الفصل الثانى

كريات الدم الحمراء

يندرج الدم- على النقيض مما قد يظن البعض- تحت الأنسجة، بيد أنه يعتبر- فى الوقت ذاته- نسيجًا خاصا على درجة عالية من التخصص، يتألف من أنواع مختلفة من الخلايا توجد معلقة فى وسط سائل، يعرف اصطلاحا ببلازما الدم. فثمة ثلاثة أنواع مختلفة من الخلايا تدور مع الدم وهى:

- خلايا الدم الحمراء erythrocytes: وهى خلايا متماثلة تماما، من حيث شكلها، ووظيفتها.
- خلايا الدم البيضاء leukocytes: وهى خلايا غير متماثلة، تختلف فى أحجامها، ووظائفها.
- الخلايا الثرمبية throbocytes أو الصفائح الدموية blood platelets: وهذه العناصر متجانسة أيضا، يشبه بعضها بعضا، من حيث الشكل، والوظيفة.

تتركز الوظيفة الأساسية لكريات الدم الحمراء فى نقل الأكسيجين، فى حين أن الوظيفة الأساسية لكريات الدم البيضاء، تتمثل فى الدفاع عن الجسم ضد مسببات العدوى المختلفة، إضافة إلى دورها فى أثناء حدوث التلفيات أو الإيذاءات التى تنتاب الأنسجة. أما الصفائح الدموية فمرتبطة مباشرة بسلامة الدم، ومن ثم فإنها تحول دون فقدانه.

وقد أوضحت البحوث العلمية أن الطلائع الأولى، من الأنواع المختلفة من خلايا الدم- والتى تم تعيينها فى أجنة الإنسان المبكرة، قد وجدت فى كيس المح. وما إن يحين الشهر الثالث من عمر الجنين حتى يستغرق الكبد بشكل أساسى فى عملية تكوين الدم haematopoiesis. أما فيما بين الشهر الرابع والخامس من عمر الجنين، فإن عملية تكوين الدم تبدأ نشاطها فى نخاع العظم. ثم تسود هذه العملية، وتصل إلى

قمة نشـاطها. فيما بين الشهر السابع والثامن من عمر الجنين. أما عند ميلاد الطفل. فيشارك الهيكل العظمى بأكمله، فى عملية تكوين دم الوليد. حيث يعتبر من الناحية الفعلية كنخاع نشط، لأداء هذه العملية. فى حين ينحصر النشاط النخاعى خلال فترتى الطفولة والمراهقة، فى العظام الطويلة. حتى إذا تخطى الفرد فترة العشرين من عمره. انحصر النشـاط التكوينى للدم فى نخاع العظم الموجود بالهيكل الجذعى (الذى يتمثل فى: عظام الضلوع، والقص. والفقرات، والترقوتين واللوحتين وعظمة الحوض) إضافة إلى عظام الجمجمة، بينما لا تزال النهايات الإنسية (القريبة) لكل من عظام العضدين والفخذين تشارك بقدر ضئيل فى هذه العملية.

هذا، ويتألف نخاع العظم- فى البالغين- من جزر نخاعية خلوية نشـطة، يفصل فيما بينها ويدعمها- فى الوقت ذاته- حواجز من الدهون. وفى فترة ما بعد الخمسين من عمر الإنسـان، فإن نخاع العظم الأصفر (الدهنى)، غير النشط، يتزايد على حساب نخاع العظم الأحمر النشط.

وعـادة ما يتم أخذ عينات مـن نخاع العظم، لعمليات الفحص والتحليل، وذلك من خلال ثقب يتم عمله فى عظمة القص. ويظهر الفحص المجهرى (الميكرسكوبى) أعداد ونسب مختلف أنواع خلايا الدم التى يتم تكوينها. وهى عملية ذات أهمية كبيرة فى تشخيص وعلاج أمراض الدم.

وقد تبين أن نخاع العظم، نسيج يتميز بكثرة الإمداد بالأوعية الدموية. حتى يتم تزويده جيدا بالمغذيات المختلفة، فعملية تكوين الدم تتم خارج الأوعية الدموية. وتقع الخلايا الجذعية، التى تتكاثر وتتمايـز، لتكوين خلايا الدم الناضجة، بين الجيوب sinuses وأشـباهها sinusoids. فى نخاع العظم الأحمر، حيث يتم تمريرها إلى تيار الـدم عقب نضجها فقط، وذلك من خلال ثقوب، فـى جدران تلك الجيوب، عن طريق عملية تعرف بالتسلل أو التفلت diapedesis.

وتتبايـن خصائـص وملامح وصفات الأنواع الثلاثة، مـن خلايا الدم، فى معدلات إنتاجهـا، وفـى فترة حياتهـا، وفى توزيعها فى الجسـم، وفى معـدلات تحطمها وتكسيرها.

الجوانب الكيميوحيوية فى تكوين كريات الدم الحمراء

كريات الدم الحمراء عبارة عن خلية معقدة. يتألف غشاؤها من الدهون والبروتينات. أما الخلية ذاتها ففى داخلها بعض الوسائل الأيضية، المصممة خصيصا للعمل على الحفاظ على وظيفة الهيموجلوبين. ويحيط بالخلية غشاء يصنع الحدود فيما بين البيئة خارج الخلية وما تحتوى عليه من بلازما الدم الذى يحيط بها، والبيئة الداخلية بما تحتوى عليه من محلول مركز من الهيموجلوبين. فيعمل هذا الغشاء كحاجز يقوم بصيانة ما بداخل الخلية من تركيزات أيونية ووسائط أيضية، بحيث تختلف هذه كثيرا عما يوجد منها فى البيئة الخارجية التى تحيط بالخلية.

ولهذا السبب، فإن هذا الغشاء يتعصى على الذوبان فى المحاليل المائية، ولذلك فإن غشاء كريات الدم الحمراء، فى الإنسان، يتكون نصفه تقريبا من الدهون المرتبة على هيئة طبقة مزدوجة. وفضلا عن ذلك، يحتوى الغشاء أيضا على مضخات تسهل مرور أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والجلوتاثيون، كما يساعد أيضا فى نقل جزيئات الجلوكوز. وتقوم بهذه الوظائف بروتينات الغشاء الخلوى.

