تختفي بعد بلعمتها أو هضمها بالإنزيمات.

وجود بقايا متموتة يسبب جذب أملاح الكالسيوم والمعادن و تكلس حثلي

الموت الخلوي المبرمج (استماتة الخلية) Apoptosis

هو انتحار الخلية يشاهد في حالات فيزيولوجية ومرضية عديدة:

- خلال الحياة داخل الرحم وتطور المضغة والجنين
- الأوب (التراجع involution) بتأثير الهرمونات: كبطانة الرحم
- التخلص من الخلية في الأنسجة المتكاثرة كالبشرات، أو موت الخلية في الأورام
- التخلص من اللمفاويات التائية الذاتية الفعالية في التوتة
- موت الخلية المحرض من T8
- أديات خلوية مسببة لأذية دنا غير عكوسة تسبب تحريض الموت المبرمج



شكل رقم (٢-٨) : يظهر الشكل المجهرى للموت المبرمج (الاستماتة)

فشل الموت المبرمج بسبب:

- تطور غير طبيعي
- آفات مناعة ذاتية
- فرط تنسج
- تكاثر ورمي

المظهر الشكلي:

يصيب خلية واحدة أو مجموعة خلايا الخلية تصبح كتلة مدورة أو بيضوية شديدة التلون بالإيوزين، الكروماتين متكتل ومجمع عند الغشاء النووي، يليه تمزق النواة، ثم تنكش الخلية وتتخلص من الأجزاء المحيطة: apoptotic bodies التي تتخرب أو تبتلعها البلعمات الكبيرة. لا يوجد ارتكاس التهابي واضح

آلية إلى حدوث:

إشارة الموت المبرمج تطلقها عدة عوامل: كنقص عوامل النمو يتم تنظيمه بطريقتين :

- ١- نقل إشارة الموت مباشرة بواسطة بروتينات نوعية adapter proteins.
- ٢- تنظيم نفوذية المقدرات: خاصة مرور السيروتوكروم C إلى العصارة الخلوية وارتباطه ببعض البروتينات وتفعيل الإنزيمات المتدخلة في الموت المبرمج مثل إنزيم الكاسباز

٣- تفعيل بعض الإنزيمات:

المجزئة للدنا endonuclease

وإنزيم transglutaminase المسبب لزيادة الروابط البروتينية المتصالية خاصة

لبروتينات الهيولى والصقل الخلوي مسببة تجزؤها إلى أجسام منفصلة

apoptotic bodies

٤- إزالة الخلية المستميتة: تتلعم الأجسام المنفصلة منها من قبل البلعمات الكبيرة دون

إطلاق وسائط الالتهاب، مسببة تجزؤها إلى apoptotic bodies





الفصل الرابع التكيف الخلوي

- التكيف الخلوي الفيزيولوجي: استجابة الخلية لمحرضات فيزيولوجية كالهormونات: حالة الحمل أو البلوغ...
- التكيف الخلوي المرضي: يتم على عدة مستويات حيث يعاد التنظيم في الخلية لما يلي:
 - عدد المستقبلات الخلوية
 - نقل إشارة النمو والانقسام
 - ترميز وإنتاج البروتينات وتحريض إنتاج بعض البروتينات كبروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins
 - النقل ضمن وخارج الخلية.

أشكال التكيف الخلوي

الضمور Atrophy

هو صغر حجم الخلية بفقدان المادة الخلوية، وبالتالي تنخفض فعالية الخلية، ويصغر حجم العضو. أسبابه:

- انخفاض فعالية وعمل الخلية: الضمور العضلي التالي للشلل
 - نقص التروية الدموية الواردة
 - نقص التغذية الواردة
 - انخفاض التحريض الهرموني: مرضي أو فيزيولوجي
 - الشيخوخة
- الآلية: تنقص مكونات الخلية بانخفاض الإنتاج وازدياد التفكيك والقويض catabolism.
- التوازن بين العمليتين يسيطر عليه عدد من الهرمونات: الأنسولين، القشريات السكرية، هرمونات الدرق.
 - يتم تفكيك البروتينات بواسطة الإنزيمات الموجودة في الجسيمات الحالة، وطريق ubiquitin-proteosome

■ يترافق الضمور بزيادة عدد فجوات البلعمة الذاتية autophagic vacuoles في الخلية (التقاء جسيم حال مع عضية خلوية) الضخامة وفرط التنسج

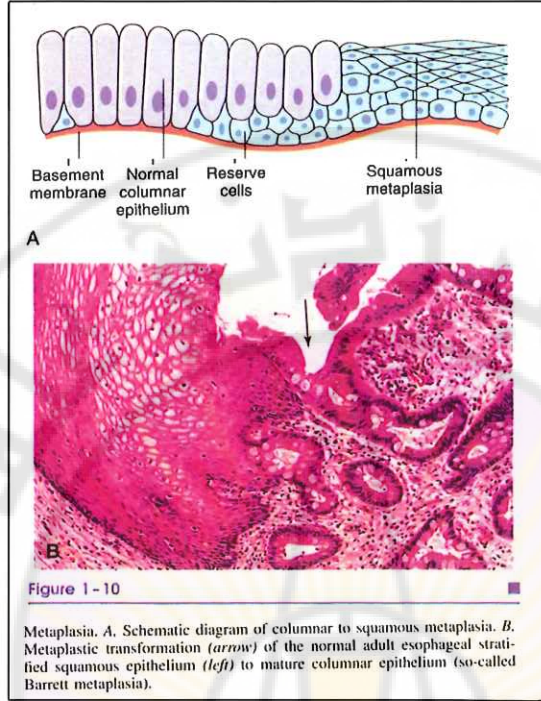
- الضخامة hypertrophy: زيادة حجم الخلية وبالتالي حجم العضو. توجد زيادة في إنتاج البروتينات البنيوية وزيادة عدد العضيات في الخلية.
- فرط التنسج hyperplasia: زيادة عدد الخلايا، وبالتالي حجم العضو غالباً يحدثان معاً، لوجود الأسباب المحرصة نفسها: فيزيولوجية أو مرضية أسبابها:
- تعويضية: ازدياد الحاجة الوظيفية، كما في ضخامة العضلة القلبية التالية لتضيق الأبهر، أو الضخامة العضلية لدى الرياضيين، أو فرط تنسج الدرق وضخامة الدرق التالية لنقص اليود.
- ازدياد التحريض الهرموني:
- الفيزيولوجي: يزداد في الحمل عدد وحجم الخلايا العضلية في الرحم: فرط تنسج + ضخامة.

- المرضي: تسبب أورام النخامة المفرزة لهرمون النمو بعملاقة أو ضخامة نهايات.
- ازدياد قابلية التحريض بعوامل النمو: خاصة في الأورام مثل الحليموم، والتي قد تستمر حتى بعد زوال المحرض مسببة تسرطن الخلية.

الحؤول Metaplasia

- هو تبدل متراجع يتم فيه استبدال نوع من الخلايا الكهلة (البشروية أو الضامة) بنوع آخر أكثر احتمالاً للظروف المحيطة.
- يظهر بواسطة إعادة برمجة مورثية للخلايا المولدة البشروية أو الخلايا الضامة غير المتميزة.
- النسيج الجديد لا يملك الخواص الوظيفية نفسها للقديم ⇐ فقدان بعض الوظائف الهامة أو الدفاعية (كإفراز المخاط أو الأهداب).
- استمرار المؤثرات التي سببت الحؤول قد تحرض التنشؤ والتسرطن.
- مثال: - الحؤول المالبكي للبشرة الأسطوانية في عنق الرحم، أو في القصبات. وهو قد يؤهب لسرطانة شائكة الخلايا
- الحؤول الغدي في مري باريت. قد يؤهب لسرطانة غدية

- الحؤول الغضروفي أو العظمي في النسيج الضام.



شكل رقم ٢-٩ : مخطط ترسمي لحؤول من بشرة اسطوانية لبشرة مالبيكية في الأعلى .
مظهر مجهري لحؤول البشرة المالبيكية للمري إلى بشرة اسطوانية ناضجة (مري باريت)

الارتكاس والتكيف لأذيات في مستوى تحت-خلوي (العضيات الصغيرة)

- بعض الأذيات لا تكون قاتلة وإنما تسبب تبدلات في بعض عناصر الخلية:
- الجسيمات الحالة:

1- بقاء أجسام غير مهضومة residual bodies مثل الليبوفوشين .

2- الآفات الاندخالية: وتتم بإحدى ٣ آليات:

١- إنتاج ط للمادة + تصريف غير ط: مثل تشحم الكبد

٢- عيب وراثي أو مكتسب في إحدى مراحل إنتاج أو نقل أو إفراز مادة ما: مثل عوز
a1-antitrypsin، وآفات الاندخال بالجليكوجين

٣- إندخال مادة ذات مصدر خارجي لعدم قدرة الخلية على تفكيكها أو تصريفها: مثل
تفحم الرئة .

طبيعة المواد المندخلة:

- الشحوم الثلاثية: تشحم الكبد.
- الاندخال بالكولسترول واسترات الكولسترول والشحوم الثلاثية: في العصيدة الشريانية
- الاندخال بالشحوم المعقدة: داء غوشر
- الاندخال بالبروتينات: مثل أجسام مالوري في الكبد الكحولي



شكل (٢-١٠) يظهر المظهر المجهرى لجسيم مالوري في الكبد

- الاندخال بالغليكوجين: في الداء السكري غير المضبوط وآفات مورثية للإندخال بالغليكوجين Glycogenoses
- الاندخال بالأصبغة: مثل الهيموزيدرين، والتفحم
- الجهاز الشبكي البطاني: ضخامته في بعض حالات التعود على الأدوية، بهدف إزالة سمية هذا الدواء.
- تبدلات المتقدرات: زيادة عدد المتقدرات في حال ضخامة الخلية أو قلة عددها في حال ضمور الخلية، حدوث متقدرات عملاقة Megamitochondria كما في التهاب الكبد الكحولي.
- تبدلات الصقل الخلوي:
- كالليبيفات المتوسطة Intermediate filaments والقنيات الدقيقة Microtubules. أديتها تسبب اضطراب مظهر الخلية وعملها؛ وحركة بعض الخلايا كهجرة الكريات البيض، وتوضع مواد لبيفية ضمن الخلية.
- بروتينات الصدمة الحرارية (Chaperones) heat shock proteins: هي البروتينات المدافعة عن الخلية تجاه الأذية، تظهر في الأذيات الشديدة

الفصل الخامس

التكلس المرضي

Pathologic Calcification

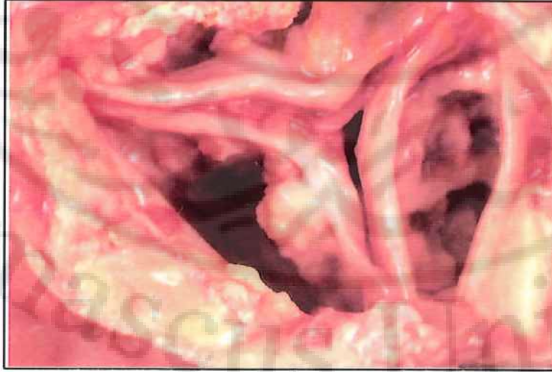
له نوعان:

■ له نوعان:

- التكلس الحثلي Dystrophic calcification: يحدث في نسيج متأذي أو متنخر + استقلاب الكلس طبيعي وكلس الدم طبيعي .
- التكلس الانتقالي Metastatic calcification: يحدث في نسيج طبيعي + اضطراب استقلاب الكالسيوم
- تتوضع أملاح الكالسيوم، خاصة فوسفات الكالسيوم، ترافقها بعض المعادن كالحديد والمغنزيوم.
- يسبب سوء وظيفة العضو في التكلس الانتقالي، أو يزيد سوءاً في التكلس الحثلي

التكلس الحثلي Dystrophic calcification

- عيانياً: ترسبات حبيبية بيضاء في النسيج المتأذي
- هيستولوجياً: ترسبات أسنة داخل أو خارج الخلايا، حجمها يتراوح، تبدأ في المتقدرات، ثم يتوضع عند الأغشية
- تحرضه الأذية الخلوية وانخفاض pH، ويزيده توضع الكولاجين
- مثال: العصيدة الشريانية، تكلس الصمام الأبهر، التكلس في سلعة درقية



شكل رقم (٢- ١١): مظهر عياني للتكلس الحثلي في دسام قلبي

- التكلس الانتقالي Metastatic calcification:

■ أهم أسبابه:

- فرط هرمون جارات الدرق

- فرط فيتامين د.

- ازدياد ارتشاف العظام

- القصور الكلوي: يسبب احتباس الفوسفات وفرط جارات درق ثانوي.

■ توضع: يصيب عدداً كبيراً من الأنسجة كالرئة والكلية والأوعية، يتوضع في النسيج الخلالي، وقد يسبب أذية واضحة.

الفصل السادس شيخوخة الخلايا Cellular Aging

يتدخل فيه عاملان:

- العامل الخلوي الداخلي: وجود برمجة خلوية محددة مسبقاً، فالخلايا في المزارع تتناسخ بعدد محدد بسبب:
- نسخ غير تام لنهايتي الصبغي في كل مرة: يؤدي لضياع بعض الجينات الطرفية.
- الجين المؤقت Clock gene: مورثة clk-1 في بعض الديدان، حيث تؤدي طفرتها إلى إطالة العمر.
- الأذيات المتكررة التي تتعرض لها الخلية وإمكانية إصلاحها.



الباب الثالث
التراكمات داخل الخلية
Intracellular Accumulation





التراكمات داخل الخلية : Intracellular Accumulation

تؤدي التراكمات داخل الخلية إلى إضعاف الوظيفة الخلوية، وهذا التراكم يدل على أحد مما يلي :

١ - وجود كميات كبيرة من المستقلبات الطبيعية ضمن الخلية؛ ومثالها تراكم الغليكوجين داخل الخلايا في المرضى السكريين الذين لديهم مستوى عال من سكر الدم لفترة طويلة.

٢ - تراكم بعض المنتجات الشاذة غير القابلة للاستقلاب والتي نتجت عن أخطاء في الاستقلاب.

٣ - التركيب داخل الخلوي الزائد لبعض المنتجات كما هو الحال في التركيب الزائد للأصبغة؛ مثل القتامين الذي يصادف في بعض الحالات المرضية " مثل قصور الكظر ". على كل الأحوال إن بعض هذه التراكمات لا يؤثر على وظيفة الخلية ولكن بعضها الآخر يملأ الخلية ويسبب الأذية وسوء الوظيفة . و من جهة ثانية، فإن كل هذه التراكمات هامة لأنها تشكل دلائل مورفولوجية " شكلائية " على الإصابة المسببة لها .



الفصل الأول

اضطراب استقلاب الشحوم

البدانة OBESITY

إن مشكلة البدانة أمر شائع جدا في شارع العالم الغربي، وإن انتشارها يعتمد على المعايير المستخدمة في التشخيص (وهي بشكل عام تعد غير محددة). يعد الوزن المستند إلى مقاييس ثابتة طبيعية المعيار المقبول للأغراض السريرية والأكثر استعمالا وعرفا فكل زيادة عن الوزن الطبيعي بمقدار أكثر من ٢٠ % تعد بدانة، وعلى ذلك فالكثير من الدراسات تقول بأن حوالي ٢٥ - ٣٠ % من الكهول في الولايات المتحدة مصابون بزيادة الوزن. إن البدانة تترافق مع تقدم العمر وتصيب النساء أكثر من الرجال وهي تصبح شيئا فشيئا من أكثر المشاكل عند الأطفال والبالغين في الولايات المتحدة وتظهر الدراسات الحالية دلائل قوية على علاقة البدانة بالوراثة، واهتمامنا الأول هنا هو مضاعفات البدانة على الصحة حيث نجد :

- زيادة احتمال الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني لثلاثة أضعاف لكن عند الشبان الكهول (٢٠ - ٤٤ سنة) تبلغ النسبة ستة أضعاف .
- زيادة احتمال الإصابة بالسكري بثلاثة أضعاف خاصة النمط II غير المعتمد على الأنسولين
- ارتفاع مستوى كوليسترول المصل
- زيادة الوفيات من سرطان الكولون ، المستقيم ، الموشة عند الذكور ، وسرطان المثانة والطرق الصفراوية والثدي (في سن اليأس) والرحم (بما فيه العنق والبطانة) والمبيض عند الأنثى.
- تقادم المصاعب التنفسية عند المصابين بالأمراض الرئوية السادة المزمنة
- تزيد من حدة التهاب المفاصل العظمية بسبب ثقل الجسم على المفاصل
- تزيد من احتمال الإصابة بأمراض المثانة عند الإناث .

من الملاحظ غياب الداء القلبي الإكليلي من التعداد السابق بسبب عدم وجود اتفاق على ذلك حتى الآن فعند البدن يزداد احتمال الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني وبارتفاع

كوليسترول الدم وبالداء السكري وهذه الأمور تزيد من احتمال الإصابة بالداء القلبي الإكليلي وإذا استثنينا هذه المؤهبات نرى أن الدراسات لم تخرج بنتائج مؤكدة ، وعلى كل حال فالميل حالياً يكون نحو إثبات العلاقة بين البدانة والداء القلبي الإكليلي، وبالطبع فليس هناك من شك حول إحداث البدانة لتوسع القلب بسبب حجم الدم الزائد.



الفصل الثاني

العصيدة الشريانية = التصلب العصيدي

Atherosclerosis

- آفة تصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة، مسببة تضيق أو انسداد الشريان
- تسبب ٤٠-٥٠% من الوفيات.
- من أهم أذياتها:

- احتشاء عضلة قلبية بنقص أو انقطاع التروية بإصابة الشرايين الإكليلية
- السكتة الدماغية
- انسداد الأوعية المساريقية
- موات في الأطراف السفلية
- أم دم أبهرية

تتألف من:

- ترسب معقدات شحمية (كولسترول+ استرات كولسترول)
- بروتينات + عديدات سكاكر مخاطية
- ألياف ضامة
- خلايا: عضلية ملساء + بلاعم كبيرة وكريات بيض أخرى
- +/- ترسبات كلسية

أ- الآفات المبكرة:

- ١- الخطوط الشحمية Fatty streaks:
تظهر منذ الحياة الجنينية حيث تشاهد في الأبهر الصدري والشرايين الوريدية. وفي الشرايين الإكليلية في العقد الثاني، والسباتي والرأسية في العقد ٣-٤.
- ٢- تسمك بطانة الأوعية : تظهر منذ السنين البكرة .
- ٣- الخثرات المجهرية
- ٤- الآفة الجلاتينية

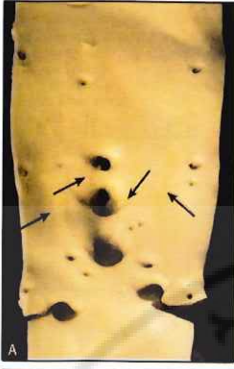
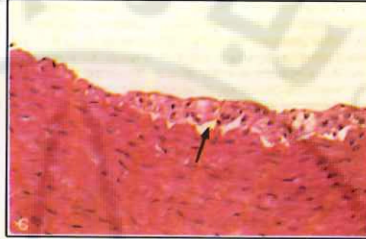


Figure 10-8

Fatty streak—a collection of foam cells in the intima. A. Aorta with fatty streaks (arrows), associated largely with the ostia of branch vessels. B. Close-up of fatty streaks from aorta of an experimental hypercholesterolemic rabbit after staining with Sudan red, a lipid-soluble dye. Note again the proximity to ostia of branch vessels. C. Photomicrograph of fatty streak in an experimental hypercholesterolemic rabbit, demonstrating intimal macrophage-derived foam cells (arrow). (B and C, Courtesy of Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.)

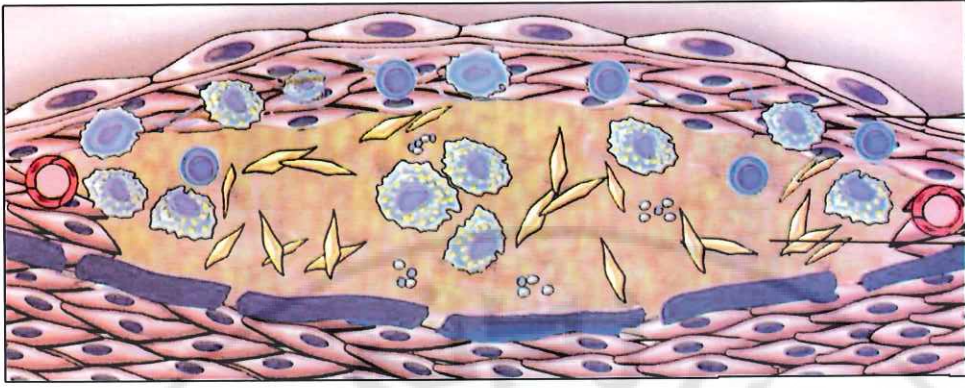


شكل رقم (٣-١) : يبين المظهر العياني والمجهري للخطوط الشحمية

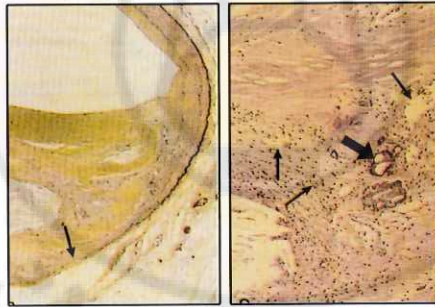
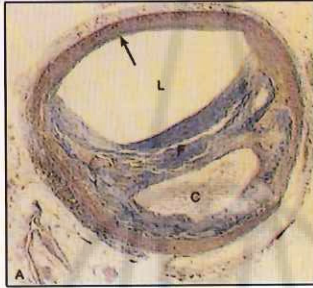
ب- اللوحة العصيدية Fibrous plaque

ارتفاع أبيض رمادي أملس مواز لمحور الشريان مؤلف من :

- مركز لين طري (العصيدة) يتألف من فبرين + مادة أساسية + بروتينات من المصورة + لبيدات معقدة + خلايا
- محيط ليفي = القشرة



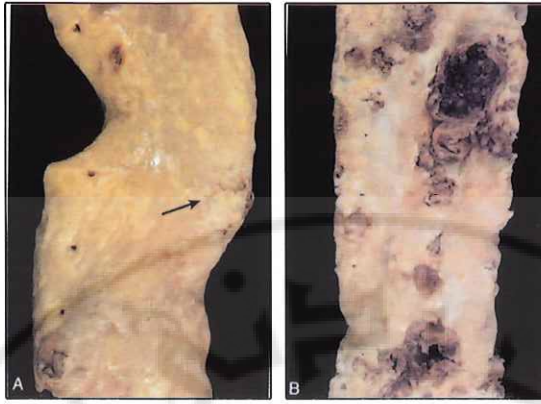
مخطط رقم (١-٣) : شكل ترسيمي يظهر مكونات اللوحة العصيدية



شكل رقم (٢-٣) : التبدلات المجهرية المشاهدة في العصيدة الشريانية

ج- العصيدة المختلطة:

- تقرح وتمزق
- خثرات تؤدي إلى صمات
- نرف
- تكلس
- أمهات دم



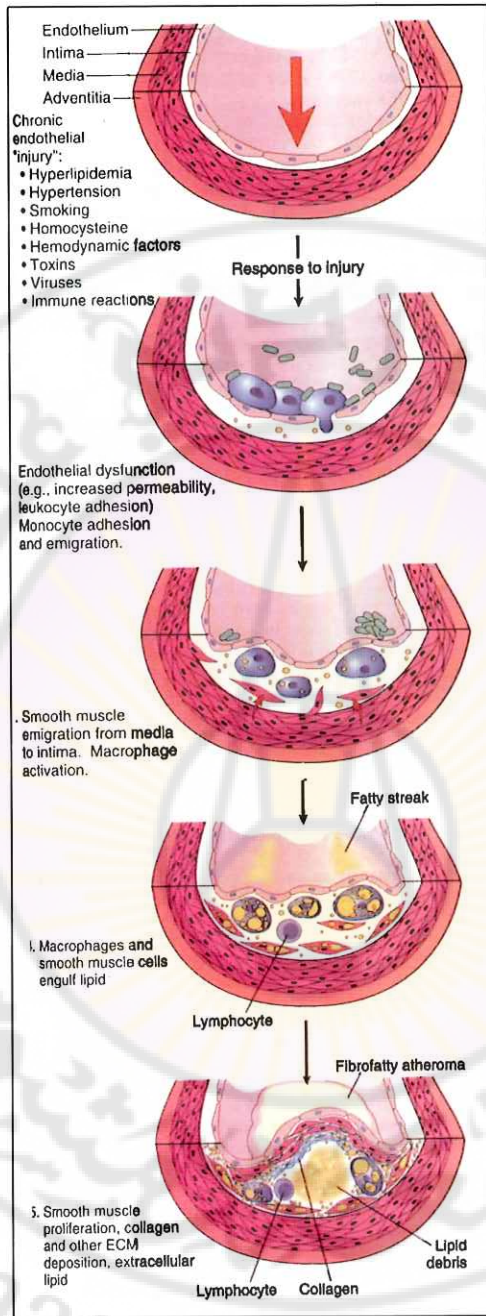
شكل رقم (٣-٣) : المظهر العياني للعصيدة المختلطة

آلية نشوء العصيدة الشريانية :

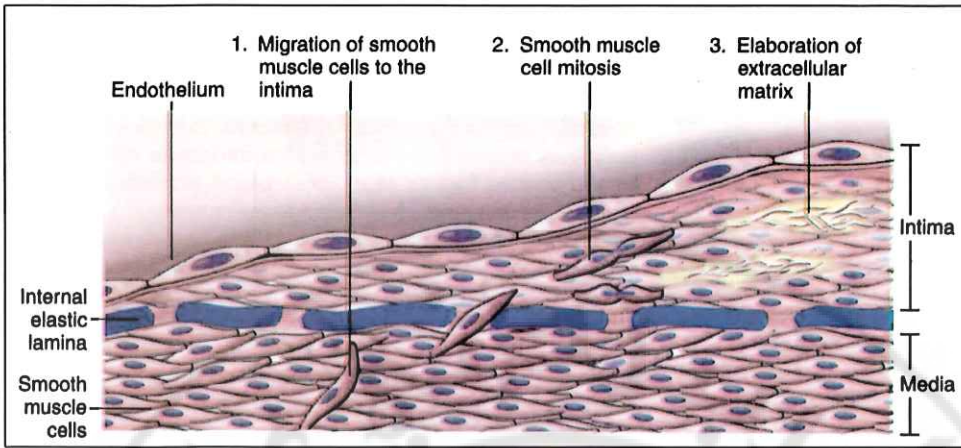
تتداخل عوامل عديدة

دور الخلايا :

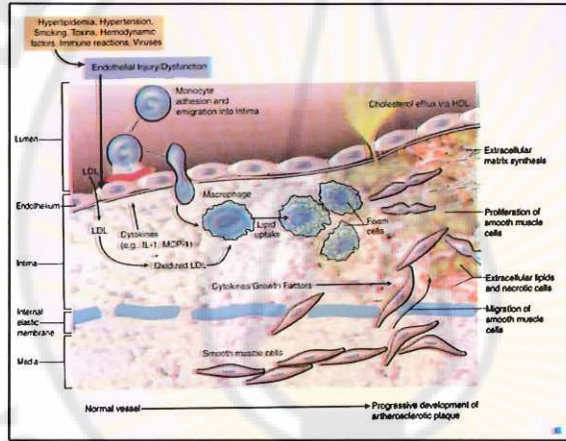
- § الخلايا البطانية: تآذيها واضطراب وظيفتها يؤدي إلى زيادة التخثر + اندخال الشحوم في جدار الشريان
- § البلاعم الكبيرة: تلتصق على الخلايا البطانية + إفراز عوامل نمو تؤدي إلى تكاثر الخلايا العضلية الملساء وهجرتها
- § كما أنها تهاجر إلى البطانة و تندخل بالشحوم
- § الكريات البيض الأخرى: ارتكاس التهابي للأذية الشريانية
- § الخلايا العضلية الملساء في جدار الشريان : تتحول إلى خلايا ليفية عضلية وتهاجر وتندخل بالشحوم



مخطط رقم (3-4) : شكل ترسيمي يظهر آلية نشوء العصيدة الشريانية



شكل رقم (3-5): شكل ترسيمي يظهر بداية نشوء العصيدة



شكل رقم (3-6): مخطط ترسيمي يظهر آلية نشوء الآفات العصيدية

عوامل التخثر:

زيادة قابلية التخثر

تأثير الصفائح: إفراز PDGF

§ اضطراب شحوم الدم: ارتفاع LDL وانخفاض HDL:

- تأثير سمي على الخلايا البطانية
- تأثير على البلعمات: جذب والتصاق وتكاثر
- تأثير سمي على الخلايا العضلية

- § المادة الأساسية والألياف الضامة
- § تكاثري خلوي وحيد النسيلة
- § دور الإنتان: غير مثبت: فيروس الهربس، CMV، كلاميديا

عوامل الخطورة للتصلب العصيدي:

- § السن
- § الجنس: الذكور < الإناث (٣: ١): الأستروجين يؤدي إلى حماية الشرايين من العصيدية بتفعيل الأكسجيناز الحلقية COX2 (لذا تسبب مثبطات هذه الخميرة إلى زيادة الآفات القلبية وعائية)
- § عوامل وراثية
- § ارتفاع شحوم الدم
- § نوعية الغذاء: الغذاء الغني بالكولسترول والدهم المشبعة
- § ارتفاع الضغط الشرياني: أذية الخلايا البطانية + تفعيل تكاثري وهجرة الخلايا العضلية الملساء + زيادة نفوذ الدهم إلى جدار الوعاء
- § التدخين: أذية وعائية لزيادة تركيز كاربوكسي هيموغلوبين + زيادة قابلية التخثر
- § الداء السكري: أذية الخلايا البطانية تسبب اضطراب التخثر + اضطراب تركيب المادة الأساسية وزيادة كبت الليبوبروتينات + يترافق بارتفاع شحوم الدم ونقص HDL
- § السمنة
- § نقص النشاط الفيزيائي
- § الكحولية
- § زيادة تناول القهوة
- § الشدة
- § آفات مورثية



الفصل الثالث

اضطراب استقلاب الشحوم المعقدة

تتألف الشحوم المعقدة من الغليسير و فوسفوليبيدات (خاصة : الليستين . السفالين . السفنغوليبيد)

وهي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي .

إن اضطراب استقلاب هذه الشحوم المعقدة يسبب مجموعة من الآفات تدعى : خلل الشحومية Dyslipoidosis . هذه الآفات هي أمراض وراثية ، تؤدي إلى تراكم الشحوم المعقدة في بعض الخلايا وأنسجة الجسم المختلفة .

تبدي الأعضاء المصابة بالفحص العياني : ١ - زيادة في حجم العضو بسبب اندخال كميات كبيرة من الشحوم ضمن هيولى الخلايا مع زيادة عددها .

٢ - تأخذ اللون الأصفر و هو لون الدسم .

الفحص المجهرى : يتعلق بنوع المادة وبالتالي يؤدي إلى أمراض مختلفة .

١ - داء غوشر Gaucher disease :

سببه نقص خميرة البيتا - غلوكوسيداز beta- glucosidase في البالعات

Lysosomes : تراكم كميات كبيرة من غلوكوسيريروسيداز في هذه البالعات :

(الغلوسيريروسيداز ناتجة عن تحطم الكريات الحمر) . و عندما تبتلع البالعات هذه

الدسم المعقدة تصبح كبيرة الحجم ، ذات هيولى نيرة مخططة ونواة محيطية . تلاحظ هذه

الآفات في الطحال ، الكبد ، نقي العظم ، العقد البلغمية (حيث توجد الخلايا الناسجة

البالعة ١)

٢ - داء نيومان بيك : تكون الخلايا البالعة محملة بال سفنغوميليين Nieman et pick

٣ - داء تاي وساكس : تكون الشحوم المختزنة هي غانغليوزيد Tay et sachs

سبب هذه الآفات : قصور خمائري وراثي يؤدي إلى توقف عملية الهدم الطبيعي لهذه

الشحوم المعقدة



الشكل رقم (٣ - ٧) يظهر خلية غوشر بالمجهر الالكتروني ثم بالمجهر الضوئي.



الفصل الرابع

اضطراب استقلاب السكريات

١ - الغليكوجين الغالاكتوز :

يوجد السكر في الخلايا بشكل غليكوجين كما في الكبد ، العضلات المخططة والقلبية ، الرحم ، الكلية ، الجملة العصبية)

إن شذوذ استقلاب الغلوكوز أو الغليكوجين (بسبب قصور خمائري وراثي " لاتستطيع الخلية استقلابه " و يؤدي بالتالي إلى تراكم هذه المواد ضمن الهيولى حيث تبدو بشكل فجوات تتلون بملون ال P.A.S .

- إن تراكم الغليكوجين في الخلايا يؤدي إلى أدواء خزن الغليكوجين ولها أنواع مختلفة :

- ١- الداء الغليكويني الكبدي - الكلوي (داء von gierke) سببه غياب في إنزيم glucose- 6- phosphatase
- ٢- الداء الغليكويني المعمم : (داء Pompe نمط 2)
- ٣- الداء الغالاكتوزي : سببه نقص في الخميرة التي تحول الغالاكتوز إلى غلوكوز (سوء استقلاب الغالاكتوز).

على كل الأحوال يتراكم الغليكوجين في هذه المتلازمات المختلفة فيالعضلة القلبية العضلات الهيكلية الخلايا الكبدية والكلوية مسببة خزن كميات كبيرة من المواد داخل الخلية و تؤدي بالتالي إلى أذية ثانوية وموت خلوي . يحتاج التعرف إلى هذه المنتجات في كل هذه الحالات إلى تحليل كيميائي حيوي أو أنظيمي نوعي .

٢ - عديدات السكاكر المخاطية :

توجد في ١ - المادة الأساسية للنسيج الضام ٢ - المفرز المخاطي للبشرات التنفسية ، الهضمية والغدد العرقية والدمعية . إن الاضطراب في استقلابها يؤدي إلى ١ - داء اللزج المخاطي ٢ - داء عديدات السكر يد المخاطية .

أ - داء اللزج المخاطي Mucoviscidosis

مرض وراثي سببه قصور خمائري استقلابي مجهول .
يصيب الغدد المفرزة للمخاط والغدد العرقية .

يؤدي إلى لزوجة زائدة في المفرزات المخاطية (عيب في إماهة المخاط)
يتظاهر سريريا :

عند الولادة : الانسداد بالعقي (انسداد المعى بالمفرز المخاطي شديد للزوجة)

عند الأطفال : الداء الليفي الكيسي المعتكلي : بسبب زيادة المفرز المخاطي في المعنكة:

توسع في الأفنية المفرزة + تليف في الجهاز التنفسي : ننان تنفسي مزمن .

الجهاز التناسلي الأنثوي : تأخر في البلوغ مع تشكل مخاط كثيف في قناة العنق .

ب - داء عديدات السكر يد المخاطية :

أدواء نادرة عند الأطفال سببها قصور أنظيمي وراثي تؤدي إلى تعطل في عودة امتصاص عديدات السكر يد المفرزة مما يؤدي إلى تراكمها .

يصيب خاصة : خلايا الكبد ، القلب ، الغضروف ، العظام ، والنقي وتكون الخلايا

منتفخة واضحة الهيولى : أهمها متلازمة هرلر Hurler وكذلك Hunter هنتر .

الداء السكري

سببه اضطراب في استقلاب مائيات الفحم carbohydrate : مؤدياً إلى زيادة في سكر الدم .

له علاقة بالوراثة، ويصنف سريريا إلى شبابي و كهلي

المظاهر التشريحية المرضية :

المعكثة : (البنكرياس) : تتظاهر هذه الآفات على مستوى جزيرات لانغرهانس فقد :
تبدو طبيعية

نبدى تغيرات طفيفة كتناقض في عددها
وجود تنكس هيايني بين الأوعية وبشرات الجزيرات
قد يشاهد تليفات

الأوعية الدموية : مسؤولة عن الوفيات غالباً حيث يحدث
على مستوى الشرايين : العصيدة
على مستوى الشريينات : تنكس هيايني في جدر الأوعية ، تضيق لمعتها وخاصة في
الكبد ، أو الكبد الكلوية
على مستوى الشعريات الدموية : اعتلال الأوعية الدقيقة السكري ، تسمك في الغشاء
القاعدي (يتلون عادة باستخدام ملون PAS) ، انتاج الخلايا البطانية للأوعية الدموية
أيضاً ، و تضيق في لمعة الوعاء، مع رشاحة النهائية ارتكاسية طفيفة حول الأوعية
الدموية .

الكلية : إصابة الأوعية التي ذكرناها ، الصلاب الكلوي الشرياني ،بالاضافة إلى
ضمور وتليف . الصلابات الكلية (التي قد تكون منتشرة أو عقيدية) ،مثالها: التصلب
العقيدي الكبي ل(كيمل ستيل وويلسون) .

العين : تبدو الأوعية الشعرية في العين متصلبة ومتعرجة ، كما يحدث نزوف أحياناً .
الجلد : توضعات كولسترولية في الأدمة ، و هو ما يعرف بالصفرومات
xanthomers ، كما قد يسبب توضعات نخرية أيضاً ، كما في النخرة الشحمية
السكرية .



الفصل الخامس

اضطراب استقلاب البروتينات

إن أهمية البروتينات تأتي من كونها تدخل في بناء الغشاء الخلوي ، وتركيب الإنزيمات و تلعب دوراً في نقل الشحوم : البروتينات الشحمية ، بالإضافة إلى أهميتها في تركيب المادة الأساسية للخلايا (غليكوبروتينات).

إن اضطراباً في استقلابها قد يؤدي إلى أذيات مختلفة. إن عدم توازنها بالكمية المطلوبة نقصاناً أو زيادةً يؤدي إلى اضطرابات مختلفة أيضاً. ينجم نقص البروتينات عن سوء التغذية، سوء الامتصاص المعدي ، أو بسبب زيادة مرضية في الطرح ، كما في المتلازمة النفروزية.

نلاحظ أيضاً زيادة في البروتينات عن الحد الطبيعي (٨٠ غ / ل) في مناسبات عديدة مثلاً:- آفات التهابية مزمنة - تشمع الكبد - سرطانات الدم - ورم النقوي المتعدد - داء والدفستروم.



الفصل السادس

اضطراب استقلاب الحموض الأمينية :

- هي مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية التي تؤدي إلى ترسب أملاح هذه الحموض في مناطق مختلفة وخاصة الكلية، منها :
- ١ - بيلة السيستين : cystinuria : حيث يترسب هذا الحمض على شكل بلورات مسبباً حصيات كلوية ، سببه عدم امتصاص السيستين من جديد في الأنابيب البولية .
 - ٢ - الداء السيستيني cystinosis ترسب بلورات السيستين في نقي العظام ، الكلية، الكبد ، الطحال.
 - ٣ - الداء الحمضي : oxalosis ترسب أملاح حمض الحماض على شكل حمضات الكلس في قشر الكلية مسببة ارتكاساً ضد جسم أجنبي.
 - ٤ - النقرس : (التونة النقرسية) يحدث بسبب اضطراب في استقلاب البورين مما يؤدي إلى ارتفاع حمض البول في الدم (أكثر من الطبيعي) ، و بالتالي ترسب بلورات البورات في النسيج الضام بشكل عقيدات صغيرة (خاصة تحت الجلد في المناطق المفصليّة). تبدو هيستولوجيا مؤلفة من بلورات دقيقة جدا شاحبة اللون يحيط بها ارتكاس التهابي مؤلف من خلايا ناسجة وخلايا عرطلية ضد جسم أجنبي مع خلايا لمفاوية ومصورية وتليف .

سوء التغذية البروتيني - الحروري PCM :

PCM و هو ما يدعى أيضا بسوء التغذية البروتيني - القدروري. و هو الشكل الأشيع وخاصة في بلدان العالم الثالث، و قد سبب مجاعة كبيرة لفتت انظار العالم في أثيوبيا عام ١٩٨٤. قدر أن حوالي ٢٥ % من أطفال هذه المناطق على الأقل يعانون من ال PCM وحيث ٥٠ % من كل الميئات تحدث قبل سن ال ٥ سنوات . إن أساس سوء التغذية PCM في هذه المناطق هو الطعام غير الكافي .

قد تحدث، أيضاً. أشكال أخف من PCM في المجتمعات الأكثر اكتظاظاً والتي قد يكون سببها عوزاً بدئياً للراتب البروتيني القدروري العائد للفقر.

لقد تم تمييز متلازمتين متشابهتين من PCM :

١ - الكواشيركور

٢ - الهزال التدريجي marasmus

الكواشيركور : يعني في اللغة الغانية (المرض الذي يصاب به الطفل الأكبر عندما يولد الطفل التالي) أي (عندما يفطم الطفل عن الإرضاع الثديي ويغذى بسائل نشوي) يتميز باللامبالاة في شكله المتقدم الذي نادراً ما يوجد في البلدان المتقدمة، وذمة واضحة " اصطباج منتشر " آفات جلدية متسحجة أو مفرطة التقرن ، في غالب الأحيان تشمل الأطراف والوجه ، شعر جاف محمر أو مصفر (أحياناً بأشرطة تعكس فترات من التراجع - علامة بلاط الرصيف - Flag sign) بطن متمد و ضخامة كبدية. تقليدياً هناك نقص ألبومين دموي واضح أيضاً ، فقر دم عادي الكريات عادي الصباغ ، ما لم يوجد أعواز أخرى للحديد أو الفيتامين أيضاً ، نقص للمفاويات بشدة مختلفة مترافق مع استجابة مناعية منخفضة (مثبطة) وخصوصاً بالمناعة المتواسطة بالخلايا . لا يسبب الكواشيركور إذا لم يراكب بعوز المدخول القدروري الحروري أي تأخر واضح بالنمو .

- الأشكال الأخف من الكواشيركور التي قد تشاهد في المجتمعات الأكثر غنى ، تكون أكثر خداعاً ، حيث تبدي فقط ضخامة كبدية ، أو نقصاً خفيفاً في البومين الدم - فقر الدم و ذمة خفيفة أحياناً .

الماراسموس : هو حالة سببها المجاعة . يشكو الطفل بشكله الشديد من تأخر أو توقف النمو ، ضياع الشحم والعضلات ويتحول إلى الشكل المرضي الذي يعبر عنه بحقيبة عظام مخزنة Bag Bones مع جلد كتدلي و رخاوة في الأطراف الضامرة ، الرأس كبير جدا على الجذع الهزيل و البطن مصاب غالباً بالديدان . يوجد فقر دم وتظاهرات أعواز الفيتامينات المختلفة أيضاً لكن نادراً ما توجد وذمة .

الأعضاء المصابة في هذين التناذرين هي بشكل رئيس : الكبد ، مخاطية الهضم ، الجملة المكونة للدم ، يحدث الكواشيركور (وليس الماراسموس) تغيراً شحمياً في الكبد لعله عائد إلى نقص إنشاء الليبوبروتين . ولا يوجد دليل على أن هؤلاء الأطفال سيصابون بالتشمع .

مخاطية الأمعاء الدقيقة عادة ضامرة في الكواشيركور (نادراً في الماراسموس) وتُبدى غياباً للزغابات والزرغيبات وهناك ضياع مشترك لخمائر الأمعاء الدقيقة تتظاهر بعوز الداي ساكاريداز غالباً لذلك يستجيب هؤلاء الأطفال بضعف للتغذية بالحليب بسبب هذا العوز الخمائري .

وبالرغم من ضمور المخاطية فلا يوجد بشكل ثابت اضطرابات امتصاصية أخرى. إن حماية مناسبة ومراقبة للأخماج الطارئة كفيلة بإصلاح هذه المخاطية. فاقعة الدم سوية الصباغ والكريات هي دائماً موجودة في هذين التناذرين، و هذه الفاقعة تصبح أكثر سوءاً بتطفل الطفيليات خاصة دودة الأنسيلوستوما التي تستهلك حديد وحمض فوليك الشوي. يبدي نقي العظم نقصاً في تنسج السلسلة الحمراء واختلال النسبة : حمراء نقوية .

من جهة ثانية، إن الشفاء التام ممكن في كلا التناذرين بالحمية الملائمة وبالسيطرة على الإنتان . إن الأطفال الذين يعانون من سوء التغذية، والمصابون بالكواشيركور والماراسموس يقعون تحت تهديد الإنتان الجرثومي والطفيلي، حيث تكون الأخماج عادة متوضعة في السبيل الهضمي لكنها حتى العادية منها يمكن أن تكون قاتلة، وهي تعود طبعاً لضعف الاستجابات المناعية عند المريض.

في الحالات الشديدة من كلا التناذرين، قد يحدث ضمور ملحوظ في التيموس مع نقص خلايا T- في الدم المحيطي ، هذا النقص يشاهد كثيراً في الكواشيركور؛ وقد يشارك مع نقص في وظيفة الخلايا اللمفاوية B .

إن الماراسموس يظهر ويترسخ في حال عوز كامل الراتب الحروري، بينما الكواشيركور يمثل نقص نسبي في نوعية البروتين في مجمل الوارد (0) الكالوري (هذا يمكن أن يحدث في البلدان المتقدمة في الأنظمة الغذائية النباتية غير المتوازنة)

على الرغم من هذه التحديات فقد لوحظ بشكل متكرر إمكانية تحول الماراسموي إلى كواشوركور بفقد البروتين الزائد، كما يحدث أثناء الإنتانات الطفيلية أو الإسهالات الإنتانية أو بتغذية قليلة البروتين ، إذاً هناك علاقة وثيقة بين المتلازمتين .



الفصل السابع

أعواز الفيتامينات

تتطلب سلامة جسم الإنسان حوالي ٤٥ - ٥٠ عنصراً غذائياً في طعامه؛ وهذا يشمل ٩ حموض أمينية ، حمض دسم أو اثنين ، وعناصر لاعضوية كثيرة و ١٣ فيتاميناً؛ ٤ ذوابة في الدسم والبقية ذوابة في الماء وهناك إمكانية لتصنيع كميات قليلة من تلك الفيتامينات الأربعة الذوابة في الدسم داخل الجسم : الفيتامين D من طبيعة ستروئيدية، K والبيوتين في الفلورا المعوية ، والنياسين من التريبتوفان .

يمكن أن يكون عوز الفيتامين بدئياً (عوز غذائي) أو يكون ثانوياً لاضطرابات في الامتصاص المعوي أو في النقل الدموي ، أو الخزن الهيستولوجي ، أو الاستقلاب .
مثلا : يجب أن تتحول مجموعة فيتامينات B إلى مشتقاتها الفعالة حتى تكون قادرة على تشكيل روابط إنزيمية، وإن الاضطراب في هذا التحول سوف يتظاهر على أنه حالة عوز على الرغم من كفاية الوارد الغذائي . وعلى العكس من العوز فالتخمة ببعض الفيتامينات قد تؤدي إلى اضطرابات عكوسة .



الفصل الثامن

العناصر الزهيدة

TRACE ELEMENTS

تعد الكميات الزهيدة من العناصر اللاعضوية التالية ضرورية للحياة وللصحة وهذه المواد : الحديد - النحاس - الكوبالت - اليود - التوتياء - السيلينيوم - المنغنيز - الموليبدن - الكروم - الفلور - السيليكون - النيكل - القصدير - الفاناديوم ، فهي تدخل في تفاعل الأكسدة و الارجاع وكأجزاء متممة للعديد من الإنزيمات المعدنية ونعد أن كلا من إنزيمات بلمرة ال DNA وال RNA هي إنزيمات معدنها التوتياء ، وباستثناء عوز اليود الغذائي المعروف جيدا فعوز هذه العناصر الغذائي أمر غير شائع حتى في التغذية ناقصة الكالوري بشكل معتدل، على أن العوز الثانوي مميز بالنسبة لليود والتوتياء والنحاس والسيلينيوم بسبب الوارد الغذائي الحدي المتأثر بالتداخلات الاستقلابية، أو بسبب فقدانها الكبير ، أو بسبب الوارد الناقص أو تنافس الشوارد المعدنية على المستقبلات، وبالعكس فالكميات الكبيرة من هذه العناصر تؤدي للإسمام .

يعتقد أن عوز التوتياء الذي قد يكون تحت سريري من أكثر الاضطرابات الغذائية الواسعة الانتشار في العالم، حتى إنه يفوق عوز الفيتامينات وليس هناك من مخازن في الجسم لهذا العنصر وهناك أسس معروفة جيدا لحالات عوز تكيفي، حيث تؤثر الأغذية الحاوية على الحبوب والخبز الحاوي على حمض الفيتيك على التوتياء، فتخلبه وتجعله غير قابل للامتصاص، وكذلك فالكثير من الحالات المرضية يمكن أن تتدخل في امتصاص التوتياء أو أن تؤدي إلى زيادة خسارته (مثال : الكحولية - تشمع الكبد - الحروق - أمراض الكلية - الاضطرابات المعدية المعوية) ويصادف هذا العوز كذلك في متلازمة وراثية نادرة من سوء الامتصاص وكذلك في التغذية غير الفموية المديدة .

تتراوح التظاهرات السريرية من آفات جلدية مختلفة (التهاب جلد التهابات باعترال الأمعاء) إلى اضطرابات عصبية ونفسية ، أما عند الأطفال فالملامح السريرية

الأساسية هي تأخر النمو إلى درجة القزامة Dwarfism . قصور جنسي عند الذكور ، ضخامة كبد وطحال ، وسن ذهني ، التهاب جلد (فقاعات وحوصلات في النهايات وفي الفم والمنطقة العجائية) . أما عند الكهول فنقص النمو يكون غير واضح لكن التغيرات المحافظة تكون موجودة وفي كل الأعمار هناك ضمور تيموسي مميز وتثبط في عمل الخلايا T وهذا يفسر الميل للأخماج التي تعتمد المناعة تجاهها على الخلايا (مثل : المنفطرات ، الحمات الراشحة ، الديدان) .

يعد النحاس عنصراً ضرورياً في صنع الدم واستقلاب النسيج الضام وفي الحفاظ على الوظيفة الوعائية والعصبية والهيكلية سليمة وفي الحفاظ على المناعة الخلوية . يشكل المعدن أهمية فائقة لعدد كبير من الإنزيمات مثل الفيروكسيداز ، الذي بالإضافة إلى وظائفه الأخرى ، ينظم نسبة التقاط الحديد بواسطة الترانسفيرين ، وبالتالي ينظم كميات الحديد الجاهزة لإنشاء الهيم ، كذلك يكون النحاس جزءاً من إنزيمات السيتوكروم أكسيداز وبعض إنزيمات الديسميوتاز فوق التأكسدية Superoxide dismutases الهامة في الأكسدة بالجذور الحرة ويشارك في الكثير من الأعمال الأخرى .

يوجد النحاس بكميات وافرة في الأغذية خاصة في حبوب الخبز ، الخضار ، اللحوم ، المحار ، لذلك فلا يظهر عوزه إلا بنقص التغذية الشديد خاصة عند الولدان ناقصي النضج ، وبالتغذية غير الفموية الديدة عند الكبار أو الصغار ويسوء امتصاص معوي مستمر ، وبالاستعمال المديد للمواد الخالبة كذلك في حالة نادرة وراثية صاغرة تعرف باسم داء الشعر المجعد لمينك Menkes Kinky hair diseases : يشبه الشعر هنا إبر الفولاذ (وبالمقابل تسبب الكميات الزائدة من النحاس داء ويلسون .

أما أهم تظاهرات عوز النحاس بغياب داء مينك فهي فقر دم صغير الخلايا غالباً ، لكن قد يكون ضخماً الأروم أحياناً وقد يترافق مع نقص البيض ونقص العدلات وتلاحظ تبدلات عصبية في بعض الحالات المتقدمة كثيراً وهي تتعلق بدور النحاس بتركيب النخاعين نرى كذلك تأهب لتسلخ الأبهري . لوحظت تشوهات هيكلية عند الحيوانات لكنها لم توثق بشكل واضح عند الإنسان .

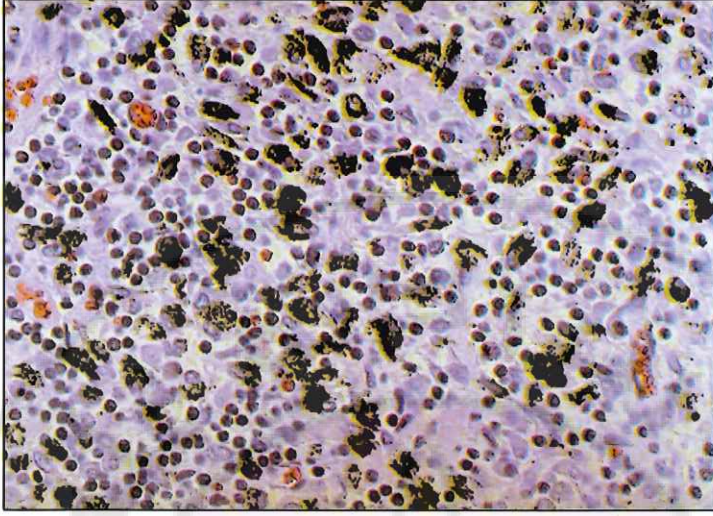
الفصل التاسع

الأصبغة Pigments

يمكن أن تتراكم الأصبغة من منشأ داخلي أو خارجي داخل الخلية ومع أن معظمها حميد نسبياً إلا أنها تقضي غالباً على وجود وطبيعة الاضطراب المسبب لهذا التراكم.

الأصبغة خارجية المنشأ Exogenous pigments

يؤدي تراكم غبار الفحم خارجي المنشأ في الخلايا البالعة في الأنسجة والأغشية اللمفاوية إلى اسوداد النسيج الرئوي (الفحم anthracosis)، ويعد هذا دليلاً على تلوث الهواء الذي يتعرض له عمال المناجم وسكان المدن . وعندما تنزح هذه البالعات إلى العقد المنطقية تؤدي إلى إسودادها أيضاً . فعند عمال المناجم مثلاً، يحدث تراكم رئوي شديد يدعى (تعبر الرئة عند عمال الفحم "CWP" coal warker,s pneumoconiosis) وعلى كل حال، إن CWP لا تتداخل ولا حتى بشكل طفيف في وظيفة التنفس إلا في الحالات الشديدة حيث يحدث تليف شديد متفاقم في السرتنين أي تغيير رئة معجز . أما العاملون في استخراج الحديد فإنهم يصابون بتغيير لون الرئة بما يشبه الصدأ (السحار الحديدي siderosis) وهنا يبدو أيضاً أن التصبغ لا يترافق بأذى وإنما يدل على تلوث الهواء الشديد ولكن في بعض مناطق استخراج الحديد يترافق غبار الحديد بغبار السيلكا (السحار السيلييسي الحديدي siderosilicosis) الذي يؤدي إلى تليف خطير .



شكل رقم (٣ - ٨) : صورة مجهرية لتوضع ذرات الفحم السوداء اللون ضمن البالعات في النسيج الرئوي

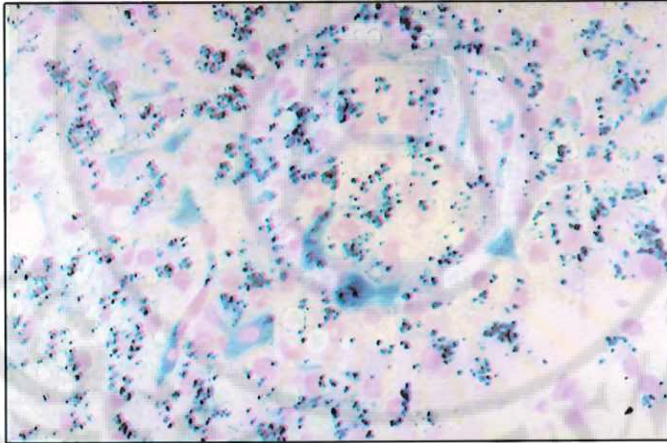
الوشم : يسبب تصبغ الجلد وهو ذو طبيعة حميدة لكنه يستمر طيلة الحياة (سببه إدخال بعض المواد الغريبة الملونة عبر البشرة الجلدية، و يشاهد مجهرياً ضمن الخلايا البالعة، له فوائد في الطب الشرعي كما أنه يعكس الوسط الاجتماعي والنفسي للشخص . الانطباعات الدوائية والسمية : سببها بعض العلاجات من طبيعة معدنية كالبزموت ، الزرنيخ ، والزرنيق والنتراسكلين ، إذا ما استعملت حقناً أو عن طريق الفم أو بالقطرات وتسبب اصطبغاً لتويماً اسنياً مثلاً .

الأصبغة داخلية المنشأ Endogenous pigments

يوجد خمسة أشكال للأصبغة داخلية المنشأ، ثلاثة منها تشتق من الهيموغلوبين وهي (الهيموسدرين - الهيماتين - البيليروبين) و الاثنان هما : الليبوفوسين والميلانين.
1-الهيموسدرين Hemosidrin : هو صبغ أصفر ذهبي إلى بني حبيبي أو مبلر يحتوي على الحديد ، يرى بالمجهر الضوئي ، ولكن من الكافي هنا أن نقول إن حبيبات

الهيموسدرين هي عبارة عن تجمع مذيلات الفريتين ferritin micelles التي لا ترى إلا بالمجهر الإلكتروني .

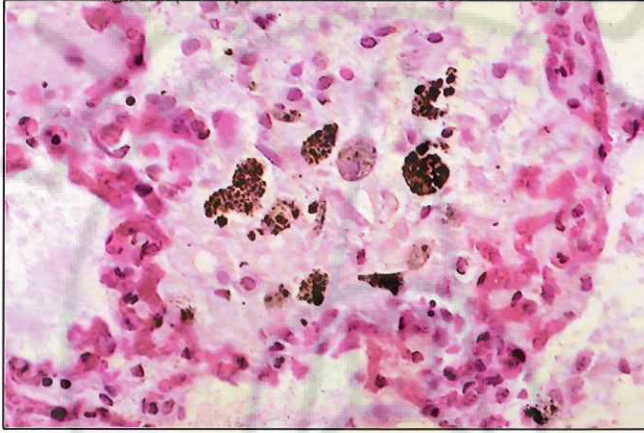
يتألف الفريتين من بروتين هو الصميم فريتيني Apo ferritin مرتبط بالحديد ليشكل جزيئات كثيفة (نصف قطرها ٦,١ نانو متر) مرتبة في رباعيات . يوجد الفريتين في عدة أنماط خلوية بشكل طبيعي . ولكن عند زيادة الحديد موضعياً أو جهازياً فإن جزيئات الفريتين تتجمع لتشكيل حبيبات الهيموسدرين المحتوية على الحديد . نستعمل التفاعل الهيستولوجي الكيميائي بأزرق بروسيا Prussian blue لتفريق الهيموسدرين عن الليبوفوسكين أو الميلانين اللذين لا يحتويان على الحديد . يتفاعل فيروسيانيد البوتاسيوم عديم اللون مع شوارد الحديد ثلاثية التكافؤ فينتج فيروسيانيد الحديد الأزرق غير المنحل مئثناً وجود الحديد في الصباغ الهيموسدريني . يمكن أن يحدث تصبغ الخلايا والنسيج بالهيموسدرين كعملية موضعية أو جهازية في كل الجسم .



شكل رقم (٣ - 9) : صورة مجهرية لنسيج كبدي بتلوين أزرق بروسيا الإيجابي على ذرات الحديد

يمكن أن تنتج الزيادة الموضعية للحديد عن النزوف الداخلية (داخل النسيج أو الأجواف المغلقة) أو عن الاحتقان الوعائي طويل الأمد الذي يحتمل أن يؤدي إلى نزوف دقيقة فالكدمات الشائعة بعد الرضوض تشكل مثلاً ممتازاً لتشكل الهيموسدرين الموضعي . وتغير اللون الذي يحدث في الكدمة يعكس التبدلات التي تطرأ على الهيموسدرين . حيث تبدأ الكدمة بلون أحمر مزرق ناجم عن الكريات الحمر التي تتجمع

في مكان النزف ، والتي تبلعها البالعات الكبيرة محطة الهيمو غلوبين فتعطي البيليڤردين أولا (أخضر مصفر) ثم البيليروبين (بني مخضر) ومن ثم الهيموسدرين الحاوي على الحديد (الأصفر الذهبي) . أما الرئة في القصور القلبي طويل الأمد فتشكل مثالا رئيسا للاحتقان المديد الذي يؤدي إلى ظهور الهيموسدرين في الخلايا وحيدة النواة البالعة في الأسناخ ، وتدعى هذه البالعات الكبيرة المصطبغة بـ " خلايا القصور القلبي heart failure cells " .



شكل رقم (٣ - 10) :صورة مجهرية تظهر بالعات الهيموزيدرين ضمن لمعة الأسناخ

الداء الهيموسدريني الجهازى systemic hemosiderosis :

ويصادف عند وجود ارتفاع في مستوى حديد الجسم ، واعتمادا على كمية وسبب زيادة الحديد يترسب الصباغ أولا في البالعات وحيدة النوى في كامل الجسم ولكن يمكن لهذا الصباغ المحتوي على الحديد أن يعود مع الدوران فيتوضع في الخلايا المتتية كما في الكبد - الكلى - الغدد داخلية الإفراز - المعتكلة - وأعضاء أخرى - إن ترسبا أشد لهذا الصباغ في الأعضاء المتتية ميمز لداء الصباغ الدموي hemochromatosis وهو المثال الأوضح لفرط الحديد الجهازى المرافق لاذية الخلايا والأعضاء . لا يؤدي تراكم الهيموسدرين الخلية في معظم الحالات ولا يضعف

وظيفة الخلية أو العضو، بالإضافة إلى أنه يمكن للحديد في هذا الصباغ أن يحرك وبالتالي يخفي الهيموسدرين مباشرة إن زال سبب زيادة الحديد . وكما هو معروف جيدا تخنفي الكدمات الزرق والسود .

-2- الهيماتين Hematin :

هو مشتق صباغي هيموغلوبيني غير شائع نسبيا ذو تركيب غير معروف تماما؛ يشاهد بعد الانحلال الدموي الشديد كما يحدث في الارتكاس ما بعد نقل الدم أو في تحطم الكريات الحمر بواسطة طفيلي الملاريا . وهو صباغ أصفر ذهبي أيضا ولكنه يحجز فعليا في الخلايا الشبكية الباطنة، وبالرغم من احتوائه على الحديد فإنه لايتفاعل مع زرقة بروسيا ومن المحتمل أن يكون سبب بقاء الحديد مرتبطا بإحكام مع الهيم وبالتالي فهو غير مشرد .

-3- البيليروبين Bilirubin:

الصباغ الطبيعي الأصفر البني - الأخضر في الصفراء وهو صباغ مشتق من الهيموغلوبين أيضا ولكنه لا يحتوي على الحديد وكما نعرف فإن الصباغ يشتق بكثرة من صباغ الهيم في الهيموغلوبين المتحرر من تحطيم الكريات الحمر الميتة في البالعة وحيدة النوى في الجهاز الشبكي الباطني ومن ثم يتحد مباشرة مع الألبومين فينقله إلى الكبد حيث يضم إلى دي غليكورونيد ويفرز في الصفراء . ومن المهم لفرضنا الحالي القول إن المصورة تحتوي ٠,٤ - ١ ملغ/١٠٠ مل من مجمل الأصبغة الصفراوية وبهذا المقدار لا نستطيع التعرف إلى هذا الصباغ في الخلايا أو النسيج . يمكن أن يزداد هذا المقدار من البيليروبين (فرط بيليروبين الدم Hyperbilirubinemia) باضطرابات مختلفة تخل بالاستقلاب الطبيعي للبيليروبين مثل زيادة تحطم الكريات الحمر (اليرقان الانحلالي) ، الأمراض داخل الكبد التي تؤذي الخلية الكبدية وتضعف انضمام وإطراح البيليروبين (الركودة الصفراوية داخل الكبد) ، والأمراض التي تسد الجريان الصفراوي (الركودة الصفراوية خارج الكبدية أو بعد الكبدية) . تصبح أنسجة وسوائل

الجسم كلطخة باون صفراوي في فرط بيليروبين الدم وبالتالي يصفر الجلد والصلبة وينتج اليرقان الواضح سريريا .
يشاهد البيليروبين مورفولوجياً داخل الخلية فقط عندما يكون اليرقان واضحا بشكل جيد ،
ويظهر على شكل ترسبات كروية عديمة الشكل هيولية بنية مخضرة إلى سوداء .
تصاب الخلايا الكبدية غالبا ولكن لبيليروبين اليرقان الشديد يمكن أن يشاهد في خلايا
البشرة في الأنابيب الكلوية وبالعات الجلد.

4-اللييوفوسين Lipofuscin : وهو صبغ غير منحل يعرف أيضا بصبغ الليبوكروم أو الصبغ الشمعاني أو صبغ الكبر أو صبغ البلى بالاستعمال wear and tear pigment وتأتي أهميته من أنه العلامة المنبئة للأذية بالجذور الحرة والأكسدة الفائقة للدهم . يظهر في النسيج على شكل صبغ رقيق حبيبي داخل الهيولى بني مصفر . يشاهد اللييوفوسين في الخلايا التي تعاني تغيرات متفاقمة بطيئة كما في الضمور المصاحب للتقدم في العمر، أو الأمراض المزمنة ، و يظهر واضحا بشكل خاص في الكبد والقلب لدى المرضى المتقدمين بالعمر، أو المرضى مع سوء تغذية شديد، و يترافق عادة مع انكماش العضو (الضمور البني brown atrophy) .

يمثل اللييوفوسين الثمالة غير القابلة للهضم من حويصلات البلعمة الذاتية التي تتشكل بالتقدم بالعمر أو الضمور ، ويبدو أن هذا الصبغ يتراكم من عدة قطع من الدهم وفوسفوليبيدات مرتبطة بالبروتين مما يقترح أنه مشتق من الأكسدة الفائقة للدهم العديدة غير المشبعة للأغشية تحت الخلوية وهذا يتفق مع النظرية التي تقول إن تشكل الجذور الحرة يؤدي إلى الإلتلاف المتفاقم للأغشية الخلوية في التقدم بالعمر ، وتنتج النسب العالية من تشكل اللييوفوسين في الأشخاص اليافعين نسبيا والذين ماتوا من المخصصة الناجمة عن نقصان مضادات الأكسدة في وجباتهم والتي تساعد على الأكسدة الذاتية .

5-الميلانين Melanin : الاسم المشتق من الكلمة اليونانية Melas التي تعني أسود ، وهو صبغ داخلي المنشأ، أسود بني ، غير مشتق من الهيموغلوبين، يتشكل عندما يتوسط أنظييم التيروسيناز أكسدة التيروسين إلى دي هيدروكسي فنيل الانين

(DOPA)، يجمع الدوبا في المستوى فوق البنوي أو يضاعف في جهاز غولي ويدمج في عضيات صغيرة محاطة بغشاء تعرف بالجسيمات الميلانية Melanosomes أو أنها تتجمع وتشكل الحبيبات الصباغية المرئية بالمجهر الضوئي .

توجد الخلايا الميلانية بشكل طبيعي في الجلد ، الأجرسة الشعرية ، السبيل العنوي في العين Uveal tract البشرة الصباغية في الشبكة ، الأذن الوسطى ، السحايا الرقيقة (الحنون والعنكبوت) المبيض ، لب الكظر ، المثانة ، والجوهر الأسود في الدماغ . تشكل الخلايا الميلانية في الجلد خلايا ذات تخصصات تتوضع في الوصل البشري الأدمي . تتصل هذه الخلايا بواسطة تخصصات بالخلايا القاعدية للبشرة وبواسطة بعض النوائى الكاذبة حيث تحقن حبيبات دقيقة من الميلانين (جسيمات ميلانية) في الخلايا القاعدية، وبهذه الطريقة نكتسب لون بشرتنا . تستطيع الخلايا البالعة في الأدمة أن تجمع الميلانين إما من الخلايا الميلانية المجاورة أو من الخلايا القاعدية البشرية؛ وبالتالي تنقلب إلى حاملة الميلانين التي يؤدي تجمعها إلى ظهور نمشات تصبح أغمق بعد التعرض للشمس- كما هو معروف- بسبب حث الأشعة لتركيب الميلانين في الخلايا الميلانية .

يسيطر على تركيب الميلانين في الإنسان الغدة الكظرية والغدة النخامية ، إن الستيروئيدات الكظرية تثبط الهرمون النخامي المحرض لقشر الكظر (ACTH) الذي يحث على تركيب الميلانين؛ وهكذا فإن زيادة تركيب الميلانين يصادف في قصور الكظر (الذي يترافق بفرط إفراز ال ACTH المعارض) وفرط نشاط النخامى .

يعاني المصابون بالمهق albinism من فقدان وراثي لخميرة التيروزينار؛ وبالتالي فهم غير قادرين على تركيب الميلانين وحساسون جدا من ضوء الشمس ، وبما أنهم يفقدون الحجاب الصباغي الواقي في الجلد وفي العين من الفعالية الشعاعية لضوء الشمس، فإنهم معرضون إلى حدوث حروق شمسية وسرطانة جلد وحساسية شديدة للرؤية في الضوء .

ولكل الأغراض العملية فإن الميلانين هو الصباغ الأسود البني الداخلي المنشأ. الصباغ الأسود الآخر هو الحمض الهوموجنتيكي *homogentisic acid* وهو صباغ أسود يحدث لدى المصابين بالبييلة الألكابتونية *Alkaptouria* في مرض استقلابي نادر . ويتوضع الصباغ هنا في الجلد والنسيج الضام والغضاريف ويعرف هذا التصبغ بالصحام *Ochronosis*.

إن التظاهرات المرضية في الصباغ الميلانيني قد تشاهد في مناسبات عديدة نذكر منها:
١ - زيادة الاصطباج الميلانيني بشكل معمم : ويعرف بتملن الجلد *Melanoderma*، حيث يشاهد -كما هو معروف- في حالات من: قصور الكظر (داء أديسون) - داء الصباغ الدموي - عوز التغذية - بعض الانسمامات.
٢ - فرط الاصطباج الموضع : بقع قهوة بجليب : (داء الليفي العصبي ١ فون ركليفاوزن) قناع الحمل عند المرأة
٣ - نقص الانصباج المعمم : المهق *Albimism*
نادر المشاهدة : سببه فقدان وراثي لخميرة التيروسيناز، وبالتالي عدم القدرة على تركيب الميلانين.

٤ - نقص الصباغ الموضع : ويشاهد مثلاً في حالات من الندبات الجلدية البهق
٥ - الأورام الميلانية : و التي قد تكون أوراماً سليمة كالوحمات التي تبدي أيضاً كميات متفاوتة من الصباغ الميلانيني . أو قد تشاهد في أورام قمامينية خبيثة من جهة ثانية.

الباب الرابع

الداء النشواني Amyloidosis





الفصل الأول

الداء النشواني Amyloidosis

المقدمة:

النشواني amyloid هو تعبير عام يطلق على مجموعة متغايرة من المواد البروتينية تترسب في خلال الهيستولوجي بين الخلايا وتؤدي إلى اضطرابات سريرية مختلفة. ومن أجل تشخيصه سريرياً لا بد من التعرف عليه مجهرياً من خلال صفاته الشكلية بالتلوين العادي وبالتلويينات الخاصة بعد إجراء خزعة مناسبة.

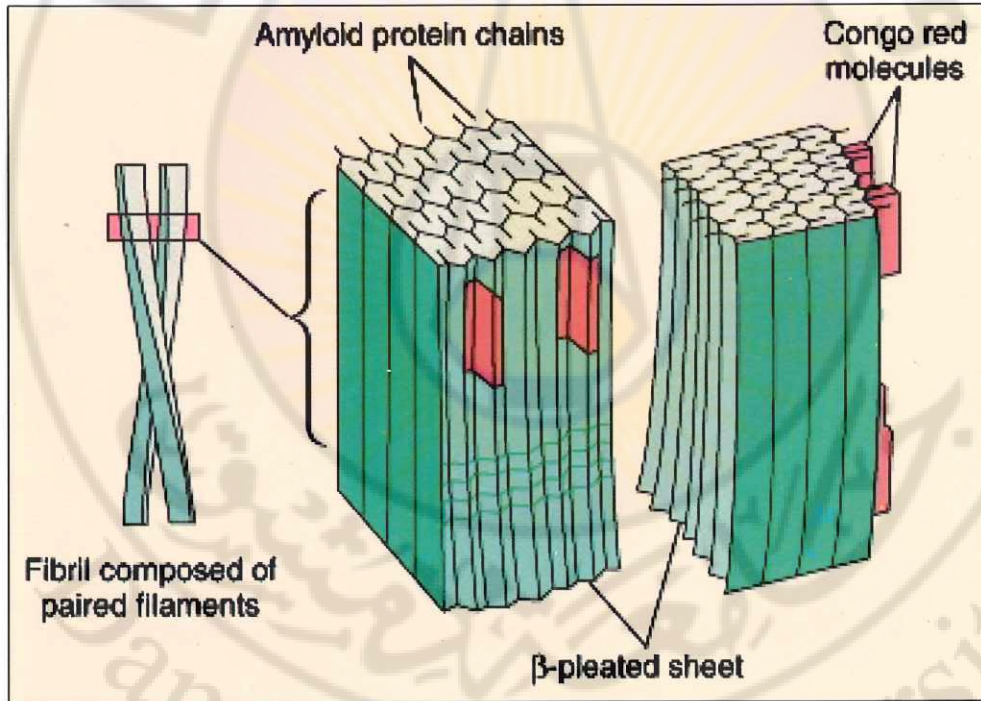
يظهر النشواني بالتلويينات الاعتيادية كمادة ايزويزينية عديمة الشكل لا خلوية هياينية المظهر متوضعة في خلال خارج الخلايا. حينما تترسب بشدة تؤدي بضغطها إلى ضمور الخلايا المجاورة . وصفت المادة منذ القرن التاسع عشر من قبل فيرخوف الذي أطلق عليها الاسم المعروف (المادة المشبهة بالنشاء) بسبب أنها تمتلك خواصاً تلوينية عيانية تشبه خواص النشاء، ولكن ثبت اليوم أن هذه المادة تتألف بشكل أساس من مواد بروتينية.



الفصل الثاني

الطبيعة الفيزيائية للنشواني

تتألف بالمجهر الإلكتروني من لبيفات غير متشعبة عرضها يتراوح بين ٧,٥ إلى ١٠ نانومتر . وتبدو بالتصوير العُرْفِي *crystallography* وبمنظار الطيف بالأشعة تحت الحمراء على هيئة صفيحة مطوية متصالبة وصفية (انظر الشكل ٤-١) وتبدو هذه البنية ثابتة بغض النظر عن طبيعة النشواني وهي مسؤولة عن الخواص اللونية له. وهناك مركبة أخرى صغيرة تشكل ٥% من تركيبها هي مركبة غير لبيفية غليكوبروتينية خماسية (مركبة P).



شكل ترسمي رقم (٤-١): مخطط يظهر التركيب الصفيحي للمادة النشوانية



الفصل الثالث

الطبيعة الكيميائية للنشواني

من أصل ١٥ مركبة كيميائية معروفة داخلة في تركيبه، تعد المركبات الثلاثة التالية الأكثر شيوعاً: (١) *AL (amyloid light chain)* ، نشواني السلسلة الخفيفة يشترك من البلازما ويحتوي على سلاسل خفيفة من غلوبولين مناعي . (٢) *AA amyloid (associated amyloid)* ، النشواني *AA*، النشواني المشارك وهو بروتين وحيد غير غلوبولين مناعي يتراكم في الكبد. (٣) *Aβ amyloid* موجود في الآفات الدماغية لمرض الزهايمر. يتألف البروتين *AL* من سلاسل خفيفة كاملة لغلوبولين مناعي . أما الليف النشواني *AA* فهو مؤلف من بروتين ٨,٥ كيلو دالتون ليس له مماثل بنيوي للغلوبولين المناعي ويتراكم في حالات الالتهاب المزمن ويشترك من بروتين (٢ ك.د) أكبر منه في الكبد يسمى *SAA (serum amyloid associated)* .protein

وهناك بروتينات أخرى ذات بنية بيوكيميائية مختلفة:

- *TTR (Transthyretin)* وهو بروتين مصلي طبيعي يرتبط بالتيروكسين وهو ينقل التيروكسين والرتينول ويتراكم في الشكل الطافر منه في مجموعة من الاضطرابات الجينية تسمى اعتلالات الأعصاب العائلية النشوانية. ويختلف نشواني الترانستيرتين عن نظيره الطبيعي بحمض أميني واحد. ويتراكم هذا أيضاً في القلب عند الشيوخ (الداء النشواني الجهازية الشيخية)
- *B2-microglobulin* مركبة من *MHC* صنف I وهو بروتين طبيعي شوهد على شكل مركبة (*Aβ2m*) في الداء النشواني المرافق للسديال المزمن. ويتراكم بنسبة ٦٠-٨٠% لدى هؤلاء المرضى المعرضين ويكون مكان التراكم في المفاصل، الغشاء الزليل وأغصان الأوتار.



الفصل الرابع

تصنيف الداء النشواني

يصنف الداء النشواني تصنيفاً سريريا كيميائياً حيويماً الى: داء نشواني جهازي (معمم) يصيب أعضاء مختلفة أو موضعاً حينما تقتصر اصابته على عضو واحد. ومن وجهة نظر سريرية فإن الداء النشواني الجهازي يقسم إلى بدئي وإلى ثانوي. أما البدئي فهو الذي يحدث مرافقاً لبعض الاعتلالات المناعية؛ أما الثانوي فهو المشاهد كاختلاط لحالات التهابية مزمنة أو إلى تخرب أنسجة مزمن.

الاعتلالات المناعية المترافقة بداء نشواني (الداء النشواني البدئي): جهازي وهو النمط الأكثر شيوعاً والمثال الأفضل له هو AL التوضع ومن نمط المشاهد مشاركاً للورم النقي المتعدد وهو ورم الخلايا البلازمية الخبيث . تقوم الخلايا البائية الخبيثة بشكل وصفي بتركيب كميات غير طبيعية من غلوبولين مناعي نوعي (اعتلال بائي وحيد النسيلة)، يولد على الرحلان الكهربائي للمصل ذروة تسمى ذروة M = myeloma . وبالإضافة إلى تركيب كامل جزيئات الغلوبولين المناعي، يمكن للبلازميات الورمية أن تتركب أيضاً وتفرز فقط السلسلة كابا أو لامبدا والمعروفة أيضاً باسم بروتينات بنس-جونس ويسبب صغر الحجم الجزيئي لهذه الأحيوانات غالباً ما تفرز مع البول . تشاهد هذه البروتينات عند نحو 70% من المرضى المصابين بالورم النقي المتعدد وتقريباً عند مرضى الورم كافة ممن يبدوون اصابة بالداء النشواني إما في المصل أو في البول أو في كليهما معاً.

ان معظم المصابين بالداء النشواني نمط AL ليسوا بالضرورة مصابين بالورم النقي المتعدد المدرسي أو أي اعتلال واضح آخر للخلايا البائية ومع ذلك فهذه الحالات تصنف كداء نشواني بدئي لأن تظاهرها السريري مرده تأثير ترسب النشواني دون ترافق الداء بأي مرض آخر. وهؤلاء المرضى لديهم عادة زيادة بسيطة بعدد

البلازميات في نقي العظم وغلوبولين مناعي وحيد النسيلة أو سلاسل خفيفة حرة في المصل أو البول.

الداء المناعي التفاعلي الجهازى وهو جهازىّ التوزع ومن طبيعة AA بروتين وهو ما كان يسمى سابقاً الداء النشوانى الثانوى بسبب ترافقه بأدواء التهابية . يشاهد هذا الداء في سياق أدواء التهابية مديدة كالترن، التوسع القصبى، ذات العظم والنقى المزمنة وبسبب فعالية العلاج المضاد للجراثيم، أصبح هذا الداء يشاهد اليوم في سياق آفات من طبيعة مناعية ذاتية كالداء الرثياني والتهاب الفقار اللاصق وبعض الأورام مثل لمفوما هودجكين وسرطانة الكلية.

الداء النشوانى الوراثى-العائلى يشاهد في أمراض نادرة وذات توزع جغرافى معين وأفضل مثال هو الداء النشوانى المشاهد في حَمَى البحر المتوسط ، داء وراثى جسدى منتح autosomal recessive يشاهد عند عائلات من منشأ متوسطى. تكون ألياف النشوانى من طبيعة AA وهو مشابه للنشوانى الجهازى التفاعلى.

وهناك مجموعة أخرى تتميز باضطرابات عائلية جسدية سائدة مترافقة بتوضع نشوانى عصبى محيطى (اعتلالات الأعصاب المسببة للنشوانى) والمشاهدة في بعض مناطق من العالم كالبرتغال واليابان والسويد والولايات المتحدة. وهذه الاعتلالات مسببة عن ترانثيرتين طافر (ATTR).

الداء النشوانى الموضع وهو توضع النشوانى في منطقة أو عضو واحد في الجسم وقد يتظاهر عيانياً على شكل عقيدت تدعى بالورم الأميلويدي أو يكشف في النسيج مجهرياً. تكون التوضعات في الرئة، القصبات، الحنجرة، المثانة وفي ما حول العين. تشاهد رشاحة بلازمية لمفاوية القرب من هذه التوضعات وقد يكون لها دوراً في إحداثه.

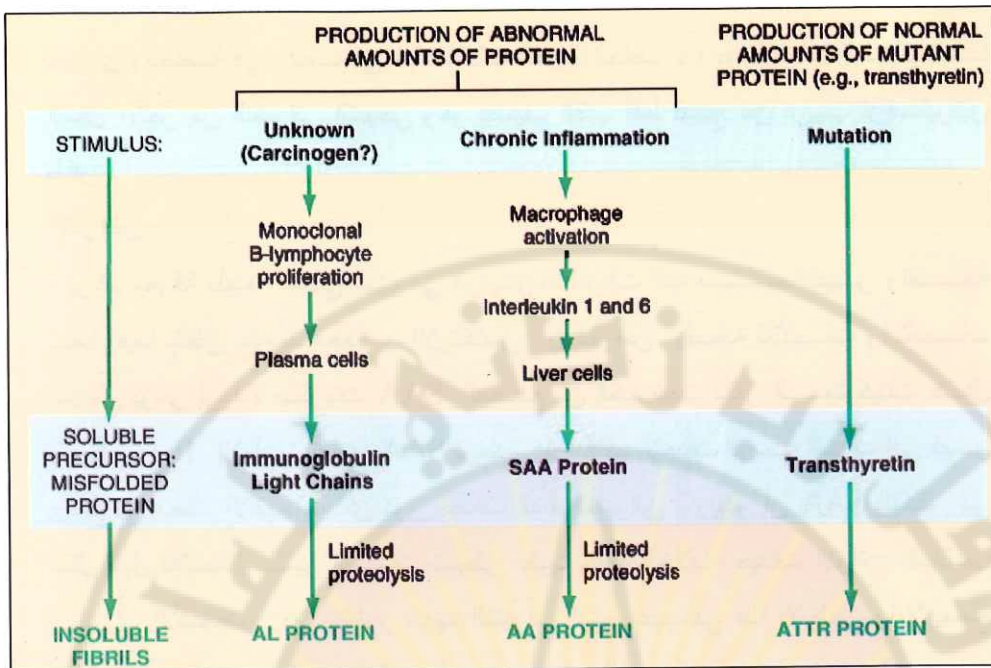
الداء النشوانى الصماوى تشاهد توضعات مجهرية في بعض أورام الغدد الصماوية مثل السرطانة اللبية في الدرقية وأورام الجزيرات في المعنكة، ورم القواتم في الكظر والسرطانة غير المتميزة في المعدة ويشتق النشوانى في هذه الأورام من هرمون عديد ببتيد أو من بروتينات وحيدة.

نشوانى التشيخ أهم أشكاله هو الداء النشوانى الشىخى الجهازى وهو يصيب كبار السن بعد ٧٠-٨٠ من العمر ويتكون من جزيء ترانثيرتين طبيعى ويترسب بشكل

جهازى وبخاصة فى القلب فى الإعتلالات القلبية الحاصرة واضطرابات النظم. أما الشكل الآخر من النشوانى الشىخى وهو يصيب القلب فقط فىنتج عن ترسب نرانسثىرتىن طافر .

الإمراض :

برغم معرفة طبيعة نمطى النشوانى الرئىس، لا زالت آلية تشكلهما غير واضحة تماماً. فىما ىتعلق بالنمط الجهازى الارتكاسى، ان تعرض الأنسجة للأذىات والالتهاب المزمن ىؤدى لزيادة مستویات SAA المصنع من الكبد تحت تأثیر السىتوكىنات كال IL-6 و IL1 إلا أن ارتفاع SAA لوحده غير كاف لإحداث ترسب النشوانى فهو ىرتفع فى معظم الالتهابات لكن دون أحداث الداء النشوانى . وىبدو أن SAA ىتفكك إلى شكل قابل للانحلال بتأثیر انظىمات تسىطر علیها جملة الخلايا وحیدات النواة- البلاعم، وىبدو أن الأشخاص الذىن ىتطور لدهم النشوانى لدهم عیب فى هذا الانظىم مما لا ىسمح بنفككه إلى شكل منحل وبالتالى إلى ترسبه فى الأنسجة. أما فىما ىتعلق بالنشوانى AA فإن المنشا معروف فى حالات الاعتلال البلازمى ولقد أمكن تجرىبباً الحصول على المادة بالحل البروتىنى للسلاسل الخفیفة من الغلوبولین المناعى.ولكن لماذا لا ىترسب النشوانى عند كل الأشخاص الذىن تحتوى مصولهم على بروتىنل بنس جونس جائلة ؟ ىبدو أن موضوع تدرك وقابلیة انحلال البروتىن تلعب دوراً مرة أخرى.



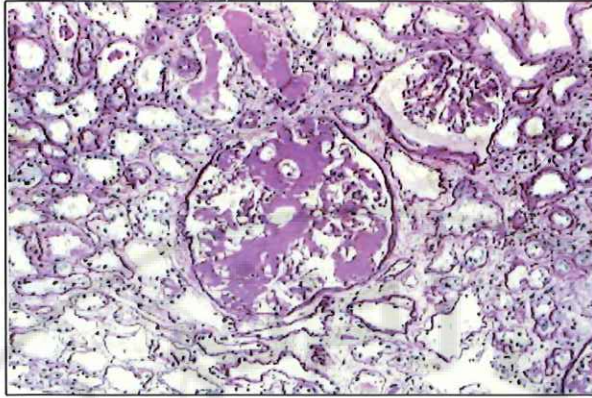
الفصل الخامس

التشريح المرضي

لا يوجد مظاهر مميزة لتوضع النشواني في أجهزة أو نسج تخصص كل نمط من أنماطه المذكورة أعلاه وعلى العموم فإن الأعضاء المصابة في سياق الداء النشواني الثانوي للأدواء الالتهابية تكون: الكلية، الكبد، الطحال، العقد البلغمية الكظر والدرقية ولا يمكن تفريق توضع الأميلويد المناعي عن السابق في توضعاته. وغالباً ما تصاب الطرق الهضمية والقلب والطرق التنفسية والأعصاب والجلد واللسان يكون توضع النشواني خارج الخلايا ولا تتظاهر الآفات الا حينما يؤدي الترسيب إلى خلل في وظيفة النسيج النبيل. تكون التوضعات الوعائية وحول الوعائية في النشواني المناعي شائعة.

ملونات النشواني الخاصة تضم: أحمر الكونغو الذي يلون المادة بلون أحمر قرميدي في المجهر العادي أما إذا استعمل النور المستقطب فيبيدي النشواني انكساراً مزدوجاً أخضر بلون التفاح.

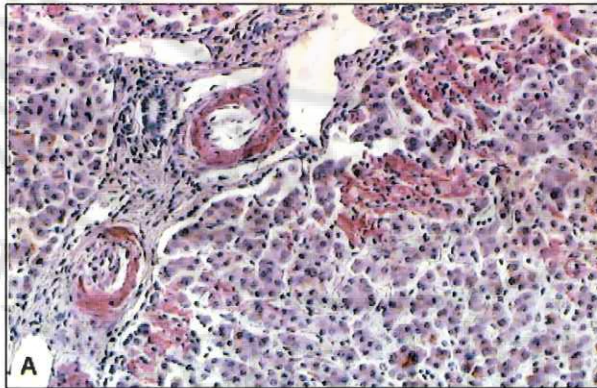
الكلية: قد تكون الكلية المصابة طبيعية أو مزداة في الحجم، شاحبة رمادية وصلابة وقد تضمر الكلية في الأشكال المديدة. مجهرياً، تترسب المادة في الأغشية القاعدية للأنبيب وفي الخلال وفي الككب على مستوى الغشاء القاعدي والعري الكلية في الميزانجيوم وتبدو العري متجانسة ايوزينية ومتسمة ويحدث ترسب في جدر الأوعية



شكل رقم (٤ - 3): إصابة كلوية كبية بالداء النشواني

الطحال يضخم الطحال وقد يصل وزنه إلى ٨٠٠ غ . قد يحدث الترسيب على مستوى اللب الأبيض أي في الجريبات اللمفاوية فيحدث ما يسمى بطحال " التايوكا " طحال "sago" أو يكون التوضع في اللب الأحمر فيوصف بشحم الخنزير "lardaceous spleen" ويظهر مقطع الطحال شمعيًا.

الكبد يزداد حجم الكبد وقد يصل ال ٩٠٠٠ غ يكون الكبد شاحباً رمادياً، وشمعيًا. يبدأ الترسيب في مسافة ديس ثم يصيب المتن الكبدي والجيوب ويزداد الآفة تضرر الخلايا الكبدية ومن الملفت أنه رغم شدة الإصابة الكبدية فإن الوظيفة الكبدية لا تتأذى كثيراً.



شكل رقم (٤ - 4):توضع المادة النشوانية في جدر الأوعية ومسافات ديس فس الكبد

القلب قد تكون إصابة الكبد معزولة أو في سياق داء جهازى. يتضخم القلب أو يبقى بحجم طبيعى وتتوضع الآفات تحت الشغاف وبخاصة في الأذينات وكذلك في الخلال بين ألياف العضلة القلبية.

يعتمد في تشخيص الداء النشوانى سريريا على فحص خزعات مناسبة من المستقيم أو الجلد أو من الأعضاء المشتبهة اصابتها وتلون بالطرق الكيماوية الهستولوجية والمناعية لتأكيد التشخيص







الباب الخامس

الاضطرابات البيئية

ENVIROMENTAL DISORDERS



الاضطرابات البيئية

- تعريف: هي الاضطرابات الصحية الناجمة عن العوامل والمؤثرات الخارجية؛ سواء كانت طبيعية أم صناعية (مع التأكيد على الأهمية الكبرى للعوامل الصناعية الناجمة عن تأثير الإنسان في البيئة)
- مواضع ذات صلة:

١- التلوث البيئي POLLUTION

٢- الطب الوقائي و الصناعي

٣- العوامل المسرطنة CARCINOGENS

- ميزات الاضطرابات البيئية :

- متنوعة التأثيرات (وظيفية، التهابية، تنكسية، سمية، ورمية).
- متفاوتة الشدة (من الخفيفة إلى المخيفة).
- عواملها وأسبابها عديدة (بحيث يصعب حصرها).
- ذات أهمية متزايدة (بسبب زيادة العوامل الصناعية)
- واسعة الانتشار عالميا (مع اختلاف كمي و نوعي من مكان لآخر)
- غالبا تمثل مشكلة جماعية أكثر من فردية (قطاع من مجتمع، مجتمع كامل،العالم بأسره) أي إنها ذات خاصية وبائية

- عوامل الاضطرابات البيئية :

تقسم هذه العوامل بشكل مبسط إلى:

١- عوامل فيزيائية PHYSICAL AGENTS.

٢- عوامل كيميائية CHEMICAL AGENTS.



الفصل الأول

العوامل الكيميائية للاضطرابات البيئية

CHEMICAL FACTORS

• أهم هذه العوامل هي :

TOXIC SUBSTANCES

• - المواد السمية

ADDICTIVE SUBSTANCES

- المواد الإدمانية

DRUGS

- الأدوية

AIR POLLUTANTS

- الملوثات الهوائية

(١) أهم المواد السمية

(١) - الكحول الميثيلي (الميثانول) METHYL ALCOHOL :

- تستخدم في الصناعة كمادة مذيبيية ومزيلة للدهان ومضادة تجمد إلا أنها تضاف أحيانا بسبب رخصها وقوة مفعولها إلى المشروبات الكحولية وذلك كنوع من الغش المقصود أو الجهل بتأثيراتها السمية .

- ينجم تأثيره السام نتيجة استقلابه داخل الجسم إلى مادة شديدة السمية هي مادة الفورمالدهيد التي تعد أكثر سمية ب ٣٣ مرة من الكحول الإيثيلي (الإيثانول) .

- إن النسبة الكبرى من حالات التسمم بالميثانول تنجم عن تعاطيه كبديل للمشروبات الكحولية من قبل المدمنين، أو من خلال استهلاك خمور جرى عشاها بإضافة الميثانول إليها حيث تبدأ أعراض التسمم بالميثانول في الظهور بعد فترة

تتراوح بين ١٢ - ١٤ ساعة من تعاطيه نتيجة تراكم مستقلباته السامة وخاصة الفورمالدهيد وذلك على شكل صداع ودوار وغثيان وقيء وآلام شديدة بالبطن ، ثم تظهر أعراض تثبيط الجهاز العصبي المركزي والقصور التنفسي إضافة إلى بعض علاماته الثابتة وهي حدوث الاحمضاض الاستقلابي واضطراب الرؤية التي قد تصل إلى درجة العمى حيث تكون الحدقتان متسعيتين دون استجابة للضوء. ثم يمكن أخيراً أن تتطور الحالة لتصل إلى الوفاة وذلك إذا لم يتم الإسراع بالمعالجة التي تعتمد على غسل المعدة وإعطاء كميات كبيرة من بيكربونات الصوديوم وإجراء التحال الدموي (hemodialysis) .

(٢) - مبيدات الحشرات:

- د . د . ت D.D.T : تهيج عصبي - تشنجات

- مركبات الفوسفور العضوية : اضطراب نظم قلبي - شلول رخوة
FLACCID P.

(٣) - الكلوروفورم : تشحم كبد - أذية كلوية

(٤) - الكيروسين : استنشاق أبخرته يؤدي إلى تثبيط عصبي خاصة عند الأطفال.

(٥) - السيانيد CYANIDE

- يوجد بشكل طبيعي في بذور الدراق واللوز المر والكرز البري الأسود، أما مهنيًا فيستخدم في صناعة التعدين وفي صناعة الحلبي والجواهر وكذلك في طلبي الأفلام الشعاعية، حيث يمكن أن يحدث التعرض له بآلية الاستنشاق (التالية غالباً للحرائق الصناعية) أو عن طريق الفم أو عن طريق الجلد .

- مادة عالية السمية حيث يؤدي التسمم الحاد بها إلى الموت خلال دقائق أو ساعات أما التسمم المزمن فيؤدي إلى صداع ودوار ودعث MALAISE وتشوش CONFUSION واعتلال العصب البصري الذي يؤدي إلى العمى.

- من علاماته رائحة اللوز المر وأيضاً اللون الأحمر الوردي للجلد والدم، وذلك لأن الدم يكون كامل الأكسجة لعجز الأنسجة المتسمة عن استخدام الأكسجين ويسبب أيضاً تشكل مركب سيانهموغلوبين cyanhemoglobin الذي يتصف بلونه الأحمر .

٦ - الزرنيخ ARSENIC :

- يستخدم في مبيدات الأعشاب الضارة وسموم الجرذان وفي رش الفواكه
- التعرض الحاد (نادر) : إقياء - آلام بطنية - نزوف حشوية - صدمة - وفاة
- التعرض المزمن (الأغلب) : وهن - نزوف هضمية - تصبغات جلدية -
أحياناً شلول

٧ - الزئبق MERCURY :

- يستخدم في بعض المهن (المرايا - الحفر الضوئي) وفي بعض الأدوية (مراهم
جلدية)
- التسمم الحاد به نادر أما التسمم المزمن فهو الأغلب حيث يؤدي إلى فقد ذاكرة
- صمم - صداع - التهاب معدة مزمن - متلازمة نفروزيية
- ملاحظة : ابتلاع الزئبق الموجود في ميزان الحرارة لا يؤدي إلى التسمم
بسبب عدم قابلية المركبات الزئبقية المستخدمة في هذه الصناعة للانحلال .

٨ - الرصاص LEAD :

- إن التسمم به عن طريق الهواء قد تناقص نتيجة زيادة الحزم والإلزام على
استخدام الجازولين (البنزين) الخالي من الرصاص LEAD - FREE
GASOLINE

- أكثر مصادر التسمم به هو التعرض المهني (صناعة البطاريات والدهانات والطباعة)

- تأثيراته :

أ - التهاب أعصاب محيطية (هبوط قدم FOOTDROP - هبوط معصم WRISTDROP)

ب - فقر دم (صغير الكريات ناقص الصباغ عادة؛ وذلك نتيجة زيادة هشاشة الكريات الحمر)

ج - آلام بطنية (هضمية المنشأ)

د - خط الرصاص اللثوي (GINGIVA LEAD LINE) الذي هو عبارة عن خط صباغي غامق حيث يعد من العلامات المميزة للتسمم الرصاصي.

هـ - يمكن أن يعبر المشيمة ويسبب تخلفا عقليا للجنين.

(٢) المواد الإدمانية addictive substances

• تعد من أكثر المواد خطورة بسبب شدة انتشارها في مختلف فئات وطبقات المجتمع وذلك نتيجة ارتباطها بالعادات والظروف الاجتماعية والاقتصادية

1 - التبغ TOBACCO USE

- طرق تأثيره : التدخين بما فيه السلبي (سجائر - سيجار - غليون - نرجيلة) - مضغ التبغ
- تأثيراته : إن أضرار التبغ ثابتة ومؤكدة مع اختلافات نسبية حسب طرق وشدة استخدامه حيث يمكن تصنيف تأثيراته المرضية إلى تأثيرات ورمية ولاورمية :
- أ - لاورمية : التهاب قصبات مزمن - انتفاخ رئة - تصلب عصيدي - قرحة
- احتشاء عضلة قلبية - التهاب أوعية محيطية - نشبات دماغية
- ب - ورمية : سرطانات تنفسية (حنجرة - قصبات) - سرطانات هضمية (قم - مري

- معدة - بانكرياس) - سرطانات أخرى
- التدخين السلبي : ارتفاع معدل حدوث الإصابات السابقة عن الطبيعي - التهاب أغشية
مخاطية - زيادة نسبة حدوث الربو عند الأطفال - صغر حجم الجنين

٢) - الكحول الإيثيلي (الإيثانول) (ETHYL ALCOHOL (ETHANOL)

- مادة مثبطة للجملعة العصبية وسامة للخلايا الكبدية
- تأثيراتها : ١- المتلازمة الكحولية الحادة : وذلك نتيجة تناول الكحول بكميات كبيرة
دفعة واحدة مما يسبب ارتفاع مستوى الكحول في الدم إلى مستويات خطيرة بحيث قد
يؤدي إلى اضطرابات عصبية شديدة قد تصل حد السبات والموت.
٢- المتلازمة الكحولية المزمنة : وذلك نتيجة تعاطي الكحول لفترات طويلة مما يؤدي
إلى حدوث الاضطرابات المميزة للإدمان الكحولي وأهمها : التهاب كبد كحولي - تشحم
كبد - تشحم كبد - سرطان كبد - اعتلال عضلة قلبية كحولي - التهاب معدة حاد
ومزمن - التهاب بانكرياس حاد ومزمن - ضمور وعته دماغي DEMENTIA -
التهاب أعصاب - أمراض سوء تغذية وامتصاص .

٣) - الهيروين HEROIN

- يستخدم عن طريق الشم أو الحقن تحت الجلد أو الحقن الوريدي
- المضاعفات الخطيرة والوفاة تنجم غالبا عن
١- فرط الجرعة : التي تؤدي إلى اضطراب نظم قلبي وتثبيط تنفسي
ب- الحقن الوريدي المتعدد والملوث : حيث يؤدي إلى حدوث الإنتانات (خاصة
الإيدز) والصمامات والانسدادات الوريدية .

٤) - الكوكائين COCAINE

- تعد مادة منشطة للجملعة العصبية حيث يستخدم أيضا شما وحقنا
- فرط الجرعة أو الانسمام الكوكائيني الحاد يؤدي إلى : تسرع القلب - ارتفاع
الضغط - توسع الحدقة - فرط الحرارة - سبات - احتشاء قلب

(٣) المواد الدوائية DRUGS

(١) - الأسبرين ASPIRIN

- الجرعة المميتة للكبار حوالي ١٢-١٥ غ ، أما للأطفال فهي بحدود ٣-٥ غ
- الجرعات الزائدة وأحيانا الجرعات العلاجية يمكن أن تسبب التهابات وتقرحات هضمية - زيادة القابلية للنزوف بسبب تأثيره المثبط للتخثر (من خلال زيادة زمن البروثرومبين و زمن النزف وتثبيط التصاق الصفائح الدموية) - فرط حساسية .

(٢) - الباربيتورات BARBITURATES

- أهم مخاطرها هو حدوث الإدمان والميل المستمر إلى زيادة الجرعة الذي يعد شائعا جدا في استخدام الباربيتورات سواء بشكل مقصود أم غير مقصود .
- تأثيراتها السمية : نقص أكسجة جهازية ناجم عن تثبيط الوظيفة التنفسية - نخرانبيوي كلوي - التهاب قصبات ورئة .

(٣) - الكورتيزون CORTISON

- يؤدي إلى نقص في المناعة وزيادة القابلية للالتهابات و الإنتانات.

(٤) - الإستروجينات ESTROGINS

- الدراسات تشير إلى أن استخدامها المديد له علاقة بارتفاع معدل حدوث السرطانات التالية :

أ- سرطان الثدي

ب- سرطان المبيض

ج- سرطان بطانة الرحم

د- سرطان المهبل رائق الخلايا

- أما فيما يخص مانعات الحمل الفموية ORAL CONTRASEPTIVE والتي تدخل الإستروجينات في تركيبها فلم يثبت حتى الآن وجود تأثير مسرطن لها وذلك بسبب التأثير المعدل للبروجسترون الذي يشارك في تركيبها .

(٤) الملوثات الهوائية AIR POLLUTANTS

• تقسم إلى :

١ - الملوثات الهوائية الغازية GASEOUS

٢ - الملوثات الهوائية بالجسيمات العالقة SUSPENDED PARTICLES

١- الملوثات الهوائية الغازية

• يبين التحليل الكيماوي للهواء بأن أهم ملوثات الهواء الغازية هي ثاني أكسيد الكبريت و أكاسيد النيتروجين وأول أكسيد الكربون، وجميع هذه الملوثات تنتج أساسا من احتراق الوقود الكربوني (الفحم والبتروول والغاز الطبيعي) وكذلك من حرق الخشب و المخلفات الزراعية (مثل حطب القطن والذرة وغيرها) . وتختلف كميات الملوثات المنبعثة طبقا لنوع الوقود وظروف حرقه . ولقد أوضحت دراسات متعددة ان الدول الصناعية (دول أمريكا الشمالية وغرب أوروبا و اليابان) تنتج اكبر كميات من ملوثات الهواء تليها روسيا و دول شرق أوروبا و الدول النامية. ويعد قطاع الصناعة (بما في ذلك توليد الكهرباء) القطاع الرئيس المسبب لتلوث الهواء يليه قطاع النقل ثم قطاع الزراعة .

• التأثيرات العامة لملوثات الهواء الغازية :

(١) - أكاسيد الكبريت وأكاسيد النيتروجين :

- التأثيرات : ضيق التنفس - التهابات قصبية حادة تحسسية وتخرشبية - نقص مناعة الجسم - أمراض مزمنة بالرئتين - حدوث الأمطار الحامضية ACID RAIN التي تؤدي إلى إتلاف وتآكل الأبنية والآثار خاصة تلك المشيدة من الحجر الجيري والرخام و الإضرار بنمو الأحياء أيضاً وخاصة النباتات في الغابات والحقول، وكذلك الأسماك في البحيرات مما يسبب حدوث أضرار اقتصادية وبيئية عامة

- حدود التعرض : - يجب عدم التعرض لأكثر من ١٢٥ ميكروغراماً/ متراً مكعباً لمدة ٢٤ ساعة ؛ أو لأكثر من ٥٠ ميكروغراماً / متراً مكعباً لمدة عام.

(٢) - غاز أول أكسيد الكربون (C O) CARBON MONOXIDE :

- غاز عديم الطعم والرائحة يتولد عن الاحتراق غير التام حيث يعد عامل اختناق مركزياً من خلال اتحاده مع الهيموغلوبين وتشكيله مركباً ثابتاً غير قادر على الاتحاد مع الأكسجين هو الكاربوكسي هيموغلوبين CARBOXY HEMOGLOBIN والذي ينجم عنه في البداية شحوب ثم يعطي لوناً احمر كرزياً للجلد والدم؛ لكن بشكل متأخر جداً أي قبل الوفاة بوقت قصير لذا فإنه لا يمكن الاعتماد على هذه العلامة كميزة تشخيصية لتقرير حالة المريض لأن الوقت عند ذلك يكون قد تأخر على إسعافه أو معالجته .

- تأثيراته : عسر تنفس جهدي - نقص أكسجة هيستولوجية - اضطراب أو فقد وعي - وفاة نتيجة تثبيط مركز التنفس

- حدود التعرض : - يجب عدم التعرض لأكثر من ٣٠ ميليغراماً / متراً مكعباً لمدة ساعة أو لأكثر من ١٠ ميلي غرام / متر مكعب لمدة ٨ ساعات .

٢- الملوثات الهوائية بالجسيمات العالقة

- يقصد بها المواد الضارة على شكل جزيئات صغيرة محمولة بالهواء بحيث ينجم تأثيرها المرضي الرئيس من خلال دخولها الجهاز التنفسي وقدرتها على الوصول إلى الأسناخ و اختراق الجدر السنخية، وبالتالي تراكمها ضمن النسيج الرئوي الخلالي مما قد يولد طيفا من التأثيرات والتبدلات المرضية في الرئة بآليات التهابية أو تخريشية أو تحسسية أو حتى تسرطنية .
- أهم هذه المواد هي :

الفحم (الكربون) - السيليكا - الإسبست - البيريليوم

- نتائجها المرضية : تؤدي بشكل رئيس إلى حدوث إصابات رئوية تعرف باسم تغير الرئة pneumoconiosis والتي يمكن أن تتطور لحالة مرضية أكثر شدة هي تليف الرئة pneumofibrosis .

- العوامل المؤثرة في حدوث الإصابات المرضية بالجسيمات العالقة :

- ١- مدة التعرض للملوث.
- ٢- تركيز الملوث في الهواء.
- ٣- حجم جزيئات الملوث التي يجب أن تتراوح بين ١- ٥ ميكرون ، لأن الحجم الأصغر لا يسمح بترسبها على جدر الأسناخ ؛ حيث تبقى معلقة في هواء الأسناخ ، أما الأكبر فإنه لا يسمح بوصولها إلى الأسناخ.
- ٤- درجة انحلال الملوث حيث الأكثر انحلالا يؤدي أكثر إلى ارتكاس نتحي حاد بينما الأقل انحلالا يؤدي أكثر إلى ارتكاس تليفي مزمن.
- ٥- نوع الملوث حيث تختلف الأمراض باختلاف الخصائص النوعية لكل ملوث (خاصية تخريشية - خاصة تحسسية - خاصة مسرطنة) وبالتالي فإنه نتيجة لذلك قد تتراوح تأثيراتها من قليلة الخطورة إلى شديدة الخطورة

• أنواع التلوثات الهوائية بالجسيمات العالقة

(١) - نفحم الرئة PNEUMOANTHRACOSIS

يحدث نتيجة التعرض المزمن إلى غاز الكربون كما في المدن الصناعية أو بشكل أشد إلى هباب الفحم كما عند عمال مناجم الفحم .

• نتائج المرضية : يمكن أن تتطور بشكل متعاقب كما يلي :

- تشكل البقع الفحمية coal macules في الرئة على شكل ترسبات صباغية سوداء من مادة الفحم يتراوح قطرها من ٠,٥ - ٢ سم ومنتشرة بشكل متجانس في الرئتين (اللحمة الرئوية) مع ولع خاص بالفصوص العليا أما مجهريا فتتظاهر على شكل تجمعات كثيفة للبالعات الكبيرة الحاملة للفحم

- ترسب وتجمع الجزيئات الفحمية في العقد اللمفية لسرة الرئة.

- تليف رئوي مما قد يؤدي إلى توسع قصبي ونفاخ رئوي .

- يمكن أن تتطور الإصابة إلى درجة أشد وتؤدي إلى حدوث تليف رئة كتلي منفاقم (PMF) progressive massive fibrosis والذي يسمى أيضا بداء الرئة السوداء black lung disease وذلك نتيجة النحام الندبات الليفية السوداء مع بعضها مما يؤدي إلى حدوث خلل شديد في الوظيفة التنفسية .

- النتائج الأخرى للتلوث الفحمي : زيادة التأثير المرضي للتدخين والملوثات الهوائية الصناعية مما يؤدي إلى رفع خطر التسرطن بشكل غير مباشر حيث إن مادة الفحم بحد ذاتها لا تملك تأثيرا مسرطنا مباشرا وذلك بدرجة واضحة أو ملموسة .

(٢) - داء السيليكا SILICOSIS

أكثر ما يشاهد عند عمال التعدين والإسمنت والمقالع الحجرية وشق الأنفاق والسباكة وصناعة الزجاج والفخار

• نتائج المرضية :

- تتميز بأنها لا تظهر إلا بعد حوالي عشر سنوات من التعرض على الأقل كما أنها تستمر بالتطور والترقي حتى بعد التوقف عن التعرض للسيليكا .

- يؤدي إلى حدوث تليف رئوي عقيدي (عقيدات السيليكا الغرائية collagenous silicotic nodules) والتي يمكن أن تتكلس (علامة قشر البيض شاعيا) .

- لا تترافق الإصابة به بارتفاع معدل السرطانات الرئوية لكن يلاحظ بدلا من ذلك زيادة معدل وخطر الإصابة بالترن الرئوي .

٣- داء الإسبست ASBESTOSIS

- يشاهد التعرض الأعظم إلى غبار الإسبست في صناعة التعدين وأبواب الإسبست الإسمنتية وصناعات العزل المختلفة مثل الأسقف والأرضيات

• النتائج الإمرضية :

- يؤدي إلى حدوث تليف رئوي خلالي منتشر مزمن حيث لا يمكن تفرقة عن باقي التليفات الرئوية الخلالية إلا بوجود الأجسام الإسبستية (على شكل خيوط مستقيمة بنهايات منتقخة) حيث تبدأ الإصابة في الفصوص السفلية ثم تنتشر إلى الفصوص المتوسطة والعلوية .

- لا تحدث الأعراض السريرية إلا بعد مرور ١٠ سنوات من التعرض على الأقل والأشيع أن تحدث بعد ٢٠ سنة أو أكثر، وذلك حيث تبدأ عادة على شكل ضيق تنفسي .

- توجد علاقة مؤكدة بين التعرض المديد للإسبست وبين زيادة واضحة في معدل حدوث سرطانات مختلفة أهمها سرطان الرئة القصي (حيث يرتفع معدل حدوثها بنسبة خمس مرات أكثر من غير المتعرضين) والميزوثيليوما الخبيثة (التي يدل حدوثها على وجود تعرض سابق للإسبست حتى يثبت العكس) .

٤ - داء البيريليوم BERYLLIOSIS

- يحدث التعرض للبيريليوم في الصناعات الكهربائية والالكترونية والصناعات الجوية والفضائية والمفاعلات النووية

• النتائج المرضية :

• تؤدي الإصابة إلى حدوث حبيبومات granulomas ضمن الحواجز السنخية للرئة تشبه بشكل كبير الحبيبومات المشاهدة في الساركويد ودرجة أقل تلك المشاهدة في التدرن .

• يتميز بان حدوث الإصابة يرتبط عادة بوجود استعداد شخصي وخاصة وجود فرط حساسية تجاه البيريليوم بحيث إن الإصابة به لا ترتبط كليا بمدة و شدة التعرض كما يفسر ذلك أيضا حدوث إصابات عند أفراد عائلات العاملين بالبيريليوم الذين يتعرضون عادة لكميات قليلة من تلك المادة . - توجد فترة كمون تمتد من أسابيع إلى سنوات مابين التعرض وظهور الأعراض المتمثلة بحدوث زلة تنفسية بشكل رئيس .

• يمكن للإصابة أن تتراجع عفويا أو أن تؤدي أحيانا إلى الوفاة لكنها تتميز بأنها تستجيب جيدا للستيروئيدات التي لها فائدة كبيرة في إيقاف هذا المرض

• يوجد تضارب في الآراء حول علاقته بحدوث سرطان الرئة ؛ إلا أنها علاقة ضعيفة حتى في حال صحتها حيث لا تشير الدراسات الإحصائية إلى وجود زيادة مهمة في نسبة حدوثه لدى المصابين بداء البيريليوم .

الفصل الثاني

العوامل الفيزيائية للاضطرابات البيئية

PHYSICAL AGENTS

١- الأذية الميكانيكية MECHANICAL INJURY

٢- الحرارة TEMPERATURE

٣- الارتفاع ALTITUDE

٤- تبدل الضغط COMPRESSION ALTERATION

٥- الأشعة المؤينة IONIZING RAYS

٦- الأشعة غير المؤينة NONIONIZING RAYS

٧- عوامل أخرى: الأمواج فوق الصوتية - أشعة الليزر - الضجيج - الكهرباء

الأذية الميكانيكية MECHANICAL INJURY

• أنواعها : تنجم عن الإصابة بأداة أو جسم ما بشكل مباشر وهي تشمل نماذج الإصابات التالية :

١- التسخج (EROSION) ABRASION : ضياع في الطبقات السطحية للبشرات

أما التقرح ULCKERATION فهو ضياع لكامل البشرة.

٢- التشفق LACERATION: تمزق خطي سطحي.

٣- الجروح WOUNDS: قطع هيستولوجي بحواف منتظمة أو غير منتظمة.

٤- التمزق RUPTURE: تخرب في العضو بسبب زيادة الضغط المباشر.

٥- الرضوض TRAUMA: أذية كليلة بدون ضياع مادي أو تفرق اتصال.

٦- الكسور FRACTIONS: تفرق اتصال كلي أو جزئي في العظم.

• نتائجها المرضية : نزوف - صدمة - اضطرابات وظيفية

• الحرارة TEMPERATURE

• ١) ارتفاع درجة الحرارة

• - أهم أشكالها المرضية: ضربة الحرارة - الحروق الحرارية

• ١- ضربة الحرارة HEAT STROKE

• - تنجم عن ارتفاع الحرارة الخارجية (الجو) أو الداخلية (الأمراض الحموية)

• - نتائجها: توسع وعائي محيطي يؤدي إلى نقص حجم الدم المركزي وبالتالي

نقص أكسجة خلوية (خاصة دماغية)

• - سريريا: فقد وعي عابر - صدمة - أذية دماغية - وفاة

• ٢- الحروق الحرارية THERMAL BURNS

- تنجم عن زيادة الحرارة الشديدة والمباشرة (سواء موضعة أو معممة)

- أنواعها: الحروق الجلدية - الحروق الاستنشاقية

• الحروق الجلدية :

سماكة الحرق	درجة الحرق	التدخل المرضي
جزئي السماكة	الدرجة الأولى	البشرة الالتهمة النسيج الخلوي تحت الجلد اصابة البشرة فقط مع سلامة الالتهمة والملاحقات
جزئي السماكة	الدرجة الثانية	الغدة الزهمية الجراب الشعري اصابة البشرة والالتهمة العلوية مع سلامة الملاحقات في الالتهمة العميقة
كامل السماكة	الدرجة الثالثة	اصابة البشرة والالتهمة والملاحقات والنسيج الخلوي تحت الجلد

- الحروق جزئية السماكة : PARTIAL THICKNESS BURNS

تشمل الإصابة البشرة والجزء العلوي من الأدمة كحد أقصى حيث تبقى القدرة الترميمية للجلد مصانة وبالتالي لا تحتاج إلى ترقيع جلدي .

- الحروق كاملة الثخانة FULL-THICKNESS BURNS : تمتد الإصابة حتى الجزء السفلي للأدمة (تخرب الملاحقات الجلدية) كما يمكن أن تصاب الأنسجة تحت الجلد(العضلات) وهي تحتاج إلى ترقيع جلدي .

- النتائج المرضية للحروق الجلدية:

ارتكاس التهابي للأذية - زيادة النفوذية الوعائية - ضياع السوائل والبروتينات

- المضاعفات:

(١) - صدمة عصبية اوإتانية أو بنقص الحجم.

(٢) - قرحات الشدة (STRESS ULCERS(CURLING,s

(٣) - بيلة خضابية لانحلال الدم داخل الأوعية HEMOGLOBINURIA

(٤) - إبتان ثانوي (عقديات - عنقوديات - كولونييات)

• الحروق الاستنشاقية (INHALATION BURNS)

• - تتجم عن استنشاق الدخان و الأبخرة الساخنة.

• - يمكن ان تمتد الإصابة من الأجواف الفمية والأنفية حتى الرئتين.

• - تعد أكثر خطرا من حروق الجلد.

• - المضاعفات : - وذمة رئوية شديدة.

• - انسداد طرق تنفسية (اختناق - انخماص رئوي) .

• - إبتان ثانوي (ذات قصبات ورئة bronchpneumonia).

• - معدل النجاة *survival rate* : يعتمد على شدة الإصابة وسرعة المعالجة.

٢) انخفاض درجة الحرارة - أهم أشكالها : عضه البرد - التبرد

١- عضلة البرد FROSTBITE

- تتجم بسبب التعرض الموضعي والمديد لدرجات حرارة منخفضة جدا مع وجود عوامل مساعدة أخرى مثل نقص التروية الدموية

- نتائجها:

تشنج وعائي شديد - خثرات وعائية - تقرح ا و نخرمواتي (غانغريني)

٢- التبرد : HYPOTHERMIA

- عبارة عن انخفاض درجة حرارة الجسم لما دون الطبيعي.
- يؤدي إلى انقباض وعائي عام مع شحوب شديد في الجلد و تشنجات عضلية.
- يمثل خطرا كبيرا وسببا للوفاة خاصة عند المسنين والمضعفين.

الأذية الناجمة عن الارتفاع ALTITUDE

وهي تؤدي إما إلى نوع من الاضطرابات التكيفية maladaptive التي تنجم عن الإقامة لمدة طويلة في أماكن مرتفعة أو تؤدي إلى اضطرابات مرضية حادة ناجمة عن الصعود السريع إلى الأماكن المرتفعة التي تتجاوز ٢٥٠٠ متر عن سطح البحر حيث إن الآلية المرضية التي تؤدي إلى حدوث مثل تلك الاضطرابات هي نقص الأكسجة المترافقة بشكل ثابت مع نقص الضغط الجوي وزيادة البرودة وجفاف الهواء .

- التأثيرات المرضية :

- أ - احمرار الدم الثانوي SECONDERY ERYTHROCYTOSIS :
- وهو اضطراب تكيفي سليم يتمثل بزيادة عدد الكريات الحمر في الدم
- ب - الوذمة الرئوية للمناطق المرتفعة HIGH-ALTITUDE PULMONARY EDEMA (HAPE) : وهي تتجم عن زيادة النفوذية للأوعية

الشعرية الرئوية حيث تحدث عادة خلال اليومين التاليين للصعود إلى المكان المرتفع و تؤدي إلى حدوث عسر تنفس مع زلة تنفسية وتسرع قلبي وازرقاق مركزي ، كما أنها يمكن أن تكون شديدة بحيث تسبب الوفاة خلال عدة ساعات فهي تعد من أهم أسباب الوفيات الناجمة عن الارتفاع لذا يجب الإسراع بمعالجتها من خلال إعطاء الأكسجين والنزول بسرعة إلى الأماكن المنخفضة

ج - سعال المناطق المرتفعة HIGH-ALTITUDE COUGH : وهي حالة سليمة تزول بالنزول حيث يعتقد بأنها تنجم عن الهواء البارد والجاف مع زيادة الحساسية القصبية .

د - مرض الجبل الحاد (AMS) ACUTE MOUNTAIN SICKNESS : ينجم عن حدوث نقص أكسجة دماغية والتي يمكن أن تؤدي إلى درجات متفاوتة من الوذمة الدماغية وهو مرض سليم محدود السير حيث يشفى عادة خلال ١ - ٥ أيام و يظهر على شكل أعراض عصبية مثل الصداع والدوار والأرق مع أعراض هضمية أحيانا مثل الغثيان والإقياء .

هـ - الوذمة الدماغية للمناطق المرتفعة HIGH-ALTITUDE CEREBRAL EDEMA (HACE) : يعتقد أنه شكل شديد من مرض الجبل الحاد بحيث يترافق مع نقص أكسجة و وذمة دماغية أشد وهو يحدث غالبا نتيجة القيام بصعود سريع جدا إلى الأماكن المرتفعة أو بشكل تال للإصابة بالوذمة الرئوية للمناطق المرتفعة حيث يتطلب المعالجة السريعة لتجنب الوفاة أو حدوث عقابيل عصبية ثابتة .

تبدل الضغط COMPRESSION ALTERATION

إن أهم أسباب الاضطرابات المرضية التي يمكن أن تنجم عن تبدل الضغط هي تلك الناجمة عن الانتقال السريع من ضغط مرتفع إلى ضغط منخفض سواء تم حدوث ذلك على خلفية الانتقال ضمن مجال الضغط الجوي BAROMETRIC PRESSURE

أم ضمن مجال الضغط تحت الماء UNDERWATER PRESSURE وأشيع هذه الاضطرابات هي :

- أ - مرض تناقص الضغط DECOMPRESSION SICKNESS : حيث ينجم عن التناقص السريع والمفاجئ في الضغط مما يؤدي إلى تحرر الغازات المنحلة بالدم مثل N₂ و O₂ و CO₂ وتحولها إلى فقاعات هوائية ضمن الأوعية الدموية وبالتالي تشكيل صمات هوائية gas emboli والتي يمكن أن تؤدي إما إلى انسدادات وعائية صغيرة قليلة الأهمية أو لإنسدادات وعائية خطيرة بحيث تسبب اضطرابات جهازية متعددة مشابهة لمتلازمة الصمة الشحمية fat embolus syndrome وذلك على شكل أعراض عصبية مثل الصداع وفرط الاستثارة والغيبوبة و اضطرابات تنفسية قلبية أيضاً و نزوف حيث يمكن أن تتطور الحالة نحو الصدمة و حدوث الوفاة .
- ب - مرض الغواصين أو الصندوق المغلق CAISSON DISEASE : وهو يعد أحد الأشكال الخاصة و الأكثر شيوعاً من مرض تناقص الضغط حيث يصيب الغواصين أثناء صعودهم السريع من أعماق الماء إلى السطح سواء تم ذلك الصعود بشكل حر أم ضمن الغواصات .

الأشعة المؤينة IONIZING RAYS (أو الإشعاع RADIATION)

- مقدمة: يقصد عادة بالإشعاع ما يعرف بالأشعة المؤينة حيث سميت كذلك بسبب طاقتها العالية التي تجعلها قادرة على تشريد (تأيين) الجزيئات أو الذرات إلى شوارد أو جذور حرة سالبة وموجبة والتي يمكنها بدورها أن تتفاعل فيما بينها لتوليد مركبات جديدة بحيث قد تؤدي إلى تأثيرات شديدة خاصة على صعيد المكونات البنوية الدقيقة للخلية الحية كالطفرات و الشذوذات الخلوية المختلفة بما فيها تلك المؤدية إلى حدوث الأورام والتشوهات الخلقية .
- أهميتها : تمتلك أهمية كبيرة حالياً بسبب كثرة انتشارها وتعدد استعمالها وشدة تأثيراتها الضارة سواء على البيئة أم على صحة الإنسان والتي يمكن أن تتجاوز الجيل

الراهن لتمتد بأضرارها إلى الأجيال اللاحقة .

• مصادرها: الأشعة الكونية - الأرض (التراب) - الأشعة التشخيصية والعلاجية (الأشعة السينية- أشعة غاما- النظائر المشعة) - المفاعلات النووية - الأسلحة النووية

• أنواعها: - أمواج كهرومغناطيسية (أشعة غاما- أشعة X) : والتي تتميز بطول موجي أقل من ٠,٠١ نانومتر بالنسبة لأشعة غاما و ٠,٠١ - ١٠ نانومتر بالنسبة لأشعة X .

- جسيمات مشحونة (أشعة ألفا- أشعة بيتا)

- جسيمات غير مشحونة (أشعة نيترونية)

• قياسها: - تقاس الأشعة المتحررة بالهواء بالرونجنج ROENTGEN®

- تقاس الأشعة الممتصة بالراد (1 GRAY= 100 RAD)

- تقاس فعالية النظائر المشعة بالكوري (Ci) و نصف العمر

• نظريات تأثير الإشعاع:

١- النظرية المباشرة (DIRECT) أو الهدفية : وذلك بإحداث أذية مباشرة للدنا (DNA) خاصة أثناء الانقسام الخلوي مما يؤدي إلى حدوث طفرات أو تثبيط للانقسام أو موت خلوي .

٢- النظرية غير المباشرة (INDIRECT) : وذلك بتشريد جزيئات الماء وتوليد جذور هيدروكسيلية حرة مؤذية للخلية مما يؤدي إلى تخريب الإنزيمات الخلوية .

• التأثيرات المرضية العامة للإشعاع :

١- التأثير المميت : إن تشيع كامل الجسم بجرعة أكثر من ٤٠٠ راد يعد مميتا .

٢- مرض الإشعاع الحاد : إقياء- إسهال- التهاب جلد- إنتانات -نقص مناعة- أنيميا.

٣- تأثيرات متأخرة : والتي تظهر بعد فترات كمون متفاوتة (وسطيا ٥ - ٥٠ سنة) وأهم هذه التأثيرات المتأخرة هي الأورام (خاصة اللمفاوية والدموية) والتشوهات الجنينية.

٤- التأثير غير الممرض : وذلك عند التعرض لإشعاع بحدود ١٠ - ٥٠ راداً.

• العوامل المؤثرة في التأثير الإشعاعي :

١- نوع الأشعة:- الأشعة الكهرطيسية أقل تأثيرا من الأشعة الجسيمية .

- الأشعة الجسيمية الأخف (مثل بيتا) أقل تأثيرا من الأثقل (مثل ألفا) .

٢- النقل الخطي للطاقة (LET) : وهي كمية الطاقة المتحررة نسبة لمسافة النفوذ فكما كانت الأشعة أكثر نفوذا كان النقل الخطي لطاقتها أقل (مثل أشعة غاما) .

٣- معدل الإطلاق : يزداد التأثير الإشعاعي طردا مع تواتر مرات التعرض فالتعرض المستمر أو المتقطع للكمية نفسها لكن بفواصل قصيرة اخطر مما لو كان بفواصل طويلة .

٤- كمية الأشعة أو الجرعة : وخاصة الكمية الممتصة (ABSORBED DOSE)

٥- الحالة الحيوية للخلايا : درجة الأكسجة والتوعية الدموية والتمايز الخلوي تتناسب عكسا

٦- حساسية الخلايا والأنسجة للأشعة : عالية الحساسية (الجهاز اللمفاوي والهضمي ونقي العظم والخلايا الجنسية) - متوسطة الحساسية (النسيج الضام والأوعية والجلد) - منخفضة الحساسية (الكبد و الغضروف والعضلات) .

•ملاحظات هامة حول تأثير الإشعاع :

٠- تأثير الأشعة على الأنسجة يتناسب طردا مع معدل انقسامها الطبيعي، وعكسا مع

درجة تمايزها (تخصصها)

- الخلايا السرطانية أكثر تأثراً بالأشعة من الخلايا الطبيعية (لأسباب متعددة أهمها بسبب ارتفاع معدلها الانقسامى و اضطراب الحالة الحيوية للخلايا) .
- تأثير الأشعة على الأطفال أشد من الكبار بسبب كثرة الأنسجة والخلايا غير الناضجة مع ارتفاع معدلها الانقسامى لديهم مما يؤدي إلى زيادة حساسيتها للأشعة (فمثلا حساسية الجهاز العصبي والغدة الدرقية للأشعة عند البالغين تكون متوسطة ولكن عند الأطفال تكون مرتفعة) .

- يمكن للأشعة المتسربة أو المتحررة من الكوارث النووية أن يصل تأثيرها إلى أبعد الأماكن نتيجة انتقالها بواسطة الهواء والماء والطعام .

(الأشعة غير المؤينة NONIONIZING RAYS)

• تعريف : هي مجموعة من الأشعة التي تنتمي جميعها إلى طيف الأمواج الكهرطيسية (أي إنها من هذه الناحية مثل أشعة غاما والأشعة السينية لكن بتردد موجي أقل) والتي تختلف فيما بينها بأطوال موجاتها أو تردداتها والذي ينعكس بدوره على شدة ونوعية تأثيراتها سواء منها المفيدة أم المرضية إلا أنها تتميز جميعها بأنها لا تملك الطاقة الكافية لتشريد الجزيئات أو الذرات وبالتالي لا تؤدي إلى تبدلات بنوية في تكوين العناصر والمركبات داخل الخلايا (أي إنها تختلف جوهريا من هذه الناحية عن كل من أشعة غاما والأشعة السينية) .

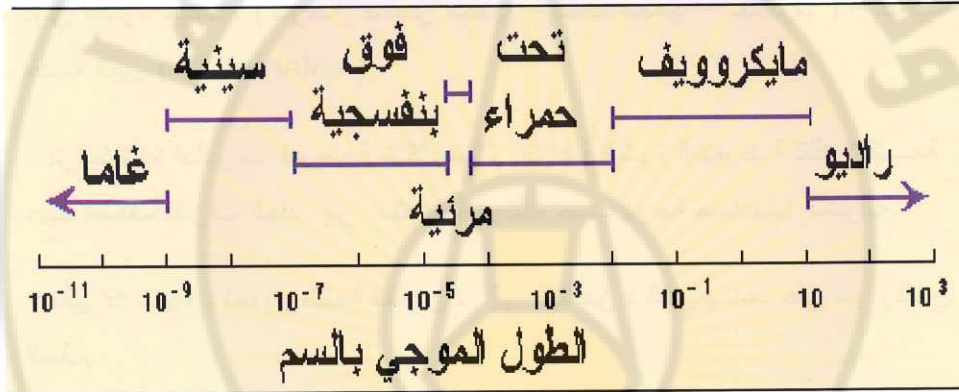
• مصادرها : الأشعة الشمسية - الأجهزة المنزلية الكهربائية (مثل أجهزة التلفاز والحاسوب وأفران الأمواج القصيرة وأجهزة التحكم remote control) - أجهزة الاتصالات اللاسلكية مثل النقل ومحطات الأقمار الصناعية وأجهزة البث الإذاعي والتلفازي - الاستخدامات الطبية العلاجية مثل الليزر والأشعة فوق البنفسجية - الاستخدامات الصناعية والعسكرية مثل الرادارات وأجهزة الإنذار المبكر) .

• أهميتها : بدأت أهميتها بالازدياد بمنحى سريع و تصاعدي ،بسبب الازدياد الواسع الذي طرأ على استخداماتها في شتى مجالات الحياة اليومية مع تراقف ذلك بنقص أو قلة المعلومات اليقينية المتوفرة حول تأثيراتها إما لأسباب تتعلق بعدم استكمال الدراسات

المتعلقة بها بسبب عدم كفاية الوقت لكون أغلب تلك الاستخدامات هي استخدامات حديثة ومعاصرة أو لأسباب مقصودة عن طريق تعمد إخفاء الحقائق المحتملة عن أضرارها نتيجة تدخل الشركات المصنعة في سير البحوث والدراسات ذات الشأن وذلك لتجنب أي تأثيرات سلبية على تسويق منتجاتها

• عوامل تأثيرها : نوع الأشعة - مدة التعرض - تركيز طاقة الأشعة power intensity والتي تمثل كمية الأشعة التي تسقط على وحدة المساحة حيث تقاس عادة بالميلي واط / سم مربع ١.

• أنواعها وتأثيراتها :



شكل توضيحي لأطياف الأشعة الكهرطيسية

١ (الأشعة فوق البنفسجية R ULTRAVIOLET

- تستخدم في تعقيم الأدوات الطبية وفي معالجة بعض الأمراض (مثل اليرقان الولادي) كما أنها تنبعث من شاشات التلفاز والحاسوب (ولهذا يجب أن تكون الشاشة بعيدة عنا بما فيه الكفاية لتقليل خطورة هذه الأشعة. والمسافة الصحيحة هي عشرة أضعاف قطر التلفاز) و من لمبات النيون أيضا إلا أن أكبر مصدر لها هو الشمس حيث تعد جزءاً من الأشعة الضوئية الشمسية والتي تتألف من ثلاثة أنواع رئيسية :

١ - الأشعة فوق البنفسجية بطول موجي يقع بين ١ - ٤٠٠ نانومتر (١٠ - ٤٠٠٠ انغستروم)

٢ - الأشعة المرئية بطول موجي بين ٤٠٠ - ٧٠٠ نانومتر

٣ - الأشعة تحت الحمراء بطول موجي يقع بين ٧٠٠ - ١٠٠٠٠ نانومتر

- الغلاف الجوي يمتص الجزء الأكبر منها القادم مع أشعة الشمس (انظر مشكلة ثقب أو تناقص الأوزون) .

- تأثيراتها المرضية : حروق شمسية - نصبغات - أورام جلدية خبيثة خاصة عند ذوي البشرة البيضاء (سرطان قاعدي الخلايا - سائك الخلايا - ميلانوما) - كثافة عدسة العين (ساد cataract) .

- ترتبط شدة التأثيرات المرضية بشكل مباشر بنوعية البشرة المتعرضة لتلك الأشعة حيث تصنف بشرات الجلد إلى ستة أنواع وذلك حسب درجة حساسيتها الضوئية.

- تأثيرات مفيدة : تحويل طليعة فيتامين د إلى فيتامين د الذي يساعد على نمو وتكلس العظام.

• الأشعة تحت الحمراء R. INFRARED : هي أشعة حرارية حيث تنبعث بشكل طبيعي من الأشياء الساخنة كلها مثل الفرن أو المصباح الحراري ، وتنبعث كذلك من أجسامنا إلا أنها تصلنا بشكل رئيسي مع الأشعة الشمسية فتؤدي لشعورنا بالدفء كما أنها تستخدم في أجهزة التحكم عن بعد . وهي تؤثر على الجسم من خلال توليد حرارة خفيفة قليلة الأهمية إلا أنها قد تؤدي إلى أذية شبكية العين في حال التعرض الشديد لها (مثل التحديق المباشر إلى الشمس بدون واقيات عينية) .

• أشعة الراديو والأمواج القصيرة Radio and microwaves :

- تقع هذه الأشعة من ناحية طولها الموجي في الطرف المقابل للأشعة السينية وأشعة غاما وذلك ضمن طيف الأشعة الكهرومغناطيسية (انظر الشكل التوضيحي لأطياف الأشعة

الكهرطيسية) حيث تتميز وتختلف عنها بأطوالها الموجية الكبيرة (فأشعة المايكروويف يتراوح طولها الموجي بين ٠,١ - ١٠٠٠ ملم في حين نجد أن الطول الموجي لأشعة الراديو يبدأ اعتباراً من ١٠٠٠ ملم وما فوق) .

- وهي أكثر أنواع الأشعة غير المؤينة انتشاراً في حياة الإنسان المعاصرة وذلك نتيجة الثورة التقنية الحديثة خاصة في مجال ثورة المعلومات والاتصالات حيث تعد هذه الأشعة هي الأساس لعمل معظم الأجهزة التي تستخدم في المنازل وأماكن العمل المختلفة (محطات إرسال وتقوية البث الإذاعي والتلفازي سواء الأرضية أو الفضائية - محطات استقبال وإرسال وتوجيه الأقمار الصناعية - شاشات التلفزيون والحاسوب - نقال - لاسلكي - أفران الأمواج القصيرة - رادار) .

- رغم عدم توافر دراسات كافية و موثوقة حول التأثيرات المرضية لهذه الأشعة ورغم وجود بعض الاختلافات في النتائج المنشورة إلا أن العديد من البحوث العلمية تتفق على أنه لا يوجد ما يدل على حدوث أضرار صحية مؤكدة نتيجة التعرض لمستويات أقل من ٠,٥ ميلي واط / سم²، إلا أن التعرض لمستويات أعلى من هذه الإشعاعات وبجرعات تراكمية قد يتسبب في ظهور العديد من الأعراض و الشكايات والتي تكون في معظمها من نوع الأعراض العامة والأعراض النفسية العصبية (الشعور بالتعب والإرهاق - التوتر - الصداع - اضطرابات النوم - النسيان وعدم القدرة على التركيز - الاكتئاب مع زيادة الميل للانتحار) كما انه من الأضرار المحتملة لزيادة التعرض هي إمكانية حدوث اضطرابات عضوية متنوعة (هرمونية - استقلابية - سمعية - بصرية - جنسية تناسلية) .

عوامل أخرى للأذية الفيزيائية

(الأمواج فوق الصوتية - الليزر - الضجيج - الكهرباء)

• الأمواج فوق الصوتية (ULTRASONIC WAVES) :

- ليس لها تأثيرات مرضية معروفة أو ذات شأن (تعطي تأثيراً حرارياً بسيطاً)

• الليزر (LAZER) :

- عبارة عن أشعة صناعية تتميز بكونها مؤلفة من حزم ضوئية وحيدة اللون ووحيدة الطور .

- تستخدم في الجراحة المجهرية وأمراض العين (انفصال الشبكية)

- تؤدي إلى توليد طاقة حرارية مركزة مما يؤدي إلى حدوث تخرب خلوي لذا يجب الحذر عند استخدامها خاصة عند التعامل مع الأنسجة الحساسة والهامة .

• الضجيج (NOISE) ويعرف أيضا بالتلوث السمعي (ACOUSTIC POLLUTION) :

- إن التعرض المديد للضجيج والضوضاء مع ما يرافقه عادة من اهتزازات يؤدي إلى نقص سمع استقبالي بسبب تنكس الخلايا السمعية في عضو كورثي (ارتفاع عتبة السمع) .

• الكهرباء (ELECTRICITY) :

١ - التيار الكهربائي :

- حروق سطحية على الجلد في مكان دخول وخروج التيار

- تقلصات عضلية شديدة قد تؤدي إلى حدوث كسور

- تثبيط بعض المراكز العصبية الدماغية مثل مراكز التنفس والقلب مما قد يؤدي إلى الموت

٢ - خطوط ومحطات التوتر العالي : ما تزال الدراسات متضاربة حول حجم تأثيراتها حيث لوحظ بأن السكان القاطنون بالقرب من محطات التوتر العالي ولفترة طويلة يعانون من اضطرابات صحية متنوعة قد تصل حسب بعض الدراسات إلى الإصابة بالأورام ، لذا يتوجب بناء تلك المحطات والخطوط بعيدا عن القرى والتجمعات السكنية .

(لمحة توضيحية عن مشكلة الأوزون)

• تعريف الأوزون OZON : غاز شفاف سام يتكون من اتحاد ثلاث ذرات من الأكسجين (O₃). حيث يوجد الأوزون بشكل رئيس في طبقتي الجو السفلى (التروبوسفير) والعليا (الستراتوسفير) . وهو كلما كنت على ارتفاع عال كان ذلك مفيداً بسبب دوره المهم في منع مرور الجزء الأكبر من الأشعة فوق البنفسجية (خاصة النوع ب) إلى الأرض . أما إذا تكون على ارتفاعات منخفضة فان ذلك يعد خطيراً وضاراً بالإنسان والحيوان والنبات .

• تكون الأوزون : يتكون الأوزون في طبقات الجو القريبة من سطح الأرض نتيجة التفاعلات الكيميائية الضوئية مع أكاسيد النيتروجين و الهيدروكربونات التي تعد من الملوثات الرئيسية المنبعثة في الجو من وسائل النقل المختلفة وعليه فإن غاز الأوزون يعد أحد المكونات الخطيرة والسامة للضباب الدخاني smog الذي يتشكل فوق المدن الكبيرة . وعموماً يجب عدم التعرض لأكثر من ١٢٠ ميكروغراماً/مترًا مكعباً من الهواء، علماً أن كميات الأوزون السطحي في العالم تتراوح بشكل وسطي وعلى مدار السنة ما بين ٤٠ - ٥٠ ميكروغراماً لكل متر مكعب من الهواء ، لكن عندما تسوء الظروف البيئية فإن نسبة الأوزون قد تصل إلى معدلات عالية، لاسيما خلال فصل الصيف، حيث يمكن أن تبلغ أكثر من ٢٠٠ ميكروغرام لكل متر مكعب من الهواء.

• أما في طبقات الجو العليا (الستراتوسفير) فيتكون الأوزون ويتفكك باستمرار نتيجة تفاعلات طبيعية و عكوسة فيما بين جزيئات الأكسجين وذراته بفعل الأشعة فوق البنفسجية . وهذه التفاعلات المستمرة توجد في الحالة الطبيعية بحالة توازن بحيث تحافظ على تركيز الأوزون بشكل ثابت تقريباً والذي يشكل ما يعرف بطبقة الأوزون وذلك على ارتفاع بين ٢٥ و ٤٠ كيلومتراً. وتعد طبقة الأوزون ضرورية لحماية الحياة على سطح الأرض فهي تعمل كحاجز أو مرشح طبيعي يمتص الأشعة فوق البنفسجية - ب التي في حال نفوذها إلى سطح الأرض بنسبة عالية فإنها تؤدي إلى تدمير الكثير من أشكال الحياة و تلحق أضراراً بالغة بصحة الإنسان .

•• مشكلة تأكل الأوزون - تقب الأوزون

•- لقد أوضحت بعض الدراسات التي أجريت في الفترة من ١٩٨٨ - ١٩٩٦ إلى وجود انخفاض في نسبة الأوزون بحوالي ١,٧-٣ % سنويا بنصف الكرة الشمالي بين خطي عرض ٣٠-٦٤ شمالا . ولكن الدراسات الحديثة التي قامت بها وكالة الفضاء الأمريكية أوضحت أن الأوزون يتناقص بحوالي ٠,٢٦% سنويا بين خطي عرض ٦٥ شمالا و ٦٥ جنوبا .

•- كما أظهرت عمليات رصد الأوزون في طبقات الجو العليا فوق القطب الجنوبي نقصا كبيرا في مستويات الأوزون. وقد وصف هذا النقص الذي اكتشف عام ١٩٨٤ بأنه ثقب في طبقة الأوزون *Ozon gap*. ولقد بينت الدراسات أن متوسط نقص الأوزون في ثقب الأوزون يتراوح بين ٤٠ - ٥٠ % فوق القطب الجنوبي ولقد أوضحت أحدث الدراسات أن مساحة ذلك الثقب وصلت إلى ثمانية وعشرين مليون و ثلاثمئة ألف كيلومتر مربع أي ما يعادل ثلاثة أضعاف مساحة الولايات المتحدة .

•- كما رصد العلماء وجود فجوة أخرى للأوزون فوق القطب الشمالي تتمركز فوق سماء النرويج حيث يقدر نقص الأوزون فيها بحوالي ٢٠% .