هذا، ويحتمل أن كثيرا من أنواع الشذوذ، فى مكونات وتفاعلات الهيكل التركيبى للغشاء الخلوى، يتم التعرف إليها عند الدراسة الشاملة والمستفيضة لأوجه الخلل، التى تؤدى إلى تحلل الدم. ومن المحتمل أن التغيرات الشكلية (المورفولوجية) المحدودة، التى يمكن ملاحظتها سريريا (إكلينيكيا) فى مسحة (فيلم) من الدم، لحالة من حالات أنيميا تحلل الدم، قد تعطينا الشكل النهائى العام لكثير من أوجه الشذوذ البيوكيميائية المحددة والمتباينة. فى مثل هذا التركيب الغشائى غير الطبيعى.

وتفتقر كريات الدم الحمراء البالغة إلى الوسائل التخليقية الحيوية، ومع ذلك فإن لها قدرة على الحياة لمدة قد تصل إلى حوالى ١٢٠ يوما. وتنشأ كريات الدم الحمراء من خلية جذعية، وفى أثناء تكوينها، تكابد وتمر بعدة تغيرات شكلية وكيميوحيوية، حتى تستطيع القيام بوظائفها خلال كل طور من أطوار نموها وتكوينها.

فسليفة الأرومة السوية pronormoblasts والأرومة الحمراء السوية المبكرة early normoblasts لا يزال بحوزتيهما الحمضان النوويان دنا DNA ورنا RNA. وكذا القدرة على تخليق الأحماض النووية والنوويدات والبروتينات. وتستطيع هذه الخلايا أن تستخلص الطاقة من جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوزين ATP، الناتج عن دورة كربس، والتحلل اللاهوائي للجلوكوز، ومن مسار السكر السداسي- الخماسي الفوسفاتي hexose pentose phosphate pathway.

وفي أثناء نضج الأطوار المتوسطة لكرة الدم الحمراء، تفقد الأرومة الحمراء السوية متعددة الألوان polychromatic normoblasts القدرة على تخليق الدنا. ويتم لفظ النواة من خلايا الأرومة الحمراء السوية المتأخرة، حيث يتم فقدان أغلب جزيئات الدنا. وفي هذا الطور من أطوار النمو يتوقف التخليق الجديد للرنا.

وفي الطور الشبكي reticulocyte، فإن الرنا الموجود يكون على هيئة رنا مرسال وناقل وريبوسومي.

وتظهر الجسيمات المحتوية على الحديد siderosomes ابتداء من طور الأرومة الحمراء السوية المبكرة. أما عملية تكوين الهيموجلوبين فتبدو بوضوح في الطور المعروف بالأرومة الحمراء السوية المتوسطة، وهي المسئولة عن الصبغ القاعدي والحامضي المختلط للسيتوبلازم. وتستمر عملية التخضيب haemoglobinization (أي تكون الهيموجلوبين) حتى الطور الشبكي (الشكل ١ ـ ٢).

ومن المهم في هذا السياق أن نقول: إنه عند الافتقار إلى الكثير من البيانات المتوافقة، فمن الممكن اعتبار أن ١٨ ساعة هي المدة التقريبية اللازمة لكل طور من أطوار النمو.

وبعد نبذ النواة، والتخلص من إنتاج المزيد من الرنا المرسال mRNA، فإنه يتم اختفاء تدريجي للدقائق الريبوسومية، والميتوكوندريا، ومراكز الارتباط الخاصة بالترانسفرين transferrin، وخلال فترة من يومين إلى ٤ أيام يتحول الطور الشبكي إلى كرية دم حمراء ناضجة. وعلى ذلك فإن كرية الدم الحمراء الناضجة قد فقدت الرنا، وأغلب الدنا. كما تفتقر أيضا إلى أنزيم السكسينيت ديهيدروجينيز، والسيتوكرومات المتضمنة في كل دورة كربس وسلسلة نقل الإلكترونات.

وعلى هذا، فإن هذه الخلية تستخلص طاقتها على هيئة جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوزين المتخلق من التحلل اللاهوائي للجلوكوز أو الجلكزة، ومن مسار تحويلة

السكر السداسى- الخماسى الفوسفاتى. وليس لهذه الخلية القدرة على إنتاج الرنا او الدنا أو أية بروتينات جديدة. فالدور الرئيسى لكريات الدم الحمراء هو نقل جزيئات الأكسيجين. وهى عملية لا تتطلب كثيرا من الطاقة. وعلى الرغم من ذلك، فإن الطاقة مطلوبة لصيانة مستويات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلية، والحفاظ على حديد الهيموجلوبين فى صورته المختزلة على هيئة حديدوز، وصيانة مجموعات السلفهايدرل SH- الخاصة بالأنزيمات، والهيموجلوبين فى صورته النشطة، وفى الحفاظ أيضا على شكل الخلية. فغشاء الخلية غشاء شبه منفذ، يسمح بحركة الأيونات الموجبة ضد التدرج التركيزى. والطاقة اللازمة لهذه العملية يتم الحصول عليها من جزيئات الـ ATP خلال عملية الجلكزة (التحلل اللاهوائى للجلوكوز). أما بالنسبة للبروتينات والوسائط الأيضية المفسرة فإن غشاء الخلية غير منفذ بالنسبة لها. أما جزيئات الجلوكوز والمانوز والفركتوز، فتمر خلال غشاء الخلية بسهولة ويسر. ويقل معدل مرور الجلوكوز كلما زاد تركيزه فى الخلية. ويحمل غشاء كرة الدم الحمراء أيضا مستضدات جميع فصائل الدم. فقد لوحظت الأجسام أو الدقائق الخاصة بالمستضدات: A وB وعامل ريصاص فى الجزء الخاص بالشطف eluin fraction.