•• آثار تآكل طبقة الأوزون على البيئة :يؤدي نقص ١% في طبقة الأوزون إلى زيادة الأشعة فوق البنفسجية- ب التي تصل إلى سطح الأرض بنسبة ٢% حيث أثبتت الدراسات أن هذه الزيادة للأشعة فوق البنفسجية خاصة النوع (ب) يمكن أن تؤدي إلى إحداث خلل في جهاز المناعة مما يزيد من حدوث واشتداد الإصابة بالأمراض المعدية المختلفة كما تؤدي بشكل مباشر إلى زيادة الأضرار التي تلحق بالعيون ولاسيما الإصابة بالساد CATARACT والذي قد ينجم عنه زيادة عدد الأشخاص المصابين بالعمى . وبالإضافة إلى ذلك فإنه من المتوقع أن يؤدي كل انخفاض بنسبة ١% في الأوزون إلى ارتفاع في حالات الإصابة بسرطان الجلد يقدر بحوالي ٣% .

•• أسباب نقص أو ثقب الأوزون :

يرجع السبب الرئيس إلى حدوث ذلك إلى تلوث طبقة الستراتوسفير بالكيماويات، والتي تصل إلى هناك عن طريق :

١ - المرذوات و البخاخات AEROSOLE AND SPRAY وخاصة

المحتوية على غاز الكلوروفلوروكاربون حيث يستخدم هذا الغاز عادة بشكل مضغوط في عبوات كمادة حاملة للمواد الكيماوية الفعالة في أنواع البخاخات المختلفة مثل منظفات الأجهزة الالكترونية و زجاجات العطور و يستخدم أيضا كمادة مبردة في الثلاجات وأجهزة التكييف و كمادة وسيطة لتكوين الرغوة في اللدائن. وقد تبين أن لهذا الغاز عمراً طويلاً قد يمتد قرناً أو أكثر وخلال هذه المدة الطويلة يمكنه أن يتصاعد في الجو لأنه شديد التطاير بحيث يواصل عمله التدميري للأوزون من خلال تفاعله الكيماوي مع كل جزيئة أوزون يقابلها .

- ٢ - إطلاق الصواريخ إلى الفضاء.
- ٣ - الطائرات النفاثة .
- ٤ - التفجيرات النووية. ٥- البراكين .



الباب السادس
Genetic diseases الأمراض المورثية

جامعة دمشق
Damascus University



الأمراض المورثية

مقدمة عن العلاقة التداخلية لبعض الاضطرابات المرضية :

- الأمراض الوراثية hereditary diseases هي الأمراض التي تنتقل بشكل مباشر من أحد الوالدين أو كليهما (سواء كانت تلك الأمراض ظاهرة أم كامنة عند الوالدين) إلى الأبناء بواسطة الخلايا الجنسية حصرا ؛ أي من خلال اتحاد الخلايا الجنسية الذكورية والأنثوية في سياق عملية التناسل والتكاثر أما مصطلح الأمراض المورثية genetic diseases فهو مصطلح أوسع واشمل من الاضطرابات الوراثية حيث يشمل جميع الأمراض التي تنشأ عن عيب أو خلل في الجين أو الصبغيات الموجودة ضمن الخلايا الحية سواء منها الخلايا الجنسية germ cells أم الجسمية somatic cells ، وبالتالي فإنها يمكن أن تكون وراثية أو مكتسبة حيث إن إصابة البنية المورثية للخلايا الجنسية يؤدي إلى حدوث أمراض قابلة للانتقال الوراثي في حين نجد أن إصابة البنية المورثية للخلايا الجسمية يؤدي إلى أمراض غير وراثية مثل بعض العيوب الخلقية والسرطانات .

- الأمراض البيئية Enviromental diseases (أو المكتسبة Acquired) وهي التي تتجم كليا عن عوامل بيئية سواء كانت داخلية أو خارجية ولا تنتقل وراثيا من الآباء إلى الأبناء أي إنها تمثل بهذا المعنى الأمراض المعاكسة للأمراض الوراثية وذلك من ناحية آلية نشوئها أو حدوثها .

- الأمراض الوراثية البيئية (أو الأمراض المشتركة Combined diseases) وهي التي تشكل عمليا القسم الأكبر من الأمراض حيث يتطلب حدوثها وجود العامل الوراثي والعامل البيئي في الوقت نفسه، فهي تنشأ أصلا نتيجة وجود اضطراب أو استعداد وراثي إلا أنها تحتاج لظهورها أو تطورها إلى مؤازرة بيئية أساسية أي لا بد من العامل البيئي لترجمة العامل الوراثي إلى مرض فعلي .

- الأمراض الخلقية congenital diseases هي الأمراض التي تكون متشكلة منذ الولادة (حيث تعني حرفيا present at birth) وذلك بغض النظر عن فترة ظهور الأعراض التي يمكن أن تتأخر قليلا لأسباب تتعلق بنوع المرض وطبيعة العوامل

اللازمة لاكتمال صورته السريرية وهي أمراض يمكن أن تكون مورثية أو وراثية أو مكتسبة .

- الأمراض العائلية familial diseases : هي الأمراض التي تنتشر في نطاق عائلات معينة أي الأخوة والأقارب حيث إن مثل هذا الانتشار العائلي يمكن أن يكون سببه بيئياً نتيجة تقارب وتشابه الظروف المعيشية والعادات الحياتية أو أن يكون سببه وراثياً سواء بشكل مباشر أم بشكل غير مباشر (استعداد وراثي) .

..... مما سبق يمكن الاستنتاج بأنه ليس جميع الأمراض المورثية هي أمراض وراثية (فالسرطان يمكن أن يحدث نتيجة خلل مورثي بدون أن يكون ذو طبيعة وراثية) في حين نجد أن جميع الأمراض الوراثية هي أمراض مورثية ، كما انه ليس جميع الأمراض الوراثية هي أمراض خلقية فبعض الأمراض الوراثية يمكن أن يتأخر حدوثها حتى مرحلة متأخرة من العمر (مثل مرض هنتنغتون Huntington الذي يتأخر ظهوره حتى العقد الثالث أو الرابع من الحياة) وبالمقابل ليس جميع الأمراض الخلقية هي أمراض وراثية أو حتى مورثية (مثل الإفرنجي الخلقى) ، كذلك يمكن القول إن جميع الأمراض الوراثية هي أمراض عائلية في حين ليس جميع الأمراض العائلية هي أمراض وراثية (مثل السلعة الدرقية التي يمكن أن تحدث بشكل عائلي نتيجة نقص اليود من الراتب الغذائي الناجم عن عادات غذائية خاطئة ضمن العائلة الواحدة) .

● بعض المصطلحات والمفاهيم الوراثية :

- المجين genom : وهو يمثل مجمل الجينات الخلوية (أي الكتلة المورثية) .
- الجين gene : هي عبارة عن طول معين من DNA ويرمز لتشكيل بروتين معين .
- الإكسون exons : هي المناطق المرمزة coding regions ضمن الدنا .
- الإنترون entrons : هي المناطق غير المرمزة من الدنا .
- الرامزة codon : هي تتالي ثلاثة أسس آزوتية وترمز إلى تشكيل حمض أميني معين .
- الرامزة الموقفة stop codon : وهي ترمز إلى نهاية تشكيل بروتين معين .

- قياس الجين : تقاس الجين بالكيلوباس (kilobase) KB حيث يمكن أن تشغل الجين سلسلة تتراوح من واحد إلى عشرات الكيلوباسات وذلك حسب طول البروتين المقصود وعدد الإنترونات ضمن الجين علما بأن كل كيلوباس = ١٠٠٠ زوج من الأسس PB (pairbase) .

- الطفرة mutation : هي خلل أو شذوذ ثابت في التكوين السوي للمورثة واهم أنواعها :

- ١ - الطفرة النقطية point mutation : وهي تنجم نوعيا عن استبدال أساس أزوتي باساس أزوتي آخر ضمن مورثة معينة مما يؤدي إلى تكون رامزة جديدة وبالتالي تشكيل حمض أميني مختلف بدلا من الحمض الأميني المقرر ضمن رموز الجين الطبيعية حيث من أهم الأمثلة عليها هو فقر الدم المنجلي حيث يحل الفالين محل الغلوتامين

- ٢ - الطفرة الطولية length mutation : تنجم بشكل عام عن حدوث نقص أو زيادة في طول المورثة أو الدنا وذلك بآلية الحذف أو الإضافة .

• أنواع الأمراض المورثية :

تصنف الأمراض المورثية ضمن خمس مجموعات :

(١) إصابة مورثة واحدة Single gene defect (أو الاضطرابات الماندلية (Mandelian disorders)

- وهي عبارة عن الأمراض التي تنجم عن عيب أو خلل في مورثة وحيدة من خلال إصابتها بطفرة mutaion ؛ مع انتقال الجين الطافرة بشكل وراثي متعاقب من الآباء إلى الأبناء حسب قوانين ماندل .

- يوجد حاليا أكثر من ٥٠٠٠ مرض ينتمي إلى هذا النوع من الأمراض المورثية والتي يقدر نسبة حدوثها بحوالي ١٣ / ١٠٠٠ من السكان .

- إن إصابة مورثة واحدة لا يعني عدم إمكانية إصابة أكثر من مورثة في الوقت نفسه في هذا النمط من الأمراض المورثية ولكن بشرط أن تكون آلية الانتقال الوراثي لكل مورثة مصابة بشكل مستقل ومنفصل .

- قد يؤدي الخلل في مورثة واحدة إلى تأثيرات متعددة في النمط الظاهري للمرض، وهو ما يدعى بالانحياز الوافر (pleiotropy) مثل متلازمة مارفان ذات المظاهر السريرية المتنوعة التي تنجم عن إصابة واحدة من الجينات المسؤولة عن تركيب بعض عناصر النسيج الضام) في حين نجد أن إصابة عدد كبير من الجينات قد يؤدي إلى صفة مرضية واحدة في النمط الظاهري للمرض وهو ما يسمى بالتغاير الجيني heterogeneity (مثل التهاب الشبكية الصباغي المؤدي إلى نقص البصر الذي ينجم عن إصابة عدة مورثات) .

- يمكن للتظاهرات المرضية المتعلقة بالاضطرابات الوراثية المانديلية أن تتأثر بوجود خاصيتين هامتين هما :

١ - درجة النفوذية (penetrance) التي تشير إلى نسبة ظهور المرض عند الحاملين للمورثة الطافرة فيلاحظ اختلاف في نسبة ظهور المرض عند الحاملين للمورثة نفسها بحيث يمكن أن تصل إلى درجة عدم النفوذية أي إن المريض يحمل الجين الفاهرة دون أن يصاب بالمرض) .

٢ - التعبير المتفاوت (variable expression) والتي تشير إلى وجود اختلاف في شدة ظهور المرض عند الحاملين للمورثة الطافرة نفسها) .

- إن لكل صفة مرضية ظاهرة (والتي تسمى بالنمط الظاهري phenotype) توجد مورثتان مسؤولتان عن حدوثها (والتي تسمى بالنمط المورثي genotype) وإن إحدى تلك المورثتين يمكن أن تكون سائدة أو متنحية (أو في حالات قليلة يمكن لكلتا المورثتين أن تكون متشاركة السيادة codominant) .

- تقسم الأمراض المنتمية إلى الاضطرابات الوراثية المانديلية اعتمادا على طبيعة الجينات المصابة (سائدة أم متنحية) ونوع الصبغيات الحاملة لها (جسمية أم جنسية) إلى ثلاثة أنماط هي : الأمراض المنقلة بوراثة جسمية سائدة أو قاهرة (حيث يكفي وجود مورثة طافرة واحدة من النوع السائد إلى حدوث المرض سريريا وبالتالي فإن المريض يمكن أن يكون متخالف اللواقح heterozygote أو متماثل اللواقح homozygote) والمنقلة بوراثة جسمية متنحية أو مقهورة (حيث يتطلب وجود مورثتين طافرتين من النوع المتنحي لظهور المرض بحيث يكون المصاب متماثل

اللوأاح حتما) والمنتقلة بورائة مرتبطة بالصبغى الجنسى X (حيث يكفى عند الذكور وجود مورثة طافرة واحدة من النوع المنتحى على الصبغى X لظهور المرض وذلك لعدم وجود مورثة مقابلة على الصبغى Y حيث يدعى هذا النوع من التعبير الورائى بنصفى اللوآاح (hemizygot) ، بالإضافة إلى وجود نمط رابع استثنائى يسمى بالنمط متشارك السيادة codominant حيث إن أفضل الأمثلة عليه هو وراثة الزمر الدموية والمستضدات الهستولوجية وبعض الأمراض الدموية مثل التالاسيميا .

- ١ - خصائص الاضطرابات الوراثية الجسمية السائدة :
- يصاب بها كلا الجنسين وكلاهما قادر على نقل المرض بالدرجة نفسها.
- عادة تكون شدة المرض اقل أو أخف من الوراثة الجسمية المتنحية .
- التظاهرات السريرية تتأثر بدرجة النفوذية والتعبير متفاوت .
- عادة يكون أحد الأبوين على الأقل مصابا (علما بأن بعض المرضى لا يكون لديهم آباء مصابين مما يعنى أنهم اكتسبوا مرضهم من خلال طفرات جديدة أصابت إما الببضة أو النطفة التى أتوا منها أو إن آباءهم قد تأثروا بدرجة من النفوذية الناقصة بحيث لم يظهر عليهم المرض) .
- لا توجد عادة قرابة دموية بين الأبوين .
- فى حال زواج مصاب بغير مصاب فإنه يؤدي عادة لاحتمال إصابة نصف الأولاد .
- يوجد فى كثير من الحالات سن ظهور متأخرة للمرض .
- غالبية الأمراض التى تنتمى إلى هذا النمط تنجم عن إصابة الجينات المسؤولة عن صنع البروتينات البنيوية (مثل الكولاجين والسبكترين) والمستقبلات الروتينية (مثل مستقبلات LDL) .
- يوجد حوالي ٣٠٠٠ مرض من الأمراض الوراثية التى تنتقل بهذا النمط مع نسبة حدوث تقدر بحوالى ١٠/١٠٠٠ من السكان حيث نكتفى بذكر أهمها مع نسبة حدوث كل منها وهى : فرط الكولسترول العائلى (٣/١٠٠٠) ، التصلب السمعى السائد (٣/١٠٠٠) ، مرض هنتنغتون (٥/١٠٠٠) ، الأورام

الليفية العصبية المتعددة (١٠٠٠/٠,٤) ، تكور الحمر الوراثي (١٠٠٠/٠,٢) ،
(، متلازمة مارفان (١٠٠٠/٠,٠٥) .

٢- خصائص الاضطرابات الوراثية الجسمية المتنحية :

- يصاب بها كلا الجنسين وكلاهما فادر على نقل المرض بالدرجة نفسها.
- غالبا توجد قرابة دموية بين الأبوين .
- يكون الأبوان عادة غير مصابين سريريا إلا أن كليهما يكون حاملاً للمورثة الطافرة (متخالف اللواقح) .
- نظرا لكون الأبوين غير مصابين سريريا عادة فإنه يؤدي إلى احتمال إصابة ربع الأولاد .
- عدم الميل إلى التأثير بدرجة النفوذية أو التعبير المتفاوت .
- بالرغم من إمكانية حدوث طفرات جديدة إلا أنه يصعب كشفها سريريا لأنها تكون متخالفة اللواقح ولا عرضية
- يوجد عادة سن مبكرة لظهور المرض (في بدء الحياة) .
- غالبية الأمراض التي تنتمي لهذا النمط تنجم عن إصابة الجينات المسؤولة عن صنع البروتينات الإنزيمية
- يوجد حوالي ١٥٠٠ مرض من الأمراض الوراثية التي تنتقل بهذا النمط مع نسبة حدوث تقدر بحوالي ١٠٠٠/٢ من السكان حيث نكتفي بذكر أهمها مع نسبة حدوث كل منها وهي : فقر الدم المنجلي (١٠٠٠/١) ، التليف الكيسي (١٠٠٠/٠,٥) ، بيلة الفينيل كيتون (١٠٠٠/٠,١) ، المتلازمة التناسلية الكظرية (١٠٠٠/٠,١) ، جميع أمراض تخزين عديدات السكاريد المخاطية (١٠٠٠/٠,٠٥) ، جميع أمراض تخزين الغليكوجين (١٠٠٠/٠,٠٢) ، الغالاكتوزيميا (١٠٠٠/٠,٠٢) .

٣- خصائص الاضطرابات الوراثية المرتبطة بالصبغي X (أو المرتبطة بالجنس) :

- أقل شيوعا بكثير من الاضطرابات الوراثية الجسمية .

- جميع الاضطرابات المرتبطة بالجنس هي مرتبطة بالصبغي X ماعدا حالة واحدة تكون مرتبطة بالصبغي Y وهي حالة الأذن المشعرة hairy ear والتي تمثل صفة مزعجة أكثر من كونها مرضا .
- أغلب الاضطرابات المرتبطة بالصبغي X تكون متنحية وتتميز بأنها تنتقل من الأنثى متخالفة للواقع (التي تعد حاملة للمرض) إلى نصف أبنائها الذكور فقط في حين نجد أن الآباء المصابين لا ينقلون المرض إلى أبنائهم الذكور وتكون بناتهم جميعهن حاملات للمرض .
- توجد نسبة قليلة من الأمراض المرتبطة بالصبغي X تكون سائدة والتي تتميز بأنها تنتقل من الأمهات متخالفة للواقع المصابات إلى الذكور والإناث بنسبة ٥٠ % في حين أن الآباء المصابين لا ينقلون المرض لأبنائهم الذكور وتكون جميع بناتهم مصابة .
- يوجد حوالي ٥٠٠ مرض من الأمراض الوراثية التي تنتقل بهذا النمط مع نسبة حدوث تقدر بحوالي (١/١٠٠٠) من السكان وذلك بعد استثناء عمى الألوان من هذه النسبة بسبب كثرة شيوعه وعدم اعتباره كحالة مرضية حيث نكتفي بذكر أهم تلك الأمراض مع نسبة حدوث كل منها وهي : التخلف العقلي المرتبط بالصبغي X الهش (١/١٠٠٠) ، الحثل العضلي لدوشين (١/١٠٠٠) ، هيموفيليا A (١/١٠٠٠) ، هيموفيليا B (١/١٠٠٠) ، الحثل العضلي لبيكر (١/١٠٠٠) ، عمى الألوان للأحمر والأخضر الذي يعد أكثر أنواعه حدوثا (١٠٠٠/٨٠) و نذكر أيضا الداء الحبيبيومي المزمن وعوز G-6-PD .

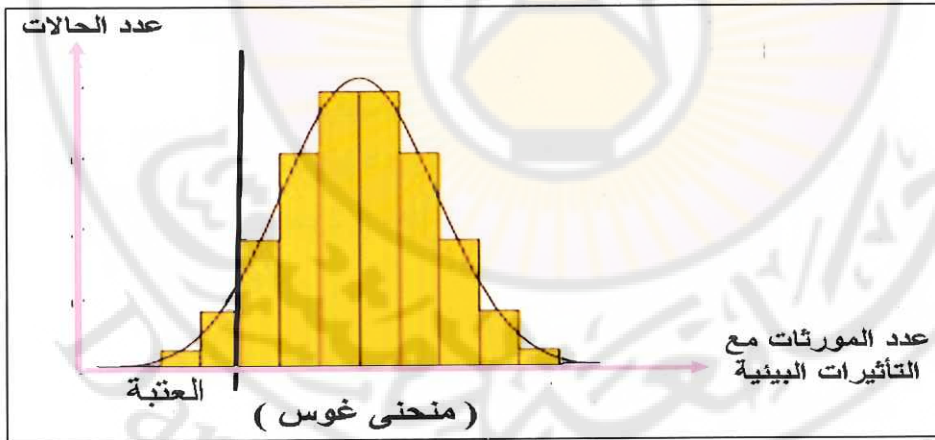
(٢) الاضطرابات الوراثية متعددة العوامل Multifactorial inheritance

- تدعى أيضا بالوراثة متعددة الجينات polygenic inh. والتي يتجلى دورها الأساس في الإشراف على الكثير من الصفات الفيزيولوجية الإنسانية (مثل الطول ، الوزن ، اللون ، الضغط الشرياني) بالإضافة إلى الصفات المرضية

التي يمكن أن تنجم عن خلل في تحقيق التوازن الصحيح لتلك الصفات الفيزيولوجية مما يؤدي إلى زحزحتها عن حدودها السوية .

- يحدث هذا النمط من الاضطرابات الوراثية نتيجة تأثير عدة مورثات (مورثتين أو أكثر) مع ارتباطها حتما و بالوقت نفسه بوجود تأثيرات بيئية متنوعة حيث تلعب العوامل البيئية دورا مكملا وفاعلا من ناحية قدرة تلك الجينات في التعبير النهائي عن نفسها سريريا ، فقد لوحظ مثلا انه حتى التوائم وحيدة البيضة يمكن أن تكسب أطوالاً مختلفة تحت تأثير ظروف بيئية غير متماثلة .

- عند إجراء مسح مجتمعي نجد أن الصفات الخاضعة للوراثة متعددة العوامل تظهر بتوزع مميز يسمى توزع غوس Gaussian distribution الذي يأخذ شكلا يشبه الجرس حيث تتوزع فيه معظم الحالات حول القيمة المتوسطة أو السوية لكل صفة كما يظهر هذا التوزع وجود ما يسمى بتأثير العتبة threshold effect حيث تظهر الصفة أو الحالة المرضية عندما يصل عدد الجينات مع التأثيرات البيئية لدرجة معينة مما يفسر ما يشاهد أحيانا من وجود أوبن غير مصابين مع ابن مصاب .



- أهم خصائص هذا النمط من الاضطرابات الوراثية :
- ١ - تعد أكثر الأمراض المورثية شيوعا وأكثرها تعقيدا من ناحية دراستها وتحديدتها وفهمها بشكل دقيق حيث إن إثبات الطبيعة الوراثية متعددة العوامل

لأي مرض هي عملية صعبة أكثر من الطفرات المورثية الوحيدة والشذوذات الصبغية وتعتمد على تكرار المرض في العائلة مع نفي الاضطرابات المانديلية والصبغية .

٢ - شدة المرض وخطر انتقاله وراثيا يكون اكبر كلما كان عدد الجينات المشاركة أكثر

٣ - إن نسبة إصابة الأقرباء من الدرجة الأولى (الوالدين parents والأشقاء siblings والأبناء offsprings) هي نفسها وتتراوح تقريبا بين ٢- ٩ %، أي إنه إذا كان لدى أحد الوالدين ابن مصاب بمرض وراثي متعدد العوامل فإن احتمال إصابة الابن التالي هو ٢ - ٩ % وهو نفس الاحتمال لإمكانية وجود الإصابة عند الوالدين علما بأن خطر الإصابة عند تكرار الحمل يعتمد على حصيلة الإصابات في الحمل السابقة ولكنه تبقى ضمن إطار النسبة المذكورة سابقا فعند إصابة ولد واحد فإن خطر إصابة الولد التالي يزداد ليصل مثلا إلى ٤% وإن خطر إصابة الولد الثالث يزداد أكثر بحيث قد يصل إلى ٦% وهكذا

٤ - احتمال إصابة التوائم الحقيقية identical twins يكون اقل بكثير من نسبة ١٠٠% كما هو مشاهد عادة في الأمراض الوراثية الأخرى حيث تتراوح نسبة الإصابة في الوراثة متعددة العوامل بحوالي ٢٠ - ٤٠ % وهي أكبر من نسبة إصابة التوائم غير الحقيقية nonidentical twins .

٥ - إن خطر إصابة الأقارب من الدرجة الثانية second degree relations (العم والعمة والخال والخالة) هو ٠,٥ - ٢ % باعتبار أن هؤلاء الأقارب يشاركون بربع مورثات الأصل .

٦ - إن ظهور المرض في هذا النمط من الاضطرابات الوراثية يرتبط بخاصية تأثير العتبة التي تعني ضرورة حدوث تراكم لمؤثرات بيئية ومورثية متعددة حتى تصل إلى درجة كافية لنشوء المرض حيث الضغط الشرياني مثلا يقع وراثيا تحت تأثير مورثات متعددة والتي تسمح عند الغالبية العظمى من الناس بالمحافظة على مستوى فيزيولوجي من الضغط ولكن عند زيادة عدد تلك

الجينات مع وجود تأثيرات بيئية مساعدة فان ذلك يؤدي عند درجة معينة إلى حدوث ارتفاع ضغط مرضي .

٧ - يوجد أكثر من ١٠٠ مرض من الأمراض الوراثية المعروفة التي تنتقل بهذا النمط مع نسبة حدوث تقدر بحوالي (١٥٠/١٠٠٠) من السكان حيث نكتفي بذكر أهم تلك الأمراض مع نسب حدوثها وهي : الداء السكري (١/٥٠٠) ، ارتفاع الضغط الشرياني (١/١٠) ، الأمراض التأبئية atopic diseases (١/٢٥) ، الشيزوفرينيا schizophrenia (١/١٠٠) ، الصدف (١/١٠٠) ، التهاب المفاصل الرثواني (١/١٠٠) ، الشفة المشقوقة (١/١٠٠٠) ، وأيضاً النقرس و بعض أمراض القلب الخلقية وبعض الشذوذات الهيكلية .

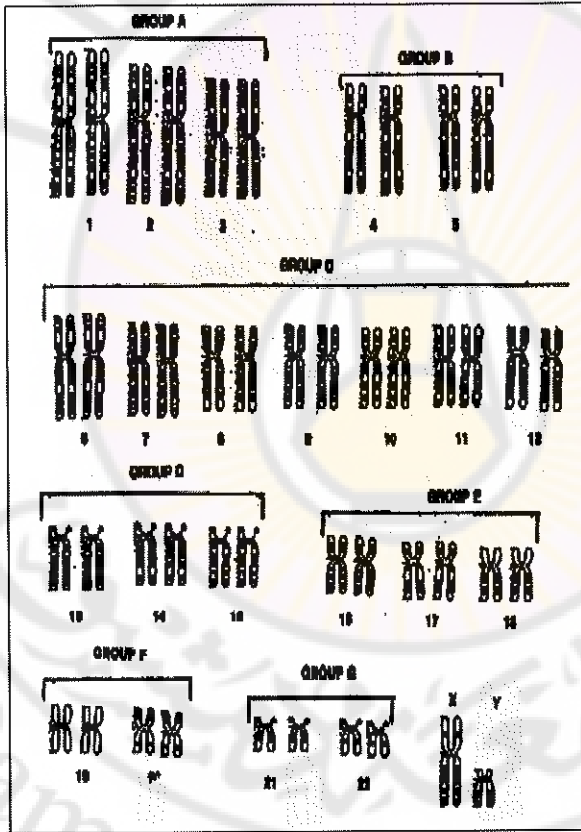
(٣) الاضطرابات المورثية الخلوية Cytogenic disorders (أو الشذوذات الصبغية Chromosomal abnormalities أو الزوغانات الصبغية chromosomal aberrations) :

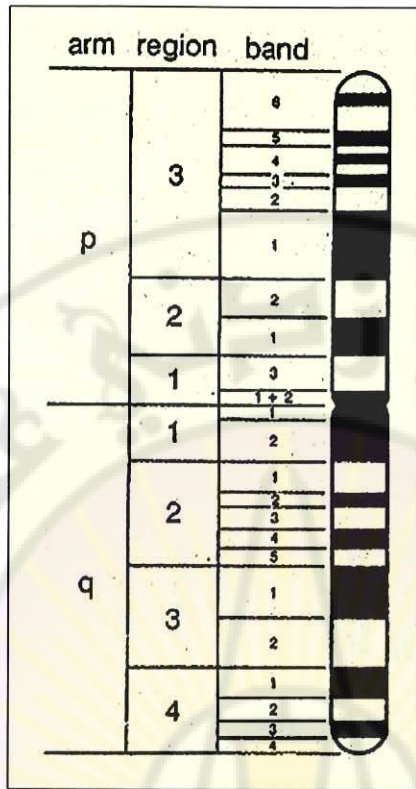
- نذكر في البداية بعض الملاحظات الهامة حول النمط النووي الطبيعي normal karyotype وبنية الصبغيات

١ - إن الإجراء المتبع لدراسة الصبغيات هو إيقاف الانقسام الخيطي في طور المرحلة الاستوائية (metaphase) وذلك باستعمال الكولشيسين ثم يتم تصوير الصبغيات وترتيبها في أزواج متماثلة فيتشكل بذلك ما يسمى بالنمط النووي حيث يتألف النمط النووي الطبيعي من ٢٣ زوجاً (٢٢ زوجاً جسدياً + زوج جنسي يكون XY عند الذكر و XX عند الأنثى) .

٢ - تصنف أزواج الصبغيات حسب تناقص طولها إلى ٧ مجموعات : A - (١ ، ٢ ، ٣) B - (٤ ، ٥) C - (٧ ، ٨ ، ٩ ، ١٠ ، ١١ ، ١٢) D - (١٣ ، ١٤ ، ١٥) E - (١٦ ، ١٧ ، ١٨) F - (١٩ ، ٢٠) G - (٢١ ، ٢٢ ، ٢٣) علماً بأن الصبغي X يشذ عن قاعدة الترتيب المذكورة حيث لم يصنف حسب طوله

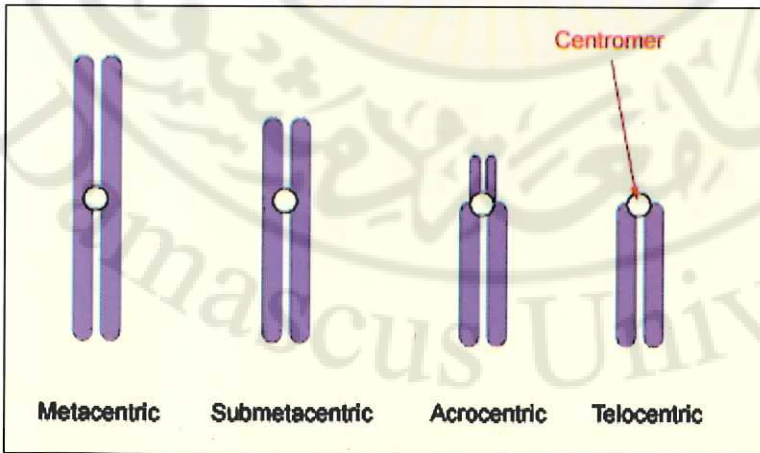
٣ - يتألف كل صبغي من جزيء مركزي centromere ومن ذراع قصيرة (P) ومن ذراع طويلة (q) كما تقسم كل ذراع إلى مناطق مرقمة (numbered regions) (١ ، ٢ ، ٣ ،) وذلك بدءاً من الجزيء المركزي نحو الخارج كما تقسم كل منطقة إلى أشرطة bands تكون مرقمة أيضاً بالطريقة نفسها حيث يمكن على هذا الأساس فهم أو قراءة الرموز الوراثية فمثلاً الرمز (2q34) يدل على (الصبغي رقم ٢ ، الذراع الطويلة ، المنطقة ٣ ، الشريط ٤) .





أجزاء الصبغي النمط النووي الصبغي

- ٤ - تقسم الصبغيات حسب موضع الجزيء المركزي فيها إلى صبغيات مركزية metacentric وصبغيات تحت مركزية submetacentric وصبغيات طرفية acrocentric وصبغيات نهائية telocentric



- أهم الخصائص العامة للاضطرابات الصبغية :
- ١ - يعتقد بأنها أكثر شيوعا من التقديرات المعروفة عنها حيث يقدر بأن ١٠٠٠/٦ من المولودين يكون لديه شكل من الشذوذات الصبغية وقد تصل هذه النسبة إلى ٥٠ % من الأجنة المجهضة في الثلث الأول من الحمل كما يقدر عدد أمراضها المعروفة بأكثر من ٦٠٠ مرض .
- ٢ - بعضها يكون مترافقا مع زيادة في المادة الصبغية (تثلث ، تعدد) أو نقص فيها (أحادية ، حذف) أو ترتيب شاذ لمكوناتها (تبادل موضع) .
- ٣ - بشكل عام فإن النقص الصبغي يؤدي إلى اضطرابات أكثر شدة من الزيادة ، كما أن حدوث زيادة أو نقص في الصبغيات الجنسية يكون أقل خطرا بكثير من حدوثها في الصبغيات الجسدية حيث يلاحظ مثلا بأن الإصابة بأحادية الصبغي الجسدي لا تتوافق مع الحياة بينما تثلث الصبغي الجسدي وأحادية الصبغي الجنسي فإنها تتوافق مع الحياة .
- ٤ - اغلب شذوذات الصبغيات الجنسية تكون خفيفة نسبيا ولا تشخص حتى البلوغ حيث إن أهم أعراضها هو العقم .
- ٥ - يمكن للمرأة أو الرجل أن يكون لديهما أعدادا زائدة من الصبغي X (مثلا $\text{♂} = 49 \text{XXXXY}$ أو $\text{♀} = 50 \text{XXXXXX}$) دون أن يؤدي ذلك لإضطرابات خطيرة حيث يمكن تفسير ذلك من خلال نظرية ليون الخاصة بالصبغي X والتي تقول بوجود صبغي X واحد فعال مورثيا وذلك مهما كان عدد الصبغيات X حيث البقية تكون غير فعالة وتظهر هيستولوجيا على شكل أجسام بار Barr body والتي تبدو بدورها ضمن النواة على شكل كتافات صبغية مرئية مجهريا بوضوح ويتوافق وجودها مع صبغيات X اللافعالة ؛لذلك فإن عدد أجسام بار في خلايا أي إنسان سواء رجل أو امرأة يمكن تحديده من خلال معادلة بسيطة هي (عدد X - ١) .
- ٦ - يمكن للرجل ان يصنف طبيعيا رغم وجود أعداد زائدة من الصبغي Y في نمطه النووي (مثلا $\text{♂} = 47\text{XYY}$ أو $\text{♂} = 48\text{XYYY}$) حيث يمكن تفسير ذلك بقلة المعلومات المورثية المحمولة على الصبغي Y حيث تقتصر على

معلومات التمايز الذكري؛ والتي تتوضع تحديدا على الذراع القصير للصبغي Y
وانه مهما كان عدد X فان صبغي Y واحداً كاف لإعطاء التمايز الذكري .

- نظرا لأن هذه الاضطرابات تتجم عن تبدل في عدد أو بنية الصبغيات سواء

منها الجسمية أم الجنسية فإنها تصنف نتيجة لذلك ضمن مجموعتين رئيسيتين هما :

- (١) - الشذوذات الصبغية العددية Neumerical abnormalities :

- يبلغ العدد الطبيعي للصبغيات عند الإنسان ٤٦ صبغيا (أو $2n = (23) \times 2$)

= ٤٦) حيث يسمى العدد الصبغي (ن) بالصيغة المفردة haploid number

بينما يسمى العدد الصبغي ٢ (ن) بالصيغة المضاعفة diploid number وان

التعدد المتوازن للصبغيات مثل ٣ (ن) أو ٤ (ن) يدعى بالتضاعف الصبغي

polyploidy والذي يؤدي عموما إلى إجهاض عفوي ، أما زيادة عدد

الصبغيات غير المتوازن أو غير المتساوي فيسمى بالتعدد الصبغي اللامتساوي

aneuploid وان الأسباب الرئيسة لهذا النوع من التعدد هي :

- ١ - عدم الانفصال المتساوي للأزواج الصبغية المتماثلة أو للصبغيات الإخوة

sister chromatides في الانقسام الجنسي الأول والثاني (أي ما قبل تشكل

البيضة الملقحة) مما يؤدي لتشكل خلايا جسمية تكون جميعها من العدد الصبغي

نفسه سواء كان العدد زائدا مثل تثالث الصبغي trisomy ($2n + 1$) أم ناقصا

مثل أحادية الصبغي monosomy ($2n - 1$) .

- ٢ - عدم الانفصال المتساوي للصبغيات الإخوة في الانقسام الجسيمي (أي ما

بعد تشكل البيضة الملقحة) مما يؤدي إلى وجود خلايا جسمية غير متساوية

الصبغيات حيث يكون بعضها زائد العدد وبعضها ناقص العدد حيث تسمى هذه

الحالة بالحالة الموزاييكية mosaicism وعموما فان الحالة الموزاييكية التي

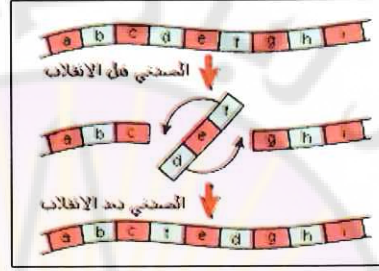
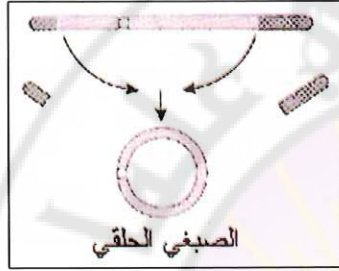
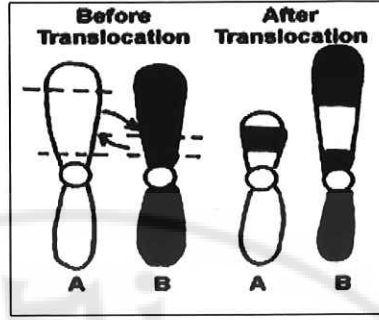
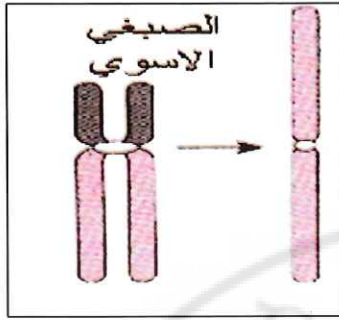
تصيب الصبغيات الجنسية هي حالة شائعة بعكس تلك التي تصيب الصبغيات

الجسدية .

- ٣ - تأخر الانفصال الصبغي في الطور الثالث (طور الانفصال anaphase)

للانقسام الجنسي أو الجسيمي

- (٢) - الشذوذات البنوية Structural abnormalities :



شذوذات صبغية بنيوية

- تتجم الشذوذات البنيوية عادة عن حدوث خلل في عملية انشطار الصبغيات chromosomal breakage ومن ثم إعادة ترتيبها chromosomal rearrangement بعد انشطارها ، وان أهم تلك الشذوذات هي :

١ - تبادل الموضع (الإزفاء) Translocation : وهو انتقال جزء من صبغي إلى صبغي آخر غير متماثل ، و تكون عادة هذه العملية تبادلية reciprocal (أي إن كلا الصبغيين يتبادل الأجزاء المفصولة فيما بينهما) إلا أنه يوجد شكل خاص من تبادل الموضع يسمى بنموذج روبرتسون Robertsonian والذي يحدث عندما يصيب الانشطار صبغيين من الصبغيات الطرفية قرب الجزء المركزي فيؤدي إلى فصل الذراع الطويلة عن الذراع القصيرة جدا لكل منهما ، ثم تلتحم الذراعان الطويلتان لتشكيل صبغي طويل جدا وكذلك تفعل الذراعان القصيرتان لتشكيل صبغي قصير جدا والذي غالبا ما يفقد لاحقا بحيث يصبح لدى المصاب ٤٥ صبغيا .

٢ - الصبغيات السوية Isochromosomes : وهو يحدث عند انشطار الجزء المركزي بشكل أفقي مما يؤدي إلى انقسام الصبغي إلى قسمين أحدهما مؤلف من الذراعين القصيرين فقط والآخر من الذراعين الطويلين فقط ثم يفقد أحدهما لاحقا ويستمر الآخر ، وان أكثر حالات الصبغيات السوية شيوعا في الولادات الحية هي تلك التي تصيب الصبغي X والتي ينجم عنها بقاء الذراعين الطويلين كصبغي مستقل بحيث يؤدي عند التلاقح مع خلية جنسية طبيعية الصبغي X إلى بيضة ملقحة تحتوي على صبغي X مؤلف من ذراع قصيرة واحدة ومن ثلاث اذرع طويلة .

٣ - الحذف (الخبن) Deletion : وهو عبارة عن فقدان جزء من الصبغي والذي يكون إما على شكل حذف قطعة نهائية أو حذف قطعة متوسطة ، وعموما فان القطعة المنفصلة

(المحذوفة) التي لا تحوي على جزء مركزي تكون غير قادرة على الاستمرار ، وبالتالي يتم فقدان الكثير من الجينات نهائيا بهذه الآلية .

٤ - الانقلابات Inversions : وتنتج عن حدوث انشطارين خلاليين ثم تقوم القطعة المتوسطة المنفصلة بتغيير اتجاهها فقط ثم التحامها في المكان نفسه من الصبغي نفسه، وهي تقسم لنوعين : قرب مركزية paracentric (حيث تقع القطعة المنقلبة ضمن أحد الذراعين أي لا تحتوي على جزء مركزي) وحول مركزية pericentric (حيث تحوي القطعة المنقلبة على جزء من كل ذراع مع الجزء المركزي مما يؤدي إلى انتقال بعض مورثات الذراع القصير إلى الطويل وبعض مورثات الطويل إلى القصير) .

٥ - الصبغي الحلقي Ring chromosom : وهو شكل من الحذف حيث ينجم عن حذف قطعتين نهائيتين من كل طرف من الصبغي ثم قيام الذراعين بالالتحام بشكل حلقي .

٦ - الإضافة Insertion (أو التكرار Duplication) : وهو شكل من تبادل الموضع ولكن بشكل غير تبادلي non-reciprocal حيث يتم انتقال (أو إضافة) جزء من الصبغي إلى صبغي آخر وهو أكثر شيوعا من الحذف إلا

أنه لا يسبب بشكل عام ضررا لحامله لكنه يمكن أن يؤدي لانتقال شاذ للمورثات إلى النسل وذلك بسبب تكرار الجينات نفسها ضمن الصبغي الواحد .

• أهم حالات الشذوذات الصبغية الجسدية :

- ١ - تثلاث الصبغي ٢١ (تناذر داون Down syndrome)

- وهي الأكثر شيوعا بين الشذوذات الصبغية بنسبة حدوث ١/٧٠٠ وتتميز نسبة حدوثه بأنها تزداد مع زيادة عمر الأم حيث تصل إلى ١/٢٥ من الولادات لأم بعمر اكبر من ٤٥ سنة .

- أسبابه : - في ٩٥% من الحالات يكون لدى المريض تثلاث

الزائد في الصبغي ٢١ أي يملك ٤٧ صبغياً ويكون الصبغي

٩٥% من الحالات قادما من الأم علما إن الأب والأم يكونون

النووي طبيعيين من ناحية النمط

- في ٤% من الحالات لا ينجم عن تثلاث الصبغي ٢١ بل عن تبادل

موضع من نموذج روبرتسون بين الصبغي ٢١ مع الصبغي ٢٢

أو ١٤ حيث ينتقل المرض في هذه الحالة بشكل وراثي من

الوالدين إلى الأبناء

- في ١% من الحالات ينجم عن حالة موزايكية بسبب خلل

الانقسام الخيطي ما بعد تشكل البيضة الملقحة حيث يحوي

المريض على خليط من خلايا ذات ٤٦ صبغيا وخلايا ذات ٤٧

صبغيا حيث تكون الأعراض في هذه الحالة اقل شدة وتعتمد

على نسبة الخلايا ذات ٤٧ صبغيا التي تحوي تثلاث ٢١

- الأعراض : وجه مسطح flate face - طيات فوق العين epicanthic folds -

تخلف عقلي - زيادة حدوث الإنتانات لأسباب غير معروفة - تشوهات خلقية

(خاصة القلبية) و التي تعد أهم سبب للوفيات المبكرة .

- ٢ - تثلاث الصبغي ١٨ (تناذر ادوارد Edward) : نادر بنسبة حدوث ١/٨٠٠٠

- ٣ - تثلاث الصبغي ١٣ (تناذر باتو Patau) : نادر بنسبة حدوث ١/١٥٠٠٠

• أهم حالات الشذوذات الصبغية الجنسية :

- ١ - تناذر كلاينفلتر Klinefelter :
- هو عبارة عن نقص نشاط الأفتاد الذكورية male hypogonadism الناجم عن وجود صبغبي X بدلا من صبغبي واحد عند الرجل بحيث يكون النمط النووي في اغلب الحالات من النموذج 47XXY إلا أنه في ١٥% من الحالات يكون هناك حالة موزايكية مؤلفة من (46XY / 47XXY) أو (47XXY / 48XXXY)
- الأعراض : عقم - زيادة المسافة بين الأخص وعظم العانة - نقص شعر الجسم والوجه - ضمور خصوي - نقص ذكاء خفيف .
- نسبة إلى حدوث حوالي ١ / ١٠٠٠
- ٢ - الذكور من نمط 47XYY :
- يكونون عادة ذوي نمط ظاهري طبيعي (أطول أحيانا من الطبيعي وأحيانا لديهم عدوانية للمجتمع)
- ٣ - تناذر تورنر Turner :
- هو عبارة عن نقص نشاط الأفتاد البدئي عند الإناث حيث ينجم في ٦٠% من الحالات عن وجود أحادية الصبغي X (أي غياب كامل للصبغي X) مما يؤدي إلى نمط نووي (45X) مع حالة سريرية شديدة أو انه ينجم في ٤٠% من الحالات المتبقية إما من حذف الذراع القصير للصبغي X أو من حالة موزايكية فيكون هناك جزء فقط من الخلايا الجسمية التي تحوي على نمط (45X) حيث تكون الأعراض أخف وقد تترافق مع نمط ظاهري طبيعي تقريبا فيتظاهر بانقطاع الطمث البدئي فقط .
- الأعراض : قصر قامة - تجنح العنق webbing of neck - اتساع الصدر مع زيادة المسافة بين الحلمتين - شامات صباغية - انقطاع طمث - ضمور مبيض - وذمة يدين وقدمين - الملكات العقلية طبيعية تقريبا
- نسبة إلى حدوث حوالي ١ / ٣٠٠٠



النمط لنووي لتناذر تورنر



النمط لنووي لتناذر كلاينفلتر

(٤) الاضطرابات المورثية المتقدريّة Mitochondrial genetic disorders :

- تعد نادرة إلى حدوث وان عدد أمراضها المعروفة هي ٨ فقط
- تحتوي المتقدرات على مورثات مسؤولة عن إنزيمات الفسفرة التأكسدية حيث تشكل كمية الـ DNA الموجودة في المتقدرات حوالي ١ % من مجمل DNA الخلية (أي إن ٩٩ % من مجمل DNA الخلية يوجد في النواة و ١ % في المتقدرات) .
- إن الانتقال الوراثي لمورثات المتقدرات يختلف كليا عن انتقال مورثات النواة حيث يتم انتقالها بما يسمى بالوراثة الأموية maternal inheritance وذلك لأن المتقدرات الموجودة في البيضة الملقحة تشتق بشكل كلي تقريبا من البيضة؛ باعتبار أن النطاف لا تملك سوى كمية قليلة جدا من المتقدرات وبالتالي فإن الأم تنقل لوحدها جميع مورثات المتقدرات إلى كل نسلها من الذكور والإناث ، فإن الإناث فقط تقوم بنقلها من جديد إلى الجيل التالي ولجميع الذكور والإناث بلا استثناء .

- أهم الأمراض المورثية المتقدرية هو الاعتلال العصبي البصري الوراثي للبير Leber's hereditary optic neuropathy الذي هو عبارة عن مرض تنكسي عصبي يتميز بفقدان ثنائي ومتفاقم للرؤية المركزية الذي يؤدي أخيرا إلى العمى .

(٥) الاضطرابات المورثية للخلايا الجسمية Somatic cell genetic disorders :

- وهي تشمل الاضطرابات المورثية التي تصيب صبغيات الخلايا الجسمية التي تتكون بعد الانقسام الأول للبيضة الملقحة حيث تؤدي إلى حدوث أشكال مختلفة من الحالة الموزايكية mosaicism التي هي عبارة عن وجود أكثر من نمط نووي واحد عند الشخص نفسه .
- تعد السرطانات (غير الوراثية) احد أهم الأمراض التي يمكن أن تنجم عن هذا النمط من الاضطرابات المورثية .
- عدد أمراضها المعروفة أكثر من ١٠٠ ونسبة حدوثها حوالي ١٠٠ / ١٠٠٠ .

الباب السابع

الاضطرابات الحركية الدموية والخثار والصدمة

**HEMODYNAMIC DISORDERS
,THROMBOSIS
AND SHOCK**



الفصل الأول

التبيغ والاحتقان Hyperemia & Congestion

• هما السببان المحتملان لزيادة حجم الدم في جزء محدد من الجسم.

• التبيغ : Hyperemia

أو ما كان يسمى سابقاً بالاحتقان الفاعل : هو بالتعريف زيادة تدفق الدم لعضو معين مما ينجم عنه زيادة المحتوى بالدم .

يحدث عندما يكون تمدد الشريينات أكثر من تمدد الوريدات : مثال على ذلك : حمرة الخجل ، حمرة الالتهاب.

• الاحتقان : Congestion

وهو ما كان يسمى بالاحتقان المنفعل : وبالتعريف هو نقص جريان الدم الخارج من العضو مما يؤدي للنتيجة نفسها أيضاً وهي زيادة المحتوى بالدم.

• إذاً هو يحدث عند وجود عائق بالتصريف الوريدي للعضو.

• قد ينجم عن أي و كل مشكلة وعائية يمكنها إحداث رشحة : Transudate بدءاً من اللياقة المشدودة وانتهاءً بقصور القلب .

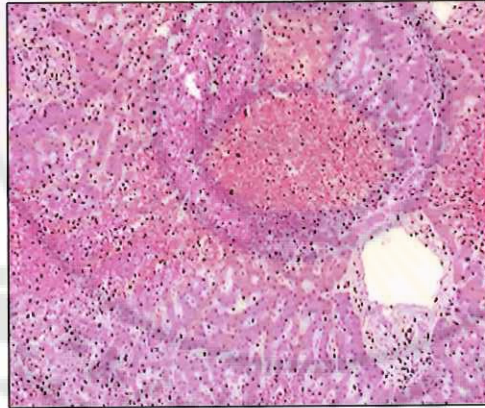
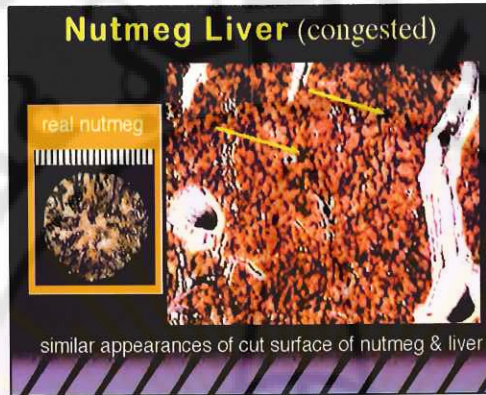
• عيانياً : العضو محتقن وينز دماً عند قطعه.

• مجهرياً : الاحتقان المديد يؤدي إلى حدوث نزوف مجهرية حيث تخرج الكريات الحمر فتبتلعها البالعات الكبيرة مشكلة بالعات الهيموزيدرين التي تسمى بخلايا القلب الواهن أو القاصر .

• مثال عليها : الكبد القلبية : كبد جوزة الطيب : Nutmeg Liver :

• يمتاز المقطع العياني للكبد في هذه الحالة بكونه يشبه مقطع ثمرة جوزة الطيب؛ ومن هنا أتت هذه التسمية ويمتاز مجهرياً بكون مراكز الفصيص حمراء محتقنة، بينما تكون المسافات البابية شاحبة قليلة النلون ، ينجم عن قصور القلب الأيمن (قصور الدسام مثلث الشرف) وقد يحدث تليف مركزي فقط دون نشمع

- قد يلاحظ في النهاية نخر ومن الواجب التأكيد على أن الاحتقان لا يسبب النخر ولكن :
- القصور الدوراني يؤدي إلى تموت المناطق المركزية بسبب بعدها عن التروية والأكسجين (والتي تكون جيدة عادة حول المسافات البابية) و قربها من الأوردة العائدة من القلب المريض (حول الأوردة المركزية).



شكل رقم (٧-١) : يظهر المقطع العياني المتماثل للكبد ولثمرة جوزة الطيب في الأيمن ثم المظهر الهيستولوجي الموافق للنزف في مراكز الفصوص الكبدية .

الفصل الثاني

النزف Hemorrhage

بالتعريف: هو خروج كريات الدم من الأوعية .

التصنيف : يمكن تصنيفها حسب المكان أو حسب الحجم أو حسب مصدر النزف.

حسب المكان :

الورم الدموي : Hematoma كمية كافية من الدم بالنسيج لتشكل كتلة مجسوسة .

الصدر المدمى : Hemothorax وجود الدم في الجنب .

تدمي التأمور : Hemopericard هو وجود الدم بالتأمور .

نزف داخل المفصل : Hemarthrosis

حسب الحجم :

الحبّر : Petechia هو نزف صغير في الأنسجة أقل من 3 مم .

(مثال : النزوف الصغيرة التي تشاهد في العين : عند المشنوقين).

— الفرغرية : Purpura هو نزف أكبر من السابق في الأنسجة وبتراوح حجمه من 3-10 مم .

— الكدمة : Ecchymoses نزف حجمه أكبر من 10 مم وهي قد تحدث عند المريض مع أو بدون رض .

• كما يمكن أن يقسم النزف حسب المصدر :

• نفث الدم : Hemoptysis نزف من الرغامى .

- قيء الدم : Hematemesis وهو خروج النزف مع القيء.
- تغموط الدم : Melena وهو دم مهضوم جزئياً يخرج من المستقيم وسببه غالباً نزف هضمي علوي .
- أهمية نزف الدم تتعلق ب: ((أين)) و ((كم)) .
- أين ؟ المقصود بها المكان : نزف الدماغ : مدمر ومخرب (وكذلك نزف النخاعي: سيء الإنذار)
- نزف الزجاجي بالعين : يؤدي إلى حدوث عمى .
- وذلك بعكس النزف حول الحجاج :الذي يؤدي إلى حدوث ما يسمى بالعين السوداء Black Eye

حيث يكون المظهر مخيفاً بينما ينجم هذا التلون عن مشتقات ناجمة عن تحطم البيليروبين وهي آفة سليمة السير والإنذار .

• كم ؟ المقصود بها الكمية : كم يمكن أن نفقد من ال ٥ لترات دم الموجودة لدينا ، مرة واحدة ؟

في حال فقدان ١٠ % من الدم فهذا يشبه ما يحصل عند التبرع بوحدة دم .

في حال فقدان ٢٠ % من كتلة الدم : هذا قد يؤدي للشعور بالضعف قليلاً .

أما في حال فقدان ٤٠ % من الدم : فهذا حتماً سيدخل المصاب بصدمة نقص الحجم .

ملاحظة : إن فقداننا ولو للقليل من الدم كل يوم سيؤدي إلى زيادة طرح الحديد وبالتالي إلى عوز الحديد.

أي إن المظاهر السريرية للنزف تتعلق بحجم وسرعة فقدان الدم .

الفصل الثالث

التخثر Thrombosis

الدم له خصوصية بين بقية السوائل لأنه سائل داخل الأوعية وصلب خارجها
• والتخثر بالتعريف: هو تحول الدم الجاري من سائل إلى صلب داخل الأوعية أو القلب.

تتجم حادثة الإرقاء الطبيعي عن مجموعة من الحثثيات فائقة التنظيم يمكنها الاحتفاظ بالدم بشكل سائل، وخال من العلقات داخل الأوعية وبالمقابل تحرض التشكل السريع للسدادة الخثرية في منطقة الأذية الوعائية.

الشكل المرضي لحادثة الإرقاء الطبيعية Hemostasis يسمى الخثار Thrombosis والذي يمثل تشكل العلقة الدموية (الخثرة Thrombus) داخل الجهاز الوعائي المتكامل ويمكن فهمها على أنها تفعيل غير ملائم للحثثية التخثرية الطبيعية.

تعتمد آلية الإرقاء الطبيعي والخثار على ثلاثة مكونات رئيسة هي :

١- جدار الوعاء

٢- الصفائح

٣- شلال التخثر

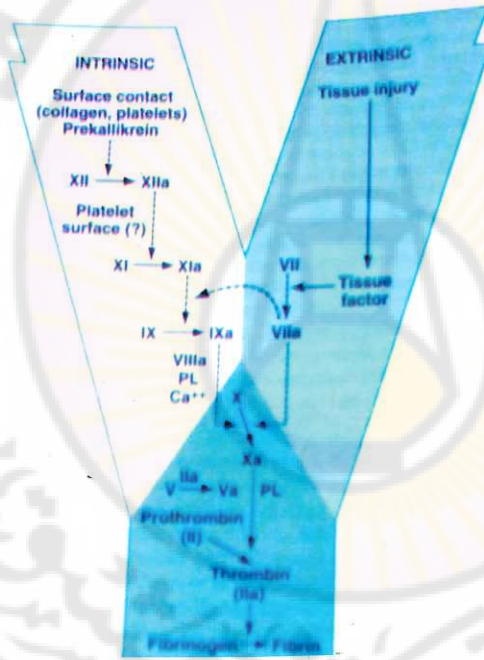
الإرقاء الطبيعي Hemostasis: ويمر بأربع مراحل:

١- مرحلة عابرة من التقبض الوعائي بعد الأذية البدئية مباشرة وتنجم عن آلية المنعكس العصبي؛ وتزداد بتأثير الإفراز الموضعي لبعض العوامل مثل البطانين Endothelin الذي يعمل كمقبض وعائي مشتق من الخلايا البطانية . ومع ذلك فهذا التأثير عابر وقصير لأن النزف يحدث إذا لم تتفعل الصفائح وجهاز التخثر.

٢- الأذية البطانية تقوم بكشف المطرسة خارج الخلية Extracellular Matrix تحت البطانية المولدة للخثار مما يسمح للصفائح بالالتصاق والتفعل مما يحدث تغييراً بالشكل وتحرراً بالحبيبات الإفرازية. وخلال دقائق، تقوم هذه المفرزات باستدعاء

صفيحات إضافية مما يحدث جمهرة وتجمعاً يشكل السدادة الدموية وهذه الحديثة هي حدثية الإرقاء الأولي Primary Hemostasis .

3- العامل النسيجي Tissue Factor : وهو أيضاً يتحرر من منطقة الأذية ويعمل بالتعاون مع العوامل المفرزة من قبل الصفيحات ليفعل شلال التخثر ويتراكم في مواضع الليفين. ويقوم الترومبين المفعّل في متواليه التخثر بالتحريض أيضاً على تعبئة الصفيحات وتحرر الحبيبات. هذه المتواليه المسماة بالإرقاء الثانوي Secondary Hemostasis تأخذ مدة أطول من تشكل سدادة الصفيحات البدئية.



شكل تخطيطي رقم (٧-٢) : مخطط ترسيمي يظهر شلال التخثر ودور العامل النسيجي فيه

4- الليفين المكوثر Polymerized Fibrin مع تجمعات الصفيحات يشكلان سدادة صلبة دائمة لتحمي من النزف. في هذه المرحلة تظهر آليات منظمة معاكسة (مثل مفعّل

مولد البلاسمين النسيجي (t-PA) التي تحضر عند استدعائها لتحديد السدادة الخثرية في منطقة الأذية.

الخثار Thrombosis:

الإمراض Pathogenesis : توجد ثلاث آليات تؤهب للخثار تسمى بثلاثي فيرشو Virchow's Triad :

١-الأذية البطانية :

هي المؤثر الرئيس ويمكن وحدها أن تؤدي إلى الخثار. وتبرز أهميتها بشكل خاص في خثار القلب والشرايين. مثال: تحدث على الأذية الشغافية في أحد أجواف القلب (احتشاء أو التهاب دسامات)، فوق اللويحات المتقرحة في الشرايين المصابة بالتصلب العصيدي، وفي مواضع الأذية الوعائية الالتهابية أو الرضية .

الأذية البطانية قد تنجم عن الشدة الوعائية الحركية لارتفاع ضغط الدم أو عن اضطراب الجريان فوق الدسامات المتندبة، أو عن الذيفانات الداخلية للجراثيم . حتى بعض التأثيرات البسيطة مثل بيلة السيستين الذاتية وفرط كولسترول الدم والتشعيع أو المنتجات الممتصة من تدخين لفافات التبغ قد تكون سبباً للأذية البطانية.

٢- الاضطراب في الجريان الدموي الطبيعي :

تؤدي هذه الاضطرابات إلى الخثار القلبي والشرياني بإحداث أذية بطانية أو خلل وظيفي وأيضاً بإحداث تيار معاكس بديل وجيب موضع للركودة، والركودة هي العامل الرئيس في إحداث الخثار الوريدي.

الجريان الدموي الطبيعي هو صفائحي Laminar الشكل أي إن العناصر الخلوية تجري في مركز لمعة الوعاء، مفصولة عن البطانة بمنطقة رقيقة بطيئة الحركة من المصورة. ينجم عن الركودة والاضطراب الدوراني : -اختلال هذا الجريان الصفائحي وإحضرار الصفائح إلى تماس الخلايا البطانية ومنع تمدد عوامل التخثر المفعلة بالدم الطازج الجاري وتأخر قدوم مثبطات عوامل التخثر مما يسمح بتكوين الخثرات ويشجع أيضاً تفعيل الخلايا البطانية، ويهيء للخثار الموضعي ولالتصاق الكريات البيض ولمختلف التأثيرات الأخرى للخلايا البطانية .

تؤدي اضطرابات الجريان والركودة إلى الخثار في عدد من الحالات السريرية. فاللويحات العصيدية الشريانية المتقرحة لاتقوم فقط بكشف ECM المطرسة خارج الخلية تحت البطانية المولدة للخثار وإنما تحدث اضطراباً موضعياً بالجريان أيضاً. التوسعات الشريانية والأبهرية غير الطبيعية المسماة بأمهات الدم تحدث ركودة موضعية وتنشط بؤر الخثار.

الاحتشاءات القلبية لا تترافق فقط مع أذية بطانية وإنما يضاف إليها عامل الركودة بسبب عدم الانقباض الجيد للعضلية المحتشية مما يؤهب للخثرات الجدارية. تضيق الدسام التاجي التالي لأمراض القلب الرئوية قد ينجم عنه تمدد بالأذينة اليسرى، والركودة الناجمة عن الرجفان الأذيني تجعل منه المكان المفضل لحدوث الخثرات. متلازمة فرط للزوجة (مثل احمرار الدم) تزيد المقاومة تجاه جريان الدم وتحدث ركودة في الأوعية الصغيرة والخلايا المشوهة في فقر الدم المنجلي تحدث انسدادات وعائية تضاف للركودة في التهيئة للخثار.

٣- زيادة القابلية للتخثر Hypercoagulability :

هي سبب غير شائع للخثار وتعرف على أنها أية إصابة تحدث على متواليه طريق التخثر يمكن أن تؤهب للخثار وتقسّم إلى بدئية (وراثية Genetic) وثنائية (مكتسبة Acquired) حسب الجدول التالي:

آفات تترافق مع زيادة حدوث الخثار :

البدئية (الوراثية): - طفرة في العامل الخامس V

- عوز في مضاد الترومبين III
- عوز في بروتين C أو S .
- عيب في حالات الليفين Fibrinolysis .

الثنائية (المكتسبة): - خطورة مرتفعة للخثار :

- الراحة الطويلة في السرير أو انعدام الحركة
- احتشاء القلب
- الأذية الخلية (جراحة، كسر، حرق)
- السرطان

- الدسامات القلبية الصناعية
- التخثر داخل الأوعية المنتثر DIC
- مضادات التخثر للذئبة الحمامية
- خطورة منخفضة للخثار :
- الرجفان الأذيني
- اعتلالات العضلة القلبية
- تناذر نفروزي
- حالات فرط الاستروجينية
- مناعات الحمل الفموية
- فقر الدم المنجلي
- التدخين

مورفولوجيا الخثرات Morphology Of Thrombi :

الخثرة قد تحدث في أي مكان من الدوران القلبي الوعائي، داخل أجواف القلب على الوريقات الدسامية، أو في الشرايين، أو الأوردة أو الشعريات. وهي ذات أحجام وأشكال مختلفة حسب مكان النشوء والظروف التي أدت إلى تشكلها.

الخثرات الشريانية أو القلبية غالباً ما تبدأ في منطقة الأذية البطنانية (مثل لوحة عصيدية شريانية) أو منطقة الاضطراب الدوراني (عند تفرع الأوعية) بينما الخثرات الوريدية فتحدث بشكل وصفي في منطقة الركودة.

منطقة الاتصال بالوعاء أو جدار القلب غالباً ما تكون قاسية في منطقة النشوء وهذا وصفي وينطبق على جميع الخثرات.

الخثار الشرياني يميل إلى النمو باتجاه معاكس لنقطة الالتصاق بينما الخثار الوريدي فيميل للامتداد باتجاه جريان الدم أي نحو القلب، والذيل الملتصق الممتد قد لا يكون جيد الالتصاق وخاصة في الأوردة مما يهيء للتشقق وبالتالي إحداث الصمات.

عندما تتشكل الخثرات في القلب أو الأبهري فإنها تأخذ مظهراً عيناياً ومجهرياً صفائحياً يسمى خطوط زان Lines of Zahn وهي ناجمة عن توضع طبقات شاحبة من الصفائح والليفين متناوبة مع طبقات قاتمة غنية بالكريات الحمر .

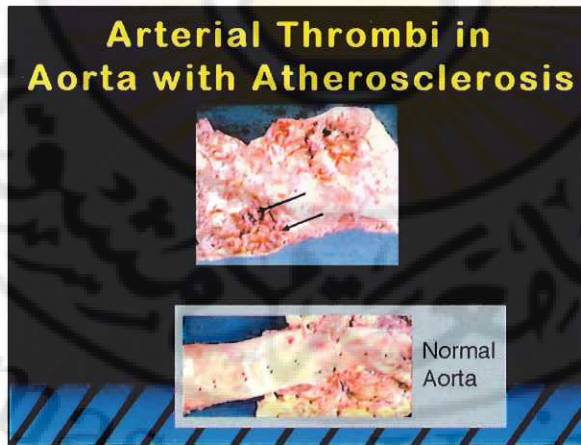
الخثرات الشريانية الحادثة في أجواف القلب والأبهري غالباً ما تلتصق بالجدار وتسمى بالخثرات الجدارية Mural Thrombi .

إن الشذوذات في انقباض العضلية القلبية الناجمة عن اضطراب النظم أو اعتلالات القلب التوسعية أو احتشاء القلب تؤدي إلى حدوث خثرات جدارية قلبية بينما للويحات العصيدية الشريانية المنقرحة وتوسعات أم الدم الأبهرية فهي تؤهب للخثار الأبهرى .

غالباً ما يكون الخثار الشرياني من النوع الساد Occlusive وأشيع مكان له حسب الترتيب التنازلي: الشرايين الإكليلية ثم الدماغية ثم الفخذية .

يضاف الخثار عادة إلى اللويحة العصيدية وقد يضاف إليه أشكال أخرى من الأذية الوعائية مثل التهاب الأوعية والرض .

الخثرات الوصفية تكون وثيقة الالتصاق بجدار الوعاء المتأذي، وذات لون أبيض - رمادي وهشة ومؤلفة من خصلات متشابكة من الصفائح والليفين والكريات الحمر والكريات البيض المتكسة .



شكل رقم (٧-٣) :مظهر عياني للخثرات الشريانية في مقطع للأبهر مصاب بالتصلب العصيدى في الأعلى مقارنة مع أبهر طبيعي في الأسفل .

الخثار الوريدي Phlebothrombosis :

وهو دوماً من الشكل الساد وغالباً ما تكون الخثرة بشكل سدادة طويلة بلمعة الوريد. وبسبب حدوث هذه الخثرات في مناطق الجريان الوريدي البطيء فإنها تميل لأن تحتوي على كريات دم حمراء أكثر ولهذا تعرف بأنها خثرات حمراء أو ركودية. الخثار الوريدي الشائع في ٩٠ % من الحالات يصيب أوردة الأطراف السفلية وبشكل أقل في الأطراف العلوية أو الضفيرة حول الموثية أو المبيضية أو الأوردة حول الرحمية. في بعض الظروف الخاصة قد يشاهد في الجيوب الجافية أو في وريد الباب. بفتح الجثث، قد تختلط الخثرات الحادثة بعد الوفاة مع الخثرات الوريدية وتكون العلقات المتشكلة عادة بعد الوفاة Postmortem Clots جيلاتينية المظهر، ذات مركز أحمر قاتم حيث يقابل مكان تجمع الكريات الحمراء بفعل النقل وحولها مظهر يشبه شحم الدجاج أصفر وهي غير ملتصقة عادة على الجدار المحيط بها. بعكس الخثرة الحمراء التي تكون أقسى و لها نقطة التصاق دوماً وبالقطع تبدو حزم مبهمة من الليفين الرمادي الشاحب.

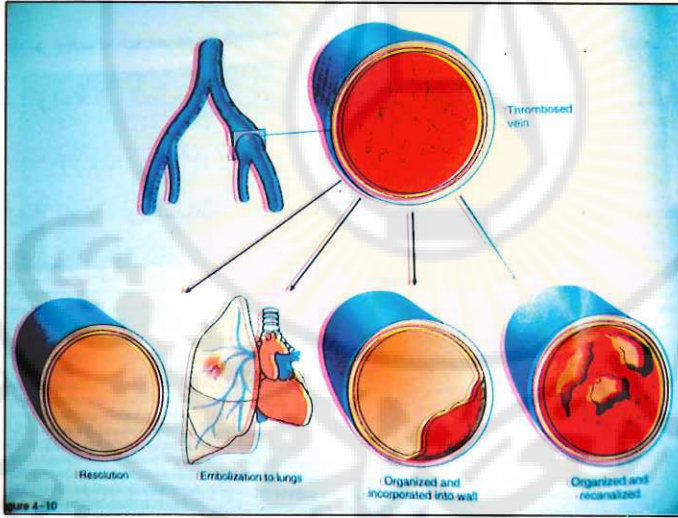
في بعض الظروف الخاصة، قد تتشكل الخثرات على دسامات القلب، حيث تؤدي الإنتانات الجرثومية أو الفطرية المحمولة بالدم إلى أذية دسامية ومن ثم تُشكل كتلاً خثرية كبيرة أو تنبتات (التهاب شغاف إنتاني).
التنبتات العقيمة يمكن أن تحدث أيضاً على دسامات غير إنتانية في المرضى المصابين بفرط القابلية للتخثر وتسمى بالتهاب الشغاف الخثاري غير الجرثومي وبشكل أقل مشاهدة يمكن أن يحدث التهاب شغاف تُولولي (ليمان - ساكس) غير إنتاني عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.

مصير الخثرة Fate of Thrombus :

- ١- الانتشار Propagation : الخثرة قد تستقطب صفيحات وليفين بشكل متزايد، مما قد يسد بعض الأوعية الهامة.
- ٢- الانصمام Embolization : قد تنفصل الخثرة وتنتقل إلى أماكن أخرى بالدوران.

٣- الانحلال Dissolution : قد تزول الخثرة بواسطة فعالية مضادات الليفين. وهنا إما أن يحدث انكماش سريع وحتى انحلال تام للخثرات الحديثة أو مع الخثرات الأقدم فإن تكوثر الليفين الزائد قد يجعل الخثرة أكثر مقاومة لانحلال البروتين ولا يمكن حلها. وهذه الآلية هامة في التسريبات العلاجية للعناصر الحالة لليفين مثل t-PA (مثال: الانصمام الخثري الرئوي أو الخثار الإكليلي) إذ يبدو أنها تؤثر فقط بمرحلة قصيرة بعد تشكل الخثرات.

٤- التعضي وإعادة التوعية Organization & Recanalization : قد تقوم الخثرات بتحريض الالتهاب والتليف أي التعضي، وقد تعاد ترويتها مما قد يعيد الجريان الدموي. حيث تميل عادة الخثرات الأقدم لتصبح متعضية، وهذا يعود لنمو الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء وخلايا صانعات الليف في الخثرة الغنية بالليفين. وتتشكل مع الوقت أوعية شعرية يمكن أن تتفاغر لتشكل طريقاً بين طرفي الخثرة مما يعيد الاستمرارية للمعة الرئيسة.