الخلايا الجذعية Stem cells

↓

أرومة حمراء Pronormoblast

↓

أرومة حمراء سوية مبكرة Early normoblasts

↓

أرومة حمراء سوية وسطى Intermediate normoblasts

↓

أرومة حمراء سوية متأخرة Late normoblasts

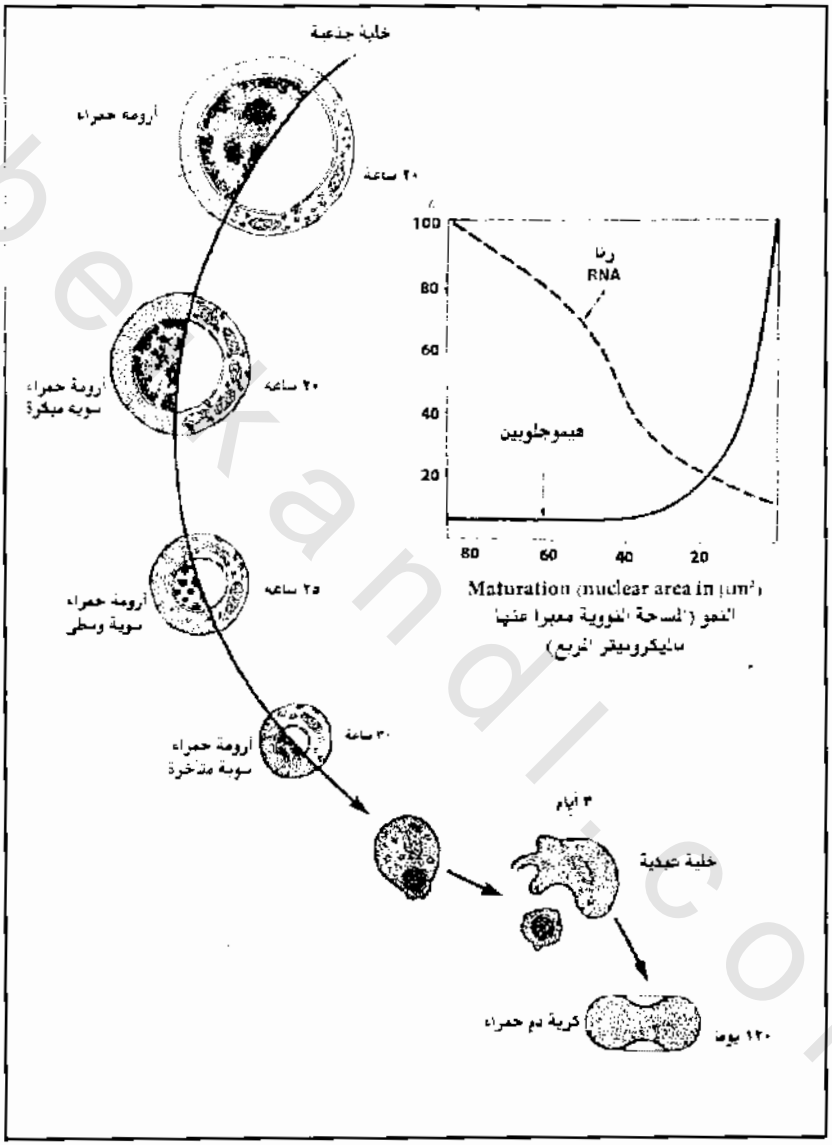
↓

خلايا شبكية Reticulocytes

↓

كريات دم حمراء

شكل (١): يوضح الأطوار المختلفة خلال نمو كريات الدم الحمراء



شكل (٢): يوضح الأطوار المختلفة في أثناء نمو كرية دم حمراء

وتحتوى كريات الدم الحمراء، إضافة إلى مكونها الأساسى الهيموجلوبين، على محتويات خلوية أخرى مثل:

- الأنزيمات.
- عناصر معدنية، مثل:

الحديد (Fe).

النحاس (Cu).

- أيونات موجبة، مثل:

أيونات البوتاسيوم (K^+).

أيونات الصوديوم (Na^+).

أيونات الكالسيوم (Ca^{--})

- أيونات سالبة، مثل:

أيونات الكلورايد (Cl^-).

أيونات البيكربونات (HCO_3^-).

أيونات الفوسفات (PO_4^{---}).

غشاء كريات الدم الحمراء:

يتكون غشاء كريات الدم الحمراء من طبقة مزدوجة من جزيئات الدهون، جزيئات البروتين، وجزيئات الكربوهيدرات. وتوجد الجزيئات الأخيرة بشكل أساسى على هيئة دهون نشوية glycolipids و بروتينات نشوية glycoproteins على السطح الخارجى لكريات الدم الحمراء، وهذه الجزيئات هى المسئولة بشكل أساسى عن نوع فصيلة الدم المحددة، أى مسئولة عن المستضدات من النوع A والنوع B أو كليهما. أما بروتينات الغشاء الخلوى فتتمثل فى نوعين هما: بروتينات طرفية وأخرى تكاملية.

أما البروتينات الطرفية، فتشكل شبكة خيطية كثيفة، تقع تحت الغشاء مباشرة، وتتألف من نوعين من البروتينات يعرفان بالأكتين actin الاسبكترين spectrin، اللذين يؤلفان الهيكل الخلوى للخلية، بما يقوم به من دور مهم يحفظ لها شكلها.

أما البروتين الثانى، والذى يعرف بالبروتين التكاملى، فيتكون هو الآخر من نوعين هما: البروتين ٣ والبروتين النشوى A، اللذين يرتبطان جيدا (بإحكام)

obeikandl.com

بالغشاء فيقومان بدور الكلاليب anchors بالنسبة للهيكل الخلوى. أما الوظيفة الأخرى للبروتينات التكاملية فتتمثل فى دورها كمواقع ارتباط لأنزيمات التحلل اللاهوائى للجلوكوز glycolysis، وقنوات النقل، والمضخات الأيونية النشطة.

هرمون الإريثروبيوتين:

على الرغم من توفر الأدلة على وجود التنظيم الهرمونى، فى عملية تكوين الكريات الحمراء منذ عام ١٩٠٦م، إلا إنه كان علينا الانتظار لمدة ٥٠ سنة أخرى، حتى نتأكد من هذه الحقيقة، حيث يعمل هرمون الإريثروبيوتين- بشكل أساسى- على الخلايا الطلعة المكونة للدم الأكثر نضجا والتزاما، والتى ستكون خلايا الدم، أما الخلايا الأقل نضجا فلا تتأثر بهذا الهرمون. وثمة دليل تجريبى يؤكد بث النشاط فى خلايا نخاع العظم الطبيعية المستزرعة، أمكن ملاحظته خلال ٥٠ دقيقة من إضافة هرمون الإريثروبيوتين إلى وسط الاستزراع.

ويبدو جليا أن الكتلة الخلوية الدوارة (كمية الخلايا الحمراء) هى المحدد المهم، لمهام هذا الهرمون الساحر المعروف بالإريثروبيوتين، ولا بد أن آلية دقيقة يتعين توفرها لصيانة تلك الكتلة الخلوية الدموية طوال حياة الكائن الحى. أما المحرض الأقوى لإنتاج هذا الهرمون فيتمثل فى نقص الأكسيجين anoxia، والواقع أن الدراسات الخاصة بحالات نقص الأكسيجين، قد أدت إلى الحصول على كثير من المعلومات حول هذا الهرمون، وطبيعة عمله، بقدر كبير من الدقة. وفضلا عن ذلك، فإن الإنتاج النشط لهذا الهرمون، هو العامل المشترك، لحالات نقص الأكسيجين المختلفة، وقد يؤدى هذا إلى داء فرط الكريات الحمر excessive erythrocytosis، التى سوف نتعرض لوصفها لاحقا.