شكل ترسيمي رقم (٧-٤) : مخطط يظهر المصير المختلف للخثرات : التحلل، الانصمام، التعضي والاندخال بالجدار أو التعضي وإعادة التوعية

التخثر داخل الأوعية المنتثر (DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)

يحدث بالآتي:

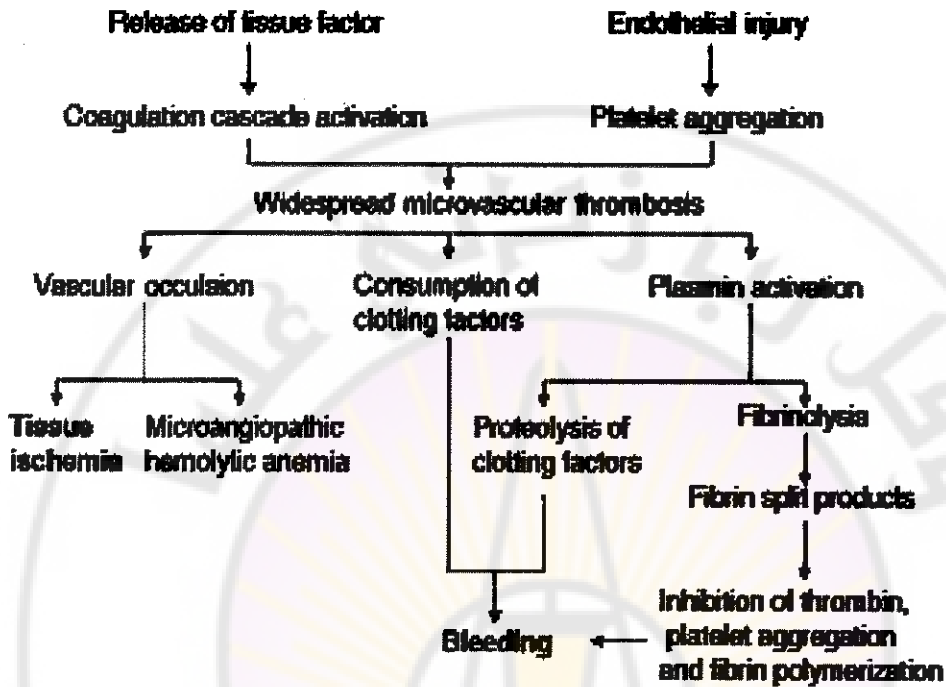
١- آفات تحرر الترومبوبلاستين بالدم : مثل الاحتشاء ، الالبيضاض، السرطان المنتشر، وعضة الأفعى، ومصاعب الولادة.

٢- آفات مخربة للبطانة الوعائية: كالريكتسيا ، والمكورات السحائية ، والانتانات، والتهابات الأوعية أو باشتراك الآليتين معا ١ + ٢ كما في الصدمة، انتان الدم بسليبات الغرام ، الحروق والرض الشديد. هذه الآفات جميعها تستهلك غالبية عوامل التخثر والصفائح (مما يؤدي إلى النزف من كل مكان) و تعويض هذه العوامل يزيد من سوء الحالة ؛ بينما الهيبارين فقد يفيد، أما العلاج الأفضل فهو معالجة السبب .

للتشخيص : نبحث عن الكريات الحمر المجزأة Schistocytes :التي تتحطم بتماسها مع جزيئات الفيبرين وتحدث فقر الدم

•التشخيص غالباً بعد الوفاة بفتح الجثة Autopsy : خثرات بالشرابين الصغيرة نبحث عنها خاصة في الكبد الكلوية.

Pathogenesis of DIC



الفصل الرابع

الصمات Emboli

- التعريف: هي أي جسم صلب ، سائل أو غازي (غير الدم ومشتقاته) موجود في الدم وتوقف في مكان ما .
- خطرة : قد تحدث احتشاء في عضو هام كالدماع (سكتة صمية) أو صمة رئوية تحدث الوفاة
- المنشأ: غالبية الصمات هي عبارة عن خثرات مفتتة : أغلبية الصمات الرئوية تأتي من أوردة الساق العميقة وقد تحدث الوفاة إذا أصابت الشريانيين الرئويين الرئيسيين : وهي القاتل الأكبر لمرضى المشافي : تشخيصها قبل الوفاة صعب حتى اليوم
- الصمة العجبية (المتناقضة) Paradoxical : وهي تأتي من وريد جهازي يمر بمسرب Shunt من القلب الأيمن إلى الأيسر (ارتفاع ضغط أيمن < أيسر يفتح النقبة البيضية المتبقية عند ٢٥ % من الأشخاص)
- الانصمام الجهازي : صمة تنزل بالشريان الجهازي غالباً من القلب :
 - ٦٠% من خثرة جدارية على احتشاء
 - ١٠% من خثرة أذينية (دسام ، رجفان)
 - ٥ % من اع تلال ع ضلة قلبية
 - ٢٥% آفات أخرى (أم دم ، التهاب شغاف أيسر)
- قاعدة : بعكس الصمة الرئوية فإن الصمة الجهازية غالباً ما تُحدث الاحتشاء وقد تصيب أي شريان خاصة بالطرف السفلي .
- الصمة الجرثومية : قد تحدث خراجا
- الصمة الأميوسية : مميتة تحدث بنسبة ١ / ٥٠٠٠٠ ولادة

•الصمة الغازية : أسبابها تمزق لأوردة رحمية عند الولادة أو الإسقاط ، تمزق أوردة الصدر بالرض أو خارجية المنشأ : حقن وريدي ، عمل جراحي ، تهوية صناعية زائدة

•الصمة الشحمية : بعد كسور العظام ١-٣ أيام تؤدي إلى الوفاة بوذمة رئة ، وتحدث صمة نقي العظام بكسور الأضلاع.

•الصمة الخلوية : من الأورام وتؤدي إلى النقائل .

•الصمة العلاجية : كما يحدث من رغبة الجيلاتين أو السيليكون.



الفصل الخامس الاحتشاء Infarction

مبايعريف : هو بؤرة موضعة من النخر الإقفاري Ischemic ناجمة عن انسداد بالجريان الشرياني أو التصريف الوريدي في عضو محدد .

أكثر من نصف حالات الوفيات في الولايات المتحدة ناجمة عن الأمراض القلبية الوعائية وغالبيتها تعزى إلى الاحتشاء الدماغى أو القلبي. أما الاحتشاء الرئوي فهو اختلاط شائع في عدد من الحالات السريرية بينما غالباً ما يكون الاحتشاء المعوي مميتاً ويعد النخر الإقفاري في الأطراف (الموات Gangrene) مشكلة حقيقية عند مرضى السكري. حوالي ٩٩% من مجمل الاحتشاءات ينجم عن حوادث صمية أو خثرية، وغالبيتها تتجم عن الانسداد الشرياني.

قد ينجم الاحتشاء أحياناً عن آليات أخرى مثل التشنج الوعائي الموضع ، أو انتباج عسيده تالي للنزف داخل اللويحة أو للانضغاط الخارجي للوعاء بالورم مثلاً.
الأسباب غير الشائعة للاحتشاء:

تشمل تعرج الوعاء (كما في انفثال الخصية أو اللجام المعوي)، أو انضغاط الدوران الدموي بالوذمة أو بالانحشار داخل كيس الفتق أو بحالات التمزق الرضي للأوعية الدموية.

الخثار الوريدي قد يحدث الاحتشاء أيضاً ، وعلى الأغلب يحدث انسداد وريدي واحتقان، وعادة تتفتح الأفتية التفاعرية بسرعة محدثة بعض التصريف من المنطقة مما يؤدي بالتالي إلى تحسن الصبيب الشرياني. وتكثر الاحتشاءات الناجمة عن الخثار الوريدي في الأعضاء ذات التصريف الوريدي الوحيد مثل الخصية والمبيض.
أنماط الاحتشاء :

الاحتشاء يمكن أن يصنف حسب اللون (الذي يعكس فعلاً كمية النزف) وحسب وجود أو غياب الإنتان الجرثومي، وبهذا يقسم الاحتشاء إلى أحمر (نزفي) أو أبيض (مصاب بفقر الدم Anemic) وقد يكون إما إنتاني Septic أو نقه Bland .

الاحتشاءات الحمر:

- تحدث في الحالات التالية : ١- إما بالانسدادات الوريدية (مثل انفصال المبيض)
- ٢- في الأنسجة الطرية (مثل الرئة) التي تسمح للدم بالتجمع في المنطقة المحتشية .
- ٣- في الأنسجة ذات التروية المزدوجة مثل الرئة والأمعاء الدقيقة مما يسمح للدم بالجريان من الأوعية غير المسدودة إلى المنطقة المتخثرة (من الواضح أن بعض التسريب غير كاف لينفذ الأنسجة المتموتة بسبب إقفاري).
- ٤- عندما تعود التروية والجريان إلى منطقة انسداد ونخر شرياني سابق كما في تشقق الصمة السادة أو التصنيع الوعائي Angioplasty لآفة خثرية.

الاحتشاءات البيض أو الشاحبة :

- تحدث بالانسدادات الشريانية أو في الأعضاء الكثيمة (مثل القلب والطحال والكلية) حيث إن صلابة العضو تحدد كمية النزف التي تتسرب إلى منطقة النخر الإقفاري من السرير الشعري المجاور.
- تميل جميع الاحتشاءات لتكون ذات شكل هرمي، ذروته الشريان المسدود وقاعدته محيط العضو المصاب وعندما تكون المصلية هي القاعدة تحدث لدينا النتحة الليفيية على السطح. الحواف الجانبية قد تكون غير منتظمة وهي تعكس حالة التروية الدموية من الأوعية المجاورة.
- تميل الحواف في كلا النموذجين من الاحتشاء لتكون أكثر تحديداً مع الوقت بواسطة هالة ضيقة من فرط التوعية تعزى إلى الالتهاب في حواف الآفة.
- يحدث في الأعضاء الصلبة انحلال للكريات الحمراء القليلة العدد نسبياً والمنسلة خارج الوعاء مع تحرر الهيموغلوبين الذي يبقى بشكل هيموزيدرين.

فالاختشاءات الناجمة عن الانسدادات الشريانية تتحول تدريجياً لتصبح أكثر شحوباً وبالتالي أفضل تحديداً مع الوقت. بينما في الأعضاء الاسفنجية فإن شدة النزف أكبر من أن تسمح للمنطقة بالشحوب.

ومع ذلك بعد بضعة أيام تتحول البؤرة لتصبح أكثر قساوة وذات لون مسمراً ، مما يعكس توضع أصبغة الهيموزيدين.

الصفات الهيستولوجية الرئيسة للاختشاء:

هي النخر الإفقاري ويجب أن نعلم أن الانسداد الوعائي الذي تتجم عنه الوفاة بعد وقت قصير (دقائق أو ساعات) لا يحدث أية تبدلات هيستولوجية واضحة أما إذا لم تحدث الوفاة فإن التبدل الوحيد الحادث بعد مضي ١٢-١٨ ساعة هو الانتشار النزفي .

الارتكاس الالتهابي يبدأ حول حواف الاختشاء بعد بضعة ساعات ولا يتضح إلا في اليوم الأول والثاني. ويتعرض الالتهاب في هذه المنطقة بواسطة النسيج المتنخر و يحدث فيما بعد وفي جميع أشكال الاختشاء تحطم تدريجي للنسيج المتموت بواسطة بلعمة بقايا النسيج من قبل الخلايا الالتهابية القادمة إلى بؤرة الالتهاب.

قد يتلو الارتكاس الالتهابي أحياناً ، ارتكاس ترميمي يبدأ في الحواف السليمة ويجدد البؤرة ولكن الأغلب أن تترك الاختشاءات مكانها ندبة نسيجية. والدماغ هو الاستثناء لهذه القاعدة حيث إن الأذية الهيستولوجية الإفقارية فيه تحدث نخرًا تميحيًا Liquefactive . الاختشاءات الإنتانية قد تحدث بسبب الانصمام بواسطة جزء من نتبت جرثومي من دسام قلبي أو عندما تغزو الجراثيم منطقة النسيج المتنخر، حيث يتحول الاختشاء بهذه الحالات إلى خراجة تترافق مع ارتكاس التهابي شديد .

العوامل المؤثرة في تطور الاختشاء:

تتراوح نتائج الانسداد الوعائي بين ضئيلة التأثير (أو حتى عديمة التأثير) إلى جميع مراحل الموات الهيستولوجي وانتهاء بموت المريض.

والعوامل الرئيسة المؤثرة هي :

١-طبيعة التروية الدموية :

حيث تعد إمكانية وجود جريان دموي بديل (الدوران الجانبي) هي العامل الأهم في تحديد قدرة الانسداد على إحداث الأذية. مثال: بما أن للرئة توعية مزدوجة من الشريان القسبي والرئوي فالانسداد في شريان رئوي صغير لا يحدث احتشاء.

٢- سرعة حدوث الانسداد :

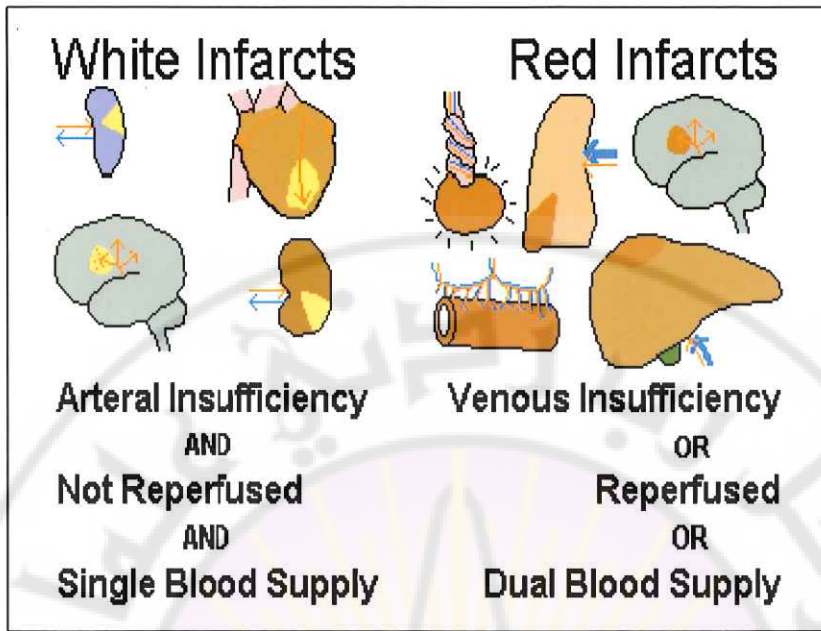
فالانسداد الذي يتطور ببطء قلماً يحدث الاحتشاء لأنه يترك مجالاً لتطور الدوران الجانبي مثل التفاغرات بين الشرينية الصغيرة التي تصل بين الشرايين الإكليلية الرئيسية الثلاثة للقلب، فإذا انسدت أحدها بشكل بطيء فإن الدوران الجانبي قد يزداد ليمنع الاحتشاء حتى ولو كان الانسداد في وعاء كبير نسبياً.

٣- قدرة العضو على تحمل نقص الأكسجين Vulnerability to hypoxia :

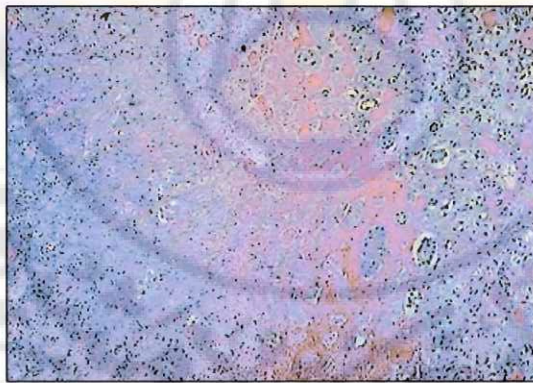
وهو الذي يحدد شكل الاحتشاء فالنورونات تصاب بأذية غير عكوسة عندما تحرم من التروية الدموية لثلاث أو أربع دقائق فقط وكذلك الخلايا العضلية القلبية فهي عالية الحساسية أيضاً وتتموت بعد ٢٠ - ٣٠ دقيقة من نقص التروية (الإقفار) بينما على العكس فإن أرومات الليف Fibroblasts داخل العضلية القلبية تبقى حية حتى بعد عدة ساعات من نقص التروية.

٤- محتوى الدم بالأكسجين وضغط الأكسجين الجزئي بالدم أيضاً يحددان مصير الانسداد الوعائي :

فالانسداد الجزئي للتوعية في وعاء صغير عند مريض مزرق أو مصاب بفقر الدم قد يؤدي إلى احتشاء نسيجي بينما لا يكون له أي تأثير في ظروف ضغط أكسجيني طبيعي.



شكل ترسيمي رقم (٥-٧) : يظهر الاحتشاء بنوعيه الأبيض والأحمر وأهم أسبابه و الأعضاء التي تصاب به.



شكل رقم (٦-٧) : التبدلات المجهرية في احتشاء الكلية: تظهر المنطقة المتوتة المحتشية في الأيسر وفي المنتصف النزف الذي يفصلها عن المنطقة الحية في الأيمن .



الفصل السادس

الوذمة Edema

- بالتعريف :- هي الزيادة في السوائل الخلالية (بين الخلايا) (وليس لها علاقة بانتفاخ الخلايا أو بالوذمة داخل الخلوية).
- - زيادة السوائل في أجواف الجسم (المسافة الثالث) Third Space التي تحتوي عادة على أقل من 50 مل وزيادتها تؤدي إلى ما يسمى انصباب .Effusion
بعض الأمثلة الخاصة:
- الحين : Ascites زيادة السائل الحر في جوف البريتوان .
- انصباب الجنب : Hydrothorax زيادة السائل الحر في الجنب ، وإذا كان قيحياً يسمى ذبيلة Empyema
- انصباب التأمور : هو وجود الدم في جوف التأمور Hydropericardium
- استسقاء الدماغ : Hydrocephalus زيادة حجم السائل الدماغى الشوكى لأي سبب مما يؤدي إلى توسع البطينات
- القيلة المائية : Hydrocele زيادة السائل حول الخصية
- استسقاء البوق : Hydrosalpinx سائل غير التهابى يملأ البوق
- الفقاعة : Blister سائل داخل البشرة ، بينها وبين الأدمة ، الصغيرة منها تسمى حويصل Vesicle والكبيرة تسمى فقاعة Bullae
- الوذمة نوعان : ١- رشفة : Transudate وهي تجمع ماء ملحي فقير بالبروتين.

٢- نضحة : Exudate تجمع ماء ملحي غني بالبروتين

تنجم عن:

الالتهاب، أو بسبب أذية وعائية خفيفة أو أوعية شاذة داخل

الأورام مثلاً.

- الرشحة : Transudate ترى في:
- 1- زيادة سوائل الجسم بشكل عام (زيادة الوارد وبالتالي زيادة السوائل والأملاح، ارتفاع الألدوستيرون بسبب ورمي أو قصور كبدي ،القصور الكلوي بمختلف أسبابه قبل الكلوية والكلوية وما بعد الكلوية)
- 2- مشاكل وعائية: الأوردة الجهازية ،أوردة الرئة ، أوردة الساق ،وريد الباب ،انسداد أو تضيق أوعية بسبب الخثرات مثلاً.
- 3- نقص محتوى البلاسما بالبروتين (سوء تغذية ،سوء امتصاص ،قصور كبد .)
- 4- انسداد لمفاوي (وذمة لمفاوية) : بسبب الندبات الالتهابية ،و السرطان و بعد الجراحة وبعد التشعيع.
- 5- آليات غامضة في الطب : الصمة الشحمية قد تحدث وذمة ، الوذمة الأساسية ؟

من أجل السريريات :

• الوذمة المعممة :

ناجمة غالباً عن ثلاثة أعضاء هي القلب والكبد والكلية :

- قصور قلب (زيادة الضغط الحلوي الوريدي)

- تشمع كبد (بآلية زيادة ضغط وريد الباب + فشل تركيب الألبومين)

- تناذر نفروزي (الآلية نقص الجريان + احتباس الصوديوم)

• الوذمة للمفاوية: Lymphedema :

هي الوذمة الناجمة عن انسداد الأوعية اللمفاوية.

عندما تصيب الأطراف تؤدي إلى حدوث الفيل وكذلك يحدث الشيء ذاته في سرطان عنق الرحم.

انسداد الأوعية اللمفاوية الرئوية بالسرطان وهي آلية شائعة للوفاة بالسرطان.

الانسداد اللمفاوي بالثدي بحالات سرطان الثدي يؤدي إلى علامة قشرة البرتقال
Orangepeel Skin

الانصبابات الكيلوسية: Chylous تتجم عن النضح اللمفاوي بسبب المرض أو السرطان (إصابة القناة الصدرية: تتميز باللون الحليبي).

التشخيص التفريقي: الانصباب الكيلوسي الكاذب : Pseudochylous وهو انصباب نضحي قديم .

• الوذمة الوعائية : Angioedema_زيادة نفوذية الأوعية :

سببها عوز مثبطة C1 Esterase وهي خطيرة عندما تصيب الحنجرة مثلاً

تسريحياً مرضياً : تباعد ألياف فقط (لا شيء يذكر).

• لتمييز الوذمات سريريّاً:

الوذمة القلبية : تشمل كامل الجسم ،لها علاقة بالضغط الحولي. بالوقوف : نفتش عنها بظهر القدم بالاضطجاع : بالعجز والصفن .

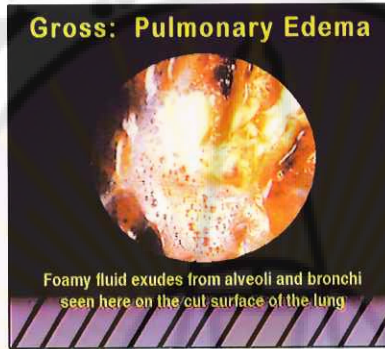
الوذمة الكلوية : أيضاً تصيب كل الجسم ابحت أولاً حول الأجان .

الوذمة الرئوية : تسبب السعال الرغوي كالزبد ويفتح الجثة Autopsy نجد زيادة بوزن الرئة مع خروج الزبد منها أثناء القطع .

الوذمة الدماغية : تسبب تورم شديد بالدماغ (وهو خطير بسبب حدوثه في مكان مغلق)

بفتح الجثة: نجد زيادة شديدة في وزن الدماغ مع تسطح بالتلايف و تفتق بعض الأجزاء

ملاحظة: ليس لوزن الدماغ علاقة بالفكر و الذكاء ولعل من أكبر الأدمغة حجماً دماغ
Tortsky :تورتسكي : الموجود في أحد متاحف روسيا والسبب تعرضه لرض شديد
على الجمجمة بواسطة فأس .



شكل رقم (٧-٧): مظهر عياني للوذمة الرئوية : يظهر المقطع السائل الرغوي الخارج من
الأسناخ والقصبات

الفصل السابع

الصدمة Shock

- هي الوهط الدوراني: أو نقص التروية الواسع الانتشار في الأنسجة
- أعراضها :
- شحوب مع احساس بالبرد لنقص تروية الجلد وذهاب التروية إلى الأعضاء الحيوية
- أسبابها :
- 1- قلبية : قصور المضخة (احتشاء واسع ، تمزق ، اضطراب نظم، بعض السموم كالنيكوتين ، ضغط خارجي كالسطام)
- 2- صدمة نقص الحجم : - نزف شديد (داخلي أو خارجي)
- فقدان سوائل أخرى (تعرق ، إقياء ، إسهال)
- 3- فقدان التوتر الوعائي : (انفتاح كل الأوعية) : كما يحصل في الحروق ، الصدمة الإنتانية ، التآق ، ولأسباب عصبية (سموم ، غازات حرب ، تخدير عميق ، أو بتحريض المبهم : في حالات الألم الشديد وفرط التأثر).
- مهما كان سبب الصدمة فهي تترافق دوماً مع :
- حماض لبني Lactic Acidosis :انخفاض PH وهو غير صحي بحد ذاته.
- تحرر الوسائط الثانوية : مثل الهيستامين والسيروتونين والانترلوكين 1 (INT1) مما يؤدي إلى توسع الأوعية وزيادة النفوذية .
- الصدمة لها نوعان :
- الصدمة المعاوضة :
- حيث يُسحب الدم من الكلية (مما يؤدي إلى شح البول) ، ومن الغدد اللعابية (فيحدث الجفاف) ،ومن المعى والجلد ويذهب إلى القلب والدماغ (الأعضاء الحيوية) :

- وبهذه الحالة يكون الضغط جيداً.
- الصدمة المترقية (غير المعاوضة) :

• يحدث فيها انخفاض بالضغط مع نقص بالصبيب القلبي، إضافة إلى الحمض اللبني.

وهذه الحالة إذا لم تعالج مباشرة قد تحدث الوفاة ، وقد تصاب الرئة فتحدث الوفاة أيضاً بسبب النضحة والتليف وحدثت رئة المصدوم أو متلازمة الكرب التنفسي Adult Respiratory Distress Syndrome ARDS

- بالفحص التشريحي المرضى :

١- احتشاءات متعددة في المناطق ناقصة التروية (خاصة الدماغ و القلب)

٢- نخر أنبوبي كلوي حاد

٣- بالكظر : فرط تصنع قشري - فقدان الدسم

٤- أماكن نزف : قرحات الشدة: في المعدة والعفج

٥- تشحم كبد : غير شديد مع نخر مركز فصيصي

٦- وذمة رئوية خفيفة

الباب الثامن

الالتهاب

INFLAMMATION





الالتهاب Inflammation

الفصل الأول - تعريف الالتهاب

الفصل الثاني - العوامل الممرضة للإنسان :

الأحياء الدقيقة (البريون - الفيروسات - الراكيتسيا - الجراثيم - الفطور - الطفيليات....)

العوامل الكيميائية Chemical

العوامل الفيزيائية Physical (رض، جرح ، حرارة.....).

الأشعة.

العوامل المناعية .

الفصل الثالث - آليات الالتهاب:

- ١- التقبض الوعائي.
- ٢- التوسع الوعائي .
- ٣- الاحتقان .
- ٤- زيادة النفاذية الوعائية .
- ٥- الوذمة.
- ٦- الركودة الوعائية .
- ٧- حادثة الترصف او التهمش (اقتراب الكريات البيض إلى جدر الأوعية).
- ٨- الالتصاق.
- ٩- الانسلال .
- ١٠- الجذب الكيميائي.
- ١١- البلعمة.

وتعد حادتنا التوسع الوعائي وزيادة النفاذية من الحوادث الوعائية الأساسية .
وسندرس جميع هذه الحوادث وبالتفصيل لاحقاً.

الفصل الأول

تعريف الالتهاب :

تعيش العضوية في الوسط الخارجي أما الخلايا فتعيش في الوسط الداخلي ، و نظراً لوجود العديد من المواد المؤذية فالأخطار محدقة دوماً بكلالوسطين الداخلي و الخارجي. - والالتهاب : هو مجموع ارتكاس العضوية تجاه العوامل المؤذية، و يسعى عادة إلى تحقيق أمرين اثنين:

- 1- بالنسبة للعامل الممرض :
 - a- محاولة قتله (إن كان جرثوماً) .
 - b - تعديل فعله (إن كان يفرز ذيفاناً) أي لا بد من وجود مضاد للذيفان.
 - c- عند العجز عن تحقيق الأمرين السابقين نحاول على الأقل تمديد العامل الممرض (سم أفعى مثلاً) لإنقاص تركيزه في الجسم.

- 2- بالنسبة لآثار العامل الممرض في الجسم :
 - a- تعديل تلك الآثار (الأذية مثلاً)
 - b- ترميم الأذية

- يوجد نوعان من المواد التي سوف تقوم بالعمليات السابقة هي :
* الخلايا

*المواد الكيماوية

الفصل الثاني

العوامل الممرضة للإنسان

- A-الكائنات الدقيقة : Microorganism وتقسم إلى :
- البريون Prion: أصغر الأحياء الدقيقة و هي العامل المسبب لمرض جنون البقر المسمى علمياً (اعتلال الدماغ الاسفنجي).
 - الفيروسات : (أكبر قليلاً من السابقة) انطلاقاً من Picorna.Virus الصغيرة جداً و حتى أكبر الفيروسات.
 - الركتسيا: و هو صنف وسط بين الجراثيم و الفيروسات.
 - الجراثيم : من الصغيرة جداً إلى العصيات النقانقية (الوشيقية) الضخمة جداً .
 - الفطور و Actinomyces (الفطر الشعاعي).
 - الطفيليات : (أكبر شيء).
- B- المواد الكيماوية : سواء كانت قلويات أم أحماضاً أم منظفات شديدة مثال مادة الألي (الصوداكاوي) والتي عندما يشربها طفل تسبب له احتراق المري ، و لمواد المستعملة في تجارب الكيمياء HCL ,H2SO4.
- إذا المواد الكيميائية التي نتعامل معها ممكن أن تكون مؤذية جداً و معظم الأذيات ناجمة عن الأخطاء في التعامل مع هذه المواد.
- C-العوامل الفيزيائية (رض - جرح - حرارة شديدة - برودة شديدة) و تقسم إلى قسمين :
- a - قسم يعد الجسم مهيناً لتلقي جزء منه ضمن حدود : مثال : نستطيع تحمل الحرارة حتى ٤٥ - ٥٠ درجة لكن إذا زادت الحرارة عن ٥٠ و تعرضنا لها ١٠ - ١٢ ساعة فإنها تسبب أذية لنا، كذلك البرودة فنحن مبرمجون لتحمل البرودة إلى درجة معينة إذا زادت عن ذلك أو طالت فترة التعرض يمكن أن تسبب لنا موات في الأطراف.
- b-قسم آخر لم يبرمج الجسم على تلقيه : مثال:الجروح.

D - الإشعاعات : و تقسم إلى قسمين أيضاً :

- إشعاعات الجسم مبرمج لأن يتأقلم مع جزء منها مثال: أشعة الشمس، مثل الأشعة تحت الحمراء و فوق البنفسجية حيث نستطيع التعرض لها لفترة محدودة ولكن إن زادت حتى 5-6 ساعات تسبب لنا أذية تتجلى ب: احمرار - وذمة - ألم وحتى أنها قد تحدث فقاعات و حرق من الدرجة الأولى.
- إشعاعات الجسم غير مبرمج تجاهها إطلاقاً : مثال: كل أنواع الإشعاعات الذرية و النووية
- العوامل المناعية : أي الأذية المناعية سواء كانت مستوردة من خارج الجسم ، أم نابعة من داخله كما في الأمراض المناعية الذاتية Autoimmune Disease

الفصل الثالث

آليات الالتهاب

إن الدم كما نعلم يجري في الجسم و في كل ملم منه يوجد ٥ - ٦ آلاف كرية بيضاء، و سوف نرى كيف سنتركز هذه الكريات البيض في البؤرة التي حدث فيها جرح أو تعفن أو دخول الجراثيم.

- فآليات الالتهاب بكلام أدق هي مجموع الآليات التي توصل بكثافة معينة و تركيز مناسب المواد سواء كانت خلايا أم مواد كيميائية إلى البؤرة التي يجب أن نقوم بعملها فيها (أي بؤرة الالتهاب) ثم قيامها بهذا العمل حتى تحييد أو تمديد أو الفتك بالعامل الممرض.

- و الآن سوف نفضل في ذلك : تتضمن آليات الالتهاب ما يلي:

- ١- تقبض وعائي : عند التعرض لرض في الشواني أو الدقائق الأولى يحدث شحوب أي تقبض في الأوعية لكن ذلك مرحلة عابرة .

- ٢- توسع وعائي : إذا توسعت كل الأوعية و انفتحت الأوعية المنخفضة يزداد الدم و هذا ما يسمى ب:

- ٣- الاحتقان : أي أصبح لدينا كمية كبيرة من الدم في مكان لا نستفيد من هذه الكمية إلا إذا تمكنا من إخراج الكريات البيض من لمعة الوعاء (و كذلك المواد الكيميائية) و إرسالها إلى بؤرة الالتهاب و هذا ما يسمى ب:

- ٤- زيادة النفوذية الوعائية : أصبح لدينا منطقة ممثلة بالدم وأوعية زادت نفوذيتها و هذا ما يسبب خروج السوائل و الخلايا (و السوائل أسهل خروجاً) من لمعة الوعاء و هذا ما يسبب (خارج الوعاء) حدوث:

- ٥- الوذمة : إن خروج السوائل بكميات كبيرة من الدم و تركز الكريات البيض فيه يسبب زيادة لزوجته الذي يسبب:

- ٦- الركودة الوعائية :

- و الآن نحتاج إلى خروج الكريات البيض من الوعاء لكن هناك آليات لخروجها:

لا بد من ترسبها على سطح الوعاء فتصبح مثل حجارة الرصيف على جدار الوعاء و هذا ما يسمى بـ :

٧- الترسف أو التهمش (مثل الهامش) : لكن هذه الكريات سوف تبقى مندفعه في الدم إلا إذا وجدنا آلية تستطيع من خلالها أن تلتصق قليلاً بجدار الوعاء حتى تقلل من سرعتها أي حدوث :

٨- الالتصاق : بعد أن خفت سرعة الدم، وأصبحت الخلايا البطانية متباعدة، والكريات البيض تتمتع بنوع من الالتصاق (أي حركتها بطيئة جداً) فلم يعد يوجد لدينا مبرر أن لا تبدأ عملية :

٩- الانسلاخ : أي الكريات البيض أصبحت خارج الوعاء لكنها غير مفيدة إلا إذا وصلت إلى بؤرة الأذى. لذا لا بد من وجود ما يوجهها أن تذهب إلى بؤرة الالتهاب و هذا ما يسمى حادثة :

١٠- الجذب الكيماوي : و في هذه المرحلة تكون الكريات البيض قد وصلت إلى مكان وجود الجراثيم و سوف تقوم الآن بقتلها لكن قبل ذلك تقوم الكريات البيض بعملية :

١١- البلعمة : أي أصبحت الجراثيم الآن داخل الكريات البيض التي يوجد حولها سوائل تحمل جميع المواد الكيماوية المطلوبة لإتمام عملية الفتك.

١٢- الفتك بالعامل الممرض.

النتيجة : الكرية البيضاء ستفتك بالجراثيم، و المواد الكيماوية التي خرجت مع السوائل بعضها مبرمج أن يعدل تأثير بعض الذيفانات، و إذا عجزنا عن الفتك (عبر الكريات البيض) أو التعديل (عبر المواد الكيماوية) تكون كمية السوائل التي خرجت قد مددت المادة السامة و قللت من سميتها .

آليات الالتهاب تقسم إلى جزأين :

- الحدثيات (التبدلات) الوعائية Vascular Changes : المراحل من ١ إلى ٦

- الحدثيات الخلوية Cellular Events : المراحل من ٧ إلى ١١

١- التقبض الوعائي: إن التقبض الوعائي معاكس نظرياً للمطلوب لكن سببه ما يلي:
عند التعرض للسعة عقرب أو لدغة أفعى مثلاً يحدث تقبض في الشريينات محاولة
لتهدئة الوضع لعلنا نستطيع إزالة المواد السمية ولكن على الرغم من وجود سبب للتقبض
إلا أنه يجب ألا يتجاوز حداً
معيناً، لذلك و من أجل الدقة يجب أن نقول: تقبض وعائي عابر لثوان أو دقائق أي إنه
حادثة عابرة، منعكس عصبي، يحدث دوماً على مستوى الشريينات Arterioles .

٢ - التوسع الوعائي:

- قبل الخوض في هذا الموضوع لابد من التعرف إلى بعض الأساسات :
- أ- إن للشرايين قدرة أكبر من الأوردة على جلب الدم الذي يضخه القلب ذلك
لأن الأوردة عملياً منفعلة بعد الشريينات . لذلك يحدث التوسع الوعائي دوماً
على حساب الشريينات .

- ب- تستر الشريينات بخلايا بطانية لها ٣ أنواع :

- ١- متواصلة Continuous : لا نستطيع القول إنها ملتحمة فمهما كانت قريبة
من بعضها لابد من وجود فراغ وإن كان صغيراً بينها ليسمح بتبادل O_2, CO_2
و الأوسوليين و السوائل... أي لا بد من وجود فواصل بعضها دقيق جداً، و هذه
الخلايا هي القاعدة في الجسم (أي الفواصل بينها صغيرة جداً).

- ٢- غير متواصلة Discontinuous: ونقول فيها الشيء نفسه تماماً لكن
تركيبها بدلاً من فواصل 0,003 ميكرون مثلاً 0,03 ميكرون أي
يكون أكبر بعشر مرات، وهي ضرورية في بعض المواقع عندما يكون لدينا
جيوب لمفاوية (في العقد) أي عندما يكون المطلوب وجود تبادل سريع، أي
طبيعة العضو تخصصية تحتاج إلى وجود تبادل أسهل.

- ٣- غربالية Fenestrated: عند النظر إليها من الأعلى نرى فيها ثقوباً أو
فجوات ضمن الهيولى و هي توجد في الكلية (مرشحة الجسم) التي يجب أن
تحافظ على بروتين الجسم لذلك فالعبور ضمنها يجب أن يكون محدوداً كثيراً
(حيث الدوران مستمر) والمطلوب هنا ترشيح نوعي وكمي.

- في التوسع الوعائي سوف يتم التركيز على :

أ - الموقع : الشريبات

ب- الآلية : أوامرتأتي إلى الخلايا البطانية و الألياف العضلية الملساء تمكنها من الاسترخاء . و هذه الأوامر تطلقها مواد بعضها يكون جاهزاً فوراً و لابد من وجود هذه الأوامر فمن الخطير أن تبقى الأوعية تتوسع و تنقبض تلقائياً.

تأتي الأوامر بداية من المواد الجاهزة في الجسم تطلق الهيستامين فوراً عند استفادته نستفر مواد موجودة في المصورة مثل البراديكينين الموجود بشكل طلائع نحولها إلى براديكينين فعال، و بهذه الأثناء ينطلق شلال الأراشيدونيك الذي يتمتع بآلية ضخمة و مستمرة و نوعية جداً ليعطي مواد اللوكوترين أخيراً

أي إن الأذية حرصت منعكساً عصبياً أدى إلى تقبض شرياني عابر لثواني أو دقائق ثم جاءت مواد كيميائية فرضت نفسها في أي بؤرة فيها أكتين و ميوزين(وكلتا الخلايا البطانية و العضلية الملساء تحتوي على أكتين و ميوزين) و جعلتهم يسترخون مما سبب توسع الشرايين .

ج- المواد المحرصة : بعد حدوث الأذية و التقبض العابر تطلق فجأة مواد جائلة في الجسم على رأسها الهيستامين الذي لا يوجد بشكل حر و إنما ضمن الأساسات Basophils و الخلايا البدينة

(السمينية) Mast Cells المتمركزة في عدة مواقع. إن توليد الهيستامين يحتاج إلى بعض الوقت و الشيء الجاهز منه يكفينا حوالي ١٥ - ٣٠ دقيقة فقط فعند استهلاكه لابد من استنفار البراديكينين قبل انتهاء ال ٣٠ دقيقة. ثم تأتي الآلية الضخمة التي تتضمن شلال الأراشيدونيك أسيد الذي يمضي باتجاه البرو ستاغلاندين أو اللوكوترين .

-إذا المواد المحرصة الأساس : هيستامين (فوري)،براديكينين (متوسط الأمد)،لوكوترين (طويل الأمد)

و هذه المواد تؤثر بالتتابع ، و الآليات تبدأ مع بعضها باستمرارية .

٣- الاحتقان :

نحن نعلم أنه عند وجود كمية كبيرة من الدم أكثر من العادة بموقع ما، و بعد حدوث توسع وعائي فمن الطبيعي حدوث احتقان ، فالاحتقان قضية أكيدة،وفي الاحتقان يزداد

الضغط ضمن الوعاء أي يوصلنا إلى مرحلة يوجد فيها دم غزير في منطقة معينة والضغط أعلى من الطبيعي أي يصبح لدينا مرشح .

٤- زيادة النفوذية الوعائية :

إذا استنعنا أن نباعد بين الخلايا البطانية يبدأ انسلال السوائل والخلايا ، وهناك عدة آليات لتباعد الخلايا البطانية المتمادية وفتح ثغرات تزيد من النفوذية تقسم إلى :

-آليات أساسية : a- التقلص Contraction

b- الانكماش Retraction

c- عبور الخلية Transecytosis

- آليات ثانوية : a - تحطم الخلايا البطانية

b - هشاشة الأوعية المستحدثة

منطقياً تتطلب زيادة النفوذية الوعائية أن تصغر الخلايا البطانية ليصبح الفاصل بينها أكبر ، فكيف نستطيع أن نوفق بين آلية تتطلب ارتخاء الخلايا البطانية لتتيح للدم مجالاً لأن يوجد بكثرة (التوسع الوعائي) وآلية معاكسة تتطلب تقلصها (زيادة النفوذية)؟

يتم ذلك من خلال انتقال إلى الوريدات ما بعد الشعريات Post capillary venules . إذا فالحدثيات الأولى كلها سواء كانت تقبضاً عابراً أم توسعاً تحدث على مستوى الشريينات ، فبعد التوسع وتجميع كمية كبيرة من الدم في الشريينات تحاول هذه الكمية دخول السرير الشعري (وتتنفخ الشعريات المغلقة من قبل) حتى الوصول إلى الوريدات ما بعد الشعريات التي تشكل الموقع الأساس لزيادة النفوذية .

-إذا لا يوجد تناقض إطلاقاً بين خلايا لم نهتم بالفاصل بينها عند استرخائها وأخرى نطلب منها أن تصغر حتى تزيد نفوذيتها .

-إذا كان لدينا ٣ خلايا نريد أن نزيد الفاصل بينها فالمنطق يفرض نفسه والطريقة الوحيدة هي أن تصغر كل خلية فيزداد الفاصل وآليات حدوث ذلك :

A-التقلص Contraction:نعلم أن الخلايا البطانية تحوي أليافاً من الأكتين والميوزين ولكنها ليست بقوة ألياف الخلية العضلية، لكن على مستوى الخلية الواحدة قادرة قليلاً على التداخل مع بعضها مما يسبب صغر الخلية قليلاً وبالتالي ازدياد الفرجة بين الخلية والتي تليها.

إن تركيبة الجسم دقيقة لدرجة أن المواد الثلاث المسؤولة عن إحداث التوسع الوعائي مسؤولة عن أول عملية سنؤدي إلى زيادة النفوذية. الهستامين يطلب من الشرى أن يتوسع (يسترخي) ثم يذهب إلى الطرف الثاني بعد السرير الشعري حيث الوريدات ويطلب منها أن تنقل الخلايا البطانية و بمجرد استنفاد الهستامين يأتي دور البراديكينين الذي بمجرد استهلاكه يأتي اللوكوترين التي لها قدرة أكبر على التفكيك والقيام بعدة أعمال بالوقت نفسه (هناك مواد أكثر من ذلك لكن سنتجنب التعقيد ونكتفي بالثلاثة السابقة ذات الآلية الواضحة تماماً).

B- الانكماش Retraction : هو إعادة تكوين الصقل الخلوي بحيث يشغل مسافة أقل وتصبح المسافة بين الخليتين أكبر. وهي آلية أبطأ من السابقة لكنها تستمر أكثر (آلية النقل سريعة وتحتاج أيضاً إلى مواد سريعة هي الأكتين والميوزين).
نعلم في النسيج بوجود ما يسمى الهيكل الخلوي Cytoskeleton الموجود في كل خلية وفي كل عضو وهو كالشبكة من الأنابيب التي نستطيع إعادة تشكيلها بحجم كبير أو صغير حسب الطلب .

هناك مادتان أساستان تسيطران على التقبض هما:

الانترلوكين: وهي وسيلة الاتصال والرسائل بين الكريات البيض وبقية الخلايا وأول ما اكتشفت ما بين الكريات البيض.

وأهمها IL 1 : وهو مسؤول أساس عن إعادة تكوين الصقل ليشتغل مكاناً أقل.
عامل نخرة الأورام (Tumor Necrosis Factor) TNF : أول ما كشف في الأورام لهذا بقي اسمه كذلك.

C- عبور الخلية : أعمال نوعية بالخلايا تسمح لمواد راقية بالعبور من لمعة الوعاء إلى الأنسجة المجاورة ، والذي يسيطر على هذه العملية هو عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) فهو الذي يطلق أمراً للحويصلات بأن تزيل الجدر بينها بشكل أفقي فتصبح مثل القناة تنقل المواد من طرف إلى آخر.

D- تحطم الخلايا البطانية : إن تحطم الخلايا البطانية يتم في ثلاثة ظروف:

أ- أذية شديدة (حاددة جداً) : مثل جرح قاطع (انقطعت الخلايا البطانية) وتكون النتائج فورية.

ب-ضربة شمس :عامل فيزيائي زاد عن النسبة المعتادة ،بعد ٤-٥ ساعات يحدث احمرار وجه ووذمة ، نتيجة زيادة نفوذية الأوعية بسبب أذية الخلايا البطانية لكنها متأخرة نسبة للجرح وتستمر لفترة ثم تتراجع (الوذمة تزول خلال ٢-٣ أيام).

ج-الكريات البيض: تأتي إلى موقع الالتهاب وتقتل الجراثيم بأحد آليتين :
a-الجزور الحرة الأكسجينية .

b-مجموعة من الخمائر القادرة على حلّ كل شيء وحتى نفسها أحياناً (مثال : الكرية الفقيحية هي عبارة عن كرية بيضاء قضت على نفسها بالخمائر التي حاولت بها القضاء على الجراثيم).

الالتهاب يسبب وصول كريات بيض غير قادرة على التفريق بشكل قاطع بين الجراثيم وبين خلايا الجسم البطانية لذا قد تقضي عليها مثلما قضت على الجراثيم. إذا الأذية الثالثة للخلية البطانية مُحَدثة من قبل الكريات البيض لا سيما كثيرات النوى وبالأليتين السابقتين.

أي بالنتيجة لتحطم الخلية البطانية ٣ آليات : اثنتان مربوطتان بالأذية (حاددة - متوسطة) والثالثة مرتبطة بالكريات البيض .

E-هشاشة الأوعية المستحدثة :عند تموت الأوعية وتهتكها هناك إمكانية لاستحداث أوعية جديدة ولكن بكفاءة أقل من كفاءة الخلايا البطانية الأصلية المتمرسمة على العمل ؛ لأنها خلايا فتية غير ناضجة بشكل كاف وتحوي كمية كبيرة من المستضدات على سطحها.

إذا السبب في زيادة نفوذية الأوعية المستحدثة :أن الخلايا البطانية لم تتضح كفاية حتى تضبط البعد بينها وبين الخلايا المجاورة بشكل دقيق إضافة إلى المستقبلات العديدة على سطحها.

٥-الوذمة : عند الاحتقان يزداد الضغط في الأوعية ثم تزداد النفوذية الوعائية مما يسبب خروج السوائل من الوعاء مما يتيح الوقت لتباعد الخلايا أكثر وعمل الآليات بشكل أفضل ويسبب حدوث الوذمة خارجاً.

تقسم الوذمة إلى نوعين:

أ- وذمة ميكانيكية منخفضة المدروج: المدروج أقل من 1,015 مثال: إذا أردنا سحب الدم من شخص ووضعنا رباطاً على يده وترك ربع ساعة فستتشكل لدينا وذمة إذا قمنا بفحص سوائلها نجدها غير نوعية كلها سوائل تقريباً أي منخفضة المدروج، ميكانيكية ليست التهابية، لا تحوي على خلايا أو سوائل التهابية.

ب- وذمة التهابية عالية المدروج: المدروج أعلى من 1,015. مثال: إذا كانت اليد المتوذمة في المثال السابق ناجمة عن الإبرة التي استعملت وكانت مجرثمة فيكون لدينا التهاب ووذمة بفحص سوائلها نجد مستوى البروتين عالياً أي إنها وذمة التهابية.

٦- الركودة الدموية: يتغير رقم الهيماتوكريت بسبب سوائل الوذمة، فالكريات التي كانت تسبح ضمن كمية كبيرة من السوائل لم تعد متاحة لها الآن فأصبح لدينا تكثف أو لزوجة تسبب ركودة دموية.

٧- حادثة التهمش أو الرصف: في الحالة العادية تقوم الكريات الحمر بدفع الكريات البيض نحو مركز الوعاء فيما تبقى هي في المحيط، أما في حال حدوث احتقان وزيادة نفوذية وعائية وركودة فإن جريان الدم يصبح بطيئاً؛ وتتعكس الحدئية فتتركز الكريات البيض على جدار الوعاء وهذا ما يسمى حادثة التهمش التي يتدخل فيها عامل الوزن حيث إن الكريات البيض كروية وكبيرة جداً على عكس الحمر التي هي عبارة عن طبق مخصور وخفيف.

إذاً أول مرحلة من حوادث التهمش أو الرصف هي ميكانيكية وتابعة للتسارع ولنفاذية السوائل و لعامل الثقل (حيث إن الأثقل سوف ينزل لمكانه).

لكن هذه الآلية الميكانيكية غير كافية لأن التيار الدموي مستمر والكريات الحمر ستجرف البيض معها إلا إذا تمكنا من تحقيق نوع من اللصوقية.

٨- اللصوقية :لتحقيق اللصوقية نحتاج إلى ما يربط الخلية البطانية مع الكرية البيضاء حتى تبطء من سرعتها أي لا بد من وجود مواد على سطح الكريات البيض والخلايا البطانية وهذه المواد تقسم إلى مجموعتين هما :

أ- مجموعة السيلكتينات Selectin:وهي أول مجموعة بعد المرحلة الميكانيكية (التهمش)والتي سيقابلها مواد لزجة شبيهة بالمخاط (ليست مخاطاً من الناحية الكيميائية)تحتوي بروتين سكري شبيه بالمخاط هو Mucin Like Glycoprotein ويسمى اختصاراً MLGP .

إذا فالمرحلة الثانية بعد المرحلة الميكانيكية هي ال Selectin الذي يرتبط مع MLGP الحاوي على مواد نوعية ضمن الغلاف المخاطي هي Sialylated Oligo Saccharides .

لدينا عدة أنواع من السيلكتينات هي :

a-سيلكتين E : (مشتقة من الخلية البطانية Endothelium) وهو موجود على سطح الخلايا البطانية لكن قد يكون غير كاف .

b-سيلكتين P :يدعم السابق ،موجود على سطح الخلايا البطانية أيضاً.إن كل من النوعين السابقين من السيلكتينات سيتقابلان مع الخطافات الصغيرة الموجودة ضمن مواد لزجة أي MLGP على سطح الكريات البيض لتشكيل شبه مسنن الذي لا يكون قوياً بشكل كاف في هذه المرحلة.

c-سيلكتين L (مشتقة من الكرية البيضاء Leukocytes)؛وهو موجود على سطح الكريات البيض(على خلاف كل من E & P)ويحتاج إلى مادة لزجة والتي توجد بالفعل على سطح الخلية البطانية ألا وهي MLGP فيتشكل مسنن جديد يأتي من فوق أي من الكرية البيضاء على خلاف المسننين السابقين وهو أقوى منهما.

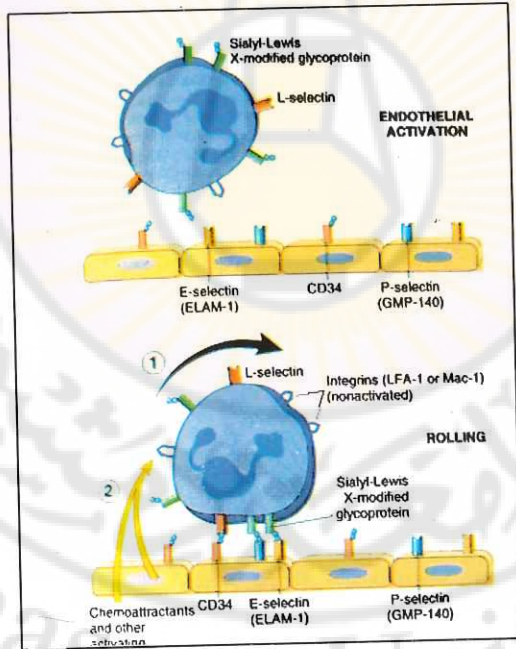
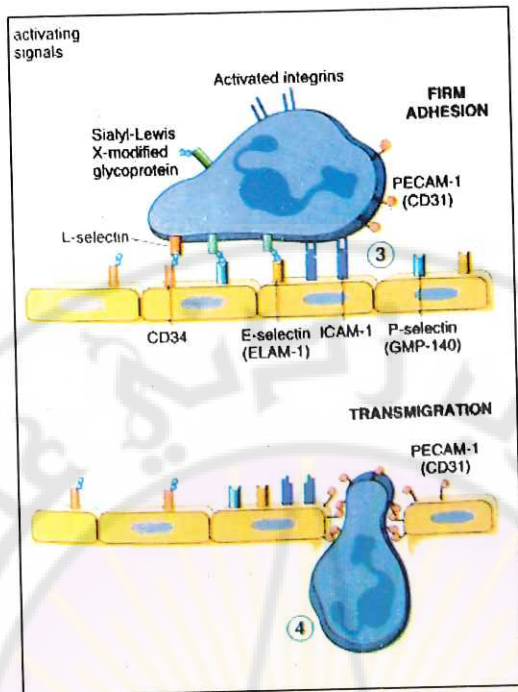
* إذا فالكرية البيضاء أصبحت ذات حركة دورانية حول أول مسننين موجودين على سطح الخلية البطانية ثم المسنن الثالث من الأعلى على سطح الكرية البيضاء ثم الرابع والخامس فتخف سرعتها رويداً رويداً

فعملياً يترافق التهمش مع ما يسمى التدرج Rolling .

أي إن حادثة التدرج تلي مباشرة حادثة التهمش وهي تعد مكملة لها .

2 - لدينا على سطح الخلايا البطانية نوعان من المواد هما :
VCAM Vascular Cell Adhesion Molecule جزيء الالتصاق للخلية الوعائية
ICAM Inter Cellular Adhesion Molecule جزيء الالتصاق بين الخلوي
وهاتان المادتان يقابلهما على سطح الكريات البيض ما يسمى Integrins والتي تتضمن:
VLA (Vascular Leukocytes) والذي يقابل VCAM .
LFA و MAC وهما يتقابلان مع ICAM .





شكل ترسيمي (٨-١) يوضح المراحل الرئيسية في آليات الالتهاب

هناك مواد تسيطر وتقوم بضبط الآليات السابقة الذكر وهي :

١- السيليكيتين P: تحوي الخلايا البطانية على مستودعات خاصة بداخلها السيليكيتين ولكنه لا يظهر على السطح ، وعندما يأتي الهيستامين ، وهو أول مادة تتطلق في التفاعل الالتهابي وتبدأ بتوسيع الأوعية فإنه يأمر المستودعات بإطلاق السيليكيتين P الموجود بداخلها.

٢- سيليكيتين E: إن هذا السيليكيتين غير مصنع أي غير متوافر بشكل طبيعي ويبدأ صنعه بأمر من الإنترلوكين ١ و TNF

٣- Integrins: هذه المواد موجودة ولكن غير مفعلة ، وتحتاج إلى المواد الكيماوية الوسيطة حتى تزيد من الولوج والفعالية وبالتالي زيادة اللصوقية والفعالية. نحن نعلم أن اللوكوترين يأتي بعد البراديكينين في عملية التوسع وهو الذي يفعل ال integrins .

بالنتيجة: هناك ثلاث آليات لتصنيع وتفعيل جزيئات الالتصاق هي:

١- إعادة التوزيع Redistribution (كما في السيليكيتين P).

٢- الاستحداث أو التصنيع Induction (كما في السيليكيتين E).

٣- زيادة الفعالية والألفة لمادة موجودة على السطح لكنها تحتاج إلى التفعيل (كما في Integrins).

٩- الانسلاخ: بعد وصول الكريات البيض إلى الفرجة ما بين خليتين بطانيتين ؛ تخرج مجموعة ثالثة من مواد الالتصاق هي: جزيئات الالتصاق بالخلايا البطانية والصفائح Platelets Endothelial Cell Adhesion Molecules PECAM: وتعلم سهلة الحركة وتوجد بكمية أكبر من الكريات البيض. وعند وصول الكريات البيض إلى الفرجة ما بين خليتين بطانيتين تخرج هذه المواد السابقة الذكر PECAM وترتبط بمواد خاصة موجودة على سطح الكرية البيضاء مما يجذبها نحو الأسفل حتى تصل إلى محيط الوعاء .

من جهة أخرى الوعاء يمتلك غشاء قاعدي تستند إليه الخلايا البطانية وهذا الغشاء يحتوي على مادة أساسية هي غراء نمط رابع Collagen Type IV ، وعند وصول الكرية البيضاء إلى تخوم الغشاء القاعدي تفرز خميرة الكولاجيناز التي تمكنها من اختراقه فتصبح موجودة فعلاً في الوسط خارج الوعاء.

الآلية التي تمهّد للجذب الكيماوي وتشرحه هي أن : العامل الممرض يحتوي على سطحه مادة معينة ، بينما تحتوي الكرية البيضاء على مستقبل محدد تجهزه لاستقبال هذه المادة التي تسمى Ligand (رابط) وبمجرد اجتماع (التصاق) المستقبل مع هذه المادة يتفعل بروتين G (في غشاء الكرية البيضاء) ، وبعد تفعيله مباشرة يأمر خميرة الفوسفوليباز C (بفعلها) وتطلب هذه الخميرة من مادة PIP2 فوسفاتيديل ايبوزيتول ثنائية الفوسفات أن تنتشر إلى جزأين هما :

IP3 (ايبوزيتول تري فوسفات) و DAG (دياسيل غليسيرول) وهذه السلسلة ستستمر بمجرد تفعيل بروتين G.

ويحتاج ال IP3 في عمله إلى شاردة الكالسيوم إما من الشبكة الهيولية أو من الوسط خارج الخلوي.

أما DAG فيحتاج في عمله خميرة Protein Kinase C وبذلك يشكل كل من IP3 مع Ca^{++} كتلة واحدة و DAG مع بروتين كيناز C كتلة واحدة.

أما وظائف كل كتلة فهي ثلاث والأخير منها مشترك بين الكتلتين :
وظيفة كتلة $Ca^{++} + IP3$:

1- صنع المواد الضرورية لحركة الخلية وهي الأكتين والميوزين .

2- زيادة فعالية ولصوقية كل جزيئات الالتصاق وبشكل خاص ال Integrins الذي يعد من أقوى جزيئات الالتصاق وهو يأتي في المرحلة الأخيرة.

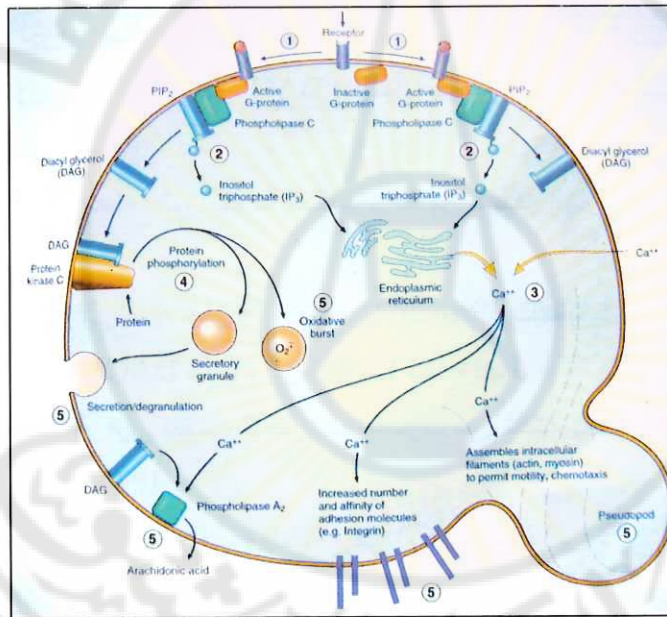
3- تفعيل الفوسفوليباز A2 وبدء شلال الأراشيدونيك أسيد .

وظيفة كتلة DAG مع بروتين كيناز C : القيام بعملين أساسين من أجل الفتك بالعامل الممرض :

1: الآلية الأساسية و الأكثر فعالية وهي إطلاق الجذور الأوكسجينية الحرة ، وهذه الآلية قد تضر بالخلية السليمة إذا ما زادت عن حد معين وتسمى بالرشقة الأوكسجينية Oxygen Burst.

2: الآلية الثانية هي نزع التحبب Degranulation أو إزالة الحبيبات، والمقصود فيها إطلاق المحتوى الخماثري الكيمباوي من الحبيبات الموجودة في الكريات البيض، وهذه العملية تحتاج إلى سيطرة يقوم بها الDAG حتى لا تقوم الخلية بحل نفسها.

3: الآلية المشتركة بين الكنتلتين وهي شلال الأراشيدونيك أسيد وسنأتي على ذكره لاحقاً.



شكل ترسيمي (٨-٢): يمثل آليات البلعمة

١٠- الجذب الكيماوي : عوامل الجذب الكيماوي تصنف بشكل أساس ضمن مجموعتين :

خارجية : Extrinsic من العامل الممرض و داخلية : Intrinsic من الجسم.

A- العوامل الخارجية :وهي سريعة وضعيفة وينتهي تأثيرها بسرعة؛ لأنها مشتقة

من غلاف الجرثوم،وهي إما من طبيعة دسمة أو بروتينية والدسمة توجد على

سطح العامل الممرض وهي سهلة الاستخلاص وسريعة لكنها غير نوعية وضعيفة. أما البروتينية فهي تعد من عوامل الجذب النوعية جداً.

B- العوامل الداخلية: في حال غياب العوامل الخارجية من سطح العامل الممرض

فلا بد من العوامل الداخلية لتحقيق الجذب الكيماوي وهي تشمل ثلاث آليات:

أ- السيتوكينات Cytokines: نوعية جداً وهي من مجموعة الأنترلوكين 8، وهي تسمى Chemokine لأنها نوعية جداً.

ب- المتممة: ولجزء منها المسمى C5a دور في الجذب الكيماوي.

ج- اللوكوترين: وخاصة LTB4 .

البلعمة:

وتقسم هذه العملية إلى نوعين: نوع يعتمد على الطاهيات التي تسهل العملية وهي:

الغلوبولينات المناعية والمتممة وال Col lectin ونوع آخر غير معتمد على الطاهيات.

وتقسم هذه العملية إلى ثلاث مراحل: 1- التعرف والالتصاق.

2- البلعمة أي دفع العامل الممرض لداخل الكرية

البيضاء .

3- الفتك أي القضاء على العامل الممرض بعد أن

أصبح داخل الكرية البيضاء .

وسنفضل هذه المراحل فيما يلي:

1- التعرف والالتصاق:

وتقسم هذه المرحلة لنوعين: a- التعرف والالتصاق المستند إلى الطاهيات

b- التعرف والالتصاق غير المعتمد على الطاهيات Non

opsonins.

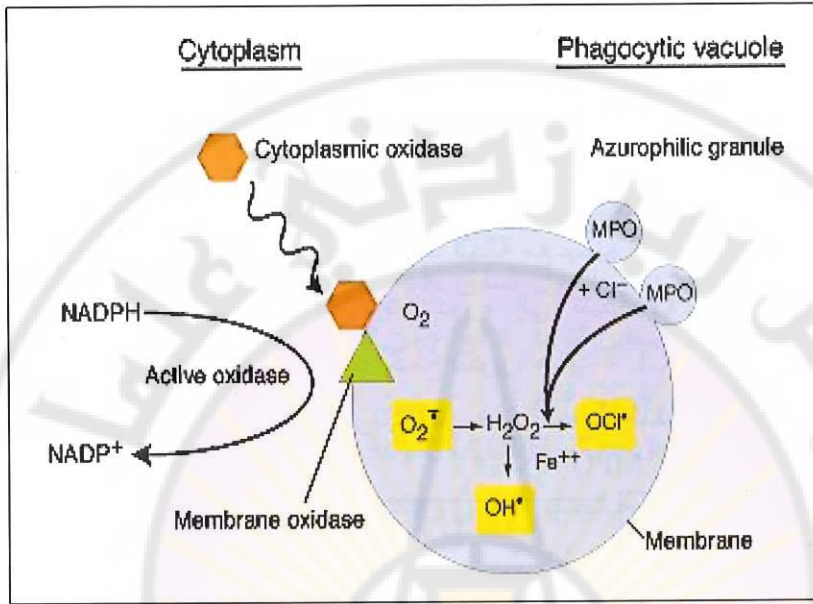
a- التعرف والالتصاق المعتمد على الطاهيات:

الطاهيات ثلاث كما ذكرنا وهي بالتفصيل:

1- الغلوبولينات المناعية: تتألف الغلوبولينات المناعية من سلسلتين ثقيلتين وسلسلتين

خفيفتين والجزء الرابط للمستضد المسمى Fab والجزء الثابت Fc .

وبمجرد حدوث هذا الارتباط تحدث تفاعلات لا تتوقف وتنتهي بتشكيل الجذور الأوكسجينية الحرة الأربعة.



شكل رقم (٨-٤): آلية عمل الجذور الأوكسجينية الحرة

الفنك غير المعتمد على الأوكسدة :

وسبب وجوده عدم الاقتصار على طريقة واحدة فقط والحاجة إلى التخلص من آثار العملية الالتهابية (أشلاء الجرثوم والجسيم البلعمي.....).

إن الحبيبات السابقة الذكر بنوعها النوعية والولوعة بالأزور تحتوي على ثلاث مواد متشابهة هي :

الخمائر الحالة Lysosomes والكولاجيناز و PA2 (الفوسفوليبياز A2) التي تقوم بتحريك شلال الأراشيدونيك أسيد.

وتحتوي الحبيبات النوعية إضافة إلى ما سبق موادا خاصة بها هي Lactoferrin: القادر على الفنك بالعوامل الممرضة ولكن بكفاءة أقل من بقية المواد و جزيئات الالتصاق LAM أي Leukocytes Adhesion Molecule والفوسفاتاز القلوية

Plasminogen ومفعل البلاسمينوجين ALKP (Alkaline Phosphatase) Activator

إذاً لدينا ٧ مواد أساسية موجودة في الحبيبات النوعية ،ثلاث منها متشابهة مع تلك الموجودة بالحبيبات الولوعة بالأزور، وهي لايزوزيم -PA2- كولاجيناز وواحدة يشابه عملها عمل ال DEFENSIN الموجودة في الولوعة بالأزور وثلاث مواد ليس لها علاقة بالفتك .

تحوي الحبيبات الولوعة بالأزور بالإضافة إلى مواد السابقة على :

- ١- المادة المدافعة Defensin وهي قادرة على الفتك ولكن بكفاءة أقل من بقية المواد.
- ٢- BPIP أي Bactericidal Permeability Increasing Protein وهو البروتين الذي يزيد النفوذية القاتلة للجراثيم من خلال تأثيره بزيادة نفوذية الغلاف الجرثومي وهو موجود في كثيرات النوى .
- ٣ - البروتين الأساس الأعظمي MbP (Major Basic Protein) الموجود في الحمضات ويعادل العامل السابق تماماً لكنه يوجد عندما يكون العامل الممرض كبير الحجم وخاصة الطفيليات.
- ٤- الخمائر الحالة في وسط حامضي Acid Hydrolase وتسمى أيضاً الخمائر الحالة للبروتين في وسط حامضي Acid Protease . وتتبع الحاجة إليها بسبب تبدل وسط الجسم الخفيف القلوية بشكل طبيعي إلى وسط حامضي عند استهلاك الطاقة عبر الأكسجين من خلال التفاعلات السابقة.
- ٥- الخمائر الحالة في وسط معتدل Neutral Hydrolase وقد تسمى أحياناً Neutral Protease

اللوكوترين Leukotrin A التي تعطي بدورها اللوكوترين B الذي له دور في الجذب الكيماوي واللوكوترينات C,D,E التي لها دور في التقبض الوعائي والوذمة عن طريق انسلال السوائل.

الليبوكسين: إن الكرية البيضاء تستطيع القيام بجميع العمليات ومنها صنع اللوكوترين A وكذلك تحويله إلى لوكوترين B أو C أو D أو E بينما الصفائح غير قادرة على صنع اللوكوترين A لذا تأخذ من الكرية البيضاء، لكن هذه الصفائح تحتوي على خميرة قادرة على تحويل هذا اللوكوترين إلى مادة تسمى الليبوكسين Lipoxine. وهو مادة مفيدة لا تصنع إلا في الصفائح ولها دور في التوسع الوعائي ويمكن أن تخفف من تفاعلات الكريات البيض.

آليات تأثير بعض الأدوية :

الكورتيزون ومشتقاته تقوم بمعاكسة خمائر الفوسفوليبياز وتمنع تشكيل حمض الأراشيدونيك وبالتالي تعاكس الحدثية الالتهابية من بدايتها. أما الأسبيرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID Non Steroidate Anti Inflammatory COX أما الأجيال القديمة من هذه الزمرة فهي فتعاكس خميرة السيكلوأكسجيناز COX ANTI COX1 الموجود في كل خلايا الجسم بما فيها غشاء المعدة وهذه ال COX1 هي الطريق لتصنيع البروستاغلاندين الذي يحمي المعدة من الأحماض لذلك يخشى من حدوث التقرحات عند إعطائها. أما الأجيال الجديدة من هذه الأدوية فتعمل على COX2 الموجودة في كل أنحاء الجسم عدا المعدة مما يقلل من خطورة تقرح المعدة (مثال : بعض الأدوية المضادة ل COX2 قد تكون خطيرة مثل VIDEX و CELEBREX اللذين تم سحبهما من الأسواق لإحداثهما انسداد بالشرايين الإكليلية ووفيات) .

العامل المفعّل للصفائح Platelet Activating Factor PAF : وهو مشتق من الفوسفوليبيدات (مثل حمض الأراشيدونيك) وعبر فوسفوليبياز متخصصة وهو يوجد بشكل خاص في كل الكريات البيض والخلايا البطانية والصفائح. وهو قادر على القيام بالعمليات الأساسية للحدثية الالتهابية من توسيع للأوعية وزيادة لصوقية الكريات البيض على الخلايا البطانية والجذب الكيماوي والهبة الأكسجينية وإزالة التحبب والمساهمة في صنع قينات خلوية وعوامل كيماوية وسيطة ضرورية لتعزيز أو استمرار الحدثية

الالتهابية إضافة للتقييض الوعائي عندما يصل لمقادير مرتفعة وأخيراً تحفيز الصفائح وكل ما ينجم عنها.

أكسيد النترريك (NO) Nitric Oxide :

ويحتاج تصنيعه لوجود خميرة NOSynthase NOs وكذلك لوجود L-Argenint والأكسجينالجزئي O Molecular وNADPH (إن NOs هي الخميرة المصنعة لحمض الأزوت الذي يعطي أكسيد الأزوت NO بوجود الأكسجينالجزئي). أما أنواعه ووظائفه فإن له عدة أنواع لكل منها عمل مستقل حسب نوع الخميرة NOs التي لها ثلاثة أنماط:

NOsI: وهذا النمط يوجد حصراً في الجملة العصبية ويعطينا Non الموجود في نورونات الجملة العصبية. ولهذا الأخير عملين أساسيين: دور في الناقلات العصبية Neurotransmitters ودور هام في تنظيم النوعية والتروية الدماغية.

NOsIII: وهذا النمط يوجد حصراً في الخلايا البطانية ويعطينا NOe الذي يساهم بإرخاء الألياف العضلية الملساء في جدر الأوعية مما يسبب التوسع الوعائي.

NOsII: نوعي جداً ويعطينا NOi(Inducible) المحدث لأن الجسم يحدثه عندما يشعر بالحاجة له.