هذا، ويقل إنتاج هذا الهرمون عند الإفراط فى نقل الدم إلى المريض overtransfusion، أى نقل كمية كبيرة من الدم، تزيد على حاجة المريض. أما فى حالة المرض المعروف بكثرة الكريات الحمر الحقيقية polycythemia rubra vera، فإن الزيادة الهائلة فى إنتاج كريات الدم الحمر، تتم نتيجة شذوذ فى الخلايا الجذعية، وهى حالة ليست مرتبطة بهرمون الإريثروبيوتين. وتؤدى هذه الحالة إلى نقص فى إنتاج الهرمون،

والذى يمكن تنشيط إفرازه بتقليل الكتلة الخلوية الدموية عن طريق الفصد venesection أو الخزع الوريدى. ومن المتوقع حدوث زيادة فى إنتاج هرمون الإريثروبيوتين، فى الكثير من حالات الأنيميا، إلا أن الأنيميا الثانوية، الناتجة عن أنواع العدوى المختلفة وحالات فقر الدم النسجى neoplastic conditions (أنيميا الأمراض المزمنة) فإن الزيادة المتوقعة فى الهرمون قد لا تتم.

وتمثل الكلية المصدر الرئيسى فى الجسم، لإنتاج هرمون الإريثروبيوتين. وعلى الرغم من ذلك، فهناك أيضا دلائل على إنتاج هذا الهرمون خارج نطاق الكلية، تحت ظروف استثنائية معينة. فثمة دلائل قوية تشير بأن هناك عاملا كلويا، وهو عبارة عن أنزيم يعمل على مادة طلعة precursor يحولها إلى المادة الفعالة. وعلى ذلك فليس من العجيب أن يقل إنتاج هرمون الإريثروبيوتين فى حالات أمراض الكلى المزمنة- ويعتبر هذا من الأسباب الرئيسية للأنيميا فى هذه الحالات. وعلى الرغم من ذلك، فالعجيب حقا أن نجد أن أمراضا معينة- من بينها الكارسينوما الكلوية، أو سرطان الكلى- قد ترتبط بزيادة إنتاج الإريثروبيوتين، وظهور حالة تعرف بمرض كثرة عدد كريات الدم الحمراء erythrocytosis.

ظلت معلوماتنا حول هرمون الإريثروبيوتين محدودة، نتيجة لصعوبة طرق التحليل البيولوجية لهذا الهرمون، والتى ظلت إلى فترة قريبة هى الوسيلة الوحيدة لتعيين مستويات هذا الهرمون. وقد أتيحت- مؤخرا- طرق التعيين من خلال حيوانات التجارب *in vivo* methods، والتى ثبتت أهميتها من الناحية السريرية (الإكلينيكية). ومن حسن الطالع، فإن مستويات الإريثروبيوتين فى بلازما الدم تنعكس جيدا فى البول، وبذلك يمكن تحليل كمية تتراوح بين ١٠ إلى ٢٠ ملليلترات (١٠- ٢٠سم^{3}) من بول المريض لنقف على مستوى الهرمون فى الدم.

وقد تبين حديثا، أنه حيال نقص تزويد الجسم المستمر بالأكسيجين، فإن نخاع العظم الأحمر يستجيب، على الفور، بإنتاج مزيد من الكريات الحمراء. ويتم هذا عن طريق زيادة إنتاج هرمون الإريثروبيوتين عن طريق الكلى، كرد فعل مباشر لنقص الأكسيجين. وعلى هذا، فإن المرضى يتعرضون عادة إلى حالة من حالات الأنيميا الحادة، عقب استئصال كُلاهم.

عدد الكريات الحمر:

يتم عادة فحص وعد كريات الدم الحمراء، في جميع الأشخاص الذين يعانون من الأمـراض الخطيرة؛ وذلك لأهمية التأكـد من وجود فقر الدم المعروف بالأنيميا وكثرة الكريات البيضاء leucocytosis.

وثمة أنواع أخرى من الشـذوذ، يمكن استكشافها في الدم سواء عن طريق الفحص الكيفي أم التعيين الكمي للدم. أما بالنسبة للتحاليل التقليدية (الروتينية) والإجراءات المرتبطة بها فسنتعرض لها في فصل مستقل؛ ذلك أن تعيين عدد كريات الدم الحمراء، قـد اعتبر منـذ فترة طويلة، مـن الإجراءات الأساسـية في علم الـدم. فكريات الدم الحمراء هي من الأقسـام الخلوية الرئيسية في الدم. وبالرغم من هذا، فإنها لا تعتبر خلايـا حقيقية، ويرجع ذلك إلى أنها تفتقـر إلى الأنوية والعضيات الخلوية الأخرى، كالميتوكوندريا، وأجهزة جولجي، والشـبكات الإندبلازمية، إلى آخر هذه الأنواع من التراكيب والعضيات الخلوية، وربما لهذا السـبب تعرف هذه الخلايا أيضا بالكريات الحمراء red corpuscles.

ويتأثـر عدد الكريات الحمـر بعدة عوامل منها: نوع الشـخص ذكرا كان أم أنثى (فالعدد عال نسـبيا في الذكور عنه في الإناث). كذلـك يؤثر العمر في عدد الكريات الحمـر (فهو عال في حديثي الولادة ثم يقل فـي الأطفال، الذين يتميزون بمعدل ندو عال، وكذلك يقل عددها في كبار السـن). أمـا تعاطي العقاقير المختلفة فقد يؤثر أيضا في عدد الكريات الحمر. كذلك فإن انتقال الأشـخاص للعيش في الأماكن المرتفعة عن مستوى سطح البحر، كالمناطق الجبلية العالية، يعد أيضا من العوامل التي تؤثر بشدة في عدد الكريات الحمراء.

ويتراوح عدد كريات الدم الحمر فيما بين ٥.٤ كرية دم حمراء/ مم^{٣} في دم البالغين من الذكور، و٤.٨ كرية دم حمراء/ مم^{٣} في دم الإناث البالغات.

الشكل والحجم:

توصـف كريات الدم الحمراء- عادة- بأنها عبارة عن أقراص مسـتديرة الشـكل، مقعـرة الوجهين، تفتقر إلى وجود أنوية، وهذا على العكس من جميع خلايا الجسـم

الأخـرى. وقد يصل قطر كريات الدم الحمراء إلى ٧,٢ ميكرومتر، أما سمكها فيصل إلى ٢,٢ ميكرومتر، وعلى هذا فقد يصل حجمها إلى حوالى ٩٠ ميكرومتر مكعبا (90 μm^3). وتحتـوى الكريات الحمر على صبغة تنفسـية حمراء، تعـرف بالهيموجلوبين، بيد أنها تفتقر إلى التراكيب الخلوية المعتادة كالميتوكوندريا، والريبوزومات، والشـبكات الإندروبلازمية، وغيرها (شكل ٣).

شكل (٣): يوضح الشكل العام لكرية دم حمراء فى الإنسان. لاحظ الشكل مقعر الوجهين للكرية والذى يميز كريات الدم الحمراء فى الثدييات.

وترتكز أهمية الشكل المقعر الوجهين للكريات على الحقائق التالية:

- يوفر هذا الشـكل مسـاحة سـطح كبيرة نسـبيا، خاصة عند مقارنتها بالشكل الكروى للخلايا الأخرى، ذات الحجوم المتماثلة.
- كمـا يعطى هذا الشـكل مرونة عالية للكريات الحمـر، حتى يمكنها أن تنثنى وتنحنى وتتلوى، حينما تعتصرها الأماكن الضيقة، التى يمر فيها الدم، كالشـعيرات الدموية الدقيقة مثلا، دون أن تتلف هذه الكريات أو تتمزق أو تنفجر.

اللفافات المتراصة:

تكويـن اللفافات المتراصة rouleaux هى مـن الظواهر غير المحددة، التى تبديها الكريـات الحمر حينما تسـكن ولا تتحرك، فتـتراص وجهًا لوجـه كقطع العملات المعدنية. وتبدو هذه الظاهرة بشـكل أوضح، حينما تتزايد أعداد الجزيئات الغروانية العملاقة بشكل كبير، مثل جزيئات الفيبرينوجين والجلوبيولين فى الدم.

تكوين الخلايا

يتم تكوين وتجديد كل من خلايا الدم الحمراء والبيضاء بشكل مستمر دون توقف، حتـى تحل الخلايا الجديدة محـل الخلايا القديمة، التى فقـدت وظيفتها وأصبحت عرضـة للتحلل والاندثار. وعلى ذلك، فلابد أن يظل نخاع العظم الأحمر نشـطًا طوال الوقت، حتى يتمكن من اسـتكمال النقص الحادث فى كريات الدم باسـتمرار. فتحل الخلايـا الجديدة المتكونة منه محل الخلايا النافقة. ولكى يتمكن نخاع العظم من أداء هـذه المهمة على خير وجه، فإن خلاياه تنقسـم انقسـامات متكررة حتى يحافظ على ثبات أعداد كل من الكريات الحمر والخلايا البيض فى الجسم.

وقد تتأثر الانقسامات الخلوية بعدة عوامل منها:

الأشـعة المؤينة. ومن مصادر هذا النوع من الأشـعة، الأشـعة السينية، والنظائر المشعة والتفاعلات النووية. فالجرعات العالية من هذه الأشعة تعوق نخاع العظم الأحمر من تصنيع كل من الكريات الحمر والخلايا البيض، وكذا الصفائح الدموية التى تعرف أيضا بالخلايا المثرمبية. وثمة حالة أخرى مشابهة لهذا التوقف والاضطراب فى تكوين خلايا الدم، تعـرف باضطراب أخلاط الـدم blood dyscrasia، توجد أيضا فى بعض المرضـى الذين يتعاطون عقاقير أو يتعرضون لمواد معينة كالبنزين ومشـتقاته. ويعرف الفشل فى تكوين خلايا الدم الحمراء بفقر الدم اللاتنسجى aplastic anemia.

أمـا نقـص عدد كريـات الدم البيضـاء فى الدم، فيعـرف بفقر الكريـات البيض leucopenia. أما اختفاء كريات الدم البيضاء المحببة (التى يحتوى سيتوبلازمها على حبيبات دقيقة. تظهر عند صبغها) فيسمى نقص الكريات المحببة agranulocytosis or agranulocytopenia.

أما نقص تكون الصفائح الدموية (أو الخلايا الثرمبية) عن طريق خلايا خاصة (الميجاكاريوسيت megakaryocytes). في أثناء عملية تكوين خلايا الدم، فيسمى ندرة أو قلة الصفائح الدموية thrombocytopenia.

المتطلبات الغذائية لتكوين الخلايا الحمراء

للكريات الحمراء عمر محدد، يقدر بحوالى ١٠٠ يوم. وبعدها تهلك هذه الخلايا. وهذا يعنى أن ١٪ من خلايا الدم ينبغى أن يتم تجديده يوميا، وذلك لتعويض هذا القدر الذى يتحطم يوميا أيضا. ولكى يتم ذلك، فلابد من توفر عناصر غذائية معينة، كالبروتينات التى توفر الأحماض الأمينية التى تستخدم فى بناء بروتينات الجسم، ومنها بروتينات الكريات الحمراء.

ولابد أيضا لبناء الهيموجلوبين من توفر عنصر الحديد بشكل كاف فى الغذاء. ففى حالة عدم توفره بالقدر الكافى، تحدث حالة من حالات الأنيميا تعرف بأنيميا نقص الحديد iron deficiency anemia. وفى هذه الحالة تبدو الكريات الحمراء شاحبة باهتة اللون، نتيجة لنقص مادة الهيموجلوبين. هذا، ويتم تدوير نسبة كبيرة من حديد الكريات المستهلكة، لإعادة الاستفادة منه مرة أخرى فى تصنيع خلايا دم حمراء جديدة. وعلى هذا، فلا بد من تزويد الجسم بكميات إضافية يوميا بالحديد. ففى حالة الذكور ينبغى ألا يقل هذا القدر عن ٥ جرامات يوميا، فى حين تحتاج الإناث منه على ما يعادل ضعف هذا القدر، أى حوالى ١٠ جرامات من الحديد يوميا، ويمكن تعليل هذا بسهولة؛ إذ يرجع ذلك إلى أن النساء يفقدن قدرا من الحديد فى أثناء دورات الطمث، وهذا مما يجب تعويضه باستمرار.