وهذا الأخير موجود بعدة أنسجة في الجسم لاسيما الخلايا البطانية والصفائح والكريات البيض أي بكل أنحاء الجسم. العوامل التي تحدث على إفرازه هي التفاعلات المناعية، الأذية الفيزيائية والكيمائية وبعض العوامل الكيمائية الوسيطة التي تنطلق في بداية الحدثية الالتهابية. وله خمسة أعمال أساسية هي التوسيع الوعائي وهو خطير خوفاً من حدوث وهط وعائي كما في الصدمة غير العكوسة التي تحدث بهذه الآلية. وعمل الفتك بالجراثيم Bactericidal والفتك بالخلايا الورمية Tumoricidal والتخفيف من حدة عمل الصفائح أو معاكستها وتخفيف الكثير من الأمور المناطة بالكريات البيض.

القينات الخلوية Cytokines :

هي مواد تنطلق من عدة أنماط من الخلايا وبشكل خاص من البلعمات المحفزة ومن الخلايا اللمفاوية المحفزة.

مهمتها الأساسية معايرة وظائف الخلايا الأخرى وخاصة الالتهابية منها. وهذه المهام تصنف في خمس زمر :

١- المناعة الطبيعية والدور الأكبر هنا هو لل IL1 الذي يترافق دوماً مع عامل النخرة TNF والذي يحفز تصنيع IL6 أي إن كل من TNF, IL6, IL1 تشكل مجموعة عمل واحدة.

٢- تعديل الخلايا للمفاوية Modulation Lymphocytes والدور الأكبر هنا لل IL2 لكن في الحقيقة نرى هنا دور لعامل النمو التحولي بيتا Transformation Growth Factor TGFβ حيث إن IL1 يحفز تصنيع و تفعيل و تحريك للمفاويات و TGFβ يهدئها (هنا نتحدث عن المناعة أكثر من الالتهاب)

٣- تعديل الخلايا الالتهابية Modulation Inflammatory Cells: لدينا مجموعة مواد وبشكل خاص الانترفيرون غاما $INF\gamma$ وكذلك IL12 لها دور كبير في تعبير شدة عمل الخلايا الالتهابية وبشكل خاص البالعات الكبيرة .

٤- الجذب الكيماوي Chemotaxis: و تقوم به مجموعة مواد تسمى القينات الكيميائية Chemokines وينتمي لهذه المجموعة بشكل خاص كل من انترلوكين ٣ و ٨ .

٥- العوامل المحفزة للمستعمرات Colony Stimulating Factors CSF: و منها الانترلوكين ٣ و ٤ وهي مسؤولة عن تصنيع مكونات الدم في نقي العظام Hematopoeisis أي إن الخلايا المسؤولة عن تصنيع الدم موجودة في نقي العظام بشكل مستعمرات ولكل مجموعة منها انترلوكينات تعدل عملها. وستحدث عن كل منها بالتفصيل:

عامل النخر الورمي-الانترلوكين ١: $TNF + IL1$:

يصنع الانترلوكين ١ بشكل أساس في البالعات الكبيرة المحفزة مع إمكانية تصنيعه في خلايا أخرى بينما عامل النخر الورمي فلا تصنعه سوى البالعات الكبيرة المحفزة وتقسّم أعمالها إلى أربعة مجموعات :

١- دور في المظاهر الالتهابية السريرية: أي في ارتكاس الجسم وردة فعله تجاه الحدية الالتهابية :

- دور في ارتفاع درجة الحرارة (الحمى Fever) وآلية حدوثها تفعل البالعات التي تطلق IL1 الذي يذهب إلى منطقة ما تحت المهاد ويحثها على إطلاق البروستاغلاندين الذي يحرض مركز التعصيب الودي مما يسبب حدوث تقبض وعائي ← وبالتالي احتفاظ الجسم بالحرارة لنفسه ومنعها من الخروج مما يؤدي لارتفاع الحرارة.

- دور في إنقاص الشهية (القمة).

- دور في إحداث الميل للنعاس: حيث يحرض الانترلوكين 1 النوم من نوع الموجات البطيئة وهو نوم سطحي وقلق بينما هناك نوع آخر من الموجات تحدث النوم العميق ولا علاقة لها بالانترلوكين.

- دور في ارتفاع عدد الكريات البيض وخاصة العدلات حيث يصل تعدادها إلى 11-12 ألف كرية مع نسبة لكثيرات النوى تبلغ 85%.

- ارتكاسات الطور الحاد Acute phase Reactions: هناك مجموعة مواد تصنع في الكبد خلال هذا الطور أهمها البروتين الارتكاسي C أي CRP والفيبروجين ومشتقات أخرى مما يجعل الدم أكثر قابلية للختار.

وقد أثبتت السنوات الأخيرة أن البروتين الارتكاسي C يعمل بمثابة مراقب Monitor لحالات النهائية هامة وبشكل واسطة لمتابعة تصلب الشرايين وخاصة في القلب.

- تبدل الحركية الدموية الوعائية Hemodynamic: والعامل الأساس المؤثر هنا هو NO ويخشى في هذه الحالة من حدوث السكتة.

- زيادة إفراز ACTH.

2- دورها على الخلايا البطانية: حيث تقوم بتحفيز LAM أي تفعيل التصاق الكريات البيض على الخلايا البطانية. ثم تفعيل كل الآليات الداعمة للختار وتثبيط كل الآليات المثبطة للختار وبالتالي يزداد الميل للختار.

إضافة لإفراز البروستاسيكلين PGI وإمكانية تحفيز إطلاق عامل النمو المشتق من الصفائح والانترلوكينات IL1, IL6, IL8, PDGF.

3- دورها على مصورات الليف Fibroblasts: حيث تقوم بتفعيلها وتصنيع الكولاجين ز إفراز الكولاجيناز حتى لا يزداد الكولاجين عن الحد المطلوب، كما تحفز على إطلاق مجموعة بروتياز (الخمائر الحالة للبروتين) وتساهم في إطلاق PGE.

4- دورها على الكريات البيض: حيث تقوم بتحفيزها وتجميعها وتدعوها لإطلاق
الانترلوكين IL1,IL6...

إفرازات الخلايا تمتلك ثلاث مستويات من التأثير:

1- Autocrine: أي كل خلية تفرز مواد تؤثر على ذاتها.

2- Paracrine: أي إن هذه الخلايا تفرز مواد تؤثر على المحيط حولها.

3- Endocrine (مفرزات الغدد الصماوية): مثال عليها إفراز الأنسولين من البنكرياس .
إن معظم السيتوكينات تصنف مع النوع الأول أو الثاني ولكن قد تكون في المستويات
الثلاثة.

الخلايا للمفاوية:

تقسم الخلايا للمفاوية إلى ثلاث زمر أساسية:

الخلايا البائية B والخلايا التائية T والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer NK وهذه
الأخيرة هي التي تفتك بالخلايا دون أي تعرف مسبق لذا فدورها كبير في المناعة
الطبيعية .

أما الخلايا البائية فهي التي تتضج إلى خلايا مصورية تصنع الغلوبولينات Ig .
كما نعلم الغلوبولينات المناعية تتألف من سلسلة ثقيلة وسلسلة خفيفة وتتألف السلسلة
الثقيلة من جزأين أساسيين: أ- جزء ثابت لا علاقة له بالمستضد ومهمته الأساسية أن
يرتكز على المستقبل الموجود على سطح خلية ما نرسم له بحرف C المشتق من
Constant الثابت. ب- جزء متبدل وهو الذي يتبدل حسب المستضد الأجنبي والتوافق
بينهما فراغي يرمز له بالحرف V من Variable أي المتبدل. وهناك جزء ثالث يربط
بينهما يسمى المفصل Joining ويرمز له بـ J وهناك جزء رابع يغير الأنماط ويرمز له
بـ D من Diversity.

وبذلك يتشكل لدينا ٥ أنماط أساسية من السلاسل الثقيلة، حيث إن نوعية الغلوبولين
المناعي تتحدد من خلال السلاسل الثقيلة وهذه الأنماط هي:

IgG, IgA, IgD, IgM, IgE أي على التوالي: غاما، ألفا، دلتا، ميو، ايبسيلون.

السلاسل الخفيفة لها نوعين إما كابا أو لامبدا ودوماً السلسلتين الخفيفتين متماثلتين في
الغلوبولين المناعي الواحد (إما كابا -كابا أو لامبدا -لامبدا). ويجب أن نعلم أن كل جزء

من أجزاء الغلوبولين المناعي تسيطر على صنعه مورثة خاصة هي G (Gene) أي لدينا مورثة لل C ومورثة لل V وأخرى لل J .

الخلايا التائية : لها نوعين أساسيين هما :

التائية المساعدة (TH(T Helper) ويرمز لها ب CD4 .

التائية السامة للخلايا (TC (T Cytotoxin) ويرمز لها ب CD8.

وللتائية المساعدة نوعين أساسيين يتحددان حسب القينات التي تفرزها، هما :

THI : وهي الخلايا التي توجه نحو المناعة الخلوية Cellular Immunity وهنا لدينا

قنيتين أساسيتين يوجهان للمناعة الخلوية هما $INF \gamma$ و IL2 .

TH II : توجه للمناعة الخلوية Humoral Immunity أو تعاكس المناعة الخلوية أي

تعاكس THI ومفرزاتها بشكل أساس هي : IL4,IL5,IL10.

وكذلك لل TC نوعين أساسيين أيضاً هما :

TCI :تعزز عمل THI .

TCII :تعزز عمل THII .

إن الدور الأهم لل TC هو الفك بالخلايا ،لذلك لم نعطيها الدور الأكبر في إفراز القينات

حيث دورها فقط مساعد لل THII و THI وتساهم في تنظيم هذا الموضوع أيضاً.

إن الاسم السابق للخلاية التائية السامة للخلايا هو الكابحة أي Supressor .

الانترلوكينات :

الانترلوكين ١ سبق وتم الحديث عنه.

الانترلوكين ٢ : IL2 :إن مجال تأثيره الأساس ولكن ليس الوحيد هو الخلايا للمقاوية

التائية ودوره الأساس هو تعزيز المناعة الخلوية وهو يقوم دوماً بأمرين اثنين هما :

تحفيز الخلايا التائية على التكاثر وتحفيزها على العمل.

يقوم الانترلوكين ٢ بتعزيز المناعة الخلوية من خلال إضعاف مجموعة THII (وحكماً

TCII) وزيادة فعالية THI (وحكماً TCI).

الانترلوكين ٣ + الانترلوكين ٧ : وهما مسؤولان عن تصنيع الكريات الالتهابية في

الجسم. إن الانترلوكين ٣ مسؤول عن توليد الدم Hematopoeisis الذي يتم في نقي

العظام أي إن له دور المحفز للخلايا التي تصنع بشكل أساس ووحيد في نقي العظام أي إنه مسؤول عن تصنيع: أ- كثيرات النوى ب- وحيدات النوى.
أما الانترلوكين ٧ فهي مسؤولة بشكل أساس عن تعزيز تصنيع الخلايا للمفاوية .
وهذه المجموعة المؤلفة من (IL3 + IL7) مهمتها فقط التكاثر ولا تملك أعمال أخرى.

ويقسم عملها إلى جزأين أساسيين :

١- وحيدة النوى ، المحببة Granulocyte, Monocyte : مصنعها الأساس في

نقي العظام وبتحريض من الانترلوكين ٣.

٢ - اللمفاوية : التائية لا تصنع إلا في نقي العظام ، أما البائية فتصنع جزئياً في

نقي العظام ولكن كل عقدة بلغمية تصنع جزء منها لذلك هذه الخلايا للمفاوية لها

سيتوكين خاص بها هو IL7 .

الانترلوكين ٤ : IL4 : مسؤولة بشكل أساس عن تعزيز المناعة الخلطية حيث إنها ترجح

TH1 على حساب TH2 والخلية المستهدفة هنا هي الخلية البائية.

وتصنف أعمال الانترلوكين ٤ في ٤ نقاط أساسية:

١- تحفيز المناعة الخلطية عن طريق تحفيز وتكاثر الخلايا البائية وتثبط قليلاً المناعة

الخلوية لصالح المناعة الخلطية .

٢- هناك أيضاً عمل يسمى بتبديل المرتبة Class Switching : حيث إن الانترلوكين ٤

سيجعل تصنيع الغلوبولين المناعي يتجه نحو IgE من خلال العمل على مستوى الجينات

المسؤولة عن تصنيع الغلوبولين المناعي.

٣- كما نعلم فإن الـ IgE يرتكز على الخلايا البدينة Mast cells عبر مستقبل خاص

وتقوت الانترلوكين ٤ بتعزيز هذه الخلايا وتعزيز تكوين الـ FCR أي المستقبل الموجود

على الخلايا البدينة. أي إن IL4 يعكس IL2

٤- تأمر بتصنيع IL5 و IL6 .

الانترلوكين ٥ : مسؤولة عن كل ما يتعلق بالحمضات من حيث تكاثرها

، نضجها، جذبها، تحفيزها، وإفراز محتواها من المواد. لكنها لا تقوم بتبديل المرتبة لذلك لا

بد من أن يكملها الـ IL4 .

الانترلوكين ٦ :مسؤول عن تعزيز المناعة الخلطية أي يعمل على الخلية البائية ويعزز TH1 على حساب TH1 أي يمنع مفرزات الTH1 وهي γ INF و IL 2 فيحدث لدينا نقص في γ INF و IL 2.

يقوم بتبديل المرتبة وإنما هنا باتجاه IgG1 الذي له دور في الطهية و IgA الإفرازي الذي يحمي كل المجاري المخاطية من الجراثيم والحماة الراشحة .
أي إن دور الانترلوكين ٦ مواز لدور الانترلوكين ٤ مع الاختلاف في دورها بتبديل المرتبة فالعضوية كما نعلم

تحتوي دوماً على آليات معدلة لأية آلية : فكما قامت الانترلوكين ٤ بتحفيز الانترلوكين ٥ حفزت أيضاً وبالوقت نفسه الانترلوكين ٦ للتخفيف من حدة التفاعل الأليرجيائي وذلك بتحويل أجزاء نحو تصنيع ال IgG1 و IgA الذي يخرج على سطح الأمعاء والمجاري البولية والتنفسية ويحمي من الحماة الراشحة القادمة.

كما تأمر الانترلوكين ٦ بتصنيع IL1 الذي يستطيع التعامل مع كل الحديثة الالتهابية .

الانترلوكين ٨ :دوره مثل ال Chemokines ولها أربعة أنواع أساسية:

ألفا (α): وهي مسؤولة عن الجذب الكيماوي وخاصة وبشكل نوعي جداً لكثيرات النوى المحببة Neutrophils وهي نفسها الانترلوكين ٨ .

غاما (γ): تتعامل مع الخلايا للمفاوية وتعمل كجاذب كيماوي لها.

دلتا (δ): تتعامل مع وحيدات النوى وتعمل كجاذب كيماوي لها .

بيتا (β): لها أربعة أعمال : ١- لدينا مجموعة Eotoxin المختصة بالجذب الكيماوي للحمضات فقط.

٢- لدينا مجموعة البروتين المختص بجذب وحيدات النوى أي MCP (Monocytes

Chemattractment Protein) ووحيدات النوى عندما تتضح تصبح بالعات كبيرة .

٣- مجموعة MIP (Macrophages inflammatory protein) وعبر هذه المجموعة

يتم تحفيز وإنضاج وحيدات النوى على بالعات كبيرة.

٤- مجموعة Rantes: المسؤولة عن تفعيل وحيدات النوى والكريات البيض.

الانترلوكين ٩ : مهمتها المساهمة في تنفيذ أوامر ومهمة الانترلوكين ٤ أي إنها تساهم بجعل الخلية البائية تتقبل أوامر الانترلوكين ٤ من حيث التكاثر والنضج وإفراز الأضداد والاتجاه لجعل الغلوبولين المناعي من نوع Ige.

الانترلوكين ١٠ : يمكن اختصاره باسم وحيد كصيغة عمل هي منظم التهدئة Down Regulator وهو يملك ٣ أعمال : ١- يساعد على أنضاج وحيدات النوى إلى بالعات كبيرة ولكن يحرم هذه البالعات من أن يكون على سطحها أي مستقبلات نوعية أي AHCI وجزينات الالتصاق AM .

٢- يجعل THI تتجه إلى THII (وضمناً TCI إلى TCII) أي إنه يشجع المناعة الخلوية ، لكن بعد ذلك يمنع THII من تصنيع IL4 وبالتالي يتعطل الانترلوكين ٥ و ٩ التي تعمل على الانترلوكين ٤ .

٣- يخفف تحفيز باقي الخلايا : لأنه طالما جعل THI تتجه إلى THII أي إن INF لم يعد موجوداً لأنه يفرز من قبل THI وكذلك يفقد الانترلوكينات ٤ و ٥ وكذلك .٩

الانترلوكين ١١ : يماثل الانترلوكين ٦ في عمله تماماً.

الانترلوكين ١٢ : قادر على تعزيز عمل معظم الخلايا التي لها علاقة بالمناعة الخلوية. والخلية الأولى التي تبدأ بالمناعة الخلوية هي الخلية القاتلة الطبيعية NK ويتم ذلك قبل التعرف إلى المستضد ثم يأتي دور البالعة الكبيرة التي لها وظيفة هامة هي الخلية المقدمة للمستضد Antigen Presenting Cells APC لذا فإن الانترلوكين ١٢ يعمل على وحيدات النوى التي نضجت لبالعات كبيرة وذلك لأن لها عدة أدوار : حيث إنها بمثابة معمل وتفرز كمية من المواد ولها دور آخر لا يمكن لبقية الآليات أن تعمل إلا بوجوده وهو APC .

إذاً الانترلوكين ١٢ مسؤول عن المناعة الخلوية بشكل عام حيث يعزز NK قبل التعرف إلى المستضد و وحيدات النوى التي تقوم بدور جوهري في تعريف الجسم على المستضد ثم يحفز الخلايا التائية.

مثال على بعض الأدوية الحديثة التي يمكن أن تدخل القينات الخلوية فيها : دواء تجريبي لمعالجة السرطان هو :

Cytokine Activated NK Cells أي الخلايا الفاتكة بطبيعتها المحفزة من قبل السيتوكين حيث يأخذون دم من المريض ويعزلون الخلية الفاتكة NK منه، ثم يحفظون هذه الخلية مع كميات من الانترلوكين ١٢ ثم يعيدوها لنفس المريض لتبحث عن كل خلية سرطانية وتفتك بها.

الانترلوكين ١٣: يعزز عمل كل من الانترلوكين ٤ و ٩. ويصبح لدينا مجموعة عمل واحدة مؤلفة من الانترلوكينات ٤ و ٩ و ١٣ وعملياً ٥ .

الانترلوكين ١٤ : يعزز للمفاويات البائية من حيث التكاثر فقط ولا يدعوها إلى النضج أو تصنيع الغلوبولينات المناعية، أي إنه يقوم بتوسيع النسيلة Clone Expansion .
الانترلوكين ١٥+١٦+١٧ : إن هذه المجموعة تعمل على الخلايا التائية، ويقوم الانترلوكين ١٥ بتفعيل وتعزيز قدرة الخلايا على الفتك، حيث يساهم بتعزيز قدرة الخلايا NK على الفتك. أما الانترلوكين ١٦ فيمارس عملية الجذب الكيمائي على الخلايا التائية ويعمل أيضاً كعامل نمو. ويقوم الانترلوكين ١٧ بتحريض الخلايا التائية بشكل أساس على التكاثر ويحفظها قليلاً.

الانترلوكين ١٨ : يمارس عمله على الخلايا للمفاوية البائية حيث ينقص من قدرتها على تصنيع الغلوبولين المناعي Ige لأن زيادته خطيرة جداً وهناك موقعان للجمة أحدهما هو الانترلوكين ١٨. كما أن هذا الأخير يعمل بطريق غير مباشر على تحفيز تصنيع الانترلوكين ١٨.

الانترلوكين ١٨ : له ثلاث أنواع أساسية :

INFA يصنع بشكل أساس في البالعات الكبيرة. وهو يقوم بمنع تضاعف وتكاثر الحمات الراشحة ضمن الخلايا التي تمكنت من اقتحامها، أي إن دوره الأساس هو مضاد لتضاعف الحمات الراشحة Anti Virus Replication

INFB يصنع بشكل أساس في البالعات الكبيرة وله نفس دور الانترلوكين ألفا تماماً.

INF γ يصنع بشكل أساس في الخلايا للمفاوية التائية وبشكل خاص THI ويدعم عمله من قبل الانترلوكين ٢ وهو يقوم بكل ما يتعلق بالبالعة الكبيرة حتى تتمكن من القضاء على العامل الممرض وإزالة آثاره كلياً. حيث يحفز البالعة الكبيرة من حيث النضج والتكاثر والجذب الكيمائي وتحفيز المستقبلات على سطحها وخاصة MHCII و am

وقدرتها على البلعمة وقدرتها على نزع التحبب وقدرتها على إحداث الهبة الأوكسجينية وبشكل خاص يحفزها على تصنيع NO ويقوم بالدرجة الثانية بتحفيز الخلايا الفائكة وبالدرجة الثالثة يحفز الخلايا اللمفاوية التائية وعند تحفيز هذه الأخيرة فإنها استدعو أيضاً هي بدورها إلى تصنيع الانترفرون غاما.





الباب التاسع
الترميم و التندب
Healing and Repair

الفصل الثاني

أنواع الخلايا في العضوية

أنواع الخلايا في العضوية :هناك 3 أنواع من الخلايا .

1- الخلايا المنقلبة labile cells هي:

1- خلايا دائمة الانقسام والتكاثر .

2- لها عمر معين كما في خلايا الدم مثلاً :

الكريات الحمر لها عمر 120 يوماً

الصفائح لها عمر أسبوع

الخلايا المفوية لها عمر قصير حوالي ساعات إلى أيام

3- هذه الخلايا تموت وتزول ، ثم يحل محلها خلايا جديدة تقوم بالوظيفة نفسها، وتأتي

هذه الخلايا الجديدة من الخلايا المنتشة .

((الخلايا المنتشة بالنسبة لعناصر الدم: هي الأرومات أو مولدات الخلايا

((Lymphoblast.myeloblast.erythroblast

إن هذا التموت يحدث عندما يمر الزمن الوسطي لها ، ثم تتجدد .إذاً : فهي دائمة

الاستمرار والتكاثر .

أمثلة :

• الخلايا التي تولف بشرة ساترة : (كما في خلايا بشرة الجلد) يطراً عليها تفرن

، توسف ثم يحل محلها خلايا جديدة . هذه الخلايا الجديدة تأتي من الطبقة

الحبيبية في الجلد، التي تنشأ بدورها من الطبقة القاعدية .

ملاحظة :

((إن الطبقة القاعدية في الجلد هي الطبقة المنتشرة، وهي التي تتجدد دائماً و تؤدي إلى تشكيل طبقة خلايا حبيبية ، ثم خلايا مالبيكية ، ثم خلايا متقرنة ، ثم المتوسفة التي تزول)).

وهكذا تبقى عملية التكاثر والاستمرار لحماية الجلد ، وذلك عن طريق التوسف للخلايا المتقرنة .

* البشرات السائرة لأنبوب الهضم : ((فم ، مري ، أنبوب هضمي غدي أو معدي أو معوي)) جميع هذه البشرات تبقى دائمة الانقسام والتجدد .
مثلاً : نلاحظ في مقاطع مأخوذة من الأنبوب الهضمي بعض الغدد السطحية متوسفة الخلايا وقد حل محلها خلايا من غدد جديدة
هذه الخلايا الجديدة لها شكل لا يشبه شكل الخلايا الأصلية .

حيث إن الخلايا الأصلية : أسطوانية الشكل، نواتها قاعدية، وهولها رائفة .
أما الخلايا المنتشرة فهي صغيرة ،مكعبة ، وعندما تبدأ بالتمايز تتكاثر وتشكل الأنبوب الغدي المتجدد وهو لا يعطي الخلية نفسها ، ولكن بعد النمو وبمرور 1 — 2 أسبوع تتمايز بشكل كامل وتعطي شكل الخلية الأصلية أي أسطوانية الشكل ، نواتها قاعدية ، هولها رائفة .

* البشرة السائرة للأنبوب البولي : حيث تتكون من طبقة خلايا انتقالية بولية .

* البشرة التنفسية : خلايا اسطوانية مهدبة مطبقة طبقاً كاذباً .

* خلايا بطانة الرحم : غدية اسطوانية .

كل هذه الأنواع من الخلايا و البشرات تعد خلايا متقلبة ، أي دائمة الانقسام و الاستمرار .

2- الخلايا الثابتة Stabile cells :

هي الخلايا التي تنقسم وتتكاثر بصمت . إذا أخذنا مقطعاً هيستولوجياً لكبد أو كلية أو درق نلاحظ في أي منهم تجدداً دائماً . إنما هذه الخلايا تتجدد وتتكاثر عند حاجة العضوية لها ، أي عند حدوث الأذية ، سواء التهاب أو نخر أو تموت .
حيث إن هذه الخلايا تنقسم بسرعة وتعوض عن الخلايا الممتوتة ولذلك سميت بالخلايا الثابتة .

وفي العضوية نوعان من هذه الخلايا :

- أ. خلايا من منشأ بارنشيمي غدي : تلاحظ في النسيج الغدي الصلب .
مثلاً * الأنابيب البولية في الكلية .
* الحبال الكبدية في الكبد .
* الأجرة الدرقية في الدرق .
* طبقات قشر الكظر في الكظر .

ب . خلايا مشتقة أو متميزة من خلايا ميزانشيمية :

تقوم بالتكاثر عند الحاجة إليها . مثل الخلايا المولدة للغضروف ، أو المولدة للعظم وذلك عند استكمال نمو العظم و الغضروف بعد البلوغ تتوقف هذه الخلايا عن التكاثر ، ولكن عند حدوث كسر يحدث إعاضة عن النسيج المتموت بنسيج متجدد وذلك بتشكيل الدشبذ العظمي الذي يحتاج إلى تكاثر خلايا مولدة للعظم التي تعد بدورها خلايا منتشرة .

3 – الخلايا الدائمة Permanent cells :

إن الشخص يولد ومعه عدد معين من الخلايا لا تنقسم ، ولا تتكاثر .
وإذا أصيبت هذه الخلايا بأذية أو تموت أو استحالة، فلا يعوض عنها أبداً . وهذا ما يحدث في الدماغ وفي العصبونات . لكنه قد يحدث ترميم معيب ، وتليف في مكان النسيج المتموت ، المتتهك ، عندها يحدث ما يسمى احتشاء الدماغ .
أما النسيج الدبقي ((وهو المادة الأساسية ويشبه النسيج الضام في الجلد)) عندما يتموت قد يؤدي لاستحالة تميعية ، وبالتالي نخر تميعي في مكان التمرات .
إذاً : في حادثات التمرات خاصة الاحتشاءات الدماغية: تتشكل كيسات صغيرة يقابلها أماكن تميع في النسيج الدبقي .

وهكذا نلاحظ أن التليف : يحصل على حساب العصبونات

التميع: يحصل على حساب النسيج الدبقي .

إذاً: تلعب هذه الأنواع من الخلايا دور كبير في حادثة الترميم .

الفصل الثالث

ترميم الأنسجة

* عملية التجديد قد تأخذ أشكال متعددة أهمها :

الترميم بشكل تام : ((شكل صحيح سليم)) أو ناقص غير تام .

هنا جميع العناصر الأساسية للترميم موجودة . ولدينا هنا حالتان:

1. الترميم بالمقصد الأول : جرح قاطع بشفرة حادة . أي التباعد بين شفطي الجرح قليل ، العناصر المختثرة قليلة ، العلقة الدموية المنشكلة قليلة ، النسيج يبقى عقيم ، لا يحدث التهاب (الالتهاب يعيق ويؤخر عملية التندب) ، النسيج الحبيبي المتشكل أثناء الترميم يكون بكميات قليلة .

كل ذلك يجعل الترميم يتم بشكل أسرع ، وبشكل كامل أو تام .

2. الترميم بالمقصد الثاني : حادثة هرس ، طلق ناري ، أو قرحات معدية كبيرة ، حادثة

الترميم هنا تحتاج إلى فترة أطول . وذلك بسبب :

أ. كثرة النسيج المنموت و المتتهك .

ب . حادثة الالتهاب المرافقة بسبب وجود عامل ممرض (طلق ناري ، دهس ، تلوث)

كل ذلك سيعيق عملية التندب . بالتالي يسمى هذا بالترميم الناقص أو غير التام ويضم

هذا المقصد القرحات البوابية الكبيرة : حيث إن عملية الترميم تؤدي إلى تندب ليفي ،

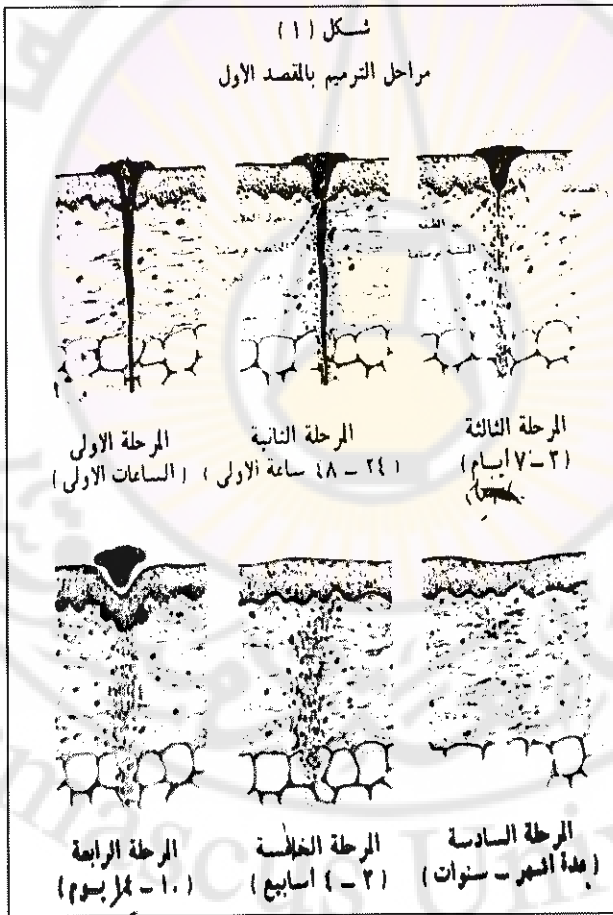
ثم انكماش ، و بالتالي تضيق لمعة الأنبوب (التضيق بسبب التليف الحاصل) .

إذا : من اختلاطات القرحة البوابية هو تضيق البواب .

أولاً: الترميم بالمقصد الأول : الكامل :

مراحل التندب : الجرح قاطع ، نظيف ، غير ملوث يتم بحوادث متسلسلة :

1. تشكل العلقة الدموية و النزف : تأخذ الساعات الأولى .
2. مرحلة تكون النتحة الليفية المصلية التي تنتج على حساب العلقة الدموية (في اليومين الأول والثاني) .
3. مرحلة تشكل النسيج الحبيبي وتأخذ (3 - 7 أيام) ، تلعب دوراً كبيراً في عملية الترميم سواء بالمقصد الأول أو الثاني .
4. مرحلة بدء التعضوب بدء التليف (2-3 أسابيع) تشكل النسيج الندبي الليفي .
5. التليف الكامل (3 - 4 أسابيع) وتتم التندب والتئام الجرح .
6. عودة النسيج إلى طبيعته (3-6 أشهر)



شكل ترسيمي رقم (٩-١) شكل ترسيمي يبين مراحل الترميم بالمقصد الأول

هذه المراحل تمر بها كل عمليات التندب والترميم ، لكن أحياناً إذا كان النسيج متميزاً (مثل ترميم نسيج عظمي أو عصبي) يمر بالمراحل نفسها، لكن بفترة أطول لأنه متميز هيستولوجياً .

و لذلك ندرس بالمقصد الأول : النسيج البشري السائر أي النسيج الجلدي .

الجلد يتكون من : طبقة قاعدية ، ثم حبيبية ، ثم متقرنة .

إن الطبقة القاعدية هي الطبقة المنتشة ، تحوي الخلايا التي تقوم بعملية الترميم للنسيج البشري السائر . ويوجد بعد الطبقة القاعدية : الطبقة تحت البشرة وتسمى الأدمة وتحوي نسيجاً ضاماً وعائياً (أوعية دموية ، نسيج ضام يحوي خلايا مصورة لليف ، ألياف مرنة بشتى الأنواع) .

* عند حدوث القطع بسكين نظيف يحدث :

المرحلة الأولى : تباعد حافتي الجرح . ثم يحدث نزف في الأوعية الدموية التي أصابها القطع ، ويؤدي ذلك إلى تشكل علكة دموية في مكان الجرح ، يتلو ذلك تشكل نتحة مصلية . ثم نلاحظ أن العلكة الدموية تبدأ بالتصل ، فتعطي مادة تلعب دوراً في تشكل خيوط الليفين .

المرحلة الثانية : بعد (48) ساعة الأولى أي بعد حدوث النتحة المصلية الليفية وتوارد الخلايا الالتهابية إلى منطقة الجرح عندها تأتي الكريات المفصصة بالبداية لمنطقة الجرح وتحيط بها .

يتلو ذلك الخلايا البالعة ثم للمفاوية ثم بدءاً من اليوم الثالث تأتي الخلايا المصورية . المرحلة الثالثة : إن حدوث العلكة ثم النتحة وتوارد الخلايا الالتهابية لمنطقة الأذية (منطقة تكون العلكة) يؤدي إلى أن النتحة تقوم بتشكيل خيوط الليفين ، وهذه الخيوط تحض الخلايا المصورة لليف على أن تحيط بحافتي الجرح .

إن هذه الخلايا المصورة لليف تكبر وتنتج وتبدأ بالانقسام وتسير الخلايا المنقسمة على خيوط الليفين بين حافتي الجرح .

هذه الحادثة تحدث خلال 48 ساعة وبدء اليوم الثالث .
بالنسبة للبشرة وبالوقت نفسه بعد حدوث النتحة تقوم الخلايا القاعدية المنتشة بالانقسام
(وذلك بسبب زوال عامل الاحتكاك بين الخلايا هذا يؤدي إلى حض الخلية المنتشة على
حافتي الجرح على الانقسام) .

إذا يلاحظ بدء الانقسام بعد 48 ساعة .

الخلايا المنتشة تنقسم وتتجه باتجاه عرضي لتلتقي حافتي الجرح بدءاً من اليوم الثالث
حتى نهاية الأسبوع الأول وذلك تبعاً لكبير وصغر منطقة الجرح . أما الخلايا المصورة
الليف في النسيج الضام تنقسم وتنتج وتسير الخلايا المنقسمة على خيوط الليفين بين
حافتي الجرح في مكان النتحة الليفية مع وجود الخلايا الالتهابية التي تواردت إلى
منطقة الالتهاب .

* الخلايا الالتهابية لها دور كبير مع الأوعية المستحدثة في تشكيل النسيج الحبيبي الذي
يبدأ بالتشكل اعتباراً من اليوم الثالث .

كيفية تشكل الأوعية المستحدثة :

الخلايا البطانية للوعاء المقطوع (الذي أصابه الجرح) تبدأ بتشكيل حبال تسير من
كلا الطرفين حتى يلتقيا مع بعضهما عند اليوم الثالث .

هذه الحبال بعد اليوم الثالث تسد للوعاء . ثم تكبر وتتوسع الخلايا البطانية فنتشكل لمعة
بينها . يمر الدم من خلالها عن طريق الحبال من الأوعية القديمة إلى الأوعية الجديدة
فيحصل إعادة تزوية دموية لمنطقة النسيج المتجدد .

إذا : الأوعية المستحدثة : هي الحبال والخلايا البطانية التي توسعت وشكلت لمعة
للأوعية وبعدها يتشكل لها جدر رقيقة .

أما الأوعية البالغة : جدرها متمسكة ، وتحوي خلايا بطانية + طبقة متوسطة عضلية
ملساء + طبقة مصلية .

إضافة إلى ذلك : خلال تشكل النسيج الحبيبي : تتحول مولدات الليفين لتشكيل خيوط
الليفين وتؤدي بدورها إلى تشكيل طليعة الكولاجين من منطقة النخر .

ثم تتحد ظليعة الكولاجين مع عديدات السكاريد الحامضية ACID POLYSACARID في المنطقة وتؤدي بالتالي إلى تشكيل ألياف الكولاجين .

المرحلة الرابعة: إذاً : بعد نهاية الأسبوع الأول أي عند استكمال تشكيل النسيج الحبيبي : نلاحظ أن طلائع خيوط الليفين تحولت إلى ألياف الكولاجين وبالتالي أصبح النسيج هو نسيج ليفي مرن و يتم ذلك بعد نهاية الأسبوع السابع .

* بعد نهاية مرحلة تشكل النسيج الحبيبي وبدء التعضاليفي : نلاحظ كثرة ألياف الكولاجين في منطقة التعضوبالتالي تحول ألياف الكولاجين إلى نسيج ليفي . وهنا تبدأ مرحلة التعضوتأخذ بالإزمان . وتقوم الأوعية المستحدثة بتشكيل جدران وتأخذ بالتسمك ، وتمر من مرحلة التهاب تحت حاد (يمثل النسيج الحبيبي) إلى التهاب مزمن . وتقل الخلايا الالتهابية ، ونلاحظ نسيج كولاجين ثم ليفي ، وأوعية متمسكة الجدر (وتمتد خلال الأسبوعين الثاني والثالث) .

ونرى هنا لمفاويات ، ومصوريات ، وبعض الخلايا الليفية الناضجة

FIBROCYTE بدلاً من FIBROBLAST التي كانت موجودة في مرحلة تشكيل النسيج الحبيبي .

المرحلة الخامسة : بعد مرور الأسابيع الثلاثة الأولى يبدأ النسيج الليفي بالتكاثر ، وتقل الخلايا . ويعود النسيج الليفي إلى شكله الطبيعي ، لكن بشكل غير كامل (وتمتد من 4-6 أسابيع) .

المرحلة السادسة : بعد مرور 6 أسابيع أو أكثر يعود إلى الشكل الطبيعي ونلاحظ أن النسيج الضام يحوي العناصر الأساسية كافة .

* تنقل أو تزول الحلقة الدموية التي بقيت بعد (4 - 5 أيام أو بعد أسبوع) لوحدها والسبب أن طبقات الخلايا المتجددة هي التي تدفعها وتزيلها .

* يعود النسيج البشري إلى وضعه الطبيعي خلال (2 - 3 أسابيع الأولى) .

أي يستمر النسيج البشري مترافقا مع التندب والتليف .

إذاً : البشرة خلال 4 - 6 أسابيع تعود لوضعها الطبيعي غير الكامل . لذلك يتشكل أحياناً مكان الندبة نسيج بشروي متجدد بلون مختلف بسبب عدم تمايز الخلايا بشكل جيد، ثم تعود للتمايز بعد فترة معينة تختلف من شخص لآخر .

حتى يعود الجرح لوضعه الطبيعي تمر أسابيع أو أشهر . لوحظ أن : التندب قد يتم بشكل سريع . أحياناً يأخذ أسبوعين كاملين .

من أجل الإسراع في التندب : عند حصول جرح بشفرة قاطعة نظيفة ، نقوم بتقريب حافتي الجرح ، ونزيل العلكة الدموية أو الدم النازف . ((أحياناً بخياطة الجرح كي نقرب الحافتين --- العلكة الدموية تكون صغيرة جداً)) فتكون عملية التندب و الترميم أسرع . ويكون تشكل النسيج الحبيبي أقل . ونلاحظ خلال 3- 4 أيام عدم انقشاع وزوال العلكة لأنها صغيرة جداً وتحللت . ولم يبق منها شيء كي تأتي البشرة وتقلعه .

وهنا : العلكة القاسية لم تتشكل ، لأننا أبقينا القليل من النسيج الدموي المتعض، لذلك عملية تشكل خيوط الليفين وعملية تشكل النسيج الحبيبي القليل ، تكون سريعة جداً، وكذلك تكاثر الخلايا المصورة للليف ، وتشكل خيوط الليفين ، وخيوط الكولاجين تحدث بسرعة وبالتالي التقاء حافتي الجرح يتم بسرعة . (كل ذلك سارع في عملية التندب) .

فالعلكة الصغيرة تأخذ 24 ساعة .

والعلكة الكبيرة تأخذ 48 ساعة .

الترميم بالمقصد الثاني : يتم على حساب نسيج متهتك ، (تهتك جلد، عضلات، عظام) أو جروح كبيرة (طلق ناري) .

هنا سنتشكل منطقة التهابية كبيرة ، وبالتالي العملية ستأخذ فترة أطول .
سبب طول الفترة :

1 . تشكل علكة دموية كبيرة في مكان الجرح .

2 . العضوية تحتاج لترميم .

3 . النسيج المتهتك : حيث نشاهد تهتك و تموت حواف الجرح ويتم أيضاً تحليل

النسج المتهتك نتيجة إفراز العضوية لمواد تحلل هذه النسج فنلاحظ كثرة البروتيناز

وغيره .

4 . الحادثة الالتهابية حول الجرح : تنشأ بسبب العامل المسبب للجرح الملوث
فنلاحظ كثرة الخلايا الالتهابية (الالتهاب يتم حول منطقة العلقة الدموية) وتحتاج هذه
الحادثة لمقاومة العضوية . وبالتالي تحتاج هذه العملية إلى وقت أطول

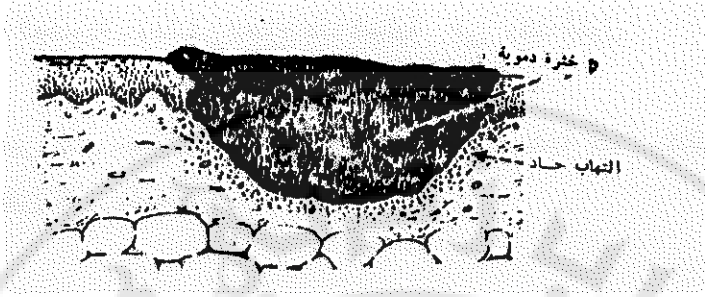
5 . النسيج الحبيبي الذي سيتشكل: سيأخذ فترة أطول وسيكون بكمية أكبر، وكذلك خيوط
الكولاجين والليفين تكون بكمية أكبر .
إذاً :

العملية تتم بالمراحل نفسها، لكن الخلاف هو كبر منطقة الجرح وبالتالي تشكل علقة
دموية كبيرة ، يضاف لذلك النسيج المتهتك حول منطقة العلقة وحدود الالتهاب .

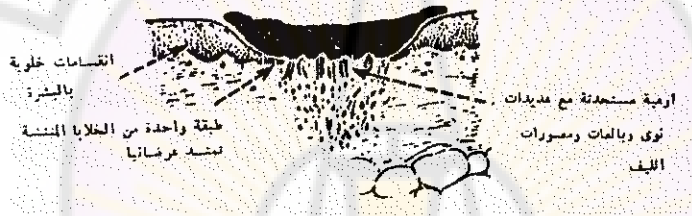
• ومن هنا تأتي اختلاطات التندب الناتجة عن كثرة النسيج الليفي المتعض، وكذلك
ألياف الكولاجين ، وبالتالي انكماش في منطقة التعض. وينعكس ذلك على
البشرة المتشكلة فنلاحظ انكماشاً بسيطاً وغوراً إذا كانت المنطقة المتندبة كبيرة
و عميقة .

• ومن الاختلاطات الأخرى التي قد تلاحظ عند بعض الأشخاص خاصة الزوج :
هي الجدرات أي إن النسيج الليفي ينمو فوق منطقة البشرة ، ويستتر بالبشرة من
جديد و بالتالي تتشكل عقيدات على مكان الجرح Kelloid .

مراحل الترميم بالمقصد الثاني



المرحلة الأولى والثانية : (٢٤ - ٤٨ ساعة الأولى)

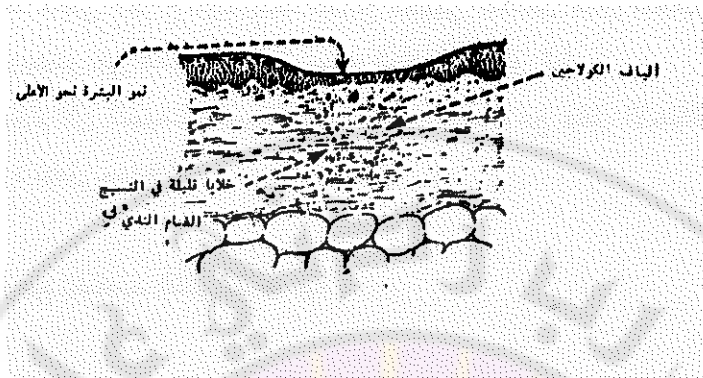


المرحلة الثالثة : (٢ - ٣ أيام)

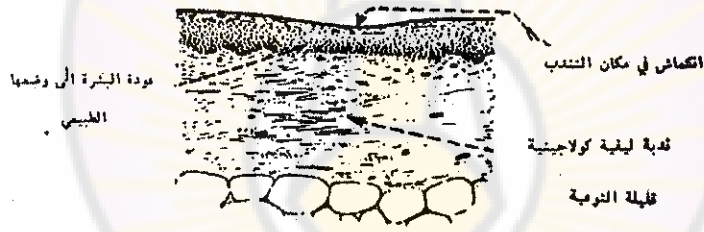


المرحلة الرابعة : (الاسبوع الأول)

شكل رقم (٩ - ٢) مراحل الترميم بالمقصد الثاني



المرحلة الخامسة : (٢ -) أسابيع)



المرحلة السادسة : (عدة أشهر)

شكل رقم (٩-٣) تنمة مراحل الترميم بالمقصد الثاني

* من الاختلاطات : أحياناً تشكل نسيج حبيبي ظاهر وعدم تشكل البشرة وذلك بسبب بُعد حافتي الجرح حيث يأخذ النسيج الحبيبي المتشكل مكان منطقة الخلايا المنتشرة ويستمر في النمو حتى فوق سطح الجلد ولا يستر البشرة .
ويكون مؤلم لأن النهايات العصبية تكون بتماس مباشرة مع عامل الاحتكاك ((البشرة عامل حماية)) .

إذاً : الترميم بالمقصد الثاني نشاهد فيه :

- 1 - كبر العلة و النتحة .
- 2 - كثرة النسيج الحبيبي المتشكل .
- 3 - العضوية تأخذ فترة أطول كي تقوم بالترميم .
- 4 - الجرح متهتك و المريض وكأنه خارج من عملية جراحية حتى لو كان جرح بإصبع اليد لأن العضوية تفرز طاقة كي تحل النسيج المتهتك وكي تقضي على الالتهاب وتقوم بعملية تشكيل نسيج جديد .

الفصل الرابع

العوامل المؤثرة في التندب

عوامل تساعد على التندب : عوامل عامة ، عوامل موضعية .
العوامل الموضعية :

- 1 . وجود الحادثة الالتهابية يعيق التندب .
 - 2 . انقطاع النزوية الدموية عن المنطقة المصابة يعيق عملية التندب .
- العوامل العامة :

- 1 . وجود الفيتامين C وهو عامل هام في تشكيل ألياف الكولاجين وهو أهم عامل .
- 2 . شوارد الزنك تلعب دور قي تشكيل البروكولاجين وبالتالي ألياف الكولاجين .
- 3 . الحموض الأمينية : كثرتها تساعد على الإسراع في عملية الترميم .
لذلك إذا كانت الجروح كبيرة يعطى المريض في مرحلة النقاهة تغذية معينة تساعده على الترميم وسرعة التندب .
- 4 . البعض يعطي كميات كبيرة من الستيروئيدات عند حدوث الجروح الالتهابية لكن ربما إعطاء الستيروئيدات لفترة معينة قد تساعد على عملية التندب لكن بالنتيجة هي تؤخر عمليات الالتئام .
إذا إعطاء كمية كبيرة من الستيروئيدات أو الهرمونات القشرية تعيق عملية التندب .
اختلاطات التندب :

- 1 . تشكل النسيج الحبيبي الظاهر : يظهر فوق منطقة التندب ويأخذ مكان البشرة خاصة في البشرات الساترة . ويكون عاملاً حساساً يتعرض للاحتكاك المباشر ويكون مؤلماً بشكل كبير .
- 2 . الانكماش : إذا كانت منطقة التهتك كبيرة كما في الحروق . حيث إنه في الحروق يثبت الطرف عن الحركة ، لأن المنطقة موعاة ومعصبة وبالتالي تكون مؤلمة .

إذاً يحدث في الانكماش كثرة ألياف الكولاجين عند عملية الترميم وبالتالي يحتاج المريض إلى عملية جراحية من أجل إزالة النسيج المتعضي المنكماش وأيضاً عملية تنضيد ثم إحداث عملية ترميم جديدة . أحياناً تترافق هذه العملية مع زرع طعم يساعد على الترميم بشكل أسرع .

3. الغوور : يشبه الانكماش، لكن يختلف عنه أن منطقة التأذي أو التهتك تكون أعمق . لذلك نلاحظ في التهاب العقد السلية الرقبية تشكل ناسور يفتح من السطح إلى العمق لكن النسيج المتعضي المتندب (الكولاجيني - الليفي) ينكمش .

لكن نظراً للعمق الكبير الذي يصل حتى العقد البلغمية نلاحظ الغوور يكون بشكل أكبر فتحدث فتحة عميقة داخل المنطقة لكنها تكون مستورة ببشرة بشكل طبيعي .

4 . الجدره : تلاحظ عند الزواج حيث يكثر في منطقة التعضالنسيج الندبي الليفي وهو يستمر فوق البشرة ، وهو يختلف عن النسيج الحبيبي الظاهر بأنه يستر ببشرة .

5. تشكل الأورام العصبية الليفية الرضية في منطقة التندب: بالتئام الأعصاب المحيطة.

الفصل الخامس

آلية التندب

آلية التندب: هناك نظريات متعددة لتفسير آلية التندب والانسقام وحدوث التندب.

١- النظرية الهرمونية: الخلايا في الحالة الطبيعية لا تفرز هرمونات خلوية، أما أثناء حدوث الجرح فإن الخلايا القريبة من حافتي الجرح تقوم بإفراز مواد تساعد على تكاثر الخلايا المنتشة والتي تعدّ كعوامل نمو Growth Hormone ومن هذه المواد :

أ- عامل نمو البشرة EGF

ب- عامل نمو العصب NGF

ج- العامل المشتق من الصفائح PDGF

د- العامل المشتق من البالعات MDGF

ه- عامل نمو الأرومات الليلية FGF

وكذلك هرمون السوماتوميدين الذي يحث الخلايا على التكاثر بسرعة وكذلك العامل الثامن

. Factor VIII

٢- النظرية الكيماوية: تقول إن الخلايا في الحالة الطبيعية تحتوي على مواد كيماوية وأهمها الكالون Chalone وهذه في الحالة الطبيعية تفرز من الخلايا ولكن أثناء حصول الجرح وبدء الترميم نقل أو تتعدم الكالونات ونظراً لذلك فإن الخلايا المنتشة تسارع في عملية الانقسام والتكاثر بعكس النظرية الهرمونية (الكالونات مثبتة إلى النمو)

٣- نظرية عامل الاحتكاك والاتصال Contact Inhibition: تقول إن الخلايا في الحالة الطبيعية تكون متصلة ببعضها بعضاً، أي إن الغشاء الهبولى للخلايا يكون على اتصال واحتكاك دائمين أما إذا حصل الجرح فإن عامل الاحتكاك يزول وبالتالي يؤدي إلى سرعة تكاثر الخلايا المنتشة على جانبي الجرح. ويمكن ان تفسر بأن هناك تنظيم كإحباط لمستقبلات عوامل النمو عندما تصل الخلايا الطبيعية إلى حد التماس، أو حين تصل إلى كثافة معينة .

إن هذه الآليات هامة جداً ولولاها لغطت الأورام الجسم عند الاندمال.



جامعة دمشق
Damascus University



شكل رقم (٩-٤) بالأعلى صورة سريرية للجذرة وبالأسفل شكل ترسمي يبين
اختلاطات التنذب



الفصل السادس

ترميم النسيج الخاصة

ندرس :

1. ترميم النسيج البشري الأنبوبي (الأنبوب الهضمي) . (لأن النسيج البشري الساتر دُرس في التندب بالمقصد الأول).
2. ترميم النسيج البرانشيمي الغدي الصلد (الكبد و الكلية) .
3. ترميم النسيج العضلي .
4. ترميم النسيج العصبي: وندرس هنا:
 - أ - ترميم النسيج العصبي الدبقي المركزي .
 - ب - ترميم النسيج العصبي المحيطي .
5. ترميم النسيج العظمي .

1- ترميم النسيج البشري الغدي الأنبوبي:

إذا كانت الأذية أو التمثوت شاملاً فقط للطبقة المخاطية وصغيراً فالتندب هنا يشبه التندب بالمقصد الأول تماماً . أي يكون سريعاً أما إذا كان التمثوت شاملاً لمنطقة كبيرة من الجدار أي القروح عميقة . فالتندب هنا يأخذ فترة أطول و يحصل انكماش .

أ- الأذية سطحية : يلاحظ بعد تشكل العلقة الدموية وتكون النسيج الحبيبي أن الخلايا المنتشة تبدأ بالانقسام على حافتي الجرح أو التقرح بشكل عرضاني حتى تلتقي فوق منطقة التندب / انعدام عامل الاحتكاك / . ويبدأ بعد ثلاثة أيام تشكل أنابيب و استطالات تمتد إلى الداخل فوق منطقة التندب ، ثم تأخذ هذه الأنابيب شكلها الغدي في نهاية الأسبوع الأول . ثم تبدأ بالتمايز و تشكل خلايا غدية مخاطية، ومن ثم غدد مخاطية أنبوبية في نهاية الأسبوع الثالث .

ب - الأذية عميقة (شاملة لمنطقة من الجدار) :

هنا التقرح و النسيج المتهتك واسع ، وتشكل النسيج الحبيبي يأخذ فترة أطول ولكن عملية ترميم النسيج تمر بالمراحل السابقة نفسها مع كون كمية النسيج الليفي المتعضيكية وبالتالي يحدث تندب معيب يؤدي إلى انكماش مكان التقرح .

ويلاحظ ذلك بخاصة في القرحات الموجودة في منطقة البواب حيث يؤدي إلى تضيق البواب .

2 - ترميم النسيج البرانشيمي الغدي الصلد (الكبد و الكلية) :

يحتوي هذا النوع على نسيج غدي سواء أكان أنابيب كلوية (بالكلية) أم حبالاً خلوية (الكبد) مع نسيج ضام داعم استنادي يحتوي على غشاء قاعدي .

أ - إذا كانت الأذية شاملة للنسيج البرانشيمي كاملاً : أي النسيج الغدي و النسيج الداعم له ، فالأذية تكون كبيرة، و بالتالي يحصل تموت للأنابيب الكلوية ، أو الحبال الكلوية مع تموت النسيج الداعم لها ، بخاصة في حالات الاحتشاء و انقطاع التروية الدموية، حيث يتشكل نسيج ندبي ليفي مكان النسيج البشري المتmort .

ب - أما إذا كانت الأذية للخلايا البشرية الغدية : وبقي النسيج الاستنادي الداعم سليماً أي إن الغشاء القاعدي ما زال سليماً (وهذا يلاحظ في الانتهابات و الإنتانات) فإن الغشاء القاعدي السليم يؤدي إلى توالد للخلايا المنتشة القاعدية و تكاثرها . فتكون خلايا بدئية ، تكون مكعبة ثم تتمايز بعد فترة و يعود النسيج البرانشيمي إلى شكله ووظيفته الطبيعية خلال فترة / 4 - 6 / أسابيع .

3 . ترميم النسيج العضلي : للنسيج العضلي ثلاثة أنواع: العضلي المخطط و الأملس وعضلة القلب . وجميع هذه الأنواع إذا حصل فيها تموت أو أذية فالنتيجة تشكل نسيج ليفي و تعضيه في منطقة الموات ، ندرس بخاصة إصابة العضلة القلبية أو أذياتها نظراً لأهميتها:

- في حالات احتشاء العضلة القلبية : تكون الإصابة شاملة لألياف العضلة القلبية و النسيج الداعم (النسيج الخلالي بين الألياف) حيث يحدث تعض و تندب و تليف و بالتالي فإن احتشاء العضلة القلبية ينتهي بتليف في العضلة القلبية، و الاحتشاء القديم ما هو إلا تليف بالعضلة القلبية ناجم عن نقص التروية و تموت شامل.

- في حالات إصابة اللبف العضلي القلبي فقط دون إصابة النسيج الخلالي الداعم كما في حالات التهاب العضلة القلبية بالحماات الراضحة يمكن بعد زوال العامل المسبب أن تعود الوظيفة إلى هذا اللبف، لأن الموات و النخر يشمل فقط الخلية و بخاصة هيولى الخلية ، ولكن بعد زوال العامل المسبب يعود اللبف العضلي القلبي إلى وظيفته الطبيعية لأن

النسيج الخلالي الداعم ما زال سليماً ، ولكن في حالات أخرى فإن التهاب العضلة القلبية إذا استمر لفترة طويلة قد يؤدي إلى إصابة شاملة وبالتالي يحصل تندب وتليف مكان الأذية الشاملة كما في الحالة الأولى

4 ترميم النسيج العصبي: يقسم إلى قسمين :الجملة العصبية المركزية (دماغاً،بصلة،نخاعاً)والأعصاب المحيطة التي منشؤها عصبونات النخاع الشوكي.

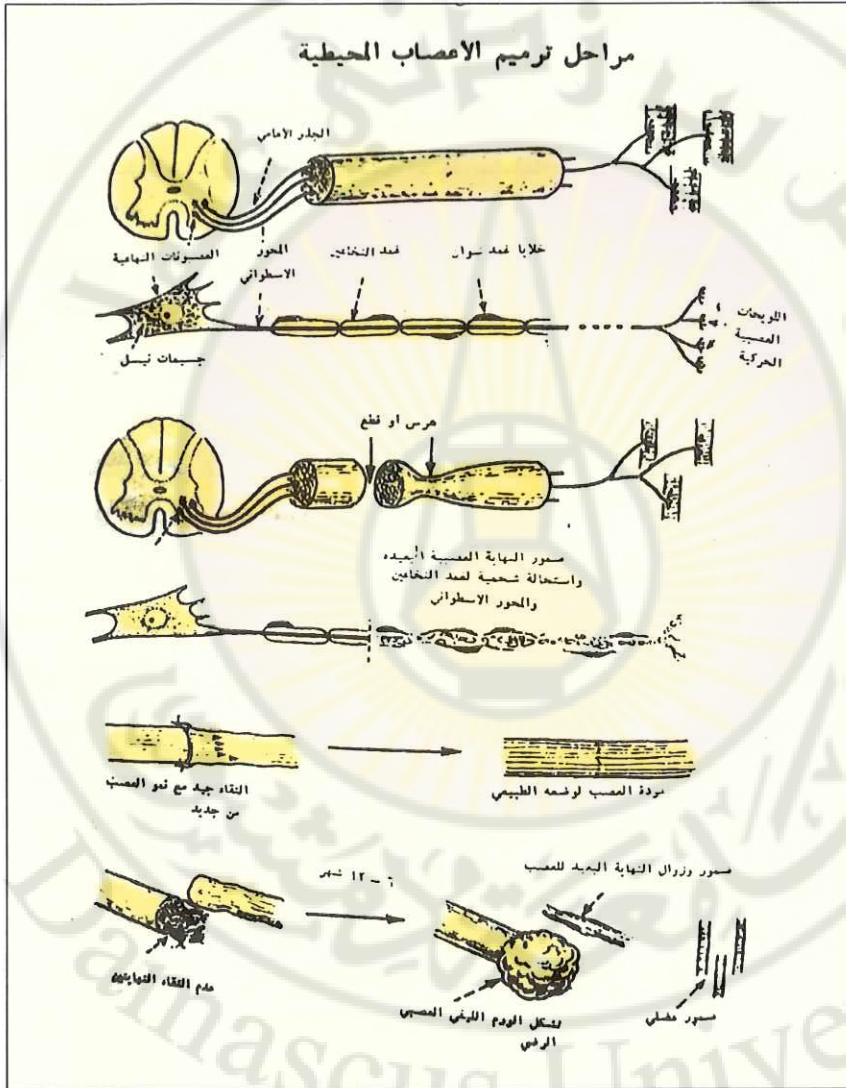
-المركزي (الدبقي):لو حصلت إصابة (احتشاء) في الدماغ فتؤدي إلى تموت . إن الدماغ يحوي أليافاً عصبية دائمة وهذه لا تتجدد فالتموت السابق يصيب الخلايا العصبية بالتموت سواء أكانت الإصابة للنسيج الدبقي أم للعصبونات.... تتلو ذلك منطقة حول منطقة التخر وهي احتقان مع وذمة تحيط بمنطقة التخر وهذا الاحتقان والوذمة قد يمتد ويصل إلى المحفظة الداخلية للنسيج العصبي الدماغي ويحدث انقطاع السيالة العصبية مما يؤدي إلى شلل نصفي في الطرف المقابل بعد ذلك خلال الأيام الأولى أو الأسابيع الأولى يزول الاحتقان والوذمة حول منطقة التخر ويحصل تندب ليفي (تليف)أو يحصل ما يسمى التموت التميحي أي التميع لمنطقة النسيج الدبقي المتموت إذا يزول الاحتقان والوذمة ويعود النسيج في هذه المنطقة إلى وضعه الطبيعي وبالتالي تعود السيالة العصبية إلى المحفظة الداخلية غير المصابة أصلاً وبالتالي يزول الشلل الذي حدث بعد أشهر

-الأعصاب المحيطة: يحدث أن العصبونات تنشأ منها الأعصاب تسير مع المحاور الاسطوانية القادمة من النخاع لتشكل العصب المحيطي (شكل ٩ - ٥) إذا يشمل جذر العصب على محور مركزي في الوسط وهو الاستطالات الهيولية الأساسية للخلية العصبية

يحاط هذا المحور بغمد النخاعين ثم يحاط غمد النخاعين بغمد شوان الذي يشتمل على خلايا شوان وهذه الخلايا هي النسيج الاستنادي للعصب المحيطي فإذا حصل القطع في هذه المنطقة فإن القطعة المركزية للعصبون أو المحور تعود وتتكمش إلى أقرب عقدة (عقدة راتقة) أما القطعة المحيطة المصابة فإنها تنموت والتموت هنا يحدث بتموت المحور العصبي المركزي وغمد النخاعين وتحولهما إلى حبيبات شحمية، أما خلايا غمد شوان فتبقى سليمة (آخذة فترة أطول للتموت)

بعد فترة ،القطعة المركزية التي انكشمت إلى عقدة راتقة تعود وتبدأ بالاستطالة، نظراً لأن العصبونات سليمة ، وعندما يبدأ المحور العصبي المركزي بالاستطالة ،إذا التقت

خلايا غمد شوان في القطعة المركزية النامية من جديد مع خلايا غمد شوان في القطعة المحيطة يحصل التندب السليم والصحيح فيعود المحور العصبي وينمو بشكل سليم داخل غمد شوان، ثم يعود غمد النخاعين إلى التشكل حول المحور العصبي حيث نجد أن العصب يستعيد كل صفاته التشريحية والفيزيولوجية



شكل رقم (٩-٥): مراحل ترميم الأعصاب المحيطة

تأخذ هذه العملية فترة أشهر نظراً لأن ترميم النسيج العصبي المحيطي للعصبون ينمو ولكن ببطء ، إن نمو المحور العصبي يأخذ نحو ٣-٤ ملم يومياً أي ٢٠ ملم أسبوعياً ،لذلك كي ينمو المحور العصبي إلى أن يصل إلى القطعة المحيطية من خلال غمد شوان وكذلك عودة السيالة العصبية والحس والحركة تأخذ فترة طويلة قد تصل لعدة أشهر أما إذا لم يحصل التقاء خلايا غمد شوان في القطعة المركزية مع المحيطية نلاحظ أن القطعة المحيطية تتحول إلى نسيج ليفي أما القطعة المركزية فإن المحور المركزي يبدأ بالنمو من جديد وتتكاثر المحاور الاسطوانية بشكل عشوائي بشتى الاتجاهات في منطقة القطع مشكلة ورماً عصبياً ليفياً سليماً وهو عبارة عن الألياف العصبية المركزية التي نمت ولم تلتق مع النهاية المحيطية

5 - ترميم النسيج العظمي :وبخاصة في الكسور ويتم ذلك بعدة مراحل (شكل ٩-٦)

- المرحلة الأولى :تشكل الورم الدموي إضافة إلى وجود نسيج متنخر مع قطع عظمية والليفين في منطقة الورم ، ففي الساعات الأولى بعد الكسر يحدث وجود لقطع عظمية صغيرة بالإضافة إلى نسيج متنخر من العظم والنقي والنسيج الضام المحيط كالعضلات أو النسيج الشحمي وبترافق ذلك بأن الأوعية الدموية في النقي أو العظم الهافرسي تسبب نزفاً يملأ منطقة الكسر مشكلاً ورماً دمويّاً أو علقة

-المرحلة الثانية : ١ - ٧ أيام:تعض العلقة الدموية وتشكل النسيج الحبيبي :وذلك خلال الأيام الأولى [٢-٣] فيلاحظ أن النسيج المتنخر مع القطعة العظمية تكثر حولها الخلايا البالغة والتي تشمل الصغيرة المتحركة [كثيرات النوى] والكبيرة [وحدات النوى] وتقوم ببلعمتها ويتحول الورم الدموي بالتعض إلى نسيج حبيبي أي ضام، وبترافق ذلك بعد الأيام ٣-٤ بتشكل الأوعية المستحدثة في النسيج المتعضيوالتي تترافق مع تشكل النسيج الحبيبي وهي عنصر منه، وبعد تشكله تتحول العلقة إلى نسيج ضام حبيبي

- المرحلة الثالثة : ٧- ٢١ يوماً : تشكل الدشبذ العظمي :وتبدأ بعد نهاية الأسبوع الأول ونظراً لأن النسيج المتموتة قد زالت وحل محلها بالتعض نسيج ضام حبيبي يكون مرافقاً لعمل الخلايا المنتشة ،وهذه الخلايا تبدأ بالانقسام والتكاثر من المنطقة الأولى باتجاه الثانية وتحت السمحاق تبدأ بالانقسام باتجاه الطرف الآخر إلى أن تلتقي الخلايا

المنكاثرة من كلا الطرفين في منطقة واحدة كائنة في القشر أو اللب العظمي وهذا نسميه [الدشبذ العظمي] أي النسيج الجديد وتستمر حتى الأسبوع الثالث.



شكل رقم (٩-٦) : شكل ترسيمي يبين مراحل ترميم العظام

- المرحلة الرابعة (٣ - ٦ أسابيع): انتهاء تشكل الدشبذ: وفي مقطع له نلاحظ بالفحص المجهرى قطعاً من النسيج الغضروفي مع نسيج غضروفي منعظم مع قطع من نسيج عظمي بدئي حيث نلاحظ عليه كثرة الخلايا المصورة للعظم والكاسرة له [عرطلة]

فالأولى تقوم بالتكاثر وتشكيل النسيج العظمي أما الثانية فتقوم بحله من أجل التوازن بين النسيج المنكون والنسيج المتآكل من أجل أن يعود النسيج إلى طبيعته إضافة إلى وجود اللحمية الأساسية وهي النسيج الحبيبي المتعضي الذي سيزول مستقبلاً ويتحول إلى نسيج عظمي (تنمة شكل ٥)

- المرحلة الخامسة (٨ أسابيع - ٤ أشهر): عودة النسيج العظمي إلى الوضع الطبيعي، وبدء انفتاح القناة العظمية [لأنها كانت مغلقة سابقاً] بالدمشذب ويعود النسيج العظمي إلى شكله الصفائحي حيث تأخذ الخلايا الكاسرة للعظم بانتكال العظم في القناة حتى تنفتح من جديد بين طرفي العظم المكسور ويستمر ذلك عدة أسابيع حتى الشهر الرابع والخامس ونلاحظ في المقطع نسيجاً عظيماً صفائحيّاً يحتوي على قنويات صغيرة تمتلئ بالأوعية الدموية مع قلة عدد الخلايا المصورة والكاسرة للعظم بالنسبة للمرحلة السابقة

- المرحلة السادسة : (٤ - ٦ أشهر) : زوال منطقة الكسر وعودة النسيج العظمي إلى طبيعته وذلك بعد مرور ٦ أشهر

اختلاطات ترميم النسيج العظمي:

١- حدوث الالتهاب (الإنتان الذي يعيق التندب) :حيث إننا افترضنا أن كمية النسيج المنموتة قليلة لذا كان التندب والترميم طبيعيين ولكن إذا حصل دخول جرثوم إلى الكسر فهنا يكون عمل الخلايا البالعة في المرحلتين الأولى والثانية أكثر من اللازم أي إن التعضي يأخذ فترة أطول وكذلك منطقة التعضي أكبر وكلما كثر النسيج الحبيبي المتعضيقل إمكان تشكل النسيج العظمي الجديد

٢- وجود قطع حادة شترة:تؤدي إلى قطع الأوعية الدموية المجاورة بخاصة الوريدية ،ونعلم أن نسيج النقي يحتوي على خلايا شحمية يمكنها أن تدخل إلى الأوعية الدموية المنقطعة وتؤدي إلى صمامة شحمية

٣- الكسور العفوية :وتعد اختلاطاً للتندب،إذا كان معيباً يسبب عدم إمكان التقاء الطرفين إذا كانت المسافة كبيرة يحصل ضعف في النسيج العظمي المتشكل بخاصة في الأماكن التي نقل فيها التروية الدموية [عنق الفخذ مثلاً] فالتعضيبير والتعظم قليل فأى جهد أكثر



مقدمة عن الآفات الحبيبية الالتهابية

هي آفات التهابية تجتمع بصفة واحدة وهي تشكل جزيئات تحتوي على نسيج حبيبي، عنصره الأساس هو خلايا بالعة مع رشاحة التهابية من النوع المزمن وحيد النوى، وهذه الجزيئات يمكن في بعض الآفات أن تكون اللحمية فيها خلايا بالعة ثابتة أو تأخذ شكل نظائر البشرة (السل) وهذا يحدث بفعل تحول الخلايا البالعة إلى شكل مميز يشاهد بخاصة في الآفات السلية، وسبب تحول الخلايا هو وجود المشتق الدسم في العامل الممرض، وفي عضية السل يدخل المشتق الدسم بنسبة ٥٠% في تركيب العضية الصفة المميزة لهذه الآفات الجرابية أن خلايا اللحمية تجتمع أخذة شكل أجربة (كما في السل والساركويد والجدام والأفرنجي) مع ارتكاس التهابي مزمن مؤلف من خلايا مصورية ولمفاوية بالإضافة إلى ارتكاس ليفي من خلايا أرومة الليف تحيط بالجراب الالتهابي.

أهم الآفات التي سندرسها: السل، الأفرنجي، البجل، الجدام والساركويد.



الفصل الأول

TUBERCULOSIS (السل) التدرن

أ- التعريف : التدرن خمج جرثومي يسبب موتاً في النسيج، وتختلف أشكاله وتتبدل كثيراً، وهو مرض واسع الانتشار. تصاب الرئتان عادة أكثر من غيرها من الأعضاء والأحشاء وتشاهد كذلك إصابات في الكلى والعظام والعقد اللمفية أو السحايا، وقد تنتشر الآفات وتعم جميع أنحاء البدن، يسبب هذا الخمج في مرحلتين من تطوره ظواهر سريرية وهي:

١- التدرن البدئي، وهي مرحلة حدوث خمج بالمتفطرة السلية التي تهاجم البدن المضيف وهو غير ممنع تجاهها، تتدب الآفات المرضية في هذه المرحلة تلقائياً، وقد تترقى الإصابة إذا عجزت أجهزة المناعة فتظهر عندئذ عوارض الخمج السريرية.

٢- الخمج الدرني عند الكهول، ويدعى كذلك بالخمج اللاحق للخمج البدئي وكثيراً ما يسمى خطأً (تكرر الخمج) وهو إصابة ناجمة عن ترقى الخمج الحادث قبل سنوات عديدة، وذلك رغم الحالة المناعية الخاصة القائمة في البدن. وطريق العدوى في العالم الغربي (حيث أمكن القضاء على مصدر الخمج البقري نهائياً) هو الطريق الرئوي في جميع الحالات تقريباً.

ب- الأسباب: العامل الممرض : المتفطرة الدرنية وهي جرثوم طوله ٢-٤ ميكرون وثخائته ٠,٣ ميكروناً ويتميز بتلويين خاص حيث يقاوم إزالة اللون بالحامض والكحول عندما يلون بالفوكسين الأساس، وتأخذ اللون الأحمر وتدعى النهاش RED وSNOPES ويعزى ذلك إلى وجود مركب شمعي في جدار العصية الدرنية وبخاصة وجود الحمض الميكولي ومقاومة الحمض مرتبطة بشكل أو بآخر بسلامة جدار العصية وبنيته، وتفقدتها عندما تتعرض العصيات للطحن، ولا تتأثر هذه الميزة إذا تعرضت العصيات لفترة مديدة لمذيبات الأدهان. درجة الـ PH أقل من ٦,٥ هامة جداً لنموها وكذلك وجود الحموض الشحمية طويلة السلسلة، وهذا ما يفسر ميل

العصيات السلية للاختفاء في مراكز الآفات الدرنية الكبيرة والمتجينة حيث تنقص ال PH وتزداد الحموض الدسمة الحرة. وعصية التدرن جرثوم هوائي تماماً ويزدهر متكاثراً كأفضل ما يمكن في ضغط قسيمي للأكسجين PO₂ يبلغ ١٠٠ ميليمتر من الزئبق أو أكثر، وفي ضغط قسيمي قدره ٤٠ ميليمتراً زئبقياً من ثاني أكسيد الكربون PCO₂، والأعضاء التي تصاب بالتدرن أكثر من غيرها هي التي تحتوي نسبياً على أرقام مرتفعة من ضغط الأكسجين.

وتستقر البور الانتقالية في قمتي الرئتين نظراً لتوافر ضغط مرتفع نسبياً من الأكسجين يبلغ ما بين ١٢٠-١٣٠ ميليمتراً زئبقياً إذا كان الشخص في وضع قائم، وتتوضع في الكلى أو في نهايات العظام النامية، حيث يتوافر ضغط أكسجين يقارب ١٠٠ مم زئبق أما الكبد والطحال حيث ينخفض ضغط الأكسجين فيها، فلا تصاب إلا في الأخماج المتعممة الشديدة.

يصاب الإنسان بالتدرن نتيجة الإصابة بزمرتين من عصيات التدرن هما العصيات البشرية والعصيات البقرية. وترجح الإصابة بالعصية البشرية في الولايات المتحدة الأمريكية بعد أن نجحت حملة مكافحة السل البقري نجاحاً حاسماً، بحيث لم يعد يرى فيها في الوقت الحاضر إلا عدد قليل نادر، أما العصية الطيرية فلا تصيب الإنسان إلا نادراً.

مكونات العصية السلية:

لا تحتوي عصية كوخ على ذيفانات داخلية أو خارجية وتتألف من عناصر رئيسية.

- ١- السكريات: وهي المسؤولة عن الارتكاس الالتهابي القوي البدئي وورود البالعات الصغيرة المفصصة المعتدلة. وتشكل ١٥ % من الوزن الجاف للعصية.

- ٢- البروتينات: وهي المسؤولة عن حالة فرط الحساسية وما يرتبط بها من مناعة، ولحصول الحساسية والمناعة لا بد من دخول البروتين إلى جسم الإنسان في المرة الأولى ضمن عصية كوخ وليس بصورة حرة نقية. وتشكل ٣٥ % من وزن العصية.

٣- الدسم: وتشكل نحو ٥٠% من مجموع الوزن الجاف لعصية كوخ، وتتعلق فوعة العصيات بما تحتوي عليه من الدسم ، وتزداد الفوعة مع ازدياد نسبتها. والدسم هي المسؤولة عن تحول الخلايا البالعة الكبيرة إلى خلايا نظائر بشرة قادرة على تثبيت عصيات كوخ وقتلها، وتشكل الخلايا العرطلة. وهي التي تمنح العصية صفتها المقاومة للحمض ومقاومتها لعوامل البيئة كالتعرض للجفاف.

الجراثيم غير المصنفة: Unclassified Or Atypical Mycobacterium: وهي العامل المسبب لبعض نماذج التدرن، وتشكل في بعض الولايات الأمريكية وفي بعض مناطق بريطانيا أكثر من ١٠% من مجموع الاصابات السلية وهي بلا شك تسبب نسبة لا بأس بها من الاصابات في قطرنا.

وتتميز عن عصية كوخ بالأمور التالية:

١- لا تتأثر بالصادات الكلاسيكية ضد الإنتان (الستربتومايسين-أيزونيازيد-بارا أمينو ساليسيليك)

وهي تتأثر ببعض الصادات الخاصة.

٢- لا تنتقل بالعدوى المباشرة من الانسان المريض إلى الصحيح، ويغلب أن تكون موجودة بحالة تطفل في جسم الانسان أو في عناصر الطبيعة وتحدث الإنتان حين تسمح لها ظروف البدن بذلك كما في حال تعطل المناعة، وعلى هذا فالمرريض هناليس بحاجة إلى عزل في مصح.

٣- لا تحدث مرضاً في معظم الأحوال في القبعة إنما يمكن أن تحدث ذلك أحياناً في الفئران.

٤- تتميز عن عصيات كوخ ببعض خواصها الزرعية التي تسمح بتصنيفها إلى أربعة نماذج رئيسة:

أ- النموذج الأول المولد للصبغ في الضياء Photochromogens من أهم نماذجها Mycobacterium Kansaii وهي تسبب آفات رئوية عند الكهل وآفات في العقد للمفاوية الرقبية عند الأطفال .

ب- النموذج الثاني المولد للصباغ في الظلمة Scotochromogens من أهم نماذجها Mycobacterium Scrofulaceum وتحدث إلتهاباً حاداً أو تحت حاد أو مزمن في العقد اللمفاوية عند الأطفال.

ج- النموذج الثالث الذي لا يولد الصباغ في الضياء Nonphotochromogens من أهم نماذجها M. Battey وتحدث آفات رئوية درنية بخاصة عند الذكور.

د- النموذج الرابع سريع النمو Rapid Growers وتتميز بنموها السريع على الأوساط الزرعية ومن أهم نماذجها M. Marinum وبالتالي توجد عند التقاء مياه المسابح مع جدرانها والتي قد تؤدي إلى حدوث التهابات جريبية مكان دخولها Swimming pool granulomas.

و هنالك نماذج أخرى عديدة لا مجال لتعدادها إلا في كتب علم الجراثيم.

ج- الوبائيات :

إن معظم الأشخاص الذين يؤون عصبية السل في أبدانهم هم أشخاص يحملون تدرناً كامناً أو هاجعاً (مندملاً). وقد تبقى ندبات قمة الرئة هاجعة لسنوات عديدة، ثم تنشط بعد ذلك وتسبب التدرن السريري.

وقد تبقى عصابات التدرن هاجعة أيضاً في مواضع أخرى من البدن ثم تنشط بعد سنوات عديدة. وأهم هذه الأماكن التي تكمن فيها العصابات هي الكلى (حيث يمكن للعصابات أن تنتشر إلى الطرق التناسلية عند الرجل) والفقر والعظام الطويلة ونفير فاللوب والدماغ، والعقد اللمفاوية في سرة الرئة أو في العنق

لقد انخفض عدد الإصابات في معظم الدول انخفاضاً حاداً بسبب الأنظمة الصحية الصارمة وتشاهد أخفض نسب إلى حدوث الجديدة في شمال أوروبا ٣-٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة وفي الولايات المتحدة ١٧ لكل ١٠٠,٠٠٠ أما في سورية فيعتقد بأن عدد المصابين بالسل الأولي يتجاوز ٩٠% من مجموع السكان وعدد حالات السل الثانوي بحدود ١% من السكان.

د- المناعة:

١- المناعة والمقاومة الطبيعية: يقاوم القوقازيون والمنغوليون طبيعياً الخمج الدرني ويبدو ذلك بقدرة أفراد هذه السلالات على إحداث استجابة مناعية ضد الخمج الدرني، ويمكن ذلك الشخص من الشفاء من الخمج الأولي.

ويبتهي الخمج الأولي عندهم عادة بالشفاء التلقائي إلا أنه إذا تنشط هذا الخمج في مرحلة متأخرة، فقد يسبب مرضاً مزمناً يتصف بالتكهنف والتندب.

٢- المناعة النوعية (المكتسبة): يتم الجزء الأعظم من المناعة تجاه التدرن بوساطة اللمفاويات الناتية التي استجابت لتثبيبه مستضد نوعي، تحرر عدة كينات لمفية، تنشط البلعمة وحل العصية الفطرية ولا يزال دور الغلوبولين المناعي من هذه الأحداث غير واضح إلا أنه يلاحظ زيادة ال Ig G في المرضى المصابين بالتدرن الفعال ونقصه عندما يمكن السيطرة على الخمج بالعلاج.

ولا تزال آلية انتقال الخمج الدرني من الكمون إلى الفعالية غير معروفة تماماً ويمكن الاستنتاج أن ذلك يحدث غالباً مع تقدم السن، ولدى الإصابة بأمراض أخرى ومن المرجح أن يكون سبب تجدد نشاط الآفة الدرنية نقص الرقابة المناعية التي تقوم بها اللمفاويات

٣- فرط الحساسية تجاه السلين: إن أفضل وسيلة متبصرة، للتأكد من حدوث إصابة خمجية درنية أو سابقة بعصية السل، هي مشاهدة حالة فرط التحسس تجاه السلين والسلين مشتق بروتيني لمزرعة ناجحة لعصية السل في المرق وتؤكد الدراسات البوانية أن فرط التحسس تجاه السلين دليل على وجود عصيات للتدرن حية في البدن وكلما كان الارتكاس الجلدي أكثر سعة وشدة، كان ذلك مرجحاً على الإصابة بخمج فعال

ه- الأمراض :

هناك ثلاثة اعتبارات هامة هي:

- ١- درجة فوعة المتعضيات
 - ٢- تطور الحساسية والمناعة أو المقاومة تجاه العامل الممرض
 - ٣- الآلية الإمراضية في حدوث النخر الجبني والى تخرب الهيستولوجي
- أولاً: فوعة العصيات الدرنية تعود لوجود الجزء الشحمي في المتفطرة الدرنية (في جدارها) هذه العصيات ليس لها ذيفانات داخلية أو خارجية أو إنزيمات حالة إنما إمراضيتها تتعلق بالقدرة على الهروب من البالعات وتحريض نمط فرط حساسية متأخرة.

- هناك عدة مكونات لجدار العصية :

١ - Surface Glycolipid = Cord Factor يؤدي إلى نمو عصية السل في المختبر in vitro

إن حقن ال cord factor يؤدي إلى نمو غرانولومات مميزة عند الفئران
٢-Surface Glycolipid Sulfatole يحوي الكبريت الموجود في العوامل ذات الفوعة ولا يوجد في العوامل التي لا فوعة لها وهذه المركبات تمنع التحام الحويصلات في البالعات الحاوية على السل مع الليزوزومات
٣-LAM عديد سكريد مشابه في تركيبه للذيفان الداخلي لسليبات الغرام. يثبط تنشيط البالعات ب غاما أنترفرون وهو يحرض البالعات لإفراز :
INF ألفا مما يحدث حرارة -أذية هيستولوجية -نقص وزن
IL10 الذي يثبط تكاثر الخلايا التائية

٤- Hoot Shock Protein : عالي التمنيع ،يلعب دوراً في تفاعلات المناعة الذاتية

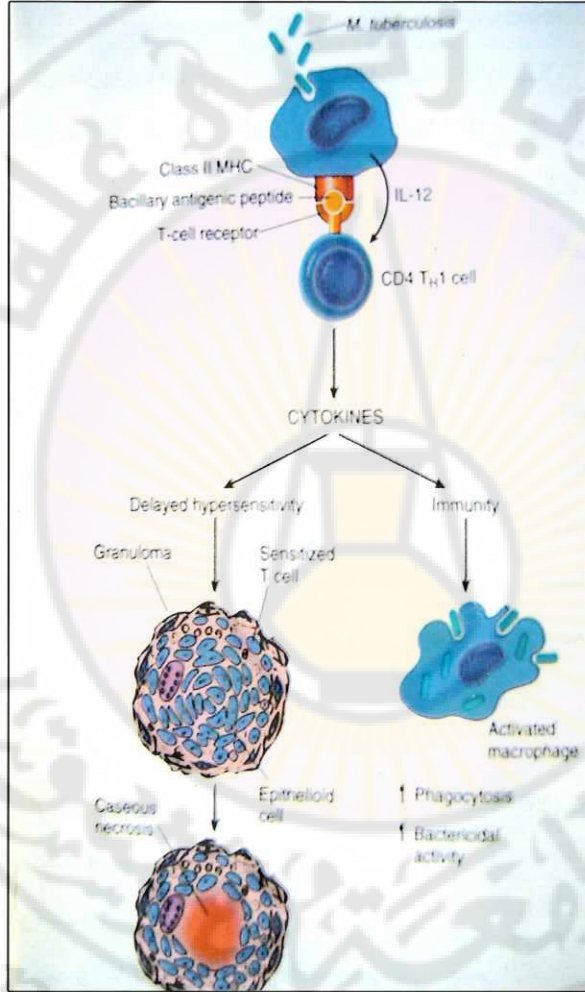
٥- المتممة المنشطة عن طريق امتزاز العصية وتسهيل ابتلاعها عن طريق البالعات(Macrophage Complement Receptor(CR3

ثانياً : تطور الحساسية أو المناعة: يلعب نشوء فرط التحسس تجاه العصية السلية دوراً أساساً في قدرتها الهدامة للأنسجة (التجبن) وكذلك في نشوء المقاومة تجاهها . فالنتفاعل الالتهابي البدئي تجاه العصية السلية (عند أول دخول للعصية للجسم) لا يتعدى كونه تفاعلاً التهابياً بسيطاً لا نوعياً: ثم تتطور المناعة المتأخرة تجاه العصية السلية خلال ٣-٤ أسابيع حيث ينقلب التفاعل الالتهابي إلى ارتكاس مزمن حبيبيومي وتشكل الدرننة النموذجية وبالتالي انقلاب تفاعل السلين من سلبي إلى إيجابي .
ثالثاً : تسلسل الحوادث المؤدية إلى تشكيل الدرننة:

- ١- تتم بلعمة العصيات وتقديمها إلى الخلايا التائية بواسطة البالعات الكبيرة
- ٢- تتحسس الخلايا التائية CD 4 T CELL
- ٣- الخلايا التائية المحسنة تفرز لمفوكينات تجذب وحيدات النوى والبالعات ،كما يتم إفراز العوامل المثبطة لهجرة الخلايا البالعة ،

٤- تتجمع البالعات الكبيرة والخلايا للمفاوية وتؤدي إلى تشكيل
الغرانولومات

٥- تقوم الخلايا النائية بتفعيل البالعات وذلك لزيادة قدرتها على البلعمة
وتخريب الجراثيم عن طريق إفراز الإنترفيرون.



شكل رقم ١٠-١: آلية حدوث الورم الحبيبي

إن تشكل الورم الحبيبي النموذجي في التدرن ذو مركز متجبين، ويعزو البعض حدوث التجبن إلى فرط التحسس تجاه الجزء الشحمي والذي يحول البالعات إلى خلايا نظائر بشرة ذات أغشية خلوية متداخلة ومنقدرات نامية وكذلك الشبكة الهيولية وجهاز غولجي متطور مما يشير إلى فعالية إفرازية يمكن أن تكون ذات تأثير هادم للنسج وتحدث النخر الجبني

و- طرق العدوى :

١- ويأتي عادة عن طريق العدوى من مريض مصاب بتدرن فعال رئوي مفتوح، يلقي بعصيات كوخ عن طريق السعال والبصاق حيث تدخل إلى المجاري التنفسية عند الشخص المقابل، ويجب أن تكون عصيات كوخ محمولة على ذرات يبلغ قطرها ١٥ ميكروناً أو أقل لكي تصل إلى الحويصلات الرئوية، وإذا كانت أكبر من ذلك، فيمكن للبشرة المهذبة التنفسية أن تعيدها إلى الخارج.

٢- أغشية البلعوم الفمي واللوزات: ويأتي عن طريق تناول الحليب الملوث بعصيات كوخ وهذا من أهم الطرق في البلاد التي لا يعقم أو يبستر فيها الحليب بصورة فنية ولا توجد رقابة صحية صارمة على الأبقار وأدائها كثيرة الإصابة بالتدرن الفعال. ويؤدي هذا الطريق بخاصة إلى إصابة العقد اللمفاوية الرقبية لا سيما عند الأطفال (داء الخنازير).

٣- طريق الجهاز الهضمي لا سيما الأمعاء: وتأتي عصية كوخ أيضاً عن طريق تناول الحليب المؤوف أو نتيجة ابتلاع المفرزات القصبية الناجمة عن رئة مصابة بالتدرن الفعال. ويؤدي ذلك بخاصة إلى سل الأمعاء القرصي (المنمي)

٤- عن طريق الجلد وهو نسبياً قليل إلى حدوث.

٥- عبر المشيمة: وذلك من أم مصابة بتدرن فعال في المشيمة التي تصاب بالسل ومنها إلى جنينها وهو طريق مثبت لكنه نادر إلى حدوث

ز- التشريح المرضي :

١- المنظر المجهرى للالتهاب الدرني النموذجي في جسم الانسان: (شكليات الدرنة):
الآفة النموذجية هي التهاب جريبي النموذج (انظر شكل) Granulomatous Inflammation يدعى هذا الالتهاب في السسل بالدرنة Tubercle، ويتألف من مجموعة من الخلايا البشرية نواها بيضية حويصلية راتقة وقد تحتوي على نوية

واضحة. أما الهيولى فهي عادة غزيرة وتأخذ الألوان الإيوزينية بصورة باهتة. الحدود الخلوية مبهمة في كثير من الخلايا. نشاهد في مركز الآفة ومحيطها خلايا عرطلة تحتوي على ٢٠-٤٠ نواة قد تصطف في محيط الخلية بشكل حلقة أو بشكل حدوة الفرس تدعى خلية لانغهانس Langhans Giant Cell يحاط هذا الجريب الالتهابي بهالة من الخلايا اللمفاوية وبعض الخلايا المصورة والمولدة لليف هذه العقيدة الالتهابية تدعى بالدرنة القاسية يشاهد عادة في مركز الجريب نسيج متموت متخثر يدعى الجبن Caseation Necrosis تزول منه جميع معالم الخلايا.

حين تدخل عصية كوخ للمرة الأولى للعضوية (في الرئة أو اللوزات أو الأمعاء) يحدث ارتكاس التهابي نحوي تغزر فيه الكريات البيض المفصصة التي تتلعم عصيات كوخ، ولكن عصيات كوخ تقضي على البالعات الصغيرة خلال ٢٤-٤٨ ساعة لذلك تأتي الدفعة الثانية من الخلايا الالتهابية وهي البالعات الكبيرة التي تتلعم بدورها عصيات كوخ، وتحول إلى خلايا نظائر بشرة بفعل المشتق الدسم في العصيات، كما تكتسب حالة من فرط التحسس بفعل المشتق البروتيني في الجراثيم، وتصبح آنثذ قادرة على القضاء أو تثبيت فعل معظم عصيات كوخ، ويحدث هذا في نحو اليوم العاشر إلى الرابع عشر من بدء التعرض للعدوى والإنتان ونشاهد آنثذ الجريب السلي النموذجي سابق الذكر ويبدأ التتخر الجبني في المركز، يترافق هذا التبدل مع انقلاب تفاعل السلين إلى تفاعل إيجابي.

التطور التشريحي للتدرن:

التدرن البدئي: يبدأ من استنشاق العصية وحتى تشكل الحادثة المناعية المتواسطة بالخلايا التائية ضد هذه العصية، في ٩٥% من الحالات يتم السيطرة على هذا الخمج بالتعريف هو الارتكاس البدئي تجاه دخول العصية السلية لأول مرة للجسم، حيث تتغرس العصية السلية حذاء الجنب أعلى وأسفل الشق بين الفص العلوي والفصوص السفلية، وتحدث ما يسمى بؤرة غون .

غالباً ما تتوضع الإصابة بقمة أحد أو كلا الفصين العلويين (بسبب ارتفاع O2) ونادراً ما تتوضع الإصابة بين الفصوص المتوسطة أو السفلية أو حول السرة خاصة عند الكهول والمرضى المزمنين وقد تصاب كامل الرئة-الكلية-السحايا،النقي مورفولوجيا الإصابة الدرنية الثانوية :

الآفة الأولية عادة بؤرة صغيرة من التكثف الرئوي أقل من ٣ سم تتوضع في قمة الرئة وتنتظر عيناياً كبؤر بلون أبيض أو رمادي محددة بشكل واضح ،ذات مركز متجبين عادة (عندما تتدخل بالفحم تعطي لوناً أسوداً) وسرعان ما ينطور في العقد المنطقية عقد لمفية درنية

في بعض الحالات لا يمكن لهذه الآفات أن تتكثف نتيجة بعدها عن القصبات ولكن في أغلب الحالات تفتتح الآفة على القصبة مؤدية إلى ١- انتشار قصبي للآفة ٢- ظهور الكهوف السلية

عادة ما تحاط الآفات بمحفظة ليفية تؤدي إلى ظهور ندبات ليفية متكلسة تشمل الغشاء الجنبى المحيط وتؤدي إلى تجعد الجنب مع التصاقات جنبية هيستولوجياً: درنات سلية متلاحمة مع نخر جنبى مركزي السير: قد تتليف الآفات وتتكلس وتشفى وخاصة عند تطبيق العلاج الملائم إلا أنها قد تتطور بعدة اتجاهات:

١- التدرن الرئوي المتكثف: تتضخم الآفات القمية مع اتساع منطقة التجبن وانفتاحها على إحدى القصبات مع تآكل الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى طرح القيح الجنبى مع نفث الدم مع انتشار الآفة عبر القصبات والأوعية الدموية واللمفاوية، فيحدث التدرن الدخني في الرئة أو المنتشر في الجسم ،في بعض الحالات وخاصة عند المرضى المثبطين مناعياً قد تلتحم الآفات السلية وتؤدي إلى تكثف شامل للفص الرئوي أو لكامل الرئة وحدوث ذات الرئة البيضاء كما يمكن أن ينتشر التدرن إلى جوف الجنب ويحدث ذات جنب سلية (مصلية-قيحية-ليفية)

٢- قد يحدث الانتشار داخل القصبات والحجرة والرغامى

٣- التدرن الدخني الجهازى: يحدث عند انتشار الإبتان عبر الدم ومنه للقلب ثم الدوران الجهازى وإحداث آفات درنية فى مختلف مناطق الجسم (كبد -عظام- طحال- كظر- سحايا-كلية)

٤- التدرن المعزول: للأعضاء المفردة: سحايا -عظام- ملحقات كظر

٥- التدرن المعوى: ينتج عن : ١- حليب ملوث يؤدى إلى إصابة النسج للمفاوية الفموية البلعومية وبالتالى العقد للمفبة الرقبية (الخنزرة)

٢- ابتلاع القشع الحاوى على العصيات يؤدى لآفات

تتوضع فى التجمعات للمفاوية المخاطية للأمعاء الدقيقة والغليظة ثم حدوث التهاب حبيومى مع تفرح البشرة الساترة

الانتشار الصامت :

قد تتمكن أحياناً أعداد مختلفة من عصية كوخ من دخول الدورة الدموية العامة فتحدث عندئذ حمى وتظهر أعراض بسيطة تعزى إلى الخمج الدرني إذا كان المريض تحت رقابة طبية دقيقة ،أو كان يعرف بأنه تعرض للعدوى حديثاً وهذه المرحلة هامة فى أمراض التدرن ،ففى هذه الفترة الزمنية تصل العصيات مناطق بعيدة وتستقر فيها وتحدث نقائل خمجية درنية، تكون مصدراً للخمج فى الآفات التالية للسلى الأولى ،يظهر فيها السلى السريرى فيما بعد

وفى المرحلة الصامته من تجرثم الدم يمكن للعصيات الدائرة فى الدم أن تصل إلى كل أعضاء البدن إلا أنها لا تحدث آفات إلا فى مواضع محدودة منتقاة تشترك بصفة واحدة هى ارتفاع توتر الأكسجين فيها وفى وضع الانتصاب يكون ضغط الأكسجين فى قمتى الرئتين أعلى منه فى كل أعضاء البدن الأخرى (١٣٠ ملم زئبقياً) رغم قلة تهويتها ويعود ذلك إلى ارتفاع التهوية بالنسبة للارواء فيها . وقد يكون هذا هو السبب من أنهما أكثر الأماكن التى يمكن فيها للعصيات العيوش أن تبقى بحالة هاججة فى بؤر سيمون الانتقالية وأن تحدث فيما بعد مرضاً سريرياً

-الخمج الكامن الهاجع :متى تراجعت الآفات الدرنية وتبدت يدخل الخمج الدرني عندئذ فى الطور الكامن الذى يعنى ثبات الآفات دون أن تسبب حالة مرضية.وعليه فقد يبقى الخمج هاجعاً طوال حياة الانسان ويمكنه أن يصبح تدرناً سريرياً فى أى وقت كان .

٨- السل الدخني: وينجم عن انفتاح الآفة المتجبنة على وعاء دموي، فإذا كان الوعاء هو الشريان الرئوي حصل تدرن متعدد البؤر في الأماكن من الرئة التي ينقرع إليها الشريان الرئوي المصاب، فإذا أصيب الشريان الأصلي مثلاً يمكن أن تصاب كلتا الرئتين فيحدث سل دخني متعمم في الرئتين فقط، ويغلب أن تحول الشعريات الرئوية دون انتشار العصيات إلى الدوران الكبير.

وإذا انفتحت الآفة على أحد الأوردة الرئوية، انتشرت العصيات إلى جميع أنحاء الجسم وهنا يمكن أن يحدث أحد ثلاثة أمور:

أ- السل الدخني المعمم Miliary Tuberculosis: وهو آفات درنية متعددة في أحشاء الجسم المختلفة وبخاصة الكبد والطحال والكليتين والكظرين والموثثة والحوصلات المنوية وبوقي فالوب وغشاء باطن الرحم والسحايا ونقي العظام.

ب- السل في أحشاء وحيدة Isolated Organ TB: يمكن للعصيات أن تنموت في جميع أحشاء الجسم ما عدا واحداً منها يصاب بالتدرن ومن أكثر الأحشاء إصابة بصورة منفردة نذكر: الكليتين، السحايا، غدتي الكظر، نقي العظام.

ج- السل في أحشاء وحيدة وينتقل منها إلى بقية الجهاز: مثل البوقين ومنهما يمتد الالتهاب إلى غشاء باطن الرحم، البربخان ومنهما يمتد الالتهاب إلى الخصيتين.

ح- تشخيص التدرن: ويعتمد على:

١- مجموع الأعراض والعلامات السريرية.

٢- الصورة الشعاعية للأحشاء المصابة كصورة الصدر والجهاز البولي المظلل بالطريق النازل .

٣- التحري عن الجراثيم بالتلويينات الخاصة والومضانية.

٤- زرع المفرزات على أوساط زرعية خاصة كزرع القشع والانصباب الجنبي.

٥- حقن حيوانات المخبر بالمفرزات.

٦- إجراء خزعات من النسج المصابة ومشاهدة ارتكاس التهابي جريبي النموذج مع التجبن وتحري عصيات كوخ فيه.

٧- إجراء تفاعل السلين بنماذجه المختلفة.

الفصل الثاني

الآفات الناجمة عن اللولبيات

وهي جراثيم ملتوية لولبية دقيقة البعض يعدها طفيلي، تقع في ثلاثة أجناس رئيسية:

- 1- البريميات Treponema ولها ثلاثة نماذج رئيسية، الأول اللولبيات الشاحبة T.Pallidum وهو عامل الأفرنجي والثاني نموذج T.Pertenue وهو عامل مرض العلقيق Yaws والثالث نموذج T.Carateum وهو عامل مرض البهق Pinta .
- 2- البوريليات Borrelia وعدة نماذج منها تحدث الحمى الراجعة Relapsing Fever .
- 3- الليبتوسبايرا Leptospira وهو عامل مرض ويل Weil's Disease .

تتصف هذه الجراثيم بشكل عام بأنها تحدث التهاباً غير قيحي في الأنسجة الخلالية مع تكاثر في الخلايا البطانية العرقية والخلايا المولدة للليف مع رشاحة بالخلايا المصورية والمفاوية حول الأوعية. وهي قد تؤدي أحياناً إلى حدوث النخرات.

الداء الأفرنجي Syphilis

أ- التعريف :

مرض جهازى متعمم يسير في ثلاثة أطوار وهو آخذ في الازدياد حسب الاحصاءات ففي ولاية ماساشوسنتر في عام ١٩٣٠ كانت هنالك ٤١٩٧ حالة وفي عام ١٩٥٠، ١٣١٩ حالة أما في عام ١٩٥٦ فكان يوجد ٢١٨٤ حالة وفي عام ١٩٦٠ شوهد ٢٤٥٤ حالة ويعتقد في عام ١٩٧٠ أن العدد هو بحدود ٣٤٠٠.

ب- العامل الممرض :

البريميات الشاحبة وهي جراثيم لولبية دقيقة قطرها لا يتجاوز ٥١١ ميكرون بينما يصل طولها إلى ٢٠ ميكرون، يشاهد بالمجهر الالكتروني بعض التهذبات السوطية وبخاصة في إحدى نهايتي البريمية كما تشاهد بعض التحببات يغلب أن تكون كيسات لا نعلم أهميتها من الناحية الفيزيولوجية. أحسن وسيلة عادية لتقصي البريميات هو النظر إليها من خلال قعر مظلم، لايقاوم هذا العامل الممرض الجفاف إطلاقاً كما أن مقاومته ضعيفة جداً تجاه معظم المطهرات وحتى الماء وبخاصة إذا اشرك مع الصابون.

وعلى هذا يقسم الأفرنجي إلى ثلاثة أطوار:

الأول: وهو طور التكاثر الموضعي مع تشكل القرحة الأفرنجية النموذجية في مكان الدخول ويستمر ذلك من ٢ - ١٢ أسبوعاً.

الطور الثاني: وهو طور يتبدى فيه تجرثم الدم ببعض الأعراض السريرية وفي الأغشية المخاطية، أي حدوث الاندفاعات ويستمر ذلك نحو الإثني عشر أسبوعاً أيضاً. ثم يمر الداء بمرحلة هجوع سريري يسير بعدها المرض بأحد ثلاثة مسارات:

يشفى ثلث المرضى سريرياً ومصلياً وثلث المرضى يشفون سريرياً مع بقاء التفاعلات المصلية إيجابية، أما في الثلث الثالث فيصاب المرضى بالطور الثالث للأفرنجي بأفاته القلبية الوعائية والعصبية والصبغية على أنه ليس جميع هؤلاء المرضى تكون شدة الإصابة عندهم كافية لظهور أعراض سريرية واضحة.

و-التشريح المرضي :

عيانياً: هي عبارة عن قرحة ذات حواف صلبة وقعر بلون أحمر قاتم . يتوضع القرحة الأفرنجي في مكان دخول البريمية وهو عبارة عن تفرق اتصال يوجد على الأغلب عند الرجل على القضيب أو الصفن ، وعند المرأة على الشفرين وعنق الرحم (وأحياناً في أماكن نادرة على اللوزتين وسقف الحنك وقاعدة اللسان).

فإذا كان الرجل مصاباً بالقرحة الأفرنجي على القضيب (عند القلفة) تكثر الإصابة عند المرأة على عنق المرأة.

أما إذا كان الرجل مصاباً بالقرحة على الصفن فتكثر إصابة المرأة على الشفرين ولقد لوحظ أن ٧٠% من أماكن تواجد القرحة تكون على القضيب ، والصفن ٣٠% بينما عند المرأة ٥٠% من الإصابات توجد على عنق الرحم أو الشفرين بالتساوي.

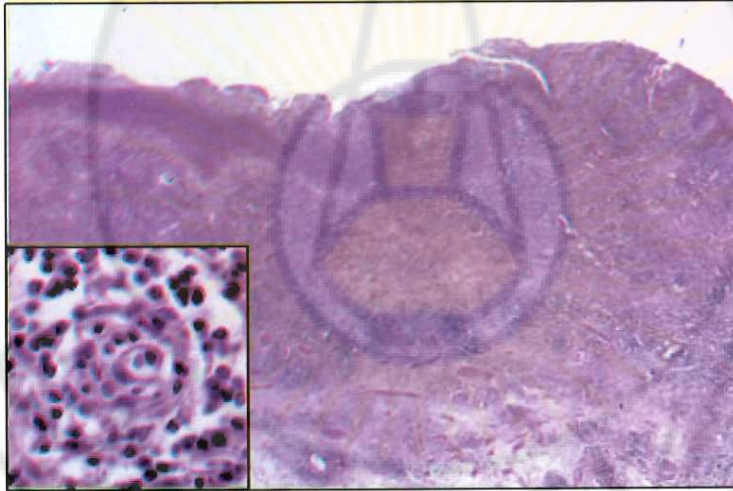
يترافق القرحة الأفرنجي مع إصابة العقد البلغمية (ضخامة) المغننية.

هستولوجياً: الطور الأول: وهو طور القرحة الأفرنجية التي تتشكل أثناء دخول البريمية فيبدو أنثذ ارتكاس التهابي مؤلف من خلايا وحيدة النوى معظمها من نوع الخلايا المصورية واللمفاوية ويندر وجود خلايا بيضاء مفصصة وتتوضع هذه الخلايا بخاصة حول الأوعية مشكلة كماً حول الوعاء Perivascular Cuffing .

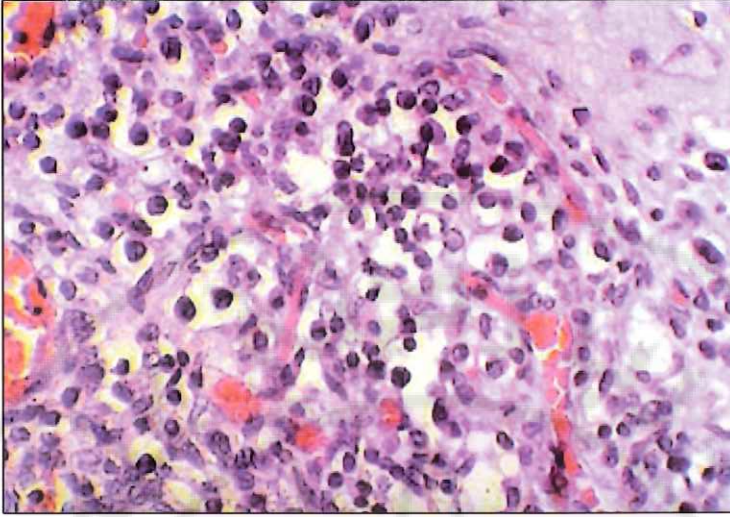
(شكل ١٠-٣) (١٠-٤)

يحدث أيضاً تفاعل في الخلايا الاندوتيلالية المبطنة للعروق وفي الخلايا المولدة للليف التي تحيط بالعروق فتتكاثر هذه الخلايا ويحدث نتيجة لذلك التهاب باطن شريان ساد Endarteritis Obliterans ويحصل نتيجة لانسداد هذه الأوعية تموت في الطبقات السطحية وتتشكل قرحة وحيدة صلبة وصلابة القرحة تعود إلى تكاثر الخلايا المولدة للليف وما تشكله من ألياف الغراء في الطبقات العميقة منها. تترافق هذه القرحة مع ضخامة التهابية في العقد اللمفاوية المنطقية قد تكون مؤلمة قليلاً وقد يحدث في هذه العقد فرط تصنع غير نموذجي.

يغلب أن تشفى هذه الآفة بعد نحو شهرين والشيء المميز في الآفة البدئية أن حالة المريض العامة حسنة ولا توجد أي تظاهرات سريرية.



شكل رقم (١٠-٣) يبين المظهر المجهرى للقرح الأفرنجي بالتكبير الصغير



شكل رقم (١٠-٤) يبين المظهر المجهرى للقرح الأفرنجي بالتكبير الكبير الذي يظهر الخلايا المصورة المتكاثرة في الآفة

الطور الثاني: يحصل نتيجة لتجرثم الدم بالبريميات وهذه قد تتوضع في كل أنحاء الجلد والأغشية المخاطية أو تبقى محصورة في مناطق معينة والمظهر العياني فيها قد يشابه أي آفة جلدية ما عدا الحويصلات ومما يميزها أيضاً عدم وجود تظاهرات سريرية شديدة فيندر وجود الحمى أو الوهن أو التعرق الذي نعلم بأنه يشارك معظم تجرثمات الدم المرافقة لحالات التهابية كما في التيفية والتهاب السحايا. وإذا أخذنا مقطعاً هيستولوجياً من هذه الآفات لوجدنا رشاحة وحيدة النواة قد تكون شديدة منتشرة أو قد تكون بسيطة موضوعة حول الأوعية.

قد يحصل ارتكاس تنشئي في هذا الطور الثاني من المرض فتتشكل الأورام القنبيطية *Condyloma Lata* وهي تنشوات حليرية لا تحتوي على ذرا حديدية، وإنما مسطحة وتنجم عن فرط تصنع في الأنسجة البشرية مع الحليمات التي قد تدفعها إلى الأعلى فتظهر بشكل تنبتات ويرافقها دوماً ارتكاس التهابي أفرنجي، تتوضع هذه أكثر ما تتوضع حول الفرج أو القضيب أو الشرج، وقد يظهر في هذا الطور أيضاً التهاب قزحية أو التهاب شبكية أو التهاب العصب البصري نفسه.

الطور الثالث: يتظاهر عادة بعد أكثر من ثلاث سنوات وقد تتجاوز الثلاثين. يغلب أن تشاهد التوضعات هنا في الجملة الوعائية القلبية (٨٠%) أو الجملة العصبية المركزية (١٠%) أو بشكل صموغ (١٠%) ونادراً بأشكال أخرى.

أ- الآفات القلبية الوعائية: تشاهد أمهات دم أبهرية تتميز بأنها تتوضع مباشرة فوق الدسام الأبهر في الأبهر الصاعد والنصف الأول من قوس الأبهر مما يؤدي إلى توسع شديد في جذمور الأبهر وقد يرافقه توسع في الدسام الأبهر ويغلب أن تترافق بتضيق في فوهة الشرايين الإكليلية للقلب. السبب هو التهاب باطن الشريان الساد الذي يحصل في الأوعية المغذية لجدار الأبهر، مما يؤدي إلى انسدادها وبالتالي يؤدي إلى تحطم الألياف المرنة التي تمنح الأبهر مقاومته فتتشكل أم الدم. قد نشاهد على الوجه الباطن من جدار الشريان الأبهر انخفاضات وارتفاعات ثلاثية مكان تحطم الألياف المرنة بما يشبه بورقة السرخس.

ب- الأفرنجي العصبي: هناك ٣ آفات رئيسية:

١- الآفات السحائية الوعائية

٢- الشلل العام

٣- التابس الظهري

١- النموذج السحائي الوعائي: لا بد في كل مرة يختلط فيها الأفرنجي بالإصابة العصبية من مرور مرحلة تصاب فيها السحايا بالالتهاب. هذا الالتهاب قد يكون عابراً ويحصل بعده شفاء تام وقد يأخذ شكلاً منمياً للسحايا بحيث يحدث نتيجة للارتكاس الالتهابي فرط نمو في الخلايا المولدة للليف فتحصل سماكة شديدة في هذه السحايا (ما يشبه الندبة الليفية) يشاهد هذا بخاصة في السحايا القاعدية أي السحايا القريبة من منشأ الأعصاب القحفية، ينشأ عن ذلك انضغاط الأعصاب القحفية مما يؤدي إلى حدوث استسقاء دماغ.

٢- الشلل العام: يحصل هنا انتان ضمن المادة الدماغية بخاصة بالبريمات الشاحبة مما يؤدي إلى زوال الخلايا العصبية بالتدرج فتشاهد رشاحة التهابية خفيفة جداً مع نقص شديد بالنورونات نتيجة لذلك يضمّر الدماغ وينقص وزنه وتصبح التلافيف الدماغية دقيقة

والمسافة بين التلافيف تتوسع، يؤدي نقص النورونات حسب توضعته إلى آفات غالباً في الذاكرة وفي المحاكمة وقد تحصل آفات حركية وآفات تشنجية.

٣- التابس الظهري: ينجم التابس عن دخول البريميات الشاحبة عن طريق الجذور العصبية الخلفية وبخاصة الحبال الخلفية إلى النخاع الشوكي لا سيما عن طريق حزم كول ونحن نعلم أن حزم كول صاعدة تردها الأعصاب من المحيط وكلما ارتفعنا في مستوى النخاع الشوكي اتجهت الأعصاب التي كانت موجودة سابقاً في المحيط إلى المركز بينما الأعصاب الجديدة توضع في المحيط. الناحية المصابة أكثر من غيرها هي الناحية القطنية لذا نشاهد فيها ضمور الحبال الخلفية.

تحصل التوضعات التي تؤدي إلى الأفرنجي العصبي الثالث خلال السنوات الأولى من الإصابة فإذا مضت هذه الفترة ولم تصب الجملة العصبية المركزية فغالباً ما تبقى سليمة. يكون تفاعل السائل الدماغي الشوكي المصلي إيجابياً في جميع حالات الأفرنجي العصبي وفي كل هذه الآفات الثلاث نتمكن من مشاهدة البريميات في أماكن توضعها وإن كان ذلك صعباً جداً بالنسبة للتابس وهو أسهل بالنسبة للشلل العام وأسهل في النموذج الوعائي السحائي وبعضهم ينكر إمكان مشاهدة البريميات في الجذور العصبية الخلفية والحبال الخلفية في التابس.

ج- الصمغ: وتُشاهد في ١٠% من الحالات في مرحلة الأفرنجي الثالثي وهي بؤرة تنتخر فيها الأنسجة ولكن تبدو في محضراتها أشباح الخلايا أو بعض الحدود الخلوية الباهتة، تحاط هذه البؤرة بخلايا مولدة للليف ضخمة تشابه الخلايا الناسجة نظائر البشرة في التدرن وكذلك رشاحة التهابية قوامها الخلايا اللمفاوية المصورية. قد تُشاهد بعض الجريبات النموذجية مع الخلايا العرطلة عديدة النوى. تصاب الأوعية أيضاً بالتهاب باطن الوعاء الساد، مع رشاحة التهابية حول الوعاء وبشكل كم حول الوعاء. تتدر مشاهدة اللولبيات الشاحبة ضمن المادة المتخثرة وقد تُشاهد في الأنسجة المجاورة المصابة بالارتشاح الالتهابي قد يكون الصمغ صغيراً جداً فيصبح أنثى مماثلاً تماماً لالتهاب جريبي درني مع بؤرة تنتخر مركزية صغيرة لا يمكن تفريقه عن التدرن إلا بمشاهدة عصيات كوخ أو اللولبيات الشاحبة.

تشاهد الصموغ أكثر ما تشاهد في الجلد والأغشية المخاطية وفي الكبد حيث يصبح منظر الكبد مفصصاً وفي العظام والخصية وغيرها ويختلف حجمها من ملمات قليلة إلى عدة سنتمرات.

ز- الأفرنجي الخلقي:

يمكن أن تنتقل البريمية الشاحبة من الأم إلى جنينها بعد الشهر الخامس مادام هنالك تجرثم دم عند الأم ويندر أن يحصل ذلك قبل هذا الوقت وهي تؤدي إلى أحد أربعة أشكال سريرية:

1- موت الجنين الباكر وبالتالي الإجهاض

2- ولادة في الوقت التام في الشهر التاسع مع ولادة جنين ميت.

3- ولادة وليد حي إنما يصاب بالآفات الأفرنجية مباشرة خلال الأشهر الستة الأولى من عمره، يغلب هنا أن تحصل آفات جلدية مخاطية تشابه ما يحصل في الطور الثاني ولكنها تتميز بشدة توسف الخلايا البشرية. هذه الاندفاعات كما هي الحال في اندفاعات الطور الثاني مليئة بالبريميات الشاحبة والخلايا المتوسفة مليئة بها أيضاً.

يحصل أيضاً التهاب عظم وعضروف أو التهاب ما حول العضروف أو التهاب ما حول العظم ويغلب أن تتوضع الآفة في أحد عظمين: الأول الظنوب فيؤدي التماسي التالي للالتهاب إلى تحذب الظنوب الأمامي والعظم الثاني الميكة فيؤدي إلى تحطم هذا العظم وحصول الأنف السرجي بالإضافة إلى ذلك يحصل سوء في تشكل العظام ناشئ عن سوء تحول العظم العضروف في نسيج هافرسي وهذا قد يحصل في أي عظم من عظام البدن.

يحصل التهاب خلالي في كثير من أحشاء البدن وبخاصة في منطقتي:

أ- الرئة حيث يتلو الالتهاب الخلالي تليف خلالي شديد يؤدي إلى ما يدعى ذات الرئة البيضاء بسبب لون المادة الليفية.

ب- يحصل في الكبد ويؤدي التليف التالي للالتهاب إلى حدوث نوع من تشمع الكبد ذي فصوص عديدة كبيرة بينها أثلام ليفية واسعة.

٤- حصول داء أفرنجي متأخر في سن ١٠-١٤ سنة يشابه الأفرنجي الثالثي المكتسب عند الكهول وهنا يشاهد أياً من الآفات السابقة الذكر ولكن :

- أ- الأفرنجي القلبي الوعائي نادر إلى حدوث
ب- تصاب القرنية بالتهاب قرنية خلالي
ج- تحصل الآفات العظمية التي ذكرناها سابقاً في الظنوب والأنف
د- يحصل سوء تشكل في ميناء الأسنان مما يؤدي إلى تخرب حوافها القاطعة
فتصبح حوافها شئزة وتسمى أسنان هتشنسون.
هـ- في الأفرنجي السحائي الوعائي يغلب أن يصاب العصبان البصري والسمعي.
يشخص هذا الطور بثلاثي هتشنسون: ١- أسنان هتشنسون
٢- الأنف السرجي
٣- تشقق الصوارين

مرض البجل BEJEL

أ- التعريف :

هو مرض مزمن منتشر في دول شرق البحر الأبيض المتوسط والدول العربية وشمال سورية، عامله يماثل اللولبية الشاحبة ويسمى اللولبيات البجلية.
ب- طرق الانتشار :

هو مرض قرئي وقد تصل نسبة الإصابة به في مواطن وجوده ٩٠% من مجموع السكان، ويعتقد معظم الباحثين بأنه شكل معدل من الأفرنجي ينتقل بالطريق غير التناسلي بشكل عدوى مباشرة بين المريض والصحيح، لا سيما في الطفولة، كما يمكن أن ينتقل بشكل غير مباشر عن طريق المناشف والأدوات الملوثة.
ج- التشريح المرضي:

الطور الأول : وتظهر فيه قرحة وحيدة غالباً حول الشفاه أو ضمن جوف الفم، نظراً لأن التماس الأول يغلب أن يكون عن طريق أواني شرب المياه وتشفى عادة تلقائياً. بيدي المنظر المجهرى أيضاً الرشاحة الالتهابية الخالية وحيدة النوى مع تكاثر الخلايا البطانية الوعائية والخلايا المولدة للليف حول الوعاء.

الطور الثاني: ويبدو بشكل اندفاع حطاطي متعمم في الجلد والأغشية المخاطية دون أعراض عامة شديدة ويشفى هذا الطور تلقائياً.

الطور الثالث: ويبدو بشكل صموغ تصيب الجلد والأغشية المخاطية والعظام مع التهاب العظم والسمحاق كما في الأفرنجي الثالثي إلا أنه لا تشاهد في هذا المرض الآفات الحشوية النموذجية للأفرنجي العصبي-القلبي-الوعائي.

الجدام

أ - التعريف : الجدام خمج حبيبي مزمن يصيب البشر. و يهاجم بأشكاله السريرية المختلفة النسيج السطحية، و لا سيما الجلد و الأعصاب المحيطة ومخاطبة الأنف . و شكلاه السريريان الرئيسان هما الشكل الورمي و الشكل السلاني ،وعندما يبدي المرض مظاهر من الشكلين يدعى حينئذ بالشكل الحدي .هذا بالإضافة إلى شكل غير محدد، يتطور فيما بعد إلى أحد الأشكال الثلاثة المذكورة

ب - الجرثوم : العامل المسبب للجدام هو المنقطرة الجذامية أو عصية هانسن و هي عصية مقاومة للحمض توجد بأعداد هائلة في الآفات الجذامية ، و رغم أنها لم تثبت في الأوساط الاصطناعية، أو في المزارع الهيستولوجية إلا أنها تستطيع التكاثر في أنسجة القواضم الباردة، و خاصة في رفادة قدم الفأر و تتكاثر العصية ببطء شديد، بحيث تأخذ التجارب على الفأر ٦-١٢ شهراً و قد استخدم الفأر لدراسة الأدوية المضادة للجدام و الدراسات المناعية لكثرة العصيات الموجودة في آفاته

عصية هانسن بطيئة النمو جداً في حرارة ٣٢-٣٤ م (جلد الإنسان) وهي لا تحوي أي ذيفان وفوعتها ناجمة عن مكونات جدارها المقاومة للحمض (مثل عصية السل).

والجدامين (الليبرومين) هو معلق المنقطرات الجذامية المقتولة المحضرة من أنسجة المريض المجدوم. و يحدث حرقه في الأدمة تفاعلاً يشبه تفاعل السلين غير المنتظم بعد ٤٨ ساعة (تفاعل فرنانديز)، و تفاعلاً حطاطياً أكثر ثباتاً بعد أربعة أسابيع (تفاعل متسودا) و يكون تفاعل متسودا عادة إيجابياً في المصابين بالشكل السلاني و سلبياً في المصابين بالشكل الجذامي ولذا يستعمل كمساعد في التصنيف السريري ، إلا أنه لا يعد ذا قيمة في التشخيص لأنه يكون إيجابياً في جميع الكهول الأسوياء تقريباً .

ج. الوبائيات : يوجد حالياً زهاء ١٠- ٢٠ مليون مريض مصاب بالجدام في هذا العالم . والمرضى أكثر شيوعاً في البلاد الاستوائية ، حيث يصاب من ١- ٢ % من سكانها . كما أنه شائع في بعض المناطق ذات المناخ الأبرد مثل كوريا و الصين وأواسط المكسيك. و يبدو من قصة الكثيرين من المرضى تعرضهم المديد لشمس مباشر في نطاق الأسرة مع مجذومين غير معالجين (بين الزوج و الزوجة) . ومعدل العدوى

٥- ١٠% ، ويصاب ٣٠- ٥٠% من أطفال المجذومين غير المعالجين بشكل خفيف من الجذام ، وحيد الآفة يلتئم تلقائياً . وبعد أن تخضع الحالة البيئية للمعالجة يتوقف انتشار المرض في الأسرة . وانتقال العدوى من الجذام السلاني غير شائع . وباب دخول العصية لا يزال غير أكيد، إلا أنه قد يكون الجلد أو مخاطية الأنف .
أما باب خروج العصية الرئيس فيظن أنه مخاطية أنف المجذوم .
و دور الحضانه غالباً ٣-٥ سنوات

د- التصنيف السريري والتشريحي المرضي: كما هو الأمر في كل الأخماج المزمنة الأخرى كالسفلس والتدرن. تكون تظاهرات الجذام عديدة ومتنوعة ويستند التصنيف حالياً إلى الموجودات السريرية و التغيرات الهيستولوجية المرضية و إلى اختبار الجذامين

فالجذام الورامي هو أحد الشكلين الرئيس للجذام و تكون الإصابة واسعة منتشرة و متناظرة في الجانبين و تتصف هيستولوجياً بتفاعل حبيبي منتشر مع بلعميات كبيرة و خلايا رغوية كبيرة (خلايا فيرخوف) مع كثير من العصيات داخل الخلايا و يمكن تمييز نموذجين رئيسين لهذا المرض يختلف بعضهما عن بعض بعدة نواح أساسية الشكل الأول: Tuberculoid الجذام السلاني :

و يشاهد عند المرضى المنيعين نسبياً على الجذام وتشاهد الاصابة خاصة بشكل اندفاع لطخي حطاطي متناظر على الجلد مع إصابة عصبية حسية ينعدم معها حس الألم، لذا يدعى هذا النوع أيضاً بالشكل الحطاطي- المخدر
التشريح المرضي: تبدي الخزعة الجلدية من هذه الحطاطات غير المرتفعة عن الجلد و قاسية الحواف عقيدات شبه سلية جريبية نموذجية مؤلفة من خلايا بالعة كبيرة - ظهرانية مع عدد ضئيل من الخلايا العرطلة عديدة النوى محاطة ببعض الخلايا اللمفاوية و المصورية. لا يشاهد عادة تموت هيستولوجي (تجبن) العصيات الجذامية موجودة في هذه الآفة و لكنها نادرة جداً و تصعب مشاهدتها لقلتها

تكون الألياف العصبية المحيطة أيضاً في تلك المنطقة مؤوفة و يمكن (بصعوبة بالغة) إظهار العصيات الجذامية ضمن غدها كما قد تشكل عقيدات التهابية جريبية حول مسير

الأعصاب المحيطية الرئيسية بحيث يتخن العصب و يصبح كالحبل او السبحة مجسوساً تحت الجلد .

الشكل الثاني : الجذام الورمي Lepromatous :

ويحصل عند الشخص المتأهب مناعياً وقليل المقاومة.تبدأ الآفة بشكل حطاطي متناظر كما في النموذج نظير السلي،لكن هذه الآفات لا تلبث أن تتسع وتتحول إلى عقيدات تحت الجلد (الورم الجذامي Leproma)ويصبح قطرها ١-١٠ سم وتتوضع بخاصة في منطقة الوجه فتمنحه السحنة السبعية.

التشريح المرضي: غالباً ما ينقرح الجلد أو الغشاء المخاطي الأنفي-البلعومي-الفمي الذي يستتر هذه الآفات ليصبح منبعاً جيداً للجراثيم ومصدراً للعدوى.

تبدو الآفة مجهرياً بشكل كتل متكاثرة من الخلايا البالعة الكبيرة مع بعض الخلايا العرطلة وتحتوي جميع الخلايا هذه على كميات كبيرة من العصيات الجذامية والمواد الدسمة (الخلايا الجذامية Leproma Cell) تجتمع العصيات غالباً بشكل حزم العصي.تشاهد أيضاً بعض اللمفاويات والمصوريات وأغلب اللمفاويات هنا هي CD4 المساعدة مع بعض الCD8 المثبطة،والأضداد ضد عضية هانسن غير فعالة وإن تشكلت المعقدات المناعية تؤدي إلى الحمى العقدية الجذامية.تصاب العقد اللمفاوية أيضاً حيث تحتوي على بعض الخلايا الجذامية كما ترشح هذه الخلايا ضمن أغماد الأعصاب المجاورة بكمية كبيرة مما يؤدي إلى استحالة الأعصاب وتندبها.يمكن مشاهدة الأورام الجذامية في الأنبوب الحنجري الرغامى القصبي وفي الأنبوب الهضمي والكبد وغيرها. قد يترافق النموذجان سابقا الذكر بعدة أعراض عامة تكون خفيفة غالباً وتالية للإصابة العصبية.

ه-التشخيص:

١- إن أهم دلالة على الجذام هو كشف عصبينه المقاومة للحمض في لطاخات الجلد المأخوذة بطريقة الكشط،لكن في الجذام السلاني قد تكون العصيات قليلة لدرجة يصعب كشفها.

٢- وإذا توافرت الإمكانيات يجب أخذ خزعة جلدية من مكان الآفة وأن تفحص من قبل مشرح مرضي عليم بالجذام، وإصابة الأعصاب المحيطة الهيستولوجية واصمة للجذام، وليس لتفاعل الجذامين قيمة في التشخيص.

٣- تحدث في المرض تغيرات دموية مشخصة، بصباب المجذومون الوراميون بفقر دم خفيف وبارتفاع سرعة النثقل وفرط الغلوبولينيمية وتشاهد في ١٠-٤٠% من المصابين بالجذام الورامي اختبارات بالجذام الورامي اختبارات سفلس إيجابية كاذبة.



الفصل الثالث

الداء الغرناوي (السااركويد) SARCOIDOSIS

أ - التعريف :

في المؤتمر العالمي السابع للداء الغرناوي الذي عقد في سنة ١٩٧٥ اقترح أن يوصف هذا الداء بأنه (اضطراب حبيبي يصيب عدة أجهزة في الشبان غالباً وسببه غير معروف. ويتظاهر باعتلال العقد اللمفية السرية في الجهتين، وبارتشاف رئوي وبآفات جلدية أو عينية). والأعضاء الأخرى التي يصيبها عادة هي العقد اللمفية المحيطة والكبد والطحال والأغشية المخاطية والغدتان النكفيتان وعظام الأصابع (السلاميات) والعضلات والقلب والجملة العصبية. ويوضع التشخيص عندما تكون هناك إصابة لأكثر من عضو من أعضاء الجسم مع موجودات سريرية وشعاعية مدعومة ببيانات هيستولوجية.

ب - الأمراض:

لا يزال السبب الأكيد للسااركويد مجهولاً وهناك ثلاث نظريات في تفسير

المرض:

١- النظرية الجرثومية: تعد السااركويد نوعاً معدلاً من التدرن حيث تتمكن البالعات الكبيرة من حل عصية كوخ نهائياً مما يجعلها غير مرئية في الأنسجة وغير قابلة للعزل، ويكتسب المريض حالة مناعة تجاه العصية دون حدوث فرط التحسس، مما يؤدي إلى تشكل الجريبات الالتهابية دون حدوث التخر الجبني أو أنه يحدث بكمية ضئيلة جداً. ومما يدعم النظرية الجرثومية هو أن الخلايا الالتهابية الموجودة في العقيدة السااركويدية هي خلايا لمفاوية تائية ومعظمها CD4 إضافة إلى الخلايا البائية المصورية وحديثاً لوحظ وجود زيادة في الخلايا للمفاوية دلتا - غاما الموجودة في الداء الغرناوي. وهذه الخلايا تكون جواله في الدم المحيطي وتظهر مشاركة للارتكاس تجاه

العصيات السلية.ومما يساعد على تفسير النظرية الجرثومية هو ارتكاس سلسلة البولي ميراز وقد طبقت على نسج الساركويد المصابة وكشفت كميات ضئيلة للعصيات السلية وهذا ما اعتمد عليه في تفسير النظرية الجرثومية .ولكن هناك نظريات جديدة دحضت ذلك ولم يقبلوا بها.

٢-نظرية لا نوعية تقول إن الالتهاب الجريبي في الساركويد هو ارتكاس لا نوعي تجاه عدد كبير من العوامل المختلفة التي قد تستمر في الجسم .

٣- نظرية مناعية :المظهر الهستولوجي لوجود الساركويد هو الأورام الحبيومية التي تدل على وجود تفاعل مناعي متواسط بالخلايا تجاه مستضد ما (غير معروف ربما متفطرات ،حمات ،غبار طلع ،صمغ، صنوبر أو بريليوم) ولذلك يفضل اعتبار الساركويد على أنه :

-استجابة خاصة تجاه مستضدات مختلفة لدى الأفراد المؤهين مناعياً .
-يبيد مرضى الساركويد الفعال موجودات مناعية شاذة عديدة أهمها :

١-غياب الارتكاس الجلدي الجزئي أو التام مما يدل على تثبيط المناعة المتوسطة بالخلايا .

٢-نقص أعداد الخلايا التائية المساعدة CD4 في الدوران وازديادها في أماكن توضع الداء وفي الغسالة القصبية السنخية.

٣-تزداد الخلايا التائية المثبطة CD8 في الدوران نسبة للخلايا التائية المساعدة CD4 .

٤- الخلايا البائية B (عديدة النسائل) تكون طبيعية أو مزداة في الدوران وتكون مفرطة الفعالية مع فرط غلوبولين الدم.

٥-غالباً توجد معقدات مناعية (تتشكل من المستضدات المحرصة مع الغاما غلوبولين).
يعد التناقض القائم بين غياب الارتكاس الجلدي (والدال على خلل بوظيفة الخلايا التائية)من جهة ،والقدرة على تشكيل أورام حبيومية تامة (والمعتمد على وظيفة الخلايا

التائية) من جهة أخرى، عندما نلاحظ اختلاف نسبة الخلايا التائية المساعدة CD4 إلى الخلايا المثبطة CD8 ضمن الورم الحبيبيومي والغسالة القصبية، عنها في الدوران حيث يزداد عدد الخلايا CD8 في الدوران نسبة إلى الخلايا CD4، لكن يحدث العكس ضمن الورم الحبيبيومي ولقد افترض أنه في أماكن توضع المستضدات تقوم البالعات الكبيرة بتحرير الانترلوكين ١ الذي يفعل الخلايا التائية المفترزة للانترلوكين ٢ الذي بدوره يحرض زيادة عدد الخلايا CD4 المساعدة إلى عدد الخلايا المثبطة T8، بعدها تفرز الخلايا للمفاوية T4 اللمفوكينات مثل العامل المثبط للهجرة وتفرز تجمع البالعات. بعد ذلك يؤدي تفعيل البالعات الكبيرة إلى إنشاء الخلايا البشرية ومن ثم تشكيل الخلايا العرطلة، وبهذا الأسلوب يتشكل الورم الحبيبيومي غير المتجن (السااركويد) وبالوقت نفسه تحرر اللمفوكينات المحررة من CD4 تحرض الخلايا البائية عديدات النسائل ويؤدي هذا إلى فرط غاما غلوبولين الدم. وتشكل هذه مع المستضدات المحرصة المعقدات المناعية.

هناك بعض التفاصيل التي يجب الإشارة إليها:

١- تكون الأذية الهيستولوجية التي تسبب التهاب الأسناخ والتليف الخلالي متواسطة بإنزيمات الجسيمات الحالة المشتقة من البالعات الكبيرة ومشتقات الأكسجين حرة الجذور، ويمكن أن يعزى التليف التالي ولو بشكل جزئي إلى عامل النمو (GF) المشتق من البالعات الكبيرة الذي يعمل على مستوى الأرومات الليفية .

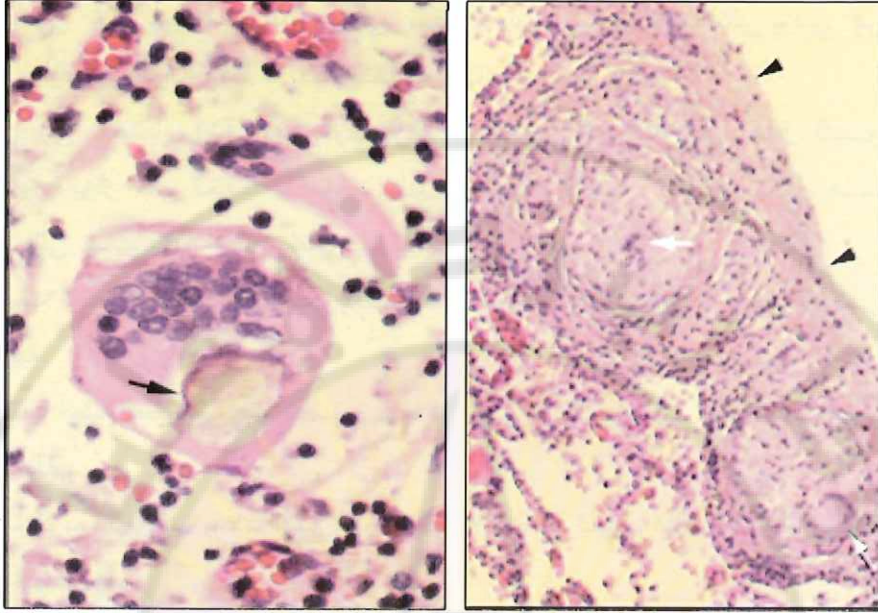
٢- تعمل الأورام الحبيبيومية على تصنيع وتحرير الإنزيم المحول للأنجيوتانسين يؤدي إلى زيادة مستواه في المصل.

٣- تعطل الارتكاس الجلدي غير مفهوم ولكن قد يكون ناجماً عن إفراز عوامل مصلبة مثبطة لفعل الخلايا التائية أو وهو الأكثر احتمالاً عائد لتوزيع الخلايا التائية المساعدة T4 حيث تتجمع في المناطق المؤوفة وينقص عددها الجائل في الدوران، وهذا يفسر زيادة الخلايا المثبطة CD8 الجواله في الدوران نسبة إلى الخلايا CD4، وهذا يؤدي إلى غياب الارتكاس الجلدي.



ج-التشريح المرضي (المورفولوجيا):

الأفة المجهرية النموذجية هي التهاب جريبي مؤلف من خلايا بالعة كبيرة تحولت إلى خلايا نظائر بشرة مع وجود خلايا عرطلة متعددة النوى. تحتوي هيولى هذه الخلايا العرطلة أحياناً على جسيم مشرشر الحواف يدعى الجسيم النجمي Asteroid Body كما قد تحتوي البؤر الالتهابية على جسيمات كلسية -بروتينية تدعى جسيمات شومان نحو الساركويد إلا أن الجسيمين السابقين على الرغم من أنهما يوجهان التشخيص على بؤر نخرية وإن احتوت، كانت بؤر موات صغيرة جداً وعلى هذا فالتجبن الواسع وإثبات وجود عصية كوخ ما يزالان من أهم مميزات التدرن.



الشكل (١٠-٥) : بالأيمن حبيبومات محددة جيداً ضمن النسيج الرئوي وبالأيسر خلية عرطلة تحوي جسيم شومان المتكلس (مشار إليه بالسهم)

د- التوضع التشريحي للمرض:

- ١- يمكن لهذه الرشاحة الالتهابية أن تشاهد في العقد اللمفاوية لا سيما العقد المنصفية، الرغامية - القصصية مما يؤدي إلى ضخامة عقدية قد تكون شديدة.
- ٢- كما يصاب الطحال في بعض الحالات مما يؤدي إلى ضخامته حتى قد يزيد وزنه عن الكيلوغرام.
- ٣- وتصاب الرئة في عدد كبير من الحالات حيث تنتشر الجريبات الالتهابية في البرانشيم الرئوي، وقد تتجمع بعضها إلى بعض فتؤدي إلى تشكل بؤر قاسية يبلغ قطرها ٢-٤ سم كما قد تنتدب إلى أحد نماذج تليفات الرئة وعطالة وظيفية فيها. وبشكل آخر فلقد لوحظ بأن البالعات السنخية في الرئة (في حال الإصابة الرئوية) تبدي نمطاً ظاهرياً مفعلاً مع زيادة القدرة على إظهار المستضد الذي هو السيبتوكينين Cytokine. والعوامل المفرزة من هذه الخلايا تشير إلى تأثير في الخلايا وحيدات

النوى (التي تتحول إلى نظائر بشرية) مما يؤدي بالنتيجة إلى وجود التهاب سنخي يتطور إلى شكل حبيبومي ويتطور إلى تليف ثم تليف رئة مترق وبالتالي يؤدي إلى عطالة وظيفية في الرئة وهذا ما يدعم النظرية المناعية.

ويعزى إلى الخلايا CD4 التي تقوم بإفراز الانترلوكين الذي يؤثر على عامل النمو وهذا بدوره يؤثر على الخلايا المصورة للليف في منطقة الإصابة، وبالتالي تتحول هذه الخلايا إلى خلايا ليفية كهلة وبالتالي يحدث التليف.

٤- يصاب الجلد في نصف الحالات ويتظاهر ذلك عيانياً بأشكال مختلفة حطاطية غير حوبصلية.

٥- تصاب أيضاً العظام لا سيما القصيرة منها في اليدين والقدمين حيث تحدث عدة بؤر حالة للعظام.

٦- كما قد يصاب الكبد وغدد الدمع والغدد اللعابية وأحدقة العين والقلب والكليتان والغدة النخامية وغيرها.

٥- الموجودات المخبرية: إن فقر الدم الخفيف ونقص الكريات البيض وزيادة الحمضات وارتفاع سرعة التثقل شائعة في المرض الفعال. أما نقص الصفيحات فقليل إلى حدوث، إلا أنه قد يكون أحياناً شديداً.

-التفاعلات الجلدية المتأخرة: يشاهد تعطل تفاعل السلين في نحو ثلثي المرضى، ولكنه يعود فيحدث إذا أصيب المريض بسل فعال، ويحدث تعطل جلدي شامل للمستضدات الشائعة الأخرى كالمبيضات البيض والفتور الشعرية. ويعد تثبط التفاعل الجلدي المتأخر مظهراً هاماً من مظاهر الساركويد.

-الدراسات الكيماوية: إن فرط غلوبولينات الدم ونقص البومين المصل شائعان في الساركويد أما زيادة كلس الدم وزيادة كلس البول فقليلاً إلى حدوث وبنجمان على ما يظهر عن زيادة امتصاص الكلسيوم من الأمعاء، الذي قد يكون ذا صلة بزيادة الحساسية للفيتامين د. وقد يرتفع حمض البول في المصل حتى في غياب قصور الكلية. ويعزى ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في المصل للدرنات الكبدية أكثر مما يعزى لآفات العظام وقد يصل أحياناً إلى مستويات عالية جداً.

و تفاعل كفايم :يحدث في ٧٠-٨٠ % من مرضى الساركويد ،حقن معلق عقيم من النسيج الساركويدية (الطحال أو العقد اللمفية) داخل الجلد آفة حطاطية عقدية مع درنات ظهرانية .ويجب أن تؤخذ خزعة من هذه العقيدة خلال ٤-٦ أسابيع لإجراء دراسة هيستولوجية روتينية وتكشف هذه الدراسة عن مدى يتراوح بين السلبي والإيجابي .

من المتوقع حدوث تفاعل كفايم بوجود اعتلال العقد اللمفية الساركويدي وبوجود الحمامى العقدية،وبوجود آفات جلدية ساركويدية .وقلما يكون تفاعل كفايم إيجابياً في غياب إصابة العقد اللمفية وخلال المعالجة بالستيروئيدات ،وقد حدث تفاعل إيجابي كاذب في ٢-٥ % من المرضى المصابين بمختلف الأمراض الحبيبية الوعائية الغرائية.أما التفاعل السلبي الكاذب فيشاهد بكثرة في المرضى الذين يتبين فيما بعد أنهم مصابون بالساركويد .وطبيعة تفاعل كفايم غير مفهومة تماماً.ويجب تفسير انتقائته في ضوء الموجودات السريرية .

سير المرض : الأشخاص المصابون قبل سن الثلاثين يشفون شفاء كاملاً.أما الأشخاص بعد سن الأربعين فيمكن أن تتم معالجتهم ،وهناك نسبة ٣-٥ %وفاة خاصة لدى المصابين بالمرحلة الثالثة (إصابة عقدية سرية مع إصابة رئوية).