كذلك، فإن الأشخاص الذين يتعرضون للإدماء فإنهم بحاجة إلى كميات إضافية من الحديد فى الغذاء؛ وذلك لتعويض الفاقد منه خلال عمليات النزف وفقدان الدم.

وهناك أيضا عنصران آخران مهمان فى تكوين الدم، الأول منهما يعرف بفيتامين ب$_{١٢}$ (وهو يعرف أيضا بالعامل المضاد للأنيميا)، أما من الناحية الكيميائية فيسمى السيانوكوبالامين cyanocobalamine أما العنصر الثانى فهو حمض الفوليك folic acid. وبدون فيتامين ب$_{١٢}$ لا يتم الاستفادة من حمض الفوليك، بل يختل أيضه،

وينجـم عن ذلك نقص كبير فى عـدد كريات الدم الحمر، التى تصبح ذات أحجام غير منتظمة، كما تبدو بوجه عام كبيرة الحجم، ولذا يطلق عليها أنيميا الكريات الكبيرة megaloblastic anemia أو الأنيميـا الخبيثة pernicious anemia وكثيرا ما يرتبط هـذا النوع من الأنيميا بنقص فى خلايا الدم البيضـاء والصفائح الدموية، ذلك أن هذا الفيتامين له دور كبير فى تكوين الخلايا البيضاء، والصفائح الدموية.

وهـذا الفيتامين (ب$_{١٢}$) على وجه الخصوص، يصعب امتصاصه من القناة الهضمية ونقلـه إلى الدم، فى حالة نقص مـادة جليكوبروتينية، تفرزها المعدة ضمن عصارتها. وتعرف بالعامل الداخلى intrinsic factor؛ إذ تساعد هذه المادة فى امتصاص فيتامين ب$_{١٢}$، الذى يُعرف أيضا بالعامل الخارجى.

ويتـم تخزين فيتامين ب$_{١٢}$ بعـد امتصاصه فى الكبد، حيـث ينتقل منه إلى نخاع العظـم الأحمر، ليشـارك فى تكوين ونضـج خلايا الدم الحمـراء. وتكفى هذه الكمية المختزنة فى الكبد لعدة سنوات. وفى حالة إخفاق المعدة فى إنتاج العامل الداخلى، فإن فيتامين ب$_{١٢}$ الممتص لا يكون كافيا؛ وبالتالى تحدث حالة من حالات الأنيميا، تعرف بأنيميا الخلايـا الكبيرة macrocytic anemia، التى تسـمى أيضا الأنيميا الخبيثة. ولأن فيتامـين ب$_{١٢}$ يتم تخزينه أيضا فى أكباد الحيوانات، فإن اسـتخدام هذه الأكباد كغـذاء، كان من الإجراءات الشـائعة والمفيـدة فى علاج هذا النوع مـن الأنيميا، وقد استعيض عن ذلك الآن بحقن فيتامين ب$_{١٢}$.

وثمة نوع آخر من الأنيميا، يعرف بأنيميا الخلايا المنجلية sickle- cell anemia، وهـو ينتج عن بعض العيـوب الوراثية فى تكوين البروتين. وفـى هذه الحالة، يحل الحمـض الأمينى فالين valline، فى جـزىء الهيموجلوبين، مكان حمض أمينى آخر يعـرف بحمض الجلوتاميك glutamic acid، وذلك فى الموقع السـادس، فى سلسـلة واحـدة من متعدد الببتيـد (البروتين)، على الرغم من بقـاء بقية الأحماض الأمينية وعددها ١٣٩، كل من مكانه دون أى تغيير يذكر!

وفـى هذه الحالة (أنيميا الخلايـا المنجلية) تتخذ الخلايا أشـكالا غير منتظمة، حينما يكون الهيموجلوبين مختزلا (أى خاليا من الأكسـيجين). إلا إنها تشبه المنجل بشكل عام، وتكون عرضة للتحلل بمعدل عال، فيؤدى ذلك إلى الأنيميا.

العوامل التى تؤثر فى تكوين الدم

يتـم التحكم فى ظاهرة بقاء عدد كريات الدم الحمـراء ثابتا، وذلك لضمان تزويد الأنسجة بقدر كاف من الأكسيجين. وتتحكم العوامل التالية فى تكوين الدم:

أولا: تزويد الأنسجة بالأكسيجين ودور الإريثروبيوتين:

إن أية عملية من شأنها تقليل إمداد الأنسجة بالأكسيجين (hypoxia)، تسهم فى زيادة معدل تكوين الكريات الحمر، ويحدث هذا فى الحالات الآتية:

- التواجد فى الأماكن المرتفعة high altitudes كالانتقال إلى المناطق الجبلية.
- تزايد الطلب على الأكسيجين، كما فى حالة الرياضيين.
- فقدان كمية كبيرة من الكريات الحمر فى حالة النزيف الشديد.
- الأمراض الرئوية، وفشل القلب المزمن.

ويبدو أن آلية تأثير نقص الأكسيجين النسيجى فى عملية تكوين الدم، تتم عن طريق تحفيز إطلاق هرمون الإريثروبيوتين، تحت الظروف والأحوال سالفة الذكر.

هرمون الإريثروبيوتين:

يتألف هذا الهرمون من مادة جليكوبروتينية، ذات وزن جزيئى يصل إلى ٣٥.٠٠٠ دالتـون ويوجد هذا الهرمون عادة فى بلازمـا الدم، بتركيز منخفض، أما فترة نصف عمره فتصل تقريبا إلى ٥ ساعات.

مصادره:

- خـلال المرحلة الجنينية: يتم إنتـاج هذا الهرمون غالبـا، خلال المرحلة الجنينية، بواسطة الكبد.
- فى البالغين: تسـهم الخلايا الطلائية الداخلية endothelial cells للشعيرات المحيطـة بالأنيبيبيـات peritubular capillaries الكلوية فى إنتـاج حوالى ٨٥٪ من الإريثروبيوتين، بينما تسـهم خلايا الماكروفاج، التى تعرف بخلايا كوبفر فى الكبد بحوالى ١٥٪ من هذا الهرمون. ولهذا، فإنه يلاحظ أن المرضى، الذين يعانون من الفشل

الكلوى، يعانون أيضا من الأنيميا الحادة، لأن إنتاج الهرمون، عن طريق الكبد- فى هذه الحالة- لا يستطيع أن يعوض ما أخفقت الكلى فى إنتاجه.