ز -التشخيص :يعتمد في التشخيص ١- على المظاهر السريرية ٢-وعلى البيانات الهيستولوجية التي تظهر بخزعة النسيج من درنات ظهرانية أو التي تظهر بتفاعل كفايم.وكلما قل التأكد من المظاهر السريرية النموذجية ازدادت الحاجة إلى إجراء الفحوص الهيستولوجية.ومن الأساس استبعاد الأسباب الأخرى المعروفة للأمراض الحبيبية.ويجب البحث بعناية عن الدرنات السلية والفطرية والناجمة عن جسم أجنبي في كل المقاطع الهيستولوجية.ووجود تفاعل كفايم إيجابي مظهر خاص يساعد على نفي بقية الحدثيات الحبيبية ،إلا أن نوعية هذا التفاعل وانتقائه غير أكيدين. ٣ - ويحصل على خزعة هيستولوجية للتشخيص الهيستولوجي بسهولة وبسرعة من الآفات السطحية أو المجسوسة في الجلد أو العقد اللمفية أو الملتحمة أو من مخاطية الأنف أو الفم أو القصبات.وينتظر أن تكون كل عقدة لمفية مجسوسة إيجابية .وتكشف خزعة الكبد الورم الحبيبي في ٧٠-٨٠ % من الحالات ،حتى بدون دلائل سريرية عن اضطراب في وظائف الكبد وفي غياب العقد اللمفية المجسوسة أو في الآفات الجلدية ،يلجأ إلى خزعة

المنصف لأخذ خزعة من العقد المنصفية أو تؤخذ خزعة من الكبد أو العضلات ويبدو أن أخذ خزعة رئوية عبر القصبات مفيد. والخزعة الهيستولوجية التي يوصي بها هي تلك التي تجمع أقل الأخطار وأكثر النتائج توقعاً.

عوامل تدعم التشخيص :

- ١- فرط غاما غلوبولين الدم
 - ٢- وجود مستضدات مناعية جولة في الدم
 - ٣- فرط كلس الدم والبول
 - ٤- مستويات عالية للإنزيم المحول للأنجيوتانسين بالمصل
 - ٥- تعطل بعض الارتكاسات الجلدية مثل تفاعل السلين
- تقييم المرضى: يقيم الداء على ثلاث مراحل حسب مكان الإصابة:
- مرحلة I- إصابة العقد المنصفية المتناظرة بالجانبين
 - مرحلة II- إصابة النسيج الرئوي
 - مرحلة III- إصابة العقد المنصفية مع إصابة رئوية
- الأسلم هي المرحلة الأولى والمرحلة الثانية هي المرحلة الخطرة والمرحلة الثالثة هي الأخطر.

الوقاية من الأمراض
الباب الحادي عشر
الأمراض الإنتانية
Infectious Diseases

جامعة دمشق
Damascus University



مقدمة

الأمراض الإنتانية

الإنتان يعني دخول عامل ممرض حي [جراثيم -حمات راشحة-ركتسيا-فطور- بعض الطفيليات] إلى جسم الانسان، أو تكاثر وتفعيل عوامل ممرضة حية كانت موجودة بحالة توازن وتعايش على جسم الانسان أو ضمنه وإحداثها تفاعلاً التهابياً قد يبقى موضعاً أو ينتشر في مناطق مختلفة من البدن ولا بد إلى حدوث الإنتان من تتابع أمور أربعة:

١- وصول العوامل الممرضة الحية لجسم الانسان (العدوى Communicability)

٢- دخولها إلى جسم الإنسان [المهاجمة Invasiveness]

٣- تأقلمها مع الجسم [الحضانة Incubation]

٤- نموها وتكاثرها وإفراز بعض مستقلباتها وإحداث التفاعل الالتهابي [المرضى Disease]

وسنفصل هذه الأمور :

١- تصل الجراثيم والعوامل الممرضة بإحدى الطرق التالية:

أ- تناول الأطعمة الملوثة بالجرثوم أو ذيفانه

ب- شرب السوائل الملوثة

ج- السعال والعطاس

د- البيئة والتربة

هـ- التلوث والبراز

و- الزرقات الوريدية

ز- تفرق اتصال في الأنسجة

ح- تماس صميمي مباشر مع المريض

٢- تدخل العوامل الممرضة إلى جسم الإنسان عن طريق:

أ- الأنبوب الهضمي (الأطعمة والأشربة)

ب- الأنبوب التنفسي (السعال والعطاس والغبار)

ج- الجهاز التناسلي (التماس المشبوه)

د- الجلد (الزرقات العضلية-الجرح)

ه- عبر المشيمة (انتقال إبتان من الوالدة إلى جنينها)

٣-٤- أما تأقلم الجراثيم ونموها وتكاثرها ضمن جسم الانسان فهذه أمور مترابطة مع

بعضها وتتبع كمية العوامل الممرضة الواردة ومقاومة الجسم

أ- فأما عدد الجراثيم : فزيادته تسهل حدوث إبتان نظراً لأن عدداً ضئيلاً فقط من

الجراثيم الواردة سيتمكن من الحياة بعد تبدل البيئة ومهاجمة الجرثوم من قبل عوامل

الدفاع عن البدن وكذلك فإن كمية المفرزات السامة الجرثومية تتماشى إلى حد كبير مع

عدد الجراثيم الموجودة

ب- أما الفوعة فهي القدرة الممنوحة لسلالة معينة من الجراثيم على إحداث إبتان في

بؤرة ما من البدن، وتختلف من سلالة لأخرى وهي التي تحدد الاستطاعة الامراضية

للجراثيم، وهناك عدة عوامل تحدد شدة فوعة الجرثوم:

١- فمن المعروف بأن وجود محفظة مؤلفة من عديدات السكريد المخاطية حول جرثوم

ما تمنحه قدرة إمراضية كبيرة، لأنها تزيد من مقاومته كما في المكورات الرئوية

٢- كذلك تمنح بعض المفرزات الخمائرية بعض الجراثيم قدرة على إنتشار الإبتان كما

في الخميرة الحالة للدم في المكورات العقدية

٣- وجود الذيفانات الخارجية يمنح جراثيم أخرى معظمها من زمرة إيجابية الغرام قدرة

على إحداث اضطرابات خطيرة في البدن كالذيفان السام للأعصاب المفرز من قبل

عصيات الدفتريا والكزاز والانسمام الوشيقي

٤- وجود الذيفانات الداخلية في معظم الجراثيم سلبية الغرام تمنحها قدرة مرضية، لا

تظهر إلا بعد تموت الجرثوم وانحلاله كما في العصيات التيفية

٥- بعض الجراثيم تثير مستقلباتها ارتكاسات تحسسية شديدة متأخرة كما في الحمى

الرئوية الناجمة عن المكورات العقدية

ج- أما مقاومة الجسم فهي تتبدى أولاً بسلامة سطوح الجسم وأغشيته المخاطية والجلد

ومنها يمنع دخول الجرثوم إلى البدن أصلاً وإذا تمكن الجرثوم من اختراق هذه

السطوح، تسعى العضوية إلى حصر العامل الممرض وتدميره، تقوم بأعمال الدفاع عن
البدن مجموعة من الخلايا والمستقبلات نذكر منها:

١- الخلايا البالعة الثابتة وهي خلايا الجهاز الشبكي البطاني في الكبد والطحال والعقد
اللمفاوية ونقي العظام

٢- الخلايا البالعة المتحركة: البالعات الصغيرة (كثيرات النوى Neutrophils) والبالعات
الكبيرة (وحيدات النوى)

٣- الخلايا اللمفاوية والمصورية Lymphocytes + Plasma cells

٤- الكريوينات المناعية

٥- مجموعة الانترفيرون Interferon

٦- مجموعة من الخمائر الحالة والمختثرة والمخرية

تعمم الإنتان

يسعى البدن بأجهزته الدفاعية إلى حصر الإنتان، ولكن يمكن للجراثيم أو مفرزاتها أن
تخترق الحاجز الوعائي لتصل إلى الدم فتتجم عن ذلك عدة حالات :

أ- تجرثم الدم Bacteremia :

دخول الجراثيم إلى الدم وتجوؤها ضمن الأوعية دون أن يحدث أي أعراض انسمامية
أو إنتانية لذا يعد هذا الدخول عارضاً وسرعان ما تقضي خلايا الجهاز الشبكي البطاني
على تلك الجراثيم يحدث تجرثم الدم عند الإنسان الصحيح مرات عديدة خلال حياته
الاعتيادية، لا سيما بعد بعض الاجراءات البسيطة كنزع الضرس أو جرح كبير ولكن
يمكن لهذه الجراثيم أن تتوضع فيما بعد في أحد مناطق الجسم لتحدث إنتاناً ما، كما في
التهاب العظم والنقي أو التهاب الشغاف تحت الحاد

تُطرح معظم تلك الجراثيم عن طريق الكلية فإذا كانت الكلية غير سليمة تماماً حدث
التهاب حويضة وكلية

ب- خمج الدم Septicemia :

وهو يمثل حالة تغلب الجراثيم على أجهزة الدفاع في البدن لذا توجد الجراثيم وذياناتها
في الدم، ونحدث حالة إنتانية شديدة، وقد تتوضع الجراثيم بعدها في مناطق متعددة من

البدن لتحدث عدة بؤر إنتانية قيحية كالخراجات وقد تتبدى بالتهاب سحايا أو بربتوان أو الشغاف

طرق دخول العامل الممرض وإحداث خمج الدم:

- ١- قد يحدث الخمج الدموي نتيجة لدخول العامل الممرض مباشرة إلى الدم
 - ٢- إلا أنه غالباً ما ينتشر من بؤرة إنتانية محدودة وذلك عن طريق امتداد الإنتان إلى الأعضاء والأحشاء المجاورة حتى ترتشح الجراثيم ضمن بعض الأوعية المنفتحة
 - ٣- أو نتيجة إلى حدوث تخثر في تلك المنطقة وتلك الخثرة لا تلبث الجراثيم أن تستولي عليها لتتطلق منها إلى أرجاء البدن
 - ٤- أو نتيجة لإنتان يصيب الأوعية اللمفاوية ومنها إلى الدم
- ويشكل خمج الدم أحد أطوار المرض في كثير من الآفات الإنتانية كما في الحمى التيفية والحمى المالطية ولكن في حال غياب تلك الأمراض الجهازية المعقدة، يغلب خمج الدم أن يكون ناجماً عن المكورات العقدية الحالة للدم .

التشريح المرضي: يؤدي خمج الدم إلى مجموعة تبدلات تشريحية مرضية نذكر منها :

- ١- التبدلات الاستحالية: وتتجم عن الذيفانات الجرثومية وتبدي تغيرات خلوية تصيب الأنسجة البرانشيمية وبخاصة القلب والكلى والكبد وقد تصاب الأوعية الشعرية فتتخرب خلاياها البطانية ويتبدى ذلك بنزوف نمشية تحت الجلد كما قد يحدث نزف في لب الكظر تال لإنتان بالمكورات السحائية (تتاذر ووتر هاوس-فريدريكسون) كما قد يحدث انحلال في الدم وقد يتثبط تصنيع الكريات الحمر في نقي العظام
- ٢- الارتكاسات الدفاعية: وتتبدى سريراً بالحمى وتسرع القلب وزيادة عدد الكريات البيض، ولا سيما كثيرات النوى المعتدلة، أما تشريحياً مرضياً فتتبدى بفرط تصنع يصيب مجمل الجهاز الشبكي البطاني، فيتضخم الطحال حتى أنه قد يصل إلى أحجام كبيرة فتدعى آنئذ بتورم الطحال، ويشاهد مجهرياً امتلاء الجيوب الوريدية الطحالية بالدم مع كثير من الكريات البيض المفصصة، وتبدو جسيمات مالبيكي ضخمة مع كمية كبيرة من الخلايا اللمفاوية وضخامة الخلايا الشبكية وتبدو العقد اللمفاوية ضخمة أيضاً مع امتلاء جيوبها الوريدية والمحيطية بالبالعات الصغيرة

ج-تقيح الدم Pyemia :

حالة انتانية تتجم عن وجود الجراثيم، المقيحة وذيفاناتها في الدم، كما في المكورات العنقودية المذهبة مما يؤدي إلى إحداث خراجات متعددة في أنحاء الجسم، وقد تتجمع الجراثيم بعضها إلى بعض في الدم فتشكل صمة جرثومية مما يؤدي إلى إحداث احتشاءات انتانية

د-انسام الدم Toxemia :

حالة انسامية تتجم عن تجوال الذيفانات الجرثومية في أخلاط البدن والدم ولا يشترط فيها وجود الجراثيم في الدم، وتحدث هذه الحالة في الإنتانات الناجمة عن جراثيم تنتج الذيفانات الخارجية Exotoxins ينجم عن ذلك سريراً وهن وقمه وحالة عامة سيئة مع صداع، قد يكون الذيفان من النموذج العصبي Neurotoxin فيؤدي ذلك إلى إحداث شلل في عضلات مختلفة

قد يترافق انسام الدم مع وجود انتان ضمن الجسم كما في الديفتريا والغرغرينا الغازية وقد يشاهد دون وجود انتان حيث يتناول الانسان الذيفان المفرز من قبل الجرثوم سابقاً، والذي تلوثت به بعض الأطعمة كما في الانسام بذيغان العصيات النفاقية Clostridium Batulinum أو الانسام الطعمي بذيغان المكورات العنقودية.

هـ- عفن الدم Sepsimia :

وينجم عن وجود بعض المستقبلات السامة لجراثيم Saprophytes نمت ضمن أنسجة منموتة، قد تكون تلك الجراثيم لا هوائية ويحدث ذلك في بعض نماذج الموات Gangrene

مدخل إلى الأمراض الإنتانية، الإنتانات الفيروسية والإنتانات الفطرية

هي أمراض تتجم عن دخول عامل ممرض حي إلى العضوية أو تفعيل عامل ممرض موجود بحالة تعايش وتوازن + ارتكاس العضوية تجاه هذا العامل الممرض. يتطلب حدوث الإنتان ما يلي:

١- وصول العامل الممرض إلى العضوية: ك العدوى

٢- نفوذ العامل الممرض إلى العضوية: ك المهاجمة

- ٣- تأقلم العامل الممرض مع الجسم وتكاثره: ⇨ الحضانة
٤- ارتكاس الجسم تجاه العامل الممرض: ⇨ حدوث الحالة المرضية

الإنتان يبقى موضعاً في مكان الدخول (مثال: الرشح)

أو يتعمم حين يمر العامل الممرض أو منتجاته إلى اللمف أو الدم أو عبر الأعصاب أو المصلبيات، ثم يتجه إلى الأعضاء الهدفية (مثال: شلل الأطفال، أو التهاب الكبد).

تعمم الإنتان يترافق بما يلي:

- يكون لا عرضياً
- يترافق بحرارة وهبوط ضغط شرياني
- حدوث انتان دموي septicemia أو تسمم دم toxemia بوجود الجراثيم المقيحة أو ذيفاناتها في الدم.

يتوقف حدوث وشدة الإنتان على ما يلي:

- طريق الدخول إلى العضوية (المهاجمة)
- كمية وتركيز العامل الممرض المهاجم (وهي تختلف من عامل ممرض لآخر)
- فوعة العامل الممرض
- مناعة الجسم ومقاومته

طرق مهاجمة العامل الممرض للعضوية:

تحدث المهاجمة في حال ضعف الدفاع الطبيعي و/أو وجود عامل ممرض عالي الفوعة بالطرق التالية:

- ١- الطريق الجلدي: تضعف المقاومة بالرطوبة والحرارة وتفرق الاتصال.
قد يمر العامل الممرض عبر لدغ الحشرات (لايشمانيا، ملاريا) أو الزرقات الوريدية، أو

لوجود إنزيم حال ⇨ حل الجلد (protease في البلهارسيا)

١٠- الطريق التنفسي: يضعف الدفاع بالتدخين واستنشاق مفرزات المعدة والرض (أثناء التئيب) والإنتانات الفيروسية (⇨ انتان ثانوي).

قد يقاوم العامل الممرض البلعومات السنخية (ع. كوخ)، أو يفرز مادة تشل حركة

الأهداب (ع. الانفلونزا) أو إنزيم حال للمواد المخاطية مثل neuraminidase في فيروس الانفلونزا، أو قادر على الالتصاق على سطح الخلايا البشرية. ١١- الطريق الهضمي: يضعف الدفاع بنقص حموضة المعدة ونقص IgA وتغير الزمرة الجرثومية بعد تناول الصادات واسعة الطيف، والركودة المعوية. بعض العوامل الممرضة:

- قدرة على الوصول بالشكل الكيسي الذي يقاوم حموضة المعدة (الأوالي)

- تفرز ذيفانات ⇨ تسمم غذائي (العنقوديات)

- تتوضع على سطح الغشاء المخاطي ⇨ اسهال مائي (كوليرا)

- تهاجم الغشاء المخاطي ⇨ تقرح والتهاب ونزف (السالمونيلا التيفية والشيغيلا المالطية)

- تمر عبر لويحات باير ⇨ انتان عام (التيفية)

- تحدث آفات انسدادية (ديدان)

١٢- الطريق البولي : - البول عادة عقيم.

- يساعد على الإنتان القثطرة والحصيات والركودة.

- نسبته أعلى لدى الإناث لقصر الإحليل وغياب مفرزات

البروستات.

- عادة الإصابة بعامل ممرض عالي الفوعة له قدرة

التصاق على سطح الخلايا البشرية خاصة ع. القولونية)

١٣- الطريق التناسلي: يضعف الدفاع بنقص الحموضة وارتفاع الرطوبة والحرارة وتفرق الاتصال.

طريق دخول للأمراض المنقولة بالجنس (الأمراض الزهريّة، HIV، HPV، التهاب الكبد B)

١٤- عبر المشيمة: من الأم ⇨ الجنين، مثل المقوسات والإفرنجي.

١٥- عبر حليب الأم: طريق غير ثابت، نسبة ضئيلة.

١٦- نقل الدم: انتقال فيروس التهاب الكبد B,C وفيروس HIV والملاريا...

فوعة العامل الممرض تتعلق بما يلي:

- قدرة العامل الممرض على الالتصاق على سطح الخلايا (وجود جزيئات التصاق)

- امتلاكه لإنزيمات: إنزيمات حالة مثل neuraminidase في فيروس الانفلونزا، أو إنزيم الناسخة العكسية في الفيروسات القهقرية retrovirus مثل HIV- HTLV ← نسخ دنا من الرنا الفيروسي
- امتلاكه لذيوانات: خارجية exotoxins وتعمل كإنزيمات مثل ذيوانات العنقوديات أو داخلية endotoxins وهي دسم سكرية تؤدي إلى ارتفاع الحرارة وتفعيل الخلايا الالتهابية، مثل ذيوانات ع. سلبية الغرام
- وجود محفظة ← مقاومة البلعمة مثل المكورات الرئوية
- إمكانية إحداث أشكال مقاومة: أشكال كسبية (في الأوالي) أو أبواغ (في الفطور)
- قدرته على تعطيل الجهاز المناعي: كوجود إنزيم protease حالة للأضداد في العقديات، أو قدرة عصية كوخ على تعطيل البلعمة في البلاعم الكبيرة (منع التقاء lysosome مع phagosome)

يتعلق دفاع الجسم بما يلي:

- سلامة السطوح
- البلعومات الصغيرة والكبيرة
- اللمفاويات التائية والبائية والغلوبيولينات المناعية
- الانترفيرون
- الخمائر lysosomes الموجودة في الدم واللحاح
- وصول الجهاز المناعي إلى العامل الممرض (أهمها التروية الجيدة)

أشكال ارتكاس العضوية تجاه المهاجمة من عامل ممرض:

- ١- الالتهاب النزلي (الرشح) والالتهاب الحاد.
 - ٢- الالتهاب القيحي: باستمرار جذب العدلات.
- يشاهد في انتانات المكورات إيجابية الغرام وبعض ع. سلبية الغرام وبعض الفطور.
- ١٠- الالتهاب الغني بالإيوزينيات: وجود حالة تحسس كما في الارتكاس للبلهارسيا.

١١-الالتهاب بالخلايا وحيدة النواة: نمط الارتكاس تجاه العوامل الممرضة داخل الخلية .

اللمفاويات: خاصة في الإنتانات الفيروسية

البلاعم الكبيرة: خاصة في انتانات المتفطرات.

نمط خاص منه: الالتهاب الحبيبي المشاهد في عدد من الإنتانات (وفي آفات غير انتانية): منها التدرن، والجذام، وبيوض البلهارسيا، والإفريقي.

١٢-الالتهاب النخري: حيث يحدث نخر هيستولوجي بسبب الإنزيمات الحالة المفرزة من العامل الممرض أو المواد المفرزة من الخلايا الالتهابية (كعامل النخر الورمي TNF).

يشاهد في انتانات المطثيات والتدرن (نخر جبني)، وأحياناً في بعض انتانات الفيروسات والطفيليات (المتحول الزحاري).

١٣-الالتهاب المترافق بالتكاثر الخلوي أو الاعتلال الخلوي:

- بعض العوامل الممرضة يحرض التكاثر الخلوي مثل فيروس HPV الذي يزيد عدد

مستقبلات عوامل النمو على سطح الخلية كالتآليل والأورام الحليمية الأخرى الجلدية والمخاطية وقد يسبب تسرطن الخلايا المصابة.

- وبعضها يسبب ضخامة خلوية مثل CMV أو تعدد نوى الخلية مثل انتان الهربس (الحلأ) HSV ، حيث تشاهد أيضاً أندخالات ضمن النواة.

١٤-الالتهاب المزمن والتندب:

- هو المرحلة النهائية لأي التهاب

- قد يترافق بأذية هامة كتشمع الكبد التالي لالتهاب الكبد الفيروسي

التعرف إلى العامل الممرض يتم بما يلي:

- رؤية العامل الممرض: بالعين المجردة (ديدان، قمل...) أو بالمجهر الضوئي بالتلوين الاعتيادي HE وأحياناً بتطبيق تلوينات خاصة مثل غرام أو تسيل نيلسن أو أملاح الفضة أو PAS... أو قد نحتاج لمجهر الكتروني (الفيروسات)
- رؤية آثار العامل الممرض: نمط الأذية كشلل الأطفال، أو شكل وتوضع الاندخالات الفيروسية، أو نمط النخر كالنخر الجبني، أو نمط الارتكاس الالتهابي...

أسباب تأذي العضوية من الإنتانات

- ١- تأذي وتعطل عمل الخلايا: مثل حدوث سوء الامتصاص وسوء وظيفة صمامات القلب في التهاب الشغاف.
- ٢- موت الخلايا النبيلة للعضو
 - بالتماس مع العامل الممرض أو بسبب ذيفاناته الحالة
 - دخول العامل الممرض إلى الخلية (فيروسات)
 - تحريض الجهاز المناعي ليهاجم الخلية المصابة (الإنتانات الفيروسية)
- ٣- تأذي خلايا الجهاز المناعي: HIV ⇨ تخرّب T4
- ٤- إفراز ذيفانات حالة ⇨ تخرّب هيستولوجي ونزوف (مثل إنتانات المكورات السحائية)
- ٥- فعل كتلة ضاغطة على النسيج المجاورة أو سادة (خراج، كيسة مائية، انسداد الأمعاء بالديدان)
- ٦- الارتكاس الالتهابي والمناعي للجسم:
 - يستطيع التغلب على العامل الممرض غالباً
 - قد يسبب تخرّباً هيستولوجياً: تقيح أو نخر جبني
 - قد يكون الارتكاس شاذاً أو مبالغاً به ⇨ آفات فرط التحسس بسبب
 - ترسب ضد + مستضد في جدر الأوعية أو الكبد الكلوية أو حدوث ارتكاس مناعي متصلب مع مكونات الجسم: يشاهد في التهاب الكبد والكلية، والحمى الرثوية، والتهابات الأوعية.
 - وجود عامل ممرض فائق الفعالية Superantigen يؤدي إلى تفعيل شديد للمفاويات التائية وبالتالي إفراز كمية كبيرة من السيتوكين خاصة IL2 و TNF
- مثال: الانسمام الغذائي بذيّفان العنقوديات enterotoxin ومتلازمة الصدمة السمية toxic shock syndrome بالذيّفان toxin1 للعنقوديات.
- ٧- التنتشؤ الورمي والتسرطن
- ٨- الوفاة بسبب تأذي عمل عضو حيوي: اضطراب عمل القلب في التهاب العضلة القلبية، أو الوفاة التالية لالتهاب الدماغ.



الباب الثاني عشر
الإنتانات الفيروسية



مقدمة

الآتانات الفروسية:

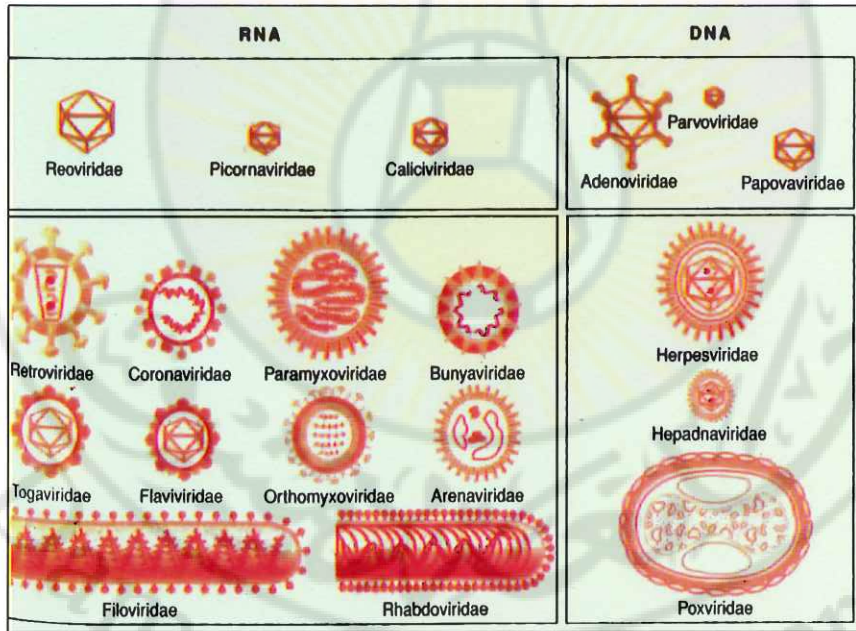
- الفروسات (الحمات الراشحة) هي عوامل ممرضة متطفلة داخل خلوية، بحاجة إلى خلية لتتناسخ وتجمع مكوناتها، ومن ثم تدخل إلى خلية أخرى سليمة.
- يتألف الفروس من حمض نووي واحد: دنا DNA أو رنا RNA ويكون وحيد السلسلة أو ثنائي السلسلة.
- يتراوح حجمها بين ١٨-٢٠٠ نانومتر.
- ذات بناء هندسي ومحاطة أو غير محاطة بمحظة.
- الحمض النووي يتراقق ببروتين capsid



الفصل الأول

تشخيص الإلتان الفيروسي:

- كشف وجود البروتين أو الحمض النووي للفيروس بوسائل خاصة (تلوين مناعي - PCR - زرع الفيروس)
- كشف أعداد لمكونات الفيروس بالفحص المصلي
- رؤية الفيروس بالمجهر الإلكتروني
- رؤية اندخالات أو علامات تدل على الفيروس: مثال: التنشؤات الحليمية والخلايا الملغمية في انتان HPV، الخلايا الضخمة والاندخال الايوزيني داخل النواة في CMV، خلايا متعددة نوى + الاندخالات الايوزينية داخل النوى في الهربس HSV، الاندفاعات المسررة والاندخالات الفيروسية في الميساء السارية.



مخطط رقم (١٢ - ١) يبين الأنواع

المختلفة للحمات الراشحة

المهاجمة والحضانة:

تتم بدخول الفيروس إلى الخلية وتناسخه فيها:

- ١- ارتباط الفيروس بمستقبل خاص على سطح الخلية. مثال: HIV يرتبط بـ CD4
- ٢- يدخل الفيروس عبر غشاء الخلية بعد اندماج المحفظة مع الغشاء
- ٣- تتناسخ الفيروسات بمساعدة إنزيم خاص ضمن الـ Capsid. مثال: الفيروسات القهقرية لديها إنزيم النسخة العكسية reverse transcriptase الذي يساعد على نسخ دنا من الرنا الفيروسي، وإنزيم RNA polymerase الذي ينسخ رنا مراسل من رنا الفيروس.

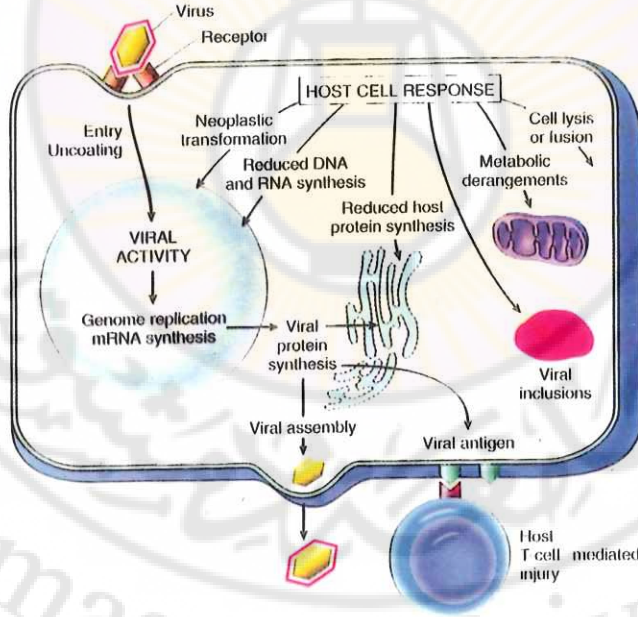
الفصل الثاني

ارتكاس العضوية تجاه الاتان الفيروسي:

- التهاب نزلي: الرشح
- التهاب حاد: وذمة واحتقان وعدلات
- التهاب لمفاوي: الارتكاس الغالب
- التهاب قيحي: أحياناً
- تليف وتندب: إذا حدثت أذية هيستولوجية

الاستجابة المناعية للإنتان الفيروسي:

- مناعة خلطية: أضداد تؤثر على مكونات الفيروس عند وجودها خارج الخلية فقط
- مناعة خلوية: تهاجم الخلايا المصابة. خاصة T8 NK



مخطط رقم (١٢-٢)

يظهر آلية تأثير الحمات الراشحة

أسباب الأذية الخلوية والهيستولوجية والموت الخلوي:

- تثبيط صنع البروتين الخلوي من الحموض النووية
- أذية غشاء الخلية تؤدي أحياناً إلى تشكل خلايا عملاقة من اندماج عدة خلايا.
- انحلال وتمزق الخلية بسبب التكاثر الفيروسي أو تواضع اندخالات
- مهاجمة للمفاويات خاصة T8 للخلايا الحاملة لمحفظة الفيروس على سطحها (مستقبلات غريبة)
- إضعاف مناعة الجسم بتأذي الخلايا المناعية مثل T4 في انتانات HIV
- أذية بعض الخلايا قد تسبب أذية لخلايا أخرى مرتبطة بها ومعتمدة عليها: مثل الضمور العضلي التالي لإصابة الخلايا العصبية في النخاع الأمامي بانتان فيروس شلل الأطفال.
- تحريض آفات مناعية ذاتية تؤدي إلى: التهاب الدماغ، التهابات الأوعية، داء جوغرن...
- تحريض التكاثر الخلوي والتسرطن

الفصل الثالث

الأورام وتسرطن الخلايا:

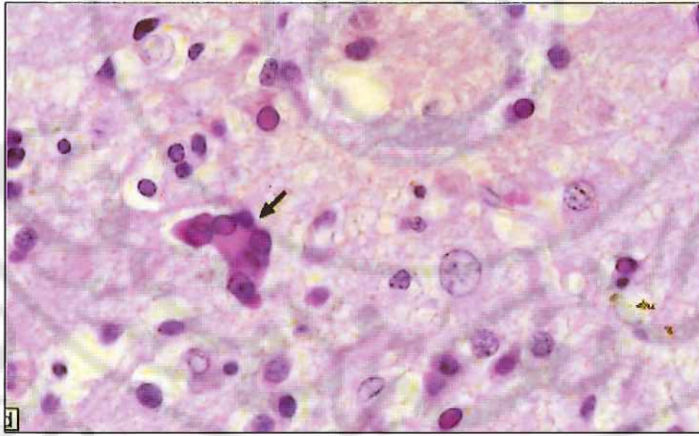
بعض الفيروسات تحمل مورثات قادرة على التداخل في نقل الإشارة ضمن الخلية بفض البروتينات التي ترمز إليها ، وبالتالي تسبب تحريض التكاثر الخلوي والتشوهات الورمية، وقد تكون قادرة على تحويل الخلية إلى خلية سرطانية protooncogenes بعد اندماجها في دنا الخلية المصابة وتحويلها إلى oncogene:

- فيروس HPV يؤدي إلى ظهور مستقبلات لعامل النمو على سطح الخلية مسببة تكاثر الخلية، كما أن مورثتي E6 و E7 تسببان تثبيط P53 (المضاد للتسرطن) بعد الارتباط به. يسبب سرطانة شائكة لخلايا في عنق الرحم والمري والحنجرة
- مورثة Tax في فيروس الابيضاض بالخلايا التائية HTLV1 تزيد قابلية الخلية للتحريض بعوامل النمو.
- مورثة v-myc في فيروس الابيضاض النقوي الطيري تسبب نسخاً مستمراً للحمض النووي.
- مورثة v-sis في الساركوم الفأري ترمز لعامل نمو PDGF بيتا

الفصل الرابع

تطور الإلتان الفيروسي:

- الشفاء
- استمرار بقاء الفيروس ضمن الخلية وإحداث آفات أحياناً خاصة عند نقص مناعة الجسم: مثل الهربس
- آفة مزمنة: التهاب الكبد المزمن الفيروس B , C ثم تشمع الكبد
- أورام سليمة أو خبيثة:
 - حليمومات منها الثؤلول الشائع، وسرطانة شائكة الخلايا: HPV
 - سرطانة الخلية الكبدية: HBV - HCV
 - سرطانة شائكة الخلايا في عنق الرحم: HPV - HSV2
 - سرطانة البلعوم الأنفي ولمفوما بوركت : EBV
 - اللmfوما والابيضاض بالخلايا التائية: HTLV1
 - الابيضاض ذو الخلايا المشعرة: HTLV2



Ellison & Love: Neuropathology 2e © 2004 Elsevier Ltd.

شكل رقم (١٢-٣)

المظهر المجهرى لإصابة الدماغ بالحصبة وتشكيل خلية عرطلة

الباب الثالث عشر
الإتانات الفطرية





الإنتانات الفطرية :

أنواعها:

أ- فطور سطحية: تصيب الطبقات السطحية للجلد: كالسعفات والنخالية المبرقشة.
أو ملحقات الجلد خاصة أجربة الأشعار.

يساعد على حدوثها التعرق والحرارة.

ب- فطور تصيب طبقات الجلد العميقة والنسيج تحت الجلد:

تدخل بالرضوض العميقة والجروح المفتوحة

تسبب خراجات. مثال: فطر الشعريات البوغي (Sporotrichosis)

قد تحدث أوراًماً كاذبة: قدم الميدورا medura foot



sporotrichosis
قدم الميدورا



شكل رقم (١٣-١) المظهر العياني لقدم الميدورا

ج- فطور حشوية جهازية:

هي دائماً فطور ممرضة

تحدث التهاباً حبيبومياً قد يترافق بتقيح (في الكروانيات)

مثل:

داء الكروانيات coccidioidomycosis : بشكل أكياس ٢٠-٦٠ ميكرونأ، تحوي أبواغاً.

داء النوسجات histoplasmosis: بشكل أبواغ. تتوضع داخل الخلايا البالعة.
داء المتكيسات blastomycosis: بشكل أكياس تصل إلى ٢٥ ميكرونًا.
تتم العدوى ببتشق الأبواغ المحمولة بالغبار والتراب خاصة الملوثة بمخلفات الطيور.
الإصابة الأساسية رئوية. وقد تحدث آفات أخرى.

د- الفطور الانتهازية:

موجودة في الطبيعة وتتعايش مع الإنسان
تحدث أمراضاً عند نقص مناعة الجسم فتسبب آفات جلدية- مخاطية وأحياناً حشوية
أهمها:

المبيضات candida خاصة المبيضات البيض C. Albicans:

توجد بشكل خيوط وأبواغ، تحدث سطوحاً بيضاء حاكة على الجلد والمخاطيات
تساعد عليها الرطوبة والحرارة
تسبب ارتكاساً التهابياً غير نوعي + أكزما جلدية
قد تحدث آفات حشوية.

الرشاشيات Aspergillus:

تصيب خاصة الجيوب الأنفية والرئة، وتحدث ذات قصبات ورثة تحسسية
آفات حشوية أحياناً حيث تنتشر بالطريق الدموي
قد تسبب آفات نخرية واضحة الحدود + تقيح في الرئة، يؤهب لها وجود تدرن أو
احتشاء.

شكل الفطر: خيوط تتفرع بزواوية حادة + جسم مزهر Fruiting body
من أنواعها: الأفلاتوكسين Aflatoxin الذي يظهر في مستودعات فستق العبيد. يسبب
سرطانة خلية كبدية.

الفطر المخاطيني mucormycosis

يتوضع في الجيوب الأنفية والرئة والأنبوب الهضمي
شكله: خيوط وأبواغ. الأبواغ توجد في الهواء والغبار
غاز للأوعية مما يسبب اضطراب ثروية وآفات نخرية واسعة قد تصيب الحجاج
وج.ع.م. مع منظر ورمي كاذب.

المكورات الخبيثة Cryptococcus

شكلها: أبواغ ذات محفظة سميكة.
موجودة في الطبيعة.

ممرضة في حال نقص المناعة.
تسبب إصابات حشوية خاصة رئوية وعصبية مركزية.
الارتكاس الالتهابي أحيانا حبيبيومي.

- كشف الإنتان الفطري في الآفات: بواسطة التلوينات الخاصة للفطور: التلوين بأملح الفضة , PAS

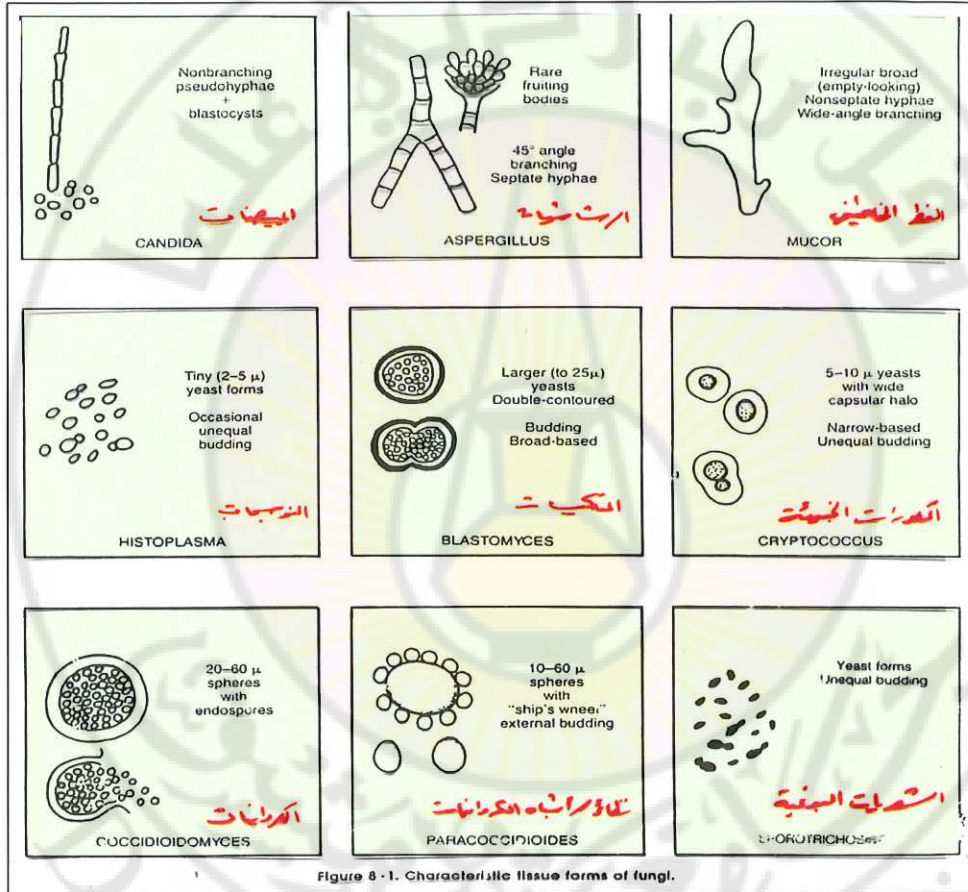


Figure 8-1. Characteristic tissue forms of fungi.

مخطط رقم (١٣-٢): يبين الأنواع المختلفة للفطور





الباب الرابع عشر
الأورام



الفصل الأول

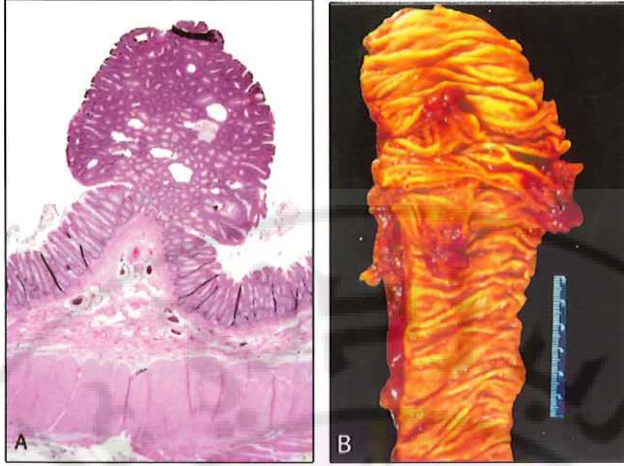
تعريف

الورم tumor يعني التثشو أو النمو الجديد neoplasia عرفه عالم التشريخ الإنكليزي توماس ويليس (١٦٢١-١٦٧٥) بأنه كتلة غير طبيعية من الأنسجة نموها زائد وغير متناسق مع الأنسجة الطبيعية، تحافظ هذه الكتلة النسيجية على صفاتها في النمو حتى بعد إزالة العامل المحرض المسبب لنشوتها، يمكن للورم أن يحدث على حساب تحول أية خلية منواة في الجسم وتبدي بعض الخلايا قابلية أكثر من غيرها للاستحالة الورمية.

تدعى الخلية الورمية مستحيلة transformed Cell بسبب استمرارها في التثسخ غير خاضعة على ما يبدو للمؤثرات المنظمة لنمو الخلية الطبيعية، ومن ناحية العلم الحديث فان كلمة تثشو neoplasm تستعمل للدلالة على الورم ويدعى العلم الذي يعنى بذلك : علم الأورام oncology. وكلمة ورم عامة تعني الانتفاخ Swelling المسبب عن عوامل كثيرة كالوذمة والاحتقان .

تقسم الأورام إلى سليمة (حميدة) benign وخبثية malignant ويسمى الورم سليماً حين لا تختلف صفاته العيانية والمجهرية كثيراً عن النسيج الذي نشأ منه. ويعنى ذلك أيضاً أنه سيبقى موضعاً ولا ينتشر إلى أماكن أخرى، وسيكون من ثم قابلاً للإزالة بالاستئصال الجراحي. ويبقى المريض المصاب به على قيد الحياة. ولكن تجدر الإشارة إلى أن الأورام السليمة قادرة على إحداث كتل موضعة متعددة وأنها قد تكون مسؤولة في بعض الأحيان عن آفات خطيرة .

أما الورم الخبيث فيدعى السرطان cancer والكلمة اللاتينية Canker تعنى الحيوان القشري العشاري الأرجل القصير الذي يتشبث بكل ما يمك به بشدة وعناد. وحينما تكون الأورام خبيثة فهذا يعنى أنها قادرة على غزو البنات المجاورة وتخریبها، وعلى أن تنتقل وتسبب الوفاة ومن الجلي أن ليس كل السرطانات تؤدي إلى الوفاة فبعضها يكشف باكراً ويمكن علاجه بنجاح، إلا أن تسميتها (خبثية) تشير إلى خطورة أكيدة



© Elsevier 2005

© Elsevier 2005

شكل رقم (١٤-١)

السليلات الكولونية تشكل تبارزات داخل اللمعة (في الأيمن) وتتألف من تكاثر انبوبي لظهارة الغدد هيستولوجيا (في الأيسر)

تتألف الأورام السليمة من خلايا جيدة التمايز تشبه إلى حد كبير نظيراتها من الخلايا الطبيعية، وهكذا فالورم الشحمي يتألف من خلايا شحمية تحوي هيولاهما الشحوم، والورم الغضروفي يتألف من خلايا غضروفية قادرة على تركيب مادتها الأساسية الاعتيادية. فالتمايز هنا شكلي ووظيفي. تكون الانقسامات في الأورام السليمة نادرة جداً من حيث عددها ويكون لها شكل طبيعي.

تسمية الأورام الخبيثة: يتبع في تسمية الأورام الخبيثة الأسس المستعملة لتسمية الأورام السليمة فيما عدا بعض الإضافات والاستثناءات وتدعى التشنؤات الخبيثة الناشئة على أنسجة متوسطة masenchymal وعلى مشتقاتها: الساركومة (ساركومات sarcomas).

فالسرطان الناشئ على نسيج ليفي ساركومة ليفية fibrosarcoma، والتشنؤ الخبيث المؤلف من خلايا غضروفية هو ساركومة غضروفية chondrosarcoma وهكذا فالساركومات تسمى تبعاً للنسيج الذي نشأت عليه، أو النسيج الذي تألفت منه. تدعى

التنشؤات الخبيثة من الخلايا الظهارية سرطانة *carcinoma* وتجدر الإشارة إلى أن ظهارات الجسم تنشق من الطبقات المنتشة الثلاث، وهكذا فالتنشؤ الخبيث المشتق من ظهارة الأنبوب البولي (أديم متوسط) هو كارسينوما والسرطانات الناشئة على الجلد (أديم ظاهر) وعلى الظهارة الساترة للمعي (أديم باطن) هي أيضاً كارسينوما. تدعى سرطانة حرشفية (وسفية-شائكة) *squamous* حينما تكون خلاياها مشابهة لظهارة حرشفية، وتدعى السرطانة غدية *adenocarcinoma* في الآفات المكونة من خلايا تنمو على نحو غدي.

ويمكن في بعض الأحيان أن يحدد العضو أو النسيج الذي نشأ عليه السرطان فيقال: سرطانة كلوية أو سرطانة الطرق الصفراوية. وحينما يكون الورم الخبيث الظهاري قليل التمايز يدعى سرطانة قليلة التمايز *poorly differentiated* والأورام المسخية *teratomas* أورام تنشأ على حساب خلايا شاملة الوسع *totipotent* كتلك الموجودة في المناسل (المبيض والخصية) أو على بقايا نسيجية واقعة طبيعياً على الخط المتوسط من الجسم.

ولهذه الخلايا قدرة على التمايز باتجاهات متغايرة، وحينما تكون الأنسجة الورمية متميزة أي شبيهة بأنسجة البالغ الطبيعية، يدعى الورم المسخي الناضج أو الورم العجائبي الناضج *mature teratoma* وحينما يكون الورم أقل تمايزاً يحوي أنسجة جنينية المظهر يدعى الورم المسخي غير الناضج *immature teratoma* ذا الخباثة الكامنة أو الصريحة.

يقصد بالأورام العابية *hamartoma* وجود تشوهات على شكل كتل نسيجية غير منتظمة تتوضع في الأماكن التي توجد فيها هذه النسيج أصلاً: في الكبد، الرئة أو النسيج الرخوة.

أما الانتباز *(Ectopy)=heterotopy* فهو أفة خلقية تتميز بوجود عضو في غير مكانه الطبيعي مثال: وجود نسيج معتكلي في جدار العفج أو جدار المعدة. أما الأورام الاغترابية *choristoma* وجود بقايا هاجرة من نسيج طبيعي مثال: وجود خلايا كظرية داخل محفظة الكلية.

سحايا	ورم سحائي	ورم سحائي خبيث
منشأ غير محدد		سركومة يونغ
مناقشي أخرى		
خلايا شاملة الوسع: الأورام المسخية	ورم مسخي سليم	ورم مسخي خبيث
الأورام الجنينية: الأورام الأرومية		-ورم أرومي كلوي -ورم أرومي عصبي -ورم أرومي كبدي
خلايا مغذية	رُحى عدارية	سرطانة مشيمائية
المصطلحات الورمية		

التصنيف بحسب سير الورم: تقسم الأورام إلى سليمة (حميدة) و خبيثة وذلك بحسب مجموعة من الصفات (انظر الجدول) علما بأن بعض الأورام تتمتع بخواص هيستولوجية لانتوافق مع الخواص المحددة المدرسية للسلامة والخباثة فتدعى الأورام الحدية (*Borderlines*)

مميزات الأورام السليمة والأورام الخبيثة

الخصائص	السليم	الخبيث
معدل النمو	بطيء	سريع
الاتقسامات	قليلة	كثيرة
الكروماتين النووي	طبيعي	مزداد
التمايز	جيد	ضعيف أو مفقود
المحفظة	موجودة	غائبة
تدمير الأنسجة	قليل	أكثر
غزو الأوعية	غائب	متواتر
النقائل	غائبة	متواترة
التأثير على المضيف	قليل الأهمية	مهم
جدول لمميزات الأورام السليمة والخبيثة النموذجية		

صفات الأورام السليمة والخبيثة:

التمايز والكشم *Differntiation & anaplasia*:

هما من خصائص خلايا المتن التي تشكل العناصر المتحولة في الكتلة الورمية أما السدى فهو مهم لنمو الورم لكنه لا يساعد كثيراً على التفريق بين الورم السليم والورم الخبيث. ويقصد بالتمايز *Differentiation* الورمي مدى تشابه الخلايا الورمية مع الخلايا التي نشأت عليها أو أسلافها سواء من حيث الشكل أو الوظيفة. تتميز التتشوات الخبيثة بطيف واسع من التمايز الخلوي يراوح بين الأورام الفائقة التمايز والأورام غير المتميزة، وتدعى الأخيرة لا مصنعة أو كشمية، ويعد اللا تمايز أو الكشم *anaplasia* سمة خاصة للخباثة: يتضمن هذا التعبير فقدان التمايز أو الرجوع عنه *dedifferentiation*.

تبدى الخلايا الكشمية تنوعاً كبيراً وتبايناً في الحجم والشكل، فيكون الكروماتين في نواها كثيراً جداً وتزداد النسبة النووية - الهيولة لتقترب من ١:١ في حين تكون هذه النسبة من ٤:١ إلى ٦:١ في الخلية الطبيعية. وقد تشاهد في الأورام الخليفة خلايا عملاقة كبيرة الحجم، أما النوى فهي كبيرة جداً، أو متعددة وغريبة في أشكالها وحجومها، الكروماتين خشن وكتلي، وقد تبلغ النويات حجماً كبيراً جداً، والأكثر من ذلك أهمية هو وجود انقسامات كثيرة وشاذة فوضوية في عددها وفي شكلها، فقد تكون ثلاثية أو رباعية الأقطاب. وتخفق الخلايا الكشمية في الحفاظ على توجيهها بعضها نحو بعض وتفقد استقطابها وتفقد تماسكها والتصاقها الخلويين وقد تنمو على شكل صفائح مع فقدان البنيات الشائكة.

ويعد الكشم أهم مظاهر اضطراب النمو في عملية التكاثر الخلوي، تتفاوت الأورام الخبيثة كثيراً في درجة تمايزها فبعضها كشمي لا متمايز وبعضها الآخر يبدي تشابهاً مع نسيجه الأصلي، أما الأورام الواقعة ما بين هاتين النهايتين تدعى أوراماً متوسطة التمايز. وتسمح درجة التمايز بوضع درجة للورم تتراوح ما بين درجة أولى للورم جيد التمايز ودرجة ثالثة للورم قليل التمايز.

ويمكن لهذا المظهر العياني أن يعطي فكرة عن سير الورم (سليماً أو خبيثاً) يميل الورم السليبي أن يكون سليماً و يميل إلى النمو نحو السطح وليس نحو العمق أما الورم المتقرح والمرتشح فغالبا ما يكون خبيثاً.. وإذا نشأ الورم الخبيث في الأنسجة المصمتة يكون سيء التحدد دون محفظة ويهاجم الأنسجة الطبيعية المجاورة باستطالات ملتصقة ويبدو ذلك على سطح القطع مشابهاً ل(السلطعون) ومن هنا اشتق اسم الآفة.بيدي الورم الخبيث نزوفا ونخرا مركزيا بسبب التروية المعيبة للنسيج الورمي. ويؤدي هذا النمو المخرب السريع إلى نتائج سريرية هامة: ضغط وتخریب الأنسجة المجاورة، تشكل النقائل الورمية ضياع الدم بسبب النزف والتقرح- انسداد الجريان (انسداد لمعة انبوب الهضم أو الأقية - افراز بعض الهرمونات- إحداث ما يدعى بالمتلازمة المتعلقة بالأباعد الورمية (Paraneoplastic Syndrome) مع الألم ونقص الوزن.

النقائل Metastases:

يشير تعبير النقيلة إلى حدوث غرسة ورمية غير مرتبطة بالورم الأصلي، وقد تحدث هذه النقيلة في أنسجة بعيدة. ومع ذلك فليس للسرطانات جميعها قدرات متماثلة على إحداث النقائل، فالسرطانات القاعدية الخلايا في الجلد ومعظم الأورام البدئية في الجملة العصبية المركزية قادرة على الغزو الموضعي دون أن تكون قادرة على إحداث النقائل البعيدة إلا استثنائياً، في حين تحدث النقائل في الساركومة العظمية مثلاً قبل أن يُشخص الورم البدئي.

وعلى العموم فإنه بقدر ما يكون الورم البدئي كبيراً وكشمياً بقدر ما تكون نقائله سريعة إلى حدوث، وهناك استثناءات. تسلك النقائل واحداً من الطرق الثلاثة التالية: الأنزراع ضمن أجواف البدن، الانتشار اللمفاوي والانتشار الدموي. فسرطانة الكولون تخترق جدار الأمعاء وتنزرع في جوف الصفاق، وبأسلوب ذاته، تحدث سرطانة الرئة انزرعاً في جوف الجنب. ويكون الانتشار اللمفي الطريق المفضلة للكارسينومات، في حين تفضل الساركومات الطريق الدموية. وبسبب وجود اتصالات بين الجملتين اللمفية والدموية فإن أنماط السرطان جميعها يمكن أن تسلك أحد الطريقين. وتكثر إصابة الكبد والرئتين في انتشار السرطان بطريق الدم.



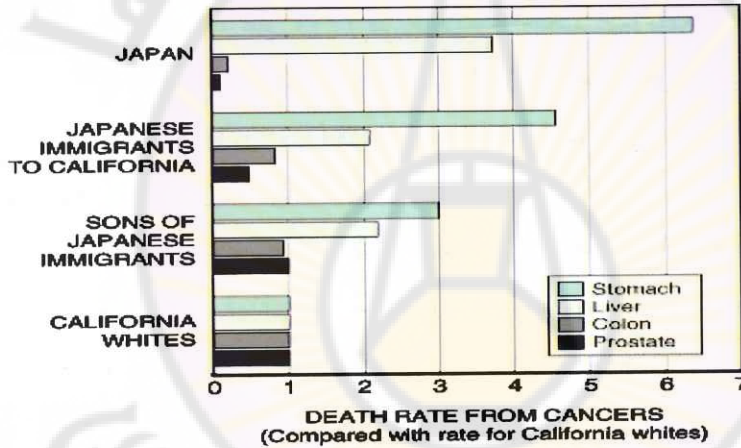
شكل رقم (١٤-٤) نقائل سرطانية إلى الكبد

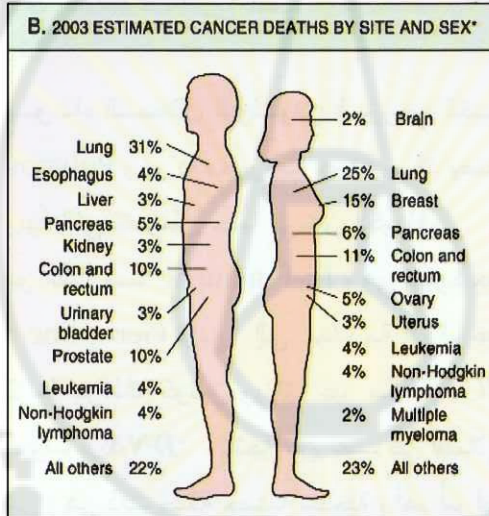
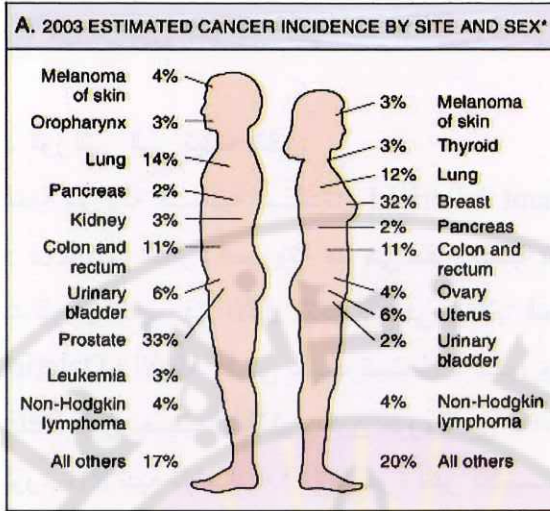
جامعة دمشق
Damascus University

في الولايات المتحدة ، تمثل هذه السرطانة الرقم الأول بين السرطانات القاتلة في إفريقيا.

العمر:

يزداد حدوث السرطان مع تقدم العمر، ويمكن تفسير ذلك بوجود تراكم لطفرات جسدية أو بسبب تناقص في القدرة المناعية لدى الإنسان. وتشاهد السرطانات عند الأطفال، وتكون مسؤولة عن ١٠% من مجموع الوفيات. إن أشيع السرطانات المشاهدة عند الأطفال هي: الابيضاضات، الورم الكلوي الأرومي، الساركومة العضلية المخططة الجنينية والورم العصبي الأرومي.





شكل رقم الوفيات بالسرطان بحسب الموقع التشريحي والجنس عام ٢٠٠٣ (في الأيمن)

(٥-١٤)

وقوع السرطان بحسب الموقع التشريحي والجنس عام ٢٠٠٣ (في الأيسر)

الوراثة: لا تكاد تخلو أسرة من مصاب بالسرطان، والسؤال الذي يطرح: هل السرطان داء وراثي؟ للأسف ليس هناك من إجابة يسيرة عن هذا السؤال. هناك استعداد للإصابة ببعض الأنماط غير الشائعة من السرطان يمكن أن تورث بحسب القوانين المنديلية ويبدو

أن أقل من ١٠% من مرضى السرطان تلقوا طفرات موروثية مؤهبة إلى حدوث السرطان.

ويقسم الاستعداد الوراثي إلى ثلاث فئات:

متلازمات سرطانية موروثية جسدية سائدة: autosomal dominant inherited cancer syndromes والطفرة الموروثة هنا هي طفرة نقطية تشاهد في الليل مفرد في الجين الكابت للورم. العيب في الأليل الثاني يقع في الخلايا الجسدية غالبا بنتيجة خبن صبغي Deletion والأمثلة على ذلك تشمل: الورم الأرومي الشبكي Retinoblastoma الذي يصيب الأطفال ويكون موروثا في ٤٠% من الحالات فحامل الجين الكابت للورم RB لديه استعداد ١٠ آلاف مرة أكبر للإصابة بالورم الشبكي الأرومي ويكون ثنائي الجانب بالإضافة إلى استعداده للإصابة بسرطان آخر كالساركومة العظمية.

أما المثال الآخر فهو داء السلائل القولوني الورمي الغدي Adenomatous Polyposis Coli (APC) وهو داء موروث جسدي سائد يصاب فيه الطفل بعدد هائل من السليلات الكولونية التي تتسرطن حتما في سن الكهولة.

أما المثال الثالث فهو متلازمة Li-Fraumeni وهي طفرة خط إنتاشي في الجين P53 (Germ-line mutation) تؤدي إلى متلازمة أورام غدية صماوية متعددة نمط

١ ونمط ٢ مع متلازمة سرطانة كولون وراثية غير سليلية HNPCC

متلازمات تصليح عيوب الـ DNA: ناتجة عن عيب في اصلاح الدنا يؤدي إلى وجود دنا غير مستقر وهي ذات صفة جسدية منتحية وأهم أمراضها:

جفاف الجلد المصطبغ Xeroderma Pigmentosum (كارسينوما حرشفية الخلايا) ورنح توسع الشعيرات Ataxia Telangiectasia (المفومات) ومتلازمة بلووم Bloom (أورام متعددة).

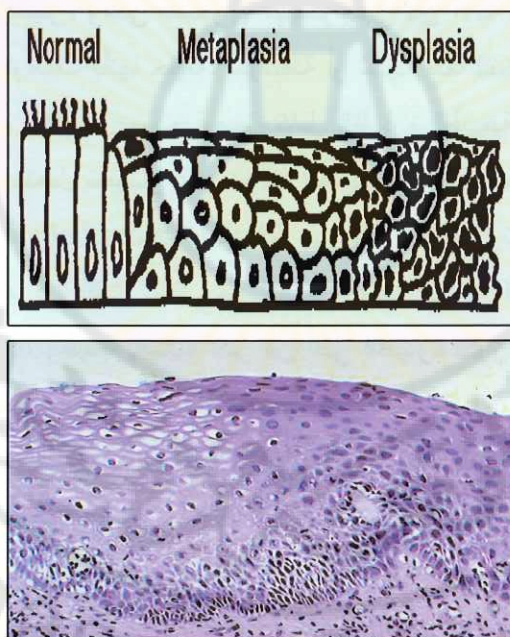
السرطانات العائلية: هناك تواتر زائد لدى بعض العائلات للإصابة ببعض السرطانات دون وجود عنصر وراثي منتقل واضح وهذا ما يشاهد عادة في معظم أورام الجسم كالكولون والثدي والمبيض والدماغ والميلانوما. هذا النمط من الانتقال العائلي غير

واضح ويكون التعرض للأصابة أكثر بمرتين أو ثلاثة مما هو الحال عند العائلات الطبيعية. ظروف الاستعداد غير الوراثية:

الاضطرابات قبل التنشؤية المكتسبة

تظهر على مستوى الظهارات مجموعة من التبدلات تمثل مراحل مبكرة من تطور الآفات الورمية الخبيثة وتدعى: الآفات المحتملة التسرطن *early malignant lesions* وهي ذات أهمية كبرى، إذ إن استئصالها في هذه المرحلة يتيح التخلص من الآفة السرطانية بسهولة. تبدي الظهارات المصابة تكاثراً محدوداً لا نموذجياً يضرب فيه نضج الخلايا وتتبدل حجوماً وأشكالها وتصبح نواها شديدة الاضطراب وتحتوي على صور انقسامية.

تدعى هذه التبدلات: خلل التنسج *dysplasia* وتقسم إلى درجات، خفيفة وشديدة وحينما تشمل التبدلات جميع طبقات الظهارة تدعى الآفة: السرطانة داخل الظهارة *intraepithelial carcinoma* او السرطانة اللابدة *carcinoma in situ* وقد يؤدي تطور آفات الخلل التهيستولوجي إلى حدوث السرطانة الغازية.



شكل رقم (١٤-٦)

بشرة قصبية مصابة بالحوول وسوء التنسج سوء التنسج في عنق الرحم (الجزء الأيمن من البشرة)

وصفت الآفات المحتملة التسرطن في نماذج مختلفة من الظهارة منها:

- داء بوفن *bowen* في الجلد: آفة جلدية مزمنة تتطور خلال سنوات إلى سرطانة غازية.
- النقرن السافع *actinic keratosis*: يشاهد في الجلد المعرض لأشعة الشمس عند الشيوخ وقد يتحول إلى سرطانة حرشفية الخلايا.
- التنسج الأحمر *erythroplasia of queyrat*: يصيب القضيب وبشكل نادر مخاطية الفم، وهو آفة حمراء اللون مؤلفة هيستولوجياً من سرطانة لابدة.
- الطلاوة (الطلوان): وخلل التنسج *leukoplasia and dysplasia*: لويحات بيضاء على الأغشية المخاطية في الفم والشرج حيث تشاهد درجات مختلفة من النقرن وخلل التنسج، قد تصل إلى السرطانة اللابدة.
- خلل التنسج في عنق الرحم: شوهد أول مرة على اللطاخات الخلوية النسائية، وتبين أنه ينشأ على الوصل الاسطوانى-الوسفي في ظهارة العنق، ويمكن متابعته بمنظار عنق الرحم المبكر. وعلى المستوى الهيستولوجي فإن الآفة تبدأ في الطبقة القاعدية للظهارة، وتتوصف بأنها خفيفة، متوسطة أو شديدة تبعاً للثخانة المصابة من الظهارة. وحينما تحل خلايا لا نموذجية محل كامل الظهارة الطبيعية، تحدث السرطانة داخل الظهارة ويستعمل تعبير التشوهات العنقية داخل الظهارة *cervical intraepithelial neoplasia (CIN)* للدلالة على هذه التبدلات وتكون من الدرجة I . حينما ينحصر وجودها في الثلث السفلي من الظهارة، ومن الدرجة II حينما تحتل الثلثين السفلي والمتوسط منها، وحينما يصاب أكثر من ثلثي الظهارة تكون من الدرجة III وتتضمن الدرجة الأخيرة الكارسينوما اللابدة. شوهدت هذه الآفة في الظهارة التناسلية والشرجية، وفي هذه المواضع تكون الآفة ذات علاقة بحمة الورم الحليمي الإنساني *HPV* من النمطين *HPV16* و *HPV18*. يمكن اليوم تبني هذه التسمية لمجمل التشوهات داخل الظهارة في البشرات المالبكية (التشوهات الشائكة داخل الظهارة *SIL = Squamous Intraepithelial Lesions*) وعلى السياق نفسه يطلق التعبير على بعض التشوهات داخل الظهارة في المخاطيات

الغدية مثال التنشؤات الموثية داخل الظهارة: *PIN = Prostatic Intraepithelial Neoplasia* وتصنف إلى منخفضة الدرجة وعالية الدرجة.

- الآفات الخصوية: شوهدت تبدلات خلوية لا نموذجية يمكن اعتبارها سرطانية لابدة على خزعات الخصية لأشخاص يشكون من العقم أو مصابين باختفاء الخصية، ممن أصيبوا فيما بعد بسرطانات خصوية منتشرة.

بيولوجية الخلايا الورمية

تتميز الخلايا الورمية الخبيثة بالخصائص الإحيائية التالية:

- إن الخاصية البيولوجية الوحيدة للخلايا التنشؤية والتي لا تتشارك بها مع غيرها من الخلايا الطبيعية هي انها ذات استقلال ذاتي مطلق أو نسبي وانها لا تستجيب تجاه عوامل مراقبة النمو المؤثرة من خارج الخلية ولهذه الخلايا الورمية القدرة على التكاثر دون محرضات خارجية وذلك كنتيجة لتفعيل الجينات الورمية (الأونكوجين)
- عدم حساسيتها لاشارات تثبيط النمو فهي مثلا لا تستجيب لعامل النمو بيتا-TGF Transforming Growth Factor- beta ولا للتثبيط المباشر للسيكلين المرتبط بالكينيزات
- الهروب من الاستموات *apoptosis*: يمكن للخلايا أن تقاوم الموت الخلوي المبرمج بسبب عدم تفعيل الجينة *P53* أو بسبب تبدلات أخرى.
- قد تفشل الأورام في اصلاح الدنا المعطوب بسبب فعل المواد المسرطنة أو بسبب التكاثر الورمي غير المنظم
- القدرة على التناسخ اللا محدود (الخلود الخلوي) مع الحفاظ على القسيمات الطرفية = التيلومير (Telomeres) بطول ووظيفة طبيعيين. يبدو ذلك جليا في المزارع الخلوية ومرد ذلك تناقص فعالية الاستماتة الخلوية الناتجة عن تعبير غير طبيعي للجينات المثبطة لهذا الموت الخلوي المبرمج (*bcl-2*)
- التنشؤ الوعائي المغذي: لا تستطيع الخلايا الاستمرار في النمو دون وجود نشوء سرير وعائي بديل يتطور بتأثير عوامل عديدة على رأسها (*VEGF*).

- قابلية الغزو والانتقال : وهي السبب في حدوث معظم الوفيات بالسرطان والذي يتعلق بحدوثية داخل خلوية أو انه يبدأ بتأثير عوامل محيطية خارج الخلايا. ان الطفرات الجينية التي تنظم هذه الخَلات الخلوية تبدو ذات معالم موجودة في كل السرطانات إلا أن هذا المسار الجيني المؤدي إلى الطفرات يبقى مختلفا من حالة إلى أخرى.
- تمتلك الخلايا التنشوية القدرة على تركيب والاستمرار في تركيب بعض المواد كما هي الحال في الخلايا الطبيعية التي نشأت عليها ويستفاد من هذه الخاصية من أجل استعمالها كواسمات من أجل التشخيص والمتابعة السريرية والعلاجية للأورام. مثال: الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة واحينات بنز جونس في النقيوم المتعدد، البروتين الفا الجنيني *AFP* المفرز من سرطانة الكبد الأولية والورم القندي الخصوي والمستضد السرطاني الجنيني *CEA* المفرز من سرطانات انبوب الهضم والهرمونات البيبتيدية كالانسولين والغاسترين المفرزة من أورام خلايا الجملة العصبية الصماوية والفيوكروموسيتوما وكذلك *HCG* المفرز من الكارسينوما المشيمائية.
- دنا الخلايا الورمية: تختلف صفات الدنا الكمية والكيفية في الخلية الورمية عن صفات الخلايا الطبيعية. يبدو مجمل الدنا في الخلية الورمية زائدا عن العدد الضعفاني *Diploid* الطبيعي $2N$ الموجود في الخلايا الطبيعية. ويترجم ذلك في المقاطع الهيستولوجية على شكل زيادة في كروماتين النواة. قد تبدو كمية الدنا في الخلايا الورمية متعددة الصيغة *Polyploidy* مثلا رباعية الصيغة ($4N$) أو ثمانية الصيغة ($8N$) وقد تكون الخلايا مختلة الصيغة (*Aneuploidy*). يترافق تعدد الصيغة الصبغية واختلال هذه الصيغة بازدياد في عدوانية الورم ويترجم ذلك هيستولوجيا على شكل تفاوت في حجوم وفي تلون النوى ضمن الخلايا. وعلى المستوى الصبغي يترجم هذا الاضطراب في الدنا بوجود صبغيات اضافية غالبا مع وجود ازفاء *Translocation* ويمكن أن تكون هذا الاضطرابات في حالات نادرة واسمة لنوع معين من الأورام وأفضل مثال على ذلك مشاهدة صبغي فيلادلفيا في ابيضاض الدم النقوي

المزمن. تبدو التبدلات الانفة الذكر في طور متأخر من سير الورم ويبدو أنها لا تمثل أهمية كبرى في بيولوجيا الخلية الورمية على عكس ما تمثله التبدلات البكرة الجينية المتعلقة بالجينات الورمية والجينات الكابحة للأورام والتي تعد بحق ذات فائدة كبرى في فهم آلية التنشؤ الورمي

- الفعالية الانقسامية والاستماتية للأورام: تبدي الأنسجة الورمية عددا من الانقسامات أكبر مما يشاهد في الأنسجة الطبيعية وتكون هذه الانقسامات شاذة في مظهرها متعددة الأقطاب ويمكن تحديد هذه الفعالية الانقسامية بتعداد الانقسامات في عدد من الساحات المجهرية في المقاطع الهيستولوجية وقياس الدنا وتحديد مدى تعبير البروتينات المرافقة للدورة الخلوية Ki 67 ويستفاد من تحديد الفعالية الانقسامية من أجل وضع انذار للورم إذ إن هذه الفعالية تزداد طردا مع سوء الانذار.