آلية عمل الهرمون:

ترتبط جزيئات الهرمون بمستقبلات خاصة، توجد على أسطح الخلايا الجذعية الحساسة لجزيئات الإريثروبيوتين، فيؤدى ذلك إلى:

- زيادة أعداد الخلايا الجذعية، عن طريق تحفيز الانقسامات الخلوية mitosis.
- تحفيز تطور هذه الخلايا وتحولها إلى سليفة الأرومة الحمراء proerythroblasts.
- تعجيل كل مراحل نمو الخلايا السابقة proerythroblasts إلى الخلايا الحمراء الناضجة.

هذا، ويجدر ملاحظة أن هرمون الإريثروبيوتين، يتم الآن تصنيعه عن طريق تقنيات إعادة الاتحاد الجينى الخاص بالدنا DNA، وبهذا فإنه قد أصبح الآن متوافرا، كمادة علاجية، لاسيما فى حالات الأنيميا الناتجة عن الفشل الكلوى.

تحفيز إفراز الإريثروبيوتين:

- يعتبر نقص تركيز الأكسيجين فى الخلايا والأنسجة، من العوامل المهمة فى تحفيز الكلى لإنتاج هذا الهرمون. وثمة دليل قوى على أن الضغط الأكسيجينى فى الأنسجة الكلوية، يعد من العوامل الأساسية المنظمة لتكوين الإريثروبيوتين.
- زيادة القلوية alkalosis، الحادثة فى الأماكن المرتفعة.
- أملاح الكوبالت والهرمونات الذكرية.

محرضات بيتا الأدرينيرجية adrenergic β والأدينوزين adenosine تسهلان من إفراز هذا الهرمون، فى حين تقلل مضادات الأدينوزين، كمادة التيوفيللين الموجودة فى الشاى، من إفراز الهرمون.

ثانيا: الحالة الصحية لنخاع العظم

يعتبر نخاع العظم السليم، من العوامل الأساسية لإنتاج خلايا الدم الحمراء. وهناك بعض المؤثرات التى قد تتلف نخاع العظم مثل الأشعة السينية X raya والإشعاعات

الذرية، وبعض العقاقير كالكلورامفينيكول، والأورام الخبيثة. وينجم عن كل ذلك ما يعرف بالأنيميا التنسجية aplastic anemia.

ثالثا: سلامة الكبد

الكبد من الأعضاء المهمة فى عملية تكوين الدم، لا سيما تكوين الكريات الحمراء؛ ذلك أنه يعتبر موقعا مهما لما يلى:

- تكوين الجزء الجلوبينى globin من جزىء الهيموجلوبين.
- تكوين ما يقرب من ١٥٪ من هرمون الإريثروبيوتين.
- تخزين كل من الحديد وفيتامين ب١٢.

رابعا: الهرمونات

هناك مجموعة من الهرمونات- بخلاف الإريثروبيوتين والجليكوبروتينات الأخرى، التى تعمل بشكل موضعى فى نخاع العظم الأحمر- ذات تأثير كبير فى عملية تكوين خلايا الدم الحمراء، ومنها هرمونات الغدة الدرقية، والهرمونات الذكرية، وهرمونات قشرة الغدة الكظرية. وكلها تعمل على تحفيز تكوين كريات الدم الحمراء.

خامسا: الغذاء

تتأثر عملية تكوين خلايا الدم الحمراء تأثرا كبيرا بالحالة الغذائية للكائن الحى، وعناصر الغذاء المختلفة، وذلك على النحو الآتى:

- البروتينات:

البروتينات ذات القيمة البيولوجية العالية، مهمة جدا لعملية إنتاج الخلايا الحمراء. وذلك لأنها تدخل فى تصنيع بروتين الجلوبين، وهو الجزء البروتينى فى جزىء الهيموجلوبين.

- عنصر الحديد:

الحديد من العناصر المعدنية المهمة، فى تكوين جزيئات كل من الهيموجلوبين (الجلوبين الدموى)، والميوجلوبين (الجلوبين العضلى)، وأنزيمات السيتوكرم

أوكسيديز، والبيروكسيديز، والكاتاليز. ويصل متوسط ما يحتاجه الإنسان من الحديد إلى ٢٠ ملليجراما يوميا. إذ إن ما يفقده الرجل من الحديد يوميا، يقترب من ١,٦ ملليجرام، بينما تفقد المرأة ضعف هذا القدر، وذلك بسبب فقدان الحديد خلال الدورات الحيضية.

يحتوى الجسم كله على حوالى ٤ جرامات من الحديد، يشكل حديد الهيموجلوبين وحده حوالى ٧٠٪ من هذا القدر، بينما يمثل حديد الميوجلوبين حوالى ٣٪، بينما تحتوى الأنزيمات على قدر ضئيل من هذا العنصر المهم. أما الكمية المتبقية من حديد الجسم التى تصل إلى ٢٧٪ فيتم تخزينها فى الكبد والطحال ونخاع العظم الأحمر. على شكل مادة تسمى حديدين (فريتين) ferritin، وهى المادة التى يتم تخزين الحديد على هيئتها فى هذه الأعضاء. هذا، ويصل المستوى الطبيعى للحديد، فى بلازما الدم، إلى حوالى ١٣٠ ميكروجراما فى كل ١٠٠ ميللى فى الرجل، بينما تصل إلى ١١٠ ميكروجرامات فى كل ١٠٠ ميللى فى المرأة. ويتم نقل الحديد فى بلازما الدم بعد ارتباطه بمادة بروتينية تعرف بالترانسفرين transferring، والتى تصل درجة تشبعها بالحديد إلى حوالى ٣٥٪ كما يتم تنظيم الحديد الكلى المختزن فى الجسم عن طريق التغيرات التى تحدث فى معدل امتصاصه المعوى.

امتصاص الحديد:

الحديد الموجود فى المواد الغذائية، يكون عادة فى الصورة ثلاثية التكافؤ (أى على هيئة حديديك) Fe^{+++}. ويساعد فى عملية استخلاص الحديد من مركباته فى المعدة، توفر كل من حمض الهيدروكلوريك HCl وفيتامين جـ، وهذا يساعد فى ذوبان الحديد وتحويله إلى مركبات الحديدوز Fe^{++} ثنائى التكافؤ، والذى يمكن امتصاصه بسهولة. وبالتالى فإن أنيميا نقص الحديد قد تكون أحد مضاعفات الاستئصال الجزئى للمعدة partial gastrectomy.