تبدو بعض انماط السرطان في بعض البلدان أو في بعض المجموعات الانسانية أكثر تواترا من غيرها وقد برهنت الوبائيات أنها ذات فائدة مثمرة في ايضاح أسباب الأورام ويعد التعرف إلى تواتر الورم أكثر فائدة في هذا المجال من عدد الوفيات بها إذ إن عددا من الأورام وليس جميعها تكون السبب في الوفاة ولا يمكن التحقق بشكل قاطع بالتعرف إلى السبب الأكيد للوفاة وبخاصة في البلدان النامية من الناحية الصحية. ويبدو أن الاختلاف في تواتر الأورام مرده اختلاف عوامل المحيط ولو أنه من الواجب أن يؤكد ذلك بوضع اسس قياسية وواضحة لتحديد تأثيرات أخرى كالاختلاف في توزع العمر. وان طول فترة الكمون بين تعرض الشخص للعامل المسرطن وحدوث الورم تعني ضرورة تحديد أثر تنقل السكان.

وهكذا فوجود تواتر عال لبعض الأورام عند بعض الشعوب يستدعي دراسة مقارنة لنمط حياتها ونمط غذائها وأخطار العمل مع ما يشاهد لدى مجموعات بشرية ذات خطورة تعرض للأورام بنسبة أقل. ومن الأمثلة على ما سبق يمكن أن نذكر :

- سرطانة الخلية الكبدية: تشاهد هذه السرطانة بنسبة قليلة في بلاد الغرب كالولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة وحينما تشاهد فهي غالبا مرتبطة بوجود التشمع الكبدي بينما يمثل هذا النمط من السرطان الأول تواترا في بعض البلدان وبخاصة الأفريقية وتبدي الدراسات الوبائية وجود عاملين أساسيين يمكن أن يفسرا ذلك وهما: الانسمام الفطري والتهاب الكبد بالحمى B, C وهناك توافق واضح ما بين تواتر سرطانة الخلية الكبدية في مختلف مناطق اوغندة ووجود التلوث الغذائي بالأفلاتوكسين في عينات من الغذاء والأفلاتوكسينات هي سموم فطرية ينتجها فطر يدعى *Aspergillus flavus* ينمو في مخازن الغذاء الرطبة في هذه المناطق. ويبدو أن الامور ليست بهذا الوضوح بسبب الأنتشار الواسع للإصابة بالتهاب الكبد البائي في تلك المناطق حيث تحدث تبدلات جينية هامة تساعد على التسرطن (شاهد تواتر عالي للطفرات النقطية للرموز النوعي في الجين P53). وهناك توافق كبير فيما بين تواتر الخمج بالتهاب الكبد B,C والسرطانة الكبدية الأولية في كثير من مناطق العالم مما يدعو إلى الشك بكون

الفيروس البائي يشكل عاملاً مسبباً للسرطان Tumor-causing وتدعم هذا الرأي باكتشاف نسخة من جينوم الفيروس مدمجة في جينوم الخلايا الورمية الكبدية.

• كارسينوما المري: ان وجود التواتر العالي لسرطانة المري في بعض مناطق الصين وفي شمال ايران لفت الانتباه إلى وجود عوامل بيئية مثال الأصبغة الداخلة في صناعة السجاد والنيترات الموجودة في التربة أو نمط الغذاء، إلا أنه لم تثبت أية علاقة مباشرة لواحد من هذه العوامل وحده.

العوامل المتعلقة بأخطار المهنة: تبدو بعض أنماط السرطان أكثر مشاهدة لدى العاملين في مهنة معينة أو عند من لديهم فعاليات خاصة وان معرفة ذلك تسمح بإبعاد هؤلاء الأشخاص عن تلك الفعاليات التي تمثل عوامل خطورة في حدوث السرطان لديهم وهناك أمثلة على ذلك:

• سرطانة الصفن: يعود الفضل إلى Pott عام ١٧٧٧ في كونه أول من ربط بين نمط خاص من السرطان مع نمط خاص من المهنة فهو الذي بين علاقة حدوث سرطانة الصفن لدى الذكور الذين يعملون أو ممن عملوا في مهنة تنظيف المداخن وبهذا فقد سمح بعزل العوامل البيئية للسرطان عن تلك العوامل التي قد تكون مرتبطة بالشخص بالذات أو بمجموعة من السكان.

• سرطانة القصبات: تعد من أخطر السرطانات بسبب سوء انذارها ولقد بينت الدراسات الوبائية الدقيقة علاقة هذا السرطان الثابتة مع تدخين السجائر بالرغم من التحديات الكبيرة التي واجهت الدراسات الوبائية المتعلقة بها كوجود المدخنين في المدن معرضين للتماس مع عوامل بيئية متعددة كالألياف الصناعية والغازات المنبعثة من السيارات والمصانع أو بسبب وجود الألياف الصناعية في المنازل. واتضح وجود علاقة واضحة بين كمية التعرض (عدد السجائر) وازدياد حدوث السرطان، ولقد بينت الدراسات انخفاض أرقام الإصابة لدى غير المدخنين نسبة إلى المدخنين.

• سرطانة عنق الرحم: ان ملاحظة وجود نسبة إصابة بسرطانة عنق الرحم لدى المومسات أعلى منها لدى العازبات والراهبات دعا للاعتقاد بأن الداء قد يتسبب

أو حدوث سرطانة الرئة في حال استنشاق دخان التبغ. تحتاج بعض العوامل الأخرى إلى تأثير خمائري في بعض المواضع قبل أن تصبح فعالة مثال: تتطلب الأمينات العطرية تحولا هيدروكسليا في الكبد قبل أن تعبر عن فعلها المسرطن وفي بعض الحالات يتطلب يتم تشكل المسرطن عبر تركيب مادة في البدن مثال تحول النتريت والنترات الواردة مع الغذاء إلى نترزامينات مسرطنة تتركب بوساطة الجراثيم المعوية. سنقوم بدراسة بعض العوامل المسرطنة الكيماوية:

المادة الكيماوية	الورم	تعليق
3,4-benzpyrene	سرطانة الرئة سرطانة الجلد	علاقة قوية مع التدخين تتلو التعرض المديد للزيوت المعدنية
الأمينات الأروماتية- beta-naphthylamine	سرطانة المثانة	عمال المطاط والأصبغة
النيتروزامينات Nitrosamines	سرطانة الأمعاء	مثبت في الحيوان
ملونات الازو-2- acetylaminofluorene	سرطانة الكبد والمثانة	مثبت عند الحيوان
العوامل المؤكثة: الأدوية المضادة للسرطان: كلورامبوسيل..	الايبيضاضات	خطورة منخفضة لدى الانسان
كيماويات عضوية أخرى: فنيل كلورايد - سيكلوفوسفاميد	ساركومة كبد وعائية	في صناعة البلاستيك PVC
مركبات الزرنيخ	سرطانة الجلد	لم يعد يستعمل كثيرا

جدول يبين أمثلة على مسرطنات مؤكدة أو محتملة مع الأورام المرافقة

الهيدروكاربونات العطرية المتعددة الحلقات: أول ما درس من المواد الكيماوية المسرطنة فمنذ عام ١٩١٧ بين اليابانيون أنه يمكن أحداث سرطانة الجلد بالتطبيق الموضعي لهذه المواد. واشتبه القطران بكونه مسرطنا بسبب كثرة مشاهدة سرطانة اليدين عند العاملين

بتماسه، ويتطلب تشكل هذا المسرطن انقلاب المادة الكيماوية بوساطة خميرة (تحولا هيدروكسيلية) يمكن أن توجد في معظم الأنسجة ويمكن لعملية التسرطن أن تتم عن بعد اعتبارا من مكان الدخول مثال دور التدخين في احداث سرطانة المثانة. ان أهم الأمثلة على هذا المسرطن هو سرطانة الرئة المحدثة بالتدخين والتي يتناسب تواترها طردا مع كمية التبغ المستهلكة.

الأمينات الأروماتية: *Aromatic amines* يرد سبب حدوث سرطانة المثانة عند العاملين بالملونات وبصناعة المطاط إلى تأثير البيثانافثيلامين وهي مادة لا تمتلك تأثيرا موضعيا وتتطلب تحولا هيدروكسيلية في الكبد كي تصبح مستقبلا مسرطنا فعالا وهو: *1-hydroxy-2-naphthylamine* ويقع الأثر الفعال المسرطن لهذه المادة فوراً من خلال اندماجها بال *glucuronic acid* في الكبد وتتم عملية التسرطن حينما تطرح هذه المستقبلات المقنعة مع البول ويزول الفعاع بفعل خميرة الغلوكورونيداز حيث تتعرض الظاهرة البولية لهذا التأثير المسرطن الفعال.

النيتروزامينات: *Nitrosamines*: دلت الدراسات الوبائية على وجود ارتباط ما بين سرطانات أنبوب الهضم ووجود النترات والنترينات. تستعمل النترات كمواد مخصبة للنباتات وهي تنتقل من التربة بتأثير الأمطار لتلوث مياه الشرب كما وتستعمل النترات والنيتريتات كمادة مضافة في صناعة الأغذية وهذه الجذور ليست مسرطنة بنفسها وإنما تتحول تحت تأثير الجراثيم المعوية إلى نيتروزامينات مسرطنة بمساعدة امينات واميدات ثانوية.

ملونات الأزو: وهي مشتقات من الأمينات العطرية هي مواد مسرطنة تجريبيا على الحيوان وان مادة *dimethylaminoazobenzene* وهي المعروفة ب(صفار الزبدة) إذ إنها كانت تضاف إلى مادة المارغارين لاضافة اللون هي مادة تسبب سرطانة الكبد.

العوامل المؤكدة: ان كثيرا من المسرطنات الكيماوية تتقلون في نهاية مسيرها فلا عجب اذا كانت العوامل المؤكدة بذاتها هي مواد مسرطنة. ترتبط هذه العوامل مباشرة بالدنا حيث الموضوع الانتهازي لكل المسرطنات والمثل الشائع عليها هو الخردل الأزوتي.

الأحياء الدقيقة:

الفيروسات المسرطنة:

عرف التأثير المسرطن للفيروسات من خلال تجارب *Rous* عام ١٩١١ و *Shope* عام ١٩٣٢ على الحيوان حيث أجريا تجاربهما باحداث ساركومات ثم أورام جلدية

المسرطنات الإشعاعية:

إن الإشعاع بأشكاله المختلفة كالأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية وأشعة الإنشطار النووي هي عوامل مسرطنة. والأمثلة على ذلك كثيرة فالرواد في حقل تطوير الأشعة أصيبوا بسرطانة الجلد وكذلك الناجون من قنبلة هيروشيما وناغازاكي تعرضوا لنسبة عالية من الابيضاضات وسرطانات الكبد والرئة والكبد والدرق والثدي. ومازالت الآثار الإشعاعية الناتجة من المفاعل النووي لتشرنوبل واضحة في التسرطن المسبب عن الأشعة فوق البنفسجية في الجلد ويتركز هذا التأثير على إصابة الدنا بتشكيل مشطورات البيريميدين.

الهرمونات: من المستغرب أن بعض المواد الموجودة في العضوية والتي لا يمكن الاستغناء عنها كالهormونات تكون أحيانا متورطة أو على الأقل تشكل عاملا مساعدا لتكون الأورام فلقد بينت الدراسات المخبرية أن الاستروجينات تعرض على حدوث سرطانات الثدي وبطانة الرحم إلا أن المشاركة ما بين تناول مانعات الحمل عن طريق الفم الحاوية على الأستروجين وسرطانة الثدي لم يثبت حتى الآن إلا أن الستيروئيدات البنائية (anabolic) عرفت بكونها تحدث سرطانة الكبد لدى الإنسان والستيروئيدات الأستروجينية قادرة على احداث أورام غدية كبدية أو عقيدات مفرطة التنسج في الكبد. عوامل أخرى: تعد ألياف مادة الاسبست *asbestos* مرتبطة بحدوث بعض السرطانات مثل سرطانات الرئة والجنب ويؤهب التعرض لهذه الألياف عاملا مؤهبا للإصابة بها كما ويعد التعرض الصناعي لبعض المنتجات المعدنية كالنيكل مسببا إلى حدوث سرطانات الأجواف الأنفية والرئة.

الفصل الرابع

الحدثيات الخلوية والجزيئية في عملية التسرطن

لقد جاء فيما تقدم ان عملية التسرطن هي عملية متعددة المراحل، ولقد تبين ذلك من تأثير المسرطنات الكيماوية على حيوانات المخبر تجريبيا. المرحلة الخفية: *latency* ان السبب في مرور فترة طويلة من الزمن بين حدوث التأثير المسرطن وبين ظهور المرض سريريا يعود جزئيا إلى أن الأورام تنشأ من التكاثر النسيلي لخلية مفردة تتطور بمرور الزمن كي تعطي عقيدة ورمية تكبر إلى درجة أنها تسبب الأعراض والعلامات. ان هذه المرحلة قبل السريرية من سير الورم هي المرحلة الخفية.

مرحلة الابتدء والتعزيز *Initiation and promotion* : تنتج عملية الابتدء بسبب تعرض الخلية لمقدار معين من عامل مسرطن يدعى بالعامل المبدئ *initiator* بحيث إن هذا التأثير يحدث أذيات دائمة في جينوم الخلية بحيث يكسبها الامكانية التنشؤية، وهذه التحولات دائمة وهي غير قابلة للتراجع.

أما حدثية التعزيز فتؤدي إلى حث التكاثر النسيلي في خلية متحولة سابقا. ان تأثير العامل المحرض لا بد من أن يسبق بتأثير العوامل المبدئة. يمكن للعوامل المحرضة أن تكون قابلة للتراجع أي عكوسة اذا ما طبقت بفترات متباعدة .

ولقد أمكن التعرف إلى هذه الاليات تجريبيا من خلال التطبيق المتتالي لمادتي الميثيلكولانثرين وزيت القطن على جلود الفئران فلا يتم حدوث السرطان عند الحيوان المعرض للمادة الأولى الا اذا اتبع بتطبيق مادة ثانية غير مسرطنة هي زيت القطن. فالميثيلكولانثرين هنا هو العامل المبدئ الذي يحدث الآفة في دنا الخلية الهدف أما زيت القطن فهو العامل المحرض الذي يحرض على تكاثر الخلية المبدوءة. وبطبيعة الحال فان مثل هذا التطور التجريبي لا يمكن تطبيقه تماما على الانسان إلا أن بعض الآفات عند الانسان كحدوث آفات سوء التنسج في الظهارات (ظهارة عنق السرحم أو الظهارة الكولونية في سياق التهاب الكولون القرصي) هي المقابل لعمليتي الابتدء والتحريض عند

الحيوان إذ إنها تمثل خطرا حقيقيا للتطور نحو آفة غازية تحت تأثير حديثة تحريض تشابه ما رأيناه في الحيوان.

وتجدر الإشارة إلى أن بعض المواد الكيماوية تمتلك خصائص مبدئة ومحرضة بآن واحد حيث تبين أن هذه المواد قادرة على احداث السرطان دون الحاجة إلى وجود تأثيرات بعوامل أخرى وسميت هذه العناصر بالمسرطنات التامة (*complete carcinogens*) لتمييزها عن العناصر التي تقوم بعملية الابداء فقط وهي المسرطنات غير التامة.

مرحلة الاستدامة: *persistence* تصل الخلية إلى هذه المرحلة حينما يصبح التكاثر النسيلي للخلية لا يتطلب وجود العامل المبدئ أو العامل المحض للاستمرار بحيث تبدي الخلايا نموا مستقلا ولا تعود الخلية آنذاك متعلقة من ناحية التكاثر الورمي بعمل الجينات الخلية أو الجينات الورمية البادئة التي تأدت في المراحل السابقة مما يدعو الخلية إلى الاعتماد على عوامل النمو الخاصة بها وتدعى هذه الخاصية بالاستجابة الداخلية أو الإشارة الداخلية *autocrine* ويتلو ذلك تحريض تشكل شبكة وعائية داخل الكتلة الورمية تساعد على تأمين الغذاء للخلايا المتكاثرة وبالتالي تشكل كتل ورمية ثانوية والانطلاق فيما بعد إلى تشكيل النقائل البعيدة.

الاضطرابات المورثية (الجينية) في الأورام

١- الشذوذات الصبغية: لقد اعتمدت ولفترة قريبة طريقة التتميط النووي *Karyotype* من أجل دراسة الذخيرة المورثية (المجين = *Genome*) وتعتمد هذه الطريقة على دراسة الصبغيات بعد إيقاف مغزل الانقسام وإيقاف الانقسام في مرحلة الميتافاز باستعمال الكولشيسين وباستعمال وسط ناقص التوتري يمكن دفع الخلية نحو الانفجار في المزرعة وتبعثر الصبغيات فيمكن آنذاك تلوينها وتعدادها وفحص دقائقها. ولقد أمكن بهذه الطريقة ملاحظة وجود شذوذات صبغية كوجود صبغيات اضافية أو ازفاء صبغي وهي اضطرابات شائعة في الأورام، ولكن القليل منها يبقى بشكل ثابت حتى في نمط واحد من هذه الأورام (انظر الجدول) فيما عدا بعض الاستثناءات: صبغي فيلادلفيا وهو واحد من أكثر الصبغيات ثابتة الوجود المكتشفة. وهو شائع المشاهدة في ابيضاض الدم النقائي

المزمن. إلا أن الدراسة الصبغية تتم حديثا بواسطة التهجين بالمكان وهو تقنية تسمح بتحديد عدد وتوضع المتتاليات *sequences* النوعية للدنا

الورم	الشذوذ الصبغي	تعليق
لمفوما بوركيت	ازفاء الجين الورمية <i>c-myc</i> من الصبغي ٨ إلى موضع مورثة الكريون المناعي على الصبغي ١٤	يؤدي إلى تعبير لجينة <i>c-myc</i>
ابيضاض الدم النقياني	ازفاء الصبغيات ٩ و ٢٢ (صبغي فيلادلفيا)	يؤدي إلى التحام جينات <i>c-abl</i> مع <i>bcr</i> ؛ البروتين <i>bcr-abl</i> لها فعالية تيروزين كيناز
لمفوما خلية مركز الجراب	ازفاء يتناول صبغيات ١٤ و ١٨	يؤدي إلى تعبير جينة <i>bcl-2</i> المثبطة للاستساخ
غرن ايونغ ورم PNET	ازفاء يتناول الصبغيات ١١ و ٢٢	يتميز هذه الأورام من <i>neuroblastoma</i> التي تتشابه معه هيستولوجيا

جدول يبين شذوذات صبغية في آفات تنشوية

الآليات المورثية في تنشؤ السرطان:

من أجل تتبع وفهم الليات التسرطن على المستوى البيولوجي الجزيئي الخلوي لا بد من احاطة كاملة بنفاصيل الدورة الانقسامية الخلوية *Cell Cycle* والتعرف إلى أطوار هذه الدورة مع مجمل العوامل المؤثرة في كل من مراحلها اعتبارا من المرحلة *G0* وحتى مرحلة الانقسام *M*

تؤدي الأذية الجينية غير القاتلة إلى حدوث طفرة *mutation* وذلك بفعل العوامل المكتسبة البيئية كالمواد الكيماوية أو الأشعة أو الفيروسات، أو بالوراثة عن طريق الخلايا المنتشة. وإن الفرضية الجينية لنشوء السرطان تفترض أن الكتلة الورمية تنجم

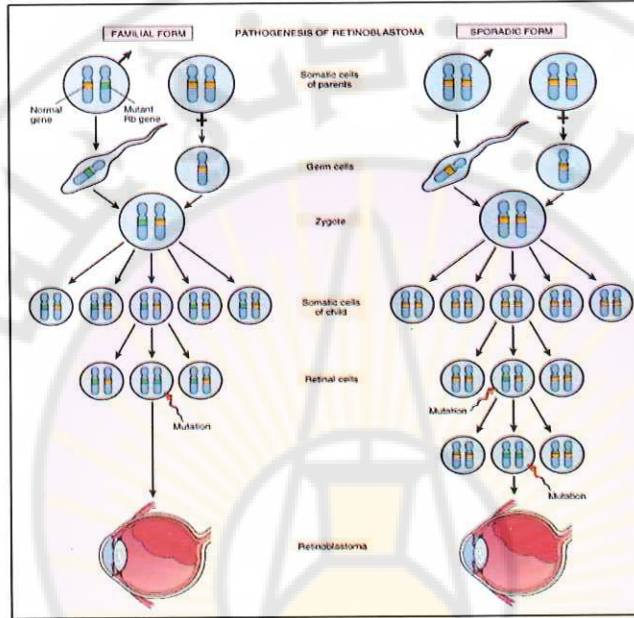
طافرة نادرا في بعض سرطانات الثدي الفردية	سرطان الثدي والمبيض	إصلاح دنا	<i>BRCA 1</i>	Caretaker genes الجينات " الوكيله "
	سرطانة الثدي رجل+ امرأة	إصلاح دنا	<i>BRCA 2</i>	=
طفرة تسمح بطفرة اضافية	سرطانة الكولون غير عائلية مرجلية	إصلاح دنا	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i>	=

جدول يبين جينات كابحة مع وظائفها والأورام المشاركة

تعد الجينة الكابحة *Rb* الأولى التي وصفت بدقة وذلك من قبل كنود سون Knudson عام ١٩٧١ حينما بين وجود مثل هذه الجينات لدى دراسته الاحصائية على تواتر السرطانات العائلية وهذه الجينة مسؤولة عن حدوث الورم الشبكي الأرومي الخبيث *Retinoblastoma* الذي يصيب الأطفال ويشق من الشبكية والذي يتظاهر على شكلين: عائلي (٤٠% من الحالات) ثنائي الجانب أو غير عائلي فرادي، أحادي الجانب (٦٠% من الحالات). ووصف كنود سون آنذاك فرضيته المتعلقة بألية تشكل هذا الورم وهي الفرضية التي سميت:فرضية الضربتين (*Two hits*).

ففي الاصابات العائلية الوراثية من هذا الورم يشاهد خبن(ضياع) صبغي وراثي (*Germline deletion*) على الصبغي ١٣ موافقا للموضع المعروف للجينة *Rb1* (يولد الطفل حاملا هذا العيب) فيمثل هذا العيب غيابا للأليل (نسخة واحدة) من جينة *Rb* في الخلية وينتقل هذا العيب إلى جميع الخلايا الجسدية *Somatic* لدى الطفل وهذا ما دعاه كنودسون بالضربة الأولى *first hit*. واذا ما حدثت طفرة جديدة مكتسبة في أية خلية شبكية تتناول آنذاك الأليل الآخر من الجينة فيؤدي ذلك إلى الإصابة بالورم الشبكي الأرومي ثنائي الجانب وتمثل هذه الطفرة الجديدة المكتسبة:الضربة الثانية *second hit*. أما عند الأشخاص غير حاملي هذا العيب الوراثي فهناك خلية تحتوي بشكل طبيعي على جينتين *Rb* على الأليلي الدنا فان حدوث طفرة تؤدي لضياع واحد من الجينين في الخلية الشبكية نفسها أو في بناتها للإصابة فاذا ما حدثت طفرة أخرى مكتسبة تشكل ورما شبكيا أروميا وحيد الجانب ، فراديا دون استعداد وراثي .

ولقد تبين أن لهذا الجين دور في تشكل أنماط أخرى من الأورام. فان المرضى المصابين بورم الشبكية الأرومي العائلي معرضون أيضا للاصابة بنسبة عالية بالساركومة العظمية وبعض أنماط الساركومات في النسيج الرخوة ولوحظ فقدان فعالية موقع الجين المذكورة في سرطانات الثدي والمثانة والسرطانة الشائكة.



الإمراض في تشكل الورم الشبكي الأرومي

الجين الكابت 53 : تقع على الذراع القصير للصبغي 17 وهو الجين الذي درس والأكثر مشاهدة طافرا في الأورام الانسانية. ويستطيع:

- تصليح عيوب الدنا في المرحلة S وذلك بايقاف الدورة الخلوية في مرحلة G1 إلى أن يصلح هذا العيب.
- إحداث الاستماتة إذا ما كان العيب في الدنا كبيرا

يرتفع مستوى الدنا في الخلايا التي تعرضت لأذى كبير إلى أن يتم اصلاح العيب أو أن تتعرض الخلايا للأستماتة وهذا يوقى من احتمال تطور الطفرات المورثية ومن أجل هذا دعيت هذه الجين بحارسة المجين (*Guardian of the Genome*). يمكن للجين p53 أن يفقد وظيفته الطبيعية بالآليات التالية:

شذوذات تعبير الجين الورمية في الأورام :

يؤدي شذوذ تعبير الجين الورمية الى:

- ان الكمية الطبيعية للبروتين المورثي الورمي تضطرب بسبب طفرة بحيث إنها تصبح فعالة بشكل غير طبيعي
- انتاج كمية زائدة بشكل غير طبيعي من الاونكوبروتين الطبيعي بسبب تضخيم مورثي أو بسبب تنسخ زائد .

ان البروتينات الورمية الطافرة يمكن أن تمتلك فعالية أقل أو أكثر من فعالية الجينات الورمية الطبيعية وقد يؤدي ذلك إلى تأثير عميق على وظيفة المستقبل وعلى الإشارة داخل الخلية مثال: ان منتج البروتين الطافر لعائلة الجين الورمية *ras* هو بروتين زائد الفعالية يؤثر على النيكليوتيدات الحلقية (GTP) ، على روابط البروتين الورمي وله فعالية GTPase

ان زيادة تعبير الاونكوجينات شوهده في أورام متعددة ويحدث بآليات مختلفة ويمكن كشف زيادة هذا التعبير بملاحظة:
- وجود نواتج الأونكوجين (اونكوبروتينات) أكثر من الطبيعي داخل الخلية أو على سطحها.

-زيادة انتاج نسخ الرنا الرسول للأونكوجين

- زيادة عدد نسخ الأونكوجين ضمن الجينوم.

تتم زيادة عدد نسخ الأونكوجين بسبب الإنتان بالفيروسات القهقرية الذي يسبب انقلاب *reverse* الانتساخ للرنا التابع لها وانضمام نسخ متعددة من الدنا الناتج إلى جينوم دنا الخلية المضيفة. وهناك مثال آخر لدى الانسان وهو تضخيم الدنا المؤدي إلى نسخ متعددة من الجينات كما في عائلة *myc* من الجينات في الورم الأرومي العصبي اذ يمكن التعرف إلى ذلك في الدراسة الصبغية حيث يبدو ذلك على شكل مناطق متجانسة لونيًا وعلى شكل صبغيات دقيقة مضاعفة (*Double minute chromosomes*)

تشاهد زيادة التنسخ في الاونكوجين (الاونكوجين غير المنتسخ بشكل طبيعي في الجينوم) اذا انتقل إلى موضع آخر من الجينوم حيث تشاهد فعالية انتساخية زائدة ويبدو هذا واضحا من الصيغة الصبغية حيث يبدو جزء من صبغي من المعروف أنه حامل للاونكوجين، ينتقل إلى صبغي آخر بعملية الازفاء، حيث من المعروف أن عملية الانتساخ تكون فعالة ومن الأمثلة على ذلك:

-ازفاء الاونكوجين $c-abl$ من الصبغي ٩ إلى الصبغي ٢٢ بحيث يؤدي ذلك إلى تشكل صبغي فيلادلفيا وظهور تعبير اندماج منتج جينة $bcr-abl$ في ابيضاض الدم النقائي المزمن.

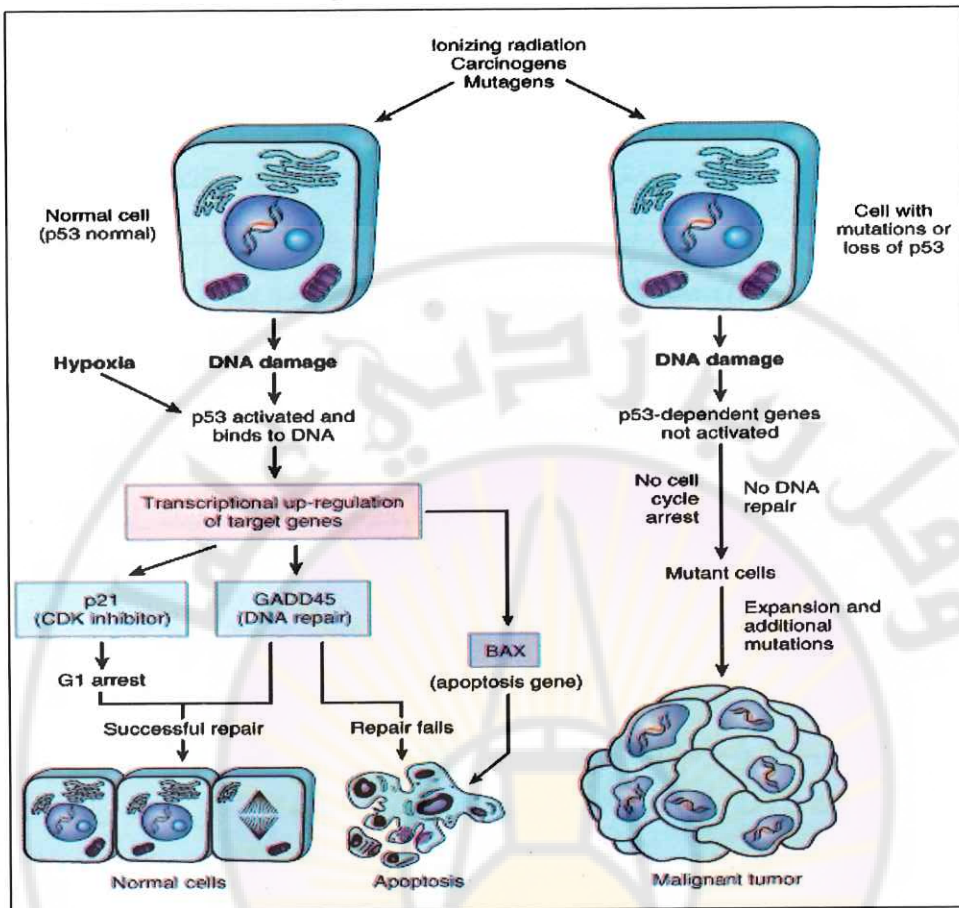
- ازفاء الأونكوجين $c-myc$ من الصبغي ٨ إلى الصبغي ١٤ حيث يتم التعبير عنه بانضمامه إلى احد جينات الغلوبولين المناعي التي تنتسخ بشكل فعال في الخلية للمفاوية البائية وهذا ما يؤدي إلى لمفوما بوركيت.

وبالمقابل، يمكن للاونكوجين الخلوي أن يصاب بطفرة نقطية $point\ mutation$ تؤدي لمنتوج جيني كالبروتين كيناز تكون زائدة أو غير طبيعية الفعالية.

تأثيرات منتجات الأونكوجين على نمو الورم

تدل الدراسات في المزارع الخلوية على الخلايا المتحولة بتأثير المسرطنات والتي تبدي اونكوجينا متبدلا أو طافرا تظهر مجموعة من التبدلات تقابل ما تظهره الخلايا الورمية في الجسم الحي من مظاهر ومن تبدل سلوكي. وهي:

- استقلالية بالنسبة لحاجتها من عوامل النمو الخارجية
- احداثها لاورام حينما تحقن لحيوان متحمل مناعيا $immunotolerant$



دور p 53 في المحافظة على سلامة الجينوم الخلوي

الجينات المصلحة للدنا:

وهي الجينات القادرة على ترميم الأذيات الحاصلة على الدنا والناجمة من مختلف أنواع السرطانات. إن الأشخاص الذين يولدون حاملين لطفرات موروثية للبروتينات المصلحة للدنا معرضون لخطورة عالية لتطور السرطانات لديهم مثال سرطانة الكولون الموروثة غير المرجلية (متلازمة HNPVV) وداء جفاف الجلد المصطبغ الذي يؤدي إلى الإصابة بالسرطانة الشائكة في الجلد بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية

الفصل الخامس

المناعة الورمية

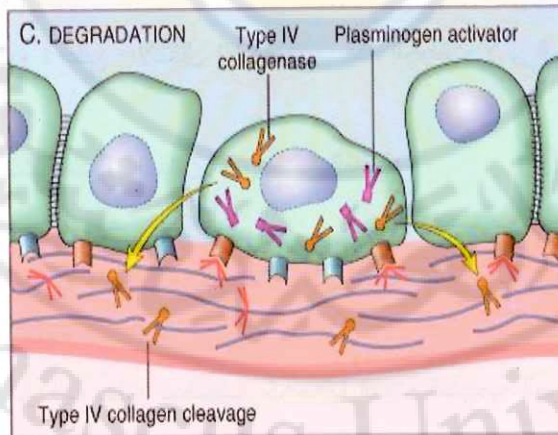
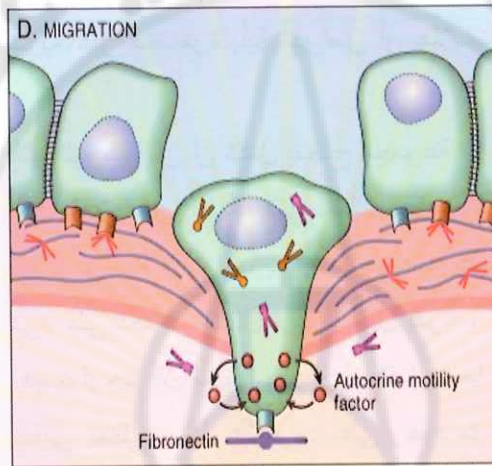
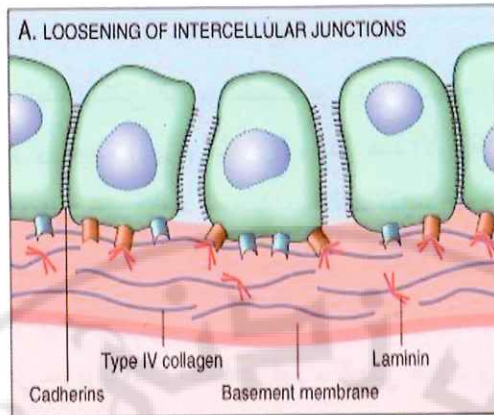
يمكن لبعض الأورام العفوية أو المسببة أن يرافقها وجود مستضدات ورمية وحيدة تشكل هدفاً نوعياً لهجوم الأضداد والمفاويات وهذا مادعا إلى وجود فرضية الترصد المناعي *immuno surveillance* وهي الفرضية التي تطرح احتمال قيام العضوية بالقضاء على مجموعة من الأورام بعيد نشوئها . وتفسر التراجع العفوي لبعض الأورام ، كما تفسر تعرض المصابين بعوز المناعة للإصابة بالأورام أكثر من سواهم . إلا أن هذه الفرضية لم تفسر مجمل الحادثات الورمية . ولقد تبين وجود نوعين من المستقبلات الورمية نوعي يكون هدفاً للخلايا للمفاوية التائية السامة . أحدها يدعى المستضد ١ المرافق للورم الميلانيني MEGE١ يشاهد في ٤٠% من الأورام الميلانينية وفي ٢٠% من سرطانات الثدي و ٣٥% من سرطانات الرئة ، أما المستضدات المرافقة للأورام فهي غير نوعية ووحيدة للورم ، وقد تتوضع على الخلايا الطبيعية غير المستحيلة التي نشأ عليها الورم كمستضد CD المشاهد في الابيضاضات والمفومات والمستضد النوعي الموثي *PSA* الذي يشاهد في الخلايا الظهارية الطبيعية في الموتة وفي الأنسجة السرطانية .

وهناك آليات مستفلة تجاه الأورام ممثلة بالمفاويات التائية السامة للخلايا و القاتلة الطبيعية والبلاعم .

البروتيناز ومثبطاتها: تعد ميتالوبروتئيناز المطرق *matrix metalloproteinases* من أهم الانظيمات المتدخلة في الغزو الورمي وهي تفرز من قبل الخلايا الورمية بحيث تمنحها القدرة على هضم النسيج الضامة المحيطة بها وهي تضم ثلاث عائلات:

- الكولاجيناز الخلالية وهي تجزئ الكولاجين I,II, III
 - الجيلاتيناز وهي تجزئ الكولاجين IV والجيلاتين
 - ستروميليزين *stromelysins* تجزئ الكولاجين IV والبروتيوغليكانات
- ويعاكس فعل هذه الانظيمات المثبطات الخلوية للميتالوبروتئيناز (*tissue inhibitors of metalloproteinases* = TIMPs) ويتم التأثير النهائي بتوازن تأثير النظيمات ومثبطاتها ويمكن أن تصبح قابلية الغزو للخلايا الورمية محدودة في المزارع بزيادة فعالية العوامل المثبطة

يتم الغزو غالبا عبر مستوى هيستولوجي يؤمن مقاومة أقل إلى النمو الورمي كالمسافات حول الأعصاب ولمعات الأوعية وتكون بعض الأنسجة مقاومة بشدة على الغزو الورمي كالغضروف والأنسجة الليفية الغضروفية في المسافات ما بين الفقرات. المدلولات السريرية الباثولوجية: الغزو هو الصفة الوحيدة الأكثر أهمية في خباثة الورم كما قلنا وان حدوث النقائل هو نتيجة للغزو ويعد اكتشاف النقيلة سريريا علامة مؤكدة للخباثة. يسهل تشخيص الغزو في الأورام البشرية بسبب وجود الغشاء القاعدي الذي يمثل حدا واضحا فاصلا النسيج عن محيطه لكن الحال ليس كذلك في الأورام المتوسطة الناشئة على الأنسجة الضامة حيث يكون الأمر أكثر صعوبة ويستعان آنذاك بوجود الغزو الوعائي الدموي أو اللمفي. أما الفعالية الانقسامية فهي تستعمل كمسعر إنذاري للورم.



توالي الأحداث في غزو الغشاء القاعدي الظهاري من قبل الخلايا السرطانية

النقائل metastases

تحدث النقائل حينما ينتشر الورم الخبيث من بؤرة نشوئه الأصلي (الورم البدئي) ليشكل بؤرا ورمية أخرى بعيدة (الورم الثانوي) وتبلغ هذه الأورام أحيانا حجوما متفاوتة نسبة للورم البدئي وقد يصل وزن الكبد المصاب بانتقالات ورمية أضعاف الوزن الطبيعي له ويطلق تعبير السرطنة أو الداء السرطاني المنتشر *carcinomatosis* على وجود نقائل ورمية شديدة الانتشار.

يمكن للنقائل أن تتظاهر سريريا قبل اكتشاف الورم البدئي مثال: وجود نقائل عظمية من سرطنة حشوية تؤدي إلى حدوث الألم. وكذلك وجود ضخامة عقدة بلغمية لدى شخص مصاب بكارسينوما حشوية غير متظاهرة بأية أعراض أو علامات فيما عدا الضخامة العقدية الانتقالية.

شلال النقائل لا بد للخلايا الورمية من أن تكمل بنجاح مجموعة من الحدثيات قبل أحداثها وربما انتقاليا. وهناك عدد محدود من الخلايا التي تمتلك القدرة والواسطة على اتمام شلال هذه الحدثيات ولقد درس هذا الأمر تجريبيا وهيستولوجيا على الحيوان وتبين وجود نسلات خلوية قادرة على أحداث النقائل وأخرى أقل قدرة ، أما عند الانسان فان الأورام الانتقالية تبدو هيستولوجيا أقل تمايزا من الورم البدئي مما يوحي بوجود تطور نحو نسلات ذات نمط شكلي "نقائلي" وتدل التجارب على وجود ما يوصف بتنشيط جينات "ضد النقائل *anti-metastatic genes* = *metastogenes*) مثال *nm23* في الخلايا الورمية القادرة على الانتقال إلا أن دور هذه الجينات لا يزال غير واضح في شلال النقائل.

تكون المراحل المتتالية لشلال النقائل على النحو التالي:

- ١- انفصال الخلايا الورمية عن جاراتها
- ٢- غزو الأنسجة المجاورة من أجل الوصول إلى الأوعية اللمفية والدموية
- ٣- الدخول إلى اللمعة الوعائية
- ٤- انفلات الخلايا من آلية دفاع المضيف كالخلايا القاتلة الطبيعية الموجودة في الدوران
- ٥- الالتصاق على الخلايا البطانية في أماكن بعيدة
- ٦- خروج الخلايا من لمعة الوعاء نحو الأنسجة المحيطة

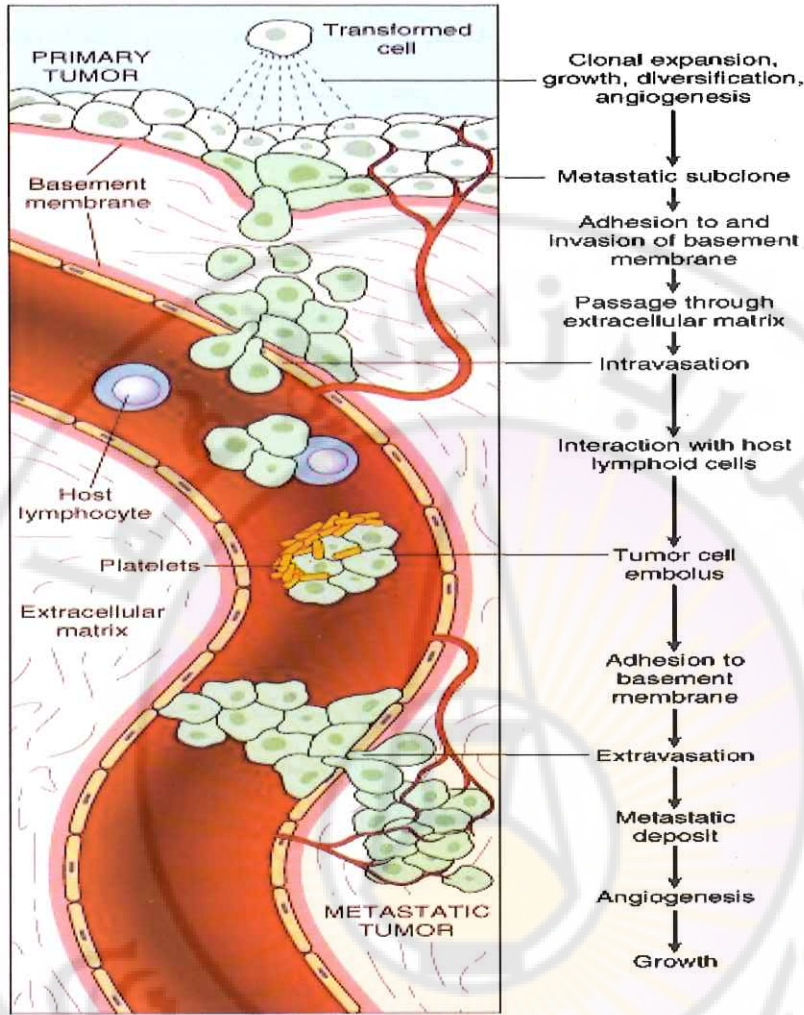
وهناك تنمو الخلايا وحين يتجاوز حجم الورم بضعة ملليمترات لا بد من وجود بنية وعائية تتدخل في حدوثها عوامل التنشؤ الوعائي.

ان تخرب جزيئات الالتصاق عامل مهم في تطور شلال النقائل ويشتمل ذلك على علاقة الخلايا ببعضها وعلاقة الخلايا بالوسط المحيط ولقد بينت الدراسات التجريبية والسريرية أن نقص تعبير الكادريينات (cadherins) التي تتدخل في التصاق الخلايا البشرية بعضها ببعض، يتمشى ايجابيا مع سلوك غاز ورمي وتشجيع حدوث النقائل وان زيادة تعبير الأنتغرينات (integrins) له أهمية في هجرة الخلايا الورمية ضمن النسيج الضام.

طرق الانتقال الورمية :

- دموية: تسلك الخلايا الورمية الطريق الدموية وتؤدي إلى تشكل نقائل في الأنسجة المرواة من قبل هذه الأوعية
 - لمفية فتحدث النقائل في العقد اللمفية التابعة لها
 - عبر الأجواف العامة كالجنب والتأمور وأجواف الباريتوان
 - بالازدراع مثال انزراع الخلايا الورمية العرضي في سياق العمل الجراحي.
- تفضل الأورام الظهارية (الكارسينومات) الانتشار اللمفي على الأقل في البداية بينما تفضل الساركومات الطريق الدموية والاستثناءات في ذلك عديدة.
- النقائل بالطريق الدموية:

تعد العظام المكان المفضل للنقائل في خمسة من السرطانات: الرئة- الثدي- الكلية - الدرق والموتة. وهناك أعضاء أخرى تتورط في حدوث النقائل بالطريق الدموية، بنسبة أقل كالرئة والكبد والدماغ. غالبا ما تكون النقائل متعددة في الوقت الذي يكون فيه الورم البدئي وحيدا. وبالرغم من وجود تروية غزيرة لعضوي الطحال والعضلات المخططة فقلما يصابا بالنقائل . كثيرا ما تبدو العقيدات الورمية الانتقالية إلى سطح الكبد منخفضة المركز (مسرة) ويعود السبب في ذلك إلى حدوث النخر في مركز النقبلة الورمية.



شلال النقائل

النقائل بالطريق اللمفية: تصل الخلايا الورمية إلى العقد اللمفية عن طريق الوعاء اللمفاوي الوارد . تنمو الخلايا الورمية في محيط العقدة وتكتسح تدريجياً بقية المتن العقدي وتحتل مكانه . تكون العقد اللمفية الانتقالية أكثر قساوة من الطبيعي ويمكن أن تندمج أكثر من عقدة لمفاوية معا بسبب وجود النسيج الورمي والتليف الحادث الذي يؤدي إلى دمج هذه العقد مع بعضها البعض. يؤدي وجود النقائل العقدية إلى انقطاع

الصبيبي للمفاوي مع ما يرافق ذلك من وذمة في العضو المروى. يجب الحذر من اعتبار اية ضخامة عقدية تالية لورم دليلا لوجود النقائل فيمكن أن تكون هذه الضخامة تفاعلية الطبيعة.

النقائل عبر الجوف العام (*transcelomic metastasis*): تعد أجواف الصفاق والجنب والتأمور مواضع شائعة إلى حدوث النقائل عبر الأجواف مما يؤدي حدوث انصباب في هذه الأجواف ويكون السائل غنيا بالبروتينات فهو نضحة = *exudate* ويمكن أن يحتوي على الليفين كما ويكون الفحص الخلوي لرشافة من السائل ذا أهمية كبرى في تشخيص السبب في حدوث الانصباب داخل الأجواف. يمكن حدوث الانصباب الصفاقي (الحبن) بسبب أي ورم بطني إلا أن الورم الأكثر شيوعا في احداثه هو ورم المبيض. ويعد الانصباب الجنبي والتأموري شائعين في سرطانات الثدي والرئة.

الآثار السريرية للأورام: تعود التأثيرات السريرية للأورام إلى مكان توضع الورم ، وإلى الخلايا التي نشأ عليها الورم وإلى سلوكها . وهذه التأثيرات يمكن أن تكون موضعة أو على مسافة ما من الورم.

التأثيرات الموضعية : تؤدي الأورام إلى الضغط على الأنسجة المجاورة وإلى ازاحتها وإذا كانت خبيثة فهي تخرب هذه النسيج . يمكن لهذا التأثير أن يبقى دون مدلول سريري هام إذا كان حجم العضو كبيرا نسبة لحجم الورم أو إذا كان توضع الورم لا يتناول بنيات تشريحية حيوية. ولكن حتى في الأورام السليمة يمكن أن يؤدي التأثير الموضعي إلى نتائج خطيرة مثال: وجود الورم الغدي السليم في الغدة النخامية قد يؤدي إلى ضغط الأنسجة النخامية المجاورة وبالتالي فهو قد يهدد الحياة بالخطر .

إلا أن الأورام الخبيثة تمتلك تأثيرا خطيرا وحيويا واضحا بسبب أنها تغزو وتخرب موضعيا مثال ذلك إصابة الشريان الرئوي بسبب غزو كارسينوما قصبية. وكذلك فالكارسينوما القاعدية في الجلد التي لا تعطي النقائل الا نادرا فهي قادرة على تخريب الأنسجة الحيوية المجاورة للجلد. غالبا ما تكون كارسينومات المخاطيات متفرحة ويؤدي ذلك إلى حدوث النزف من هذه الآفات وقد يكون النزف خفيا كما هي الحال في سرطانات الأنبوب الهضمي فيؤدي ذلك إلى حدوث فاقة دموية هامة. وتؤهب الآفات الورمية المتفرحة إلى حدوث الخمج.

التأثيرات الاستقلابية: هي تأثيرات لها علاقة مباشرة بالورم وأخرى عامة: التأثيرات المتعلقة بنمط الورم: غالبا ما تحتفظ الأورام الصماوية جيدة التمايز بالخواص الوظيفية للنسيج الأصلي وبسبب كون الخلايا الورمية المفترزة أكبر عددا من النسيج الطبيعي المفرز فهي كثيرا ما تمتلك مظاهر سريرية واضحة مثال: الانسمام الدرقي بسبب ورم غدي مفرز درقي ؛ حدوث متلازمة كوشينغ ناتجة عن ورم غدي في قشر الكظر أو فرط نشاط جارات درق ناتج عن ورم غدي في جارات الدرق . وقد تكون تكون النتائج الاستقلابية للورم غير متوقعة أو غير منطقية وقد يصعب تفسيرها مثال وجود افراز *ACTH* أو *ADH* من قبل خلايا كارسينوما قصبية غير متميزة صغيرة الخلايا مما يعطي نتائج سريرية ذات مدلول. وقد لا يمتلك الورم نتائج استقلابية مباشرة ولكن قد يعمل كوسيط خلطي مثال حدوث تعجر الأصابع (*finger-clubbing*) واعتلال مفصلي عظمي ضخامي لدى المرضى المصابين بكارسينوما الرئة.

التأثيرات الاستقلابية غير النوعية: ان حدوث فقدان الوزن الشديد في سياق السرطانات المعقدة أمر شائع بالرغم من وجود تغذية طبيعية للمريض ويطلق تعبير الدنف (*cachexia*) على الحالة السريرية التقويضية (*catabolic*) لمريض سرطاني مصاب بنقص وزن شديد وضعافة (*debility*) يبدو أن مرد ذلك تأثير عوامل هرمونية مفترزة من الورم تتداخل مع استقلاب البروتينات. وقد تظهر هذه الحالة الدنفية باكرا في بعض الخباثات كما في سرطانة الرئة . وقد يكون نقص الوزن مسبا عن صعوبة التغذية في حال سرطانة المري حيث الألم الشديد والاكنتاب يلعبان دورا هاما. تتشارك الاعتلالات العصبية والعضلية مع الخباثات وبخاصة سرطانة الرئة . ويحدث ميل للخثار الوريدي في السرطانات المفترزة للمخاط وبخاصة في سرطانة المعنكلة. قد يحدث اعتلالات كلية بسبب ترسب معقدات مناعية على الغشاء القاعدي يمثل احد مركباتها المستضد الورمي.

الآلية المسببة	السرطانات التابعة	المتلازمة السريرية
الاعتلالات الصماوية المتعلقة بالغدد الصم		
ACTH و المواد المشابهة لها	سرطانة الرئة الصغيرة الخلايا	متلازمة كوشينغ
	سرطانة المعثكلة	
	الأورام العصبية	
الهرمون المضاد للإدرار	سرطانة الرئة الصغيرة الخلايا	متلازمة إفراز ADH غير الملائمة
	التنشوات داخل القحف	
هرمون جارات الدرق والبروتينات	السرطانة الحرشفية الرئوية	فرط كلس الدم
اللاحقة (PTHrP) TGF- α	سرطانة الثدي	
فيتامين D	السرطانة الكلوية	
سيروتونين-براديكينين-هستامين؟	الكارسينويد القصي	المتلازمة السرطاوية Carcinoid
	السرطانة المعثكلية	
إريثروبويتين	سرطانة المعدة	
	السرطانة الكلوية	كثرة الحمر
	ورم وعائي دموي مخيخي	
	سرطانة الخلية الكبدية	
المتلازمات العصبية والعضلية		
مناعي؟ سمي؟	سرطانة الرئة صغيرة الخلايا	اضطرابات الجملة العصبية المركزية والمحيطية
	سرطانة الثدي	
مناعي	ورم توتي (تيموسي)	الوهن العضلي الوخيم
تبدلات الأنسجة المفصلية العظمية والرخوة		

غير معروف	سرطانة الرئة	اعتلال العظم والمفصل الضخامي
		وتفقرت Hyppocratism الأصابع
		تبدلات وعائية دموية
فرط قابلية التخثر	سرطانة المعثكلة	خثور وريدية (ظاهرة تروسو)
	سرطانة الرئة	
	سرطانات أخرى	
فرط قابلية التخثر	السرطانات المتقدمة	التهاب الشغاف الخثري اللاجرثومي
المتلازمات المتعلقة بالأباعد الورمية		

انذار الورم (prognosis) :

تمتلك الأورام الخبيثة انذارا يختلف من حالة لأخرى (انظر الجدول) ويتعلق ذلك جزئيا بالخصائص الخلوية للخلايا الورمية (سرعة النمو، قابلية الغزو...) وجزئيا بفعالية العلاج الحديث للسرطان لكل نمط من الأورام.

المناسيب الانذارية (*prognostic indices*):

يتم تشخيص الطبيعة الخبيثة ومنشأ الورم بوساطة الفحص الهيستولوجي ولكن ذلك لا يكفي وتتواصل الجهود من أجل أن يسمح ذلك الفحص بتقدير سلوك الورم المستقبلي اذ أن علاج المريض المضبوط يرتبط بالأمر التالية:

١- نمط الورم (ميلانوما- كارسينوما حشوية الخلايا- ساركومة عضلية ...)

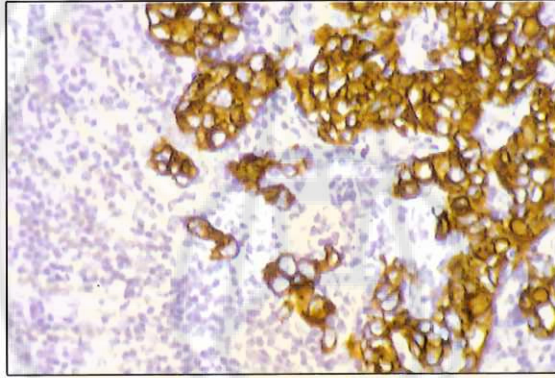
٢- درجة التمايز (*grade*)

٣- المرحلة أو امتداد الانتشار

كما ومن المهم تحديد ما اذا كان الورم بدئيا أو ثانويا (نقائل) وقد يكون ذلك صعبا وهذا هام في علاج الورم

نمط الورم :

نُتعرّف مثلا على كون الورم في الثدي بدنيا اذا ما أبدى بنية غدية واذا ما ترافق بوجود خلايا سرطانية ضمن الأفتنية اللبنية (سرطانة لابدة ضمن القنويات) وتعرف السرطانة الشائكة (الحرفية الخلايا) بكونها تفرز القرنين ويمتلك جدارها الخلوي جسيمات وصل. ويتطلب الحال احيانا وضع تحت تصنيف لبعض الأورام مثلا: لمفوما هودجكين أو لمفوما لا هودجكين ويتطلب بعضها تحت تصنيف أدق (ورم لمفي بائية أو تائية الخلايا) ويكون ذلك هاما من أجل تحديد الانذار والعلاج. ويفيد في هذا المجال اللجوء إلى طرق حديثة في التشخيص كاستعمال تقانات المناعيات الهيستولوجية والمجهر الالكتروني أو علم الوراثة أو البيولوجيا الجزيئية.



© Elsevier 2005

شكل رقم (١٤ -)

تلوين مناعي هيستولوجي بطريقة البيروكسيداز باستعمال أضداد القرنين الخلوي
Cytokeratin ايجابي في الخلايا السرطانية الظهارية وسلب في الخلايا اللمفية

درجة الورم :

هو تحديد درجة عدوانية الورم وقابليته للغزو ويستدل عليها من مظهره الهيستولوجي. ان أهم المظاهر التي تساهم في تحديد درجة الورم هي: الفعالية الانقسامية ، حجم النوى وتعدد اشكالها وأخيرا درجة تشابه الورم مع النسيج الطبيعي الذي اشتق منه (التمايز).

ASBESTOS	أميانت (اسبست)
ASCHOFF BODIES	أجسام آشوف
ASCITES	حبن
ASPERGILLOSIS	داء الرشاشيات
ASTEROID BODIES	الأجسام الكوكبية
ATHEROSCLEROSIS	تصلب عصيدي
ATRESIA	رتق
ATROPHY	ضمور
AUTOIMMUNE DISEASES	أدواء المناعة الذاتية
AUTOLYSIS	انحلال ذاتي
AUTOPHAGOLYSOSOMES	التهام الذات
AUTOSOMAL DOMINANT DISORDERS	اضطرابات صبغية ذاتية قاهرة
B	
B CELLS	خلايا بائية
BACTERIAL ENDOTOXINS	ذيفان داخلي جرثومي
BALLOONING DEGENERATION	التنكس الباللوني
BARR BODY	جسيم بار
BARRETT'S ESOPHAGUS	مري باريت
BASAL CELL CARCINOMA	سرطانة قاعدية الخلايا
BCL2 ONCOGENE	مكونة الورم BCL2
BENIGN TUMORS	أورام سليمة
BERYLLIOSIS	داء البريليوم
BLAND INFARCT	الاحتشاء النقه
BLASTOMYCOSIS	فطار برعمي
BLEEDING DISORDERS	اضطرابات النزف
BRADYKININ	براديكينين
BRONCHOPNEUMONIA	التهاب قصبي رئوي
BROWN ATROPHY	الضمور الأسمر
BUERGER'S DISEASE THROMBOANGIITIS OBLITERANS	داء برغر التهاب وعائي خثري ساد
BULLA	فقاعة
BURKITT'S LYMPHOMA	لمفومة بوركت
BURNS, THERMAL	حروق. حرارية
C	
C-erb B2	
C-myc	
C3 ,ACTIVATION OF	تفعيل ال C3
C5	C5

CACHEXIA	دنف
CALCIFIC AORTIC STENOSIS	تضيق الأبهر التكلسي
CALLUS	دشبذ
CANCER	سرطان
CARCINOID	سرطاوي
CARCINOMA	سرطانة
CARCINOMA IN SITU	سرطانة لآبدة
CARDIOGENIC SHOCK	صدمة قلبية المنشأ
CASEOUS NECROSIS	نخر جبني
CD (CLUSTER DESIGNATION)	CD
CELL CYCLE	دورة الخلية
CELL DEATH	الموت الخلوي
CELL MEMBRANE ,INJURY	الغشاء الخلوي - إصابة
CEREBRAL INFARCTION	احتشاء الدماغ
CHANCRE,SOFT, SYPHILITIC	القرح اللين - الأفرنجي
CHEMICAL INJURY	الإصابة الكيميائية
CHEMICAL MEDIATORS	الوسائط الكيماوية
CHEMOKINES	القيبات الكيميائية
CHEMOTAXIS	انجذاب كيميائي
CHOLESTASIS	ركود صفراوي
CHOLESTEROL,INTRACELLULAR ACCUMULATION	كوليسترول. تراكم داخل خلوي
CHROMOSOME (S)	صبغي(صبغيات)
CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASES	أمراض ورمية حبيبية مزمنة
CHRONIC INFLAMMATION	الالتهاب المزمن
CIGARETTE SMOKING	تدخين السجائر
CIRRHOSIS	التشمع
CLONALITY,OF TUMORS	التسيلي للأورام
COAGULATION CASCADE	شلال التخثر
COAGULATIVE NECROSIS	النخر الخثري
COAL DUST	غبار الفحم
COHESION	تماسك
COLLAGENASE	كلاجيناز
COMPLEMENT SYSTEM	جهاز المتممة
CONGENITAL MALFORMATIONS	تشوهات خلقية
CONGENITAL SYPHILIS	الأفرنجي الخلق
CONGESTION	احتقان
CONGO RED STAINING ,IN AMYLOIDOSIS	تلوين أحمر الكونغو في الداء النشواني
CONNECTIVE TISSUE ,REPAIR BY	النسيج الضام - الترميم ب

COUNCILMAN BODIES	جسيمات كونسلمان
CREATINE KINASE,IN MYOCARDIAL INFARCTION	كرياتين كيناز
CYCLINS	السيكلينات
CYCLOOXYGENASE PATHWAY,OF ARACHIDONIC ACID	طريق تولد الأوكسجين الدوري - بطريقة حمض الازاشيد ونيك
CYTOKINES	السيوكينات
CYTOMEGALOVIRUS	الحمة مضخمة الخلايا
CYTOSKELETON	الهيكل الخلوي
CYTOTOXIC T CELLS	الخلايا القاتلة السامة للخلايا
D	
DEFORMATION	التشوه
DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY	فرط الحساسية من النمط المتأخر
DIC (DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION)	التخثر المنتثر داخل الأوعية
DILATED (CONGESTION) CARDIOMYOPATHY	اعتلال العضلة القلبية التوسعي
DRUG ABUSE	سوء استعمال الأدوية(سرف)
DYSKERATOSIS	خلل التقرن
DYSPLASIA	ثمن- خلل التنسج
DYSTROPHY	حتل
E	
EBV	فيروس أبشتاين بار
ECCHYMOSES	كدمة
ECM(EXTRACELLULAR MATRIX)	المطرسة خارج الخلية
EDEMA	الوذمة
EFFUSION	انصباب
EGF(EPIDERMAL GROWTH FACTOR)	عامل النمو البشري
ELECTRICAL INJURY	الإصابة الكهربائية
ELEPHANTIASIS	داء الفيل
EMBOLISM	انصمام
EMPHYEMA	دبيلة
ENDOTOXINS,BACTERIAL	ذيفان داخلي - جرثومي
EPITHELIOID CELLS	خلايا ظهارانية
EUPLOIDY	سوي الصيغة الصبغية
EXOSTOSES	عرن
EXOTOXINS,BACTERIAL	ذيفان خارجي- الجرثومي
EXUDATE	نضحة
F	
FACTOR V,MUTATIONS IN,AND THROMBOSIS	العامل الخامس، الطفرات في، والخثار
FACTOR XII (HAGMAN FACTOR)	العامل الثاني عشر (عامل هاغمان)
FAT EMBOLISM	انصمام شمعي
FATTY CHANGE	تبدل شمعي
FATTY STREAK,IN ATHEROSCLEROSIS	خطوط شمعية في الداء العصيدي
FIBRINOID NECROSIS	النخر الليفي الفيبريني
FILARIASIS	داء الخيطيات

FOAM CELLS	الخلايا الرغوية
FOREIGN BODY GRANULOMA	ورم حبيبي ضد جسم أجنبي
FREE RADICALS,IN CELL INJURY	الجذور الحرة- في الأذية الخلوية
FAB CLASSIFICATION	تصنيف فرنسي أمريكي بريطاني
FUNGAL INFECTION	الانتانات الفطرية
G	
GANGRENOUS NECROSIS	النخر المواتي
GAS EMBOLISM	انصمام غازي
GENETIC DISEASES	أمراض وراثية
GHON COMPLEX	معدن غون
GLYCOGEN STORAGE DISORDERS	اضطراب خزن الغليوجين
GRANULATION TISSUE	النسيج الحبيبي
GRANULOMA	حبيبوم (ورم حبيبي)
GUMMA	صمغة الأفرنجي
H	
HAGMAN FACTOR	عامل هاغمان
HEALING	التئام
HEMARTHROSIS	مفصل مدمى
HEMATOMA	ورم دموي
HEMORRHAGE	نزف
HEMOSIDEROSIS	داء هيمو سيدريتي
HEMOSTASIS	إرقاء
HEMOTHORAX	تدمي الجنبه- صدر مدمى
HISTAMINE	هستامين
HIV INFECTION	انتان بالحمة HIV
HLA COMPLEX (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN)	معدن HLA
HYPERKERATOSIS	فرط التقرن
HYPERLIPIDEMIA	فرط شحميات الدم
HYPERPLASIA	فرط التنسج
HYPERTHERMIA	فرط الحرارة
HYPERTROPHY	ضخامة
HYPOVOLEMIC SHOCK	صدمة نقص الحجم
I	
ICTERUS	يرقان
IMMUNITY	مناعة
IMMUNITY HUMORAL	خلطية
IMMUNITY NATURAL	طبيعية
IMMUNODEFICIENCY	عوز المناعة
IMMUNOGLOBULINS	الغلوبولينات المناعية
INFARCTION	الاحتشاء
INFECTIOUS DISEASE	الأمراض الانتانية

INFLAMMATION	الالتهاب
ICAM(INTRACELLULAR ADHESION MOLECULE)	جزء الالتصاق بين الخلايا
INTERLEUKIN	انترلوكين
IONIZING RADIATION	إشعاعات مؤينة تشاردية
ISCHEMIA	إقفار
J	
JAUNDICE (ICTERUS)	اليرقان
K	
KARYOLYSIS	انحلال النواة
KARYORRHESIS	تمزق النواة
KARYOTYPE	النمط النووي
KELOIDS	جدرة
KININ SYSTEM	جهاز الكينين
KOILOCYTOSIS	داء التقرع الخلوي
L	
LABILE CELLS	الخلايا المقلقة (عطوبية)
LAMININ	الصفائح (اللامينين)
LANGERHAN'S CELLS	خلايا لانغرهانس
LEPROSY	الجذام
LEUKOCYTES ADHESION DEFICIENCY	عوز التصاق الكريات البيض
LEUKOCYTOSIS	كثرة الكريات البيض
LINES OF ZAHN	خطوط زان
LIPOPROTEIN AND ATHEROSCLEROSIS	بروتين شحمي (والداء العصيدي)
LIQUEFACTIVE NECROSIS	النخر التميحي
LYMPHEDEMA	الوذمة اللمفية
LYMPHOKINES	لمفوكينات
M	
MACROPHAGES	البلاعم
MACULE	البقعة
MALLORY BODY	جسيم ماللوري
MALT(MUCOSAL ASSOCIATE LYMPHOID TISSUE) TUMOR	أورام النسيج للمفاوي المرافق للمخاطيات
MAST CELLS	الخلايا البدينة
MENDELIAN DISORDERS	اضطرابات مندلية
MILIARY TUBERCULOSIS	التدرن الدخني
MITOCHONDRIA	المتقدرات
MONOCYTES	الوحدات
MONONUCLEAR PHAGOCYTE SYSTEM	جهاز الوحدات البلعمية
MURAL THROMBI	الخثرة الجدارية
MUTATIONS	طفرات
MYCOBACTERIUM LEPRAE	المتقطرات الجذامية
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	المتقطرات السلية
MYCOSES	فطار

MYXEDEMA	وذمة مخاطية
N	
NATURAL KILLER (NK) CELL	القاتلة الطبيعية
NECROSIS	النخر
NECROSIS,CASEOUS	النخر الجبني
COAGULATIVE NECROSIS	النخر الخثري
FAT NECROSIS	النخر الشحمي
FIBRINOID NECROSIS	النخر الفيبريني
GANGRENOUS NECROSIS	النخر المواتي
LIQUEFACTIVE NECROSIS	النخر التميعي
NEOPLASIA	تكون الورم
NEUROGENIC SHOCK	الصدمة العصبية المنشأ
NF-1 PROTEIN (NEUROFIBROMIN)	بروتين NF
NITRIC OXIDE (NO),IN INFLAMMATION	حمض النيتريك
NUTMEG LIVER	كبد جوزة الطيب
O	
ONCOGENES	مكونات الورم
OPSONINS	طاهيات
P	
PAF(PLATELET-ACTIVATING FACTOR)	عامل تفعيل الصفائح
P53 GENE	مورثة p53
PALE(ANEMIC)INFARCT	الاحتشاء الشاحب (الاقفاري)
PARAKBRATOSIS	حظل، نظير التقران
PASSIVE CONGESTION	الاحتقان المنفعل
PDGF(PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR)	عامل النمو المشتق من الصفائح
PENETRATING WOUND	الجرح النافذ
PETECHIAE	خثر
PHAGOCYTOSIS	بلعمة
PIGMENT ,INTRACELLULAR ACCUMULATION	صبغ ، التراكم داخل الخلوي
PLAQUE ,ATHEROMATOSIS	لويحة ،عصيدية
PLASMA PROTEASE	بروتياز مصورية
PNEUMOCONIOSIS	تغير الرئة، سحار
PNEUMOTHORAX	استرواح الصدر
POINT MUTATIONS	طفرات نقطية
POISONING	تسمم
POLLUTANT	ملوث
POSTMORTEM CLOTS	عقاقات بعد الموت
PRIMARY HEALING	التئام أولي
PRIMARY HEMOSTASIS	إرقاء أولي
PROTEIN C	بروتين C
PROTOONCOGENES	مولد الورم الأولي
PROTOZOAL INFECTION	انتان الأولي

PULMONARY EDEMA	وذمة رئوية
PULMONARY EMBOLISM	انصمام رئوي
PULMONARY INFARCTION	احتشاء رئوي

PURPURA	فرغرية
PURULENT (SUPPURATIVE)INFLAMMATION	قيحي (انتان)

Q	
QUIESCENT (STABLE)CELLS	هاجع ،مستقر ،خلية

R	
---	--

RADIATION INJURY	إصابة شعاعية
RED INFARCT	احتشاء أحمر
RED THROMBI	خثرة حمراء
REGENERATION ,CELLULAR	تجدد، خلوي
RESOLUTION OF INFLAMMATION	انصراف الالتهاب (برء)
REVERSIBLE INJURY	إصابة عكوسة

S	
---	--

SARCOIDOSIS	داء سرطاوي
SCARRING	تندب
SCHAUMANN BODIES,IN SARCOIDOSIS	جسيمات شومان ، بالساركوئيد (السرطاوي)
SECONDARY HEALING	التئام ثانوي
SELECTINS	سيلكتين
SEPTIC INFARCT	احتشاء انتاني
SEPTIC SHOCK	صدمة انتانية
SEQUESTRUM	وشيط
SEROTONIN(5 -HYDROXYTRYPTAMINE)	سيروتونين
SEROUS EFFUSION	انصباب مصلي
SHOCK	صدمة
SOFT CHANCRE	القرح اللين
SPHINGOLIPIDOSES	شحام سفينغولي
STABLE (QUIESCENT)CELLS	خلايا ثابتة، مستقرة
STASIS ,IN BLOOD FLOW	ركودة في جريان الدم
STASIS (RED)THROMBI	الخثرة الحمراء الركودية
STEATOSIS	تنكس دهني
STENOSIS	تضييق

STORAGE DISORDERS	اضطرابات خزن
STROKE	سكتة
SYPHILIS	الأفرنجي

T	
---	--

T CELLS	الخلايا التائية
TCR (T CELLS RECEPTOR)	مستقبلات الخلايا التائية
THERAPEUTIC AGENTS	عوامل علاجية

THERMAL INJURY	أذية حرارية
THROMBIN	ترومبين
THROMBOSIS	خثار
TRANSUDATE	رشحة
TUBERCULIN REACTION	تفاعل السلين
TUBERCULOSIS	التدرن (السل)
TUMOR (S)	الورم
TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)	عامل النخر الورمي
TUMOR SUPPRESSOR GENES	الجينات المثبطة للورم
U	
ULCERATION	التقرح
URIC ACID , AND GOUT	حمض اليول و النقرس
V	
VASCULAR ADHESION MOLECULES	جزينات الالتصاق الوعائي
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR(VEGF)	عامل النمو البطاني الوعائي
VASOACTIVE AMINES	الأمينات الفعالة وعائياً
VASODILATATION,IN INFLAMMATION	توسع الأوعية بالالتهاب
VDRL TEST ,IN SYPHILIS	اختبار VDRL بالأفرنجي
VEGETATION	التبقيات
VENOUS THROMBOSIS	الخثار الوريدي
VESICLE	حويصل
VIRAL INFECTION	الالتهان بالحمات
VIRCHOW'S TRIAD	ثلاثي فيرشو
W	
WATERSHED INFARCT	احتشاء (الشمام)
WHITE INFARCT	الاحتشاء الأبيض
WOUND HEALING	التقام الجروح

اللجنة العلمية :

الدكتور محمد اياد الشطي

الدكتور شريف السالم

الدكتور رائدة الخاني

المدقق اللغوي :

الدكتور ماجد أبو ماضي

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات الجامعية