وثمة بعض العوامل التى تحول دون امتصاص الحديد، ومنها حمض الفيتيك phytic acid، الموجود فى الحبوب، ومنها أيضا مجموعات أو أملاح الفوسفات والأوكسالات، وهذه المواد تتفاعل مع الحديد، لتكوين مواد غير ذائبة لا يمكن امتصاصها من الأمعاء.

ويمتص معظم الحديد فى الجزء العلوى من الأمعاء الدقيقة. أما التفصيلات الخاصة بامتصاص الحديد، فلم يتم حسمها بعد. ومع ذلك، تحتوى خلايا الطبقة المخاطية فى الأمعاء الدقيقة على حوامل للحديد داخل هذه الخلايا، وهى التى تزود الميتوكوندريا ببعض الحديد، أما الباقى فينقسم فيما بين الأبوفيريتين apoferritin فى خلايا الطبقة المخاطية والترانسفرين transrerrin. أما الأبوفيريتين، فيوجد فى مخاطية الأمعاء وأنسجة الأعضاء الأخرى، كالكبد متحدا مع الحديد ومكونا الفيريتين. أما الحديد المرتبط مع الفيريتين فى مخاطية الأمعاء، فيتم التخلص منه، حينما تتقشر الخلايا فى تجويف الأمعاء، فى نهاية دورة حياتها.

وتتناسب كمية الترانسفرين، تناسبا عكسيا فى بلازما الدم، مع كمية الحديد فى الجسم، وكلما زاد تشبع الترانسفرين بالحديد، زاد ما يذهب منه إلى الفيريتين، فى خلايا الطبقة المخاطية المعوية. ويزيد امتصاص الحديد، حينما يقل الحديد فى مخازنه بالجسم، أو حينما تتكون كريات الدم الأحمر بمعدل عال، بينما يقل امتصاصه حينما يزيد الحديد فى مخازن الجسم.

نقص الحديد:

يزيد تركيز الترانسفرين، حينما يقل تشبعه بالحديد؛ وبالتالى يتحرك مزيد من الحديد من الحوامل الموجودة داخل الخلايا إلى الترانسفرين، ويقل ما يرتبط منه بالأبوفيريتين؛ وعلى ذلك يقل ما يفقد منه مع الخلايا المخاطية.

التحمل الحديدى:

حينما يقل تركيز الترانسفرين يزيد تشبعه بالحديد؛ وبالتالى يقل ما يذهب من حديد الحوامل داخل الخلايا إلى الترانسفرين، وبذا يزيد ما يرتبط منه مع الأبوفيريتين. فيؤدى ذلك إلى فقدان كمية كبيرة من الحديد مع الخلايا المخاطية.

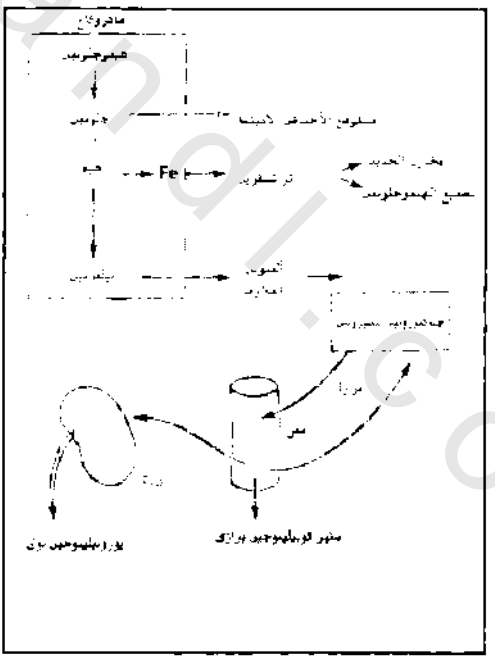
الحدد الدموى (ترسيب الحديد على هيئة جسيمات دقيقة):

من أسباب ظاهرة الحدد الدموى hemosiderosis ترسيب دقائق مشحونة بالحديد، تعرف بالهيموسيدرين hemosiderin، فى الأنسجة فى حالات التحمل الحديدى.

وقد يؤدى زيادة ترسيب الحديد فى الأنسجة إلى مرض السكر (مرض السكر البرونزى bronze diabetes)، وتليف الكبد cirrhosis. وزيادة معدل حدوث سرطان الكبد hepatic carcinoma.

فترة عمر وتكسير كريات الدم الحمراء:

تعيش كريات الدم الحمراء، لتؤدى وظائفها فى الدورة الدموية، لمدد يصل متوسطها إلى حوالى ١٠٠ يوم. يقل خلالها نشاط أنزيمات مسار الجلكزة (المسار الخاص بإنتاج الطاقة فى هذه الخلايا)، والأنزيمات الأخرى بالتدريج. وعلى ذلك تصبح الخلايا عرضة للتكسير والتمزق. عند مرورها فى الأماكن المحكمة الضيقة فى الدورة الدموية، لاسيما فى أنسجة الطحال. أما الهيموجلوبين المحرر منها، فيتم التقاطه عن طريق خلايا خاصة. تعرف بخلايا الماكرفاج، حيث يتم تكسيره وتحلله إلى الجلوبين والهيم (انظر الشكل المصاحب رقم ٤).



شكل (٤):

يوضح مصير الهيموجلوبين

أما حلقة الهيم فتنفتح وينطلق الحديد، لتحمله فى الدم جزيئات الترانسفرين، إما إلى نخاع العظم الأحمر، لبناء كريات دم حمراء جديدة، وإما إلى الخلايا الكبدية والطحال، حيث يتم تخزينه على هيئة فريتين، لحين الحاجة إليه مرة أخرى.

يتحول الجزء البروتوبورفيرينى protoporphyrin part من الهيم heme خلال عدة خطوات مختلفة، إلى الصبغة المرارية البيليروبين bilirubin التى يتم إفرازها عن طريق الكبد، ضمن مكونات العصارة المرارية.

ويؤدى التكسير الشديد للكريات الحمراء- كما فى حالات أنيميا التحلل الدموى- ونقل الدم غير المتوافق- إلى تكوين كميات كبيرة من مادة البيليروبين، التى تجعل الجلد والأغشية المخاطية، تتلون باللون الأصفر، ويعرف هذا بتحلل الدم اليرقانى.

□□□