



Pathology

Subject : The cellular response

Lec no : 9

Done By : Tabarak Shraideh

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

تجدون في guidance مذكرة البثو على موقع النادي :



للتوصل الى guidance البثو و تاريخ



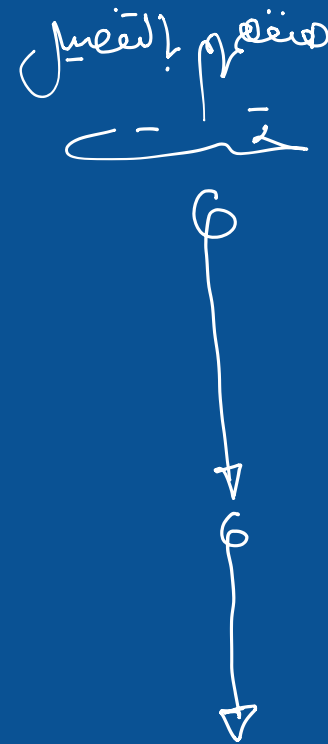
اللهم إنا لا نملك لغزة إلا الدعاء، فيا رب لا ترد لنا دعاءً و لا تُخيب لنا رجاء، اللهم كُن لهم عوناً ونصيراً، اللهم انصرهم على عدوهم، اللهم أسبغ عليهم برداً و سلاماً، اللهم استودعناك غزة وأهلها فاحفظها يا عظيم، وأرنا عجائب قدرتك بنصرهم يا أرحم الرحمين، ولا حول ولا قوة لنا ولهم إلا بك يا الله، فإننا ندعوك ونستغيث بك فلا تردنا خائبين

The Cellular Response

A critical function of inflammation is **the delivery of leukocytes to the site of injury**. Leukocytes **kill bacteria and degrade necrotic tissue & foreign-antigens**. Leukocytes also prolong inflammation by inducing tissue damage by releasing **enzymes, chemical mediators & toxic oxygen free radicals**.

The cellular response includes :

- 1 ** Leukocytes margination.
- 2 ** Sticking & Rolling.
- 3 ** Emigration .
- 4 ** Chemo taxis .
- 5 ** Phagocytosis.



❖ Leukocytic margination :

Normal blood flow is called **axial flow** when the cellular components occupy the central column and the fluid component flow near the vessel wall.

During inflammation the cellular component especially the leukocytes assume a peripheral location due to increased permeability & the hemodynamic changes, this is called **margination of leukocytes**.

الفكرة يا دوك انه بالوضع الطبيعي خلايا الدم البيضاء بتكون تمشي بالأوعية الدموية بطريقة مُنظمة بحيث هلاقيها تمشي بشكل axial

فلهيك بسمي تدفقهم axial flow

أما في حال تعرضت لمسبب مرض مثل فيروس رح الاقي انه صار عندي تغير بال axial flow بحيث ال WBCs بتتوجه نحو الأطراف أو

نحو الحفة (Magrine) تبع الوعاء لهيك بسمي هاد التغيير Margination

بزيادة
قابلية
ال WBCs
ان ينزلوا





Margination

Sequential Events in Acute Inflammation

Key



RBC



Neutrophil

→ Flow: smooth and fast

• Plasma proteins



Mast cells

→ Flow: slow

☆ Platelets

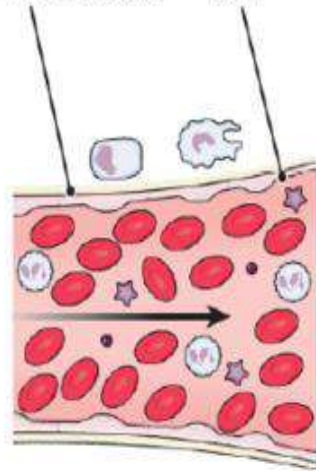


Macrophage

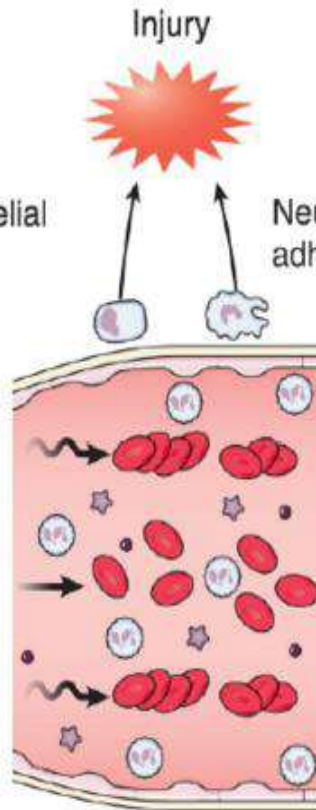
↪ Flow: slow and irregular

RBC rouleaux formation

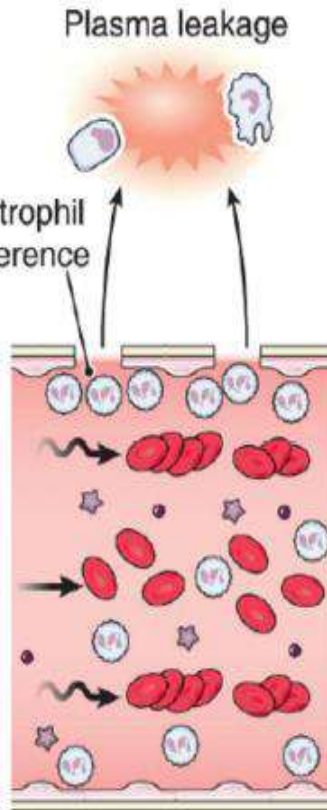
Basement membrane
Endothelial cell



A Normal



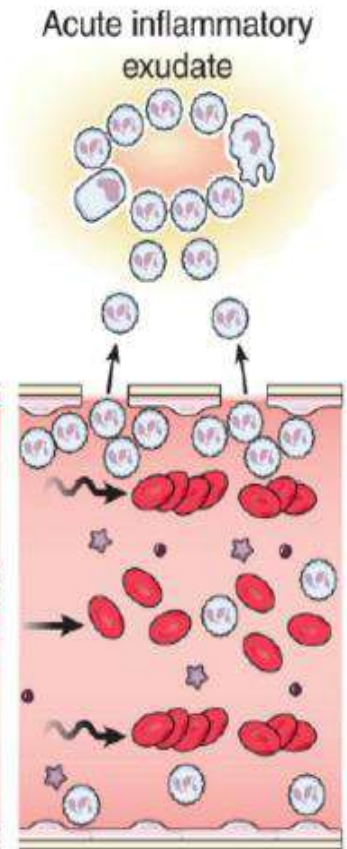
B Injury and vasodilation



C Neutrophil adherence



D Neutrophil migration



E Exudate formation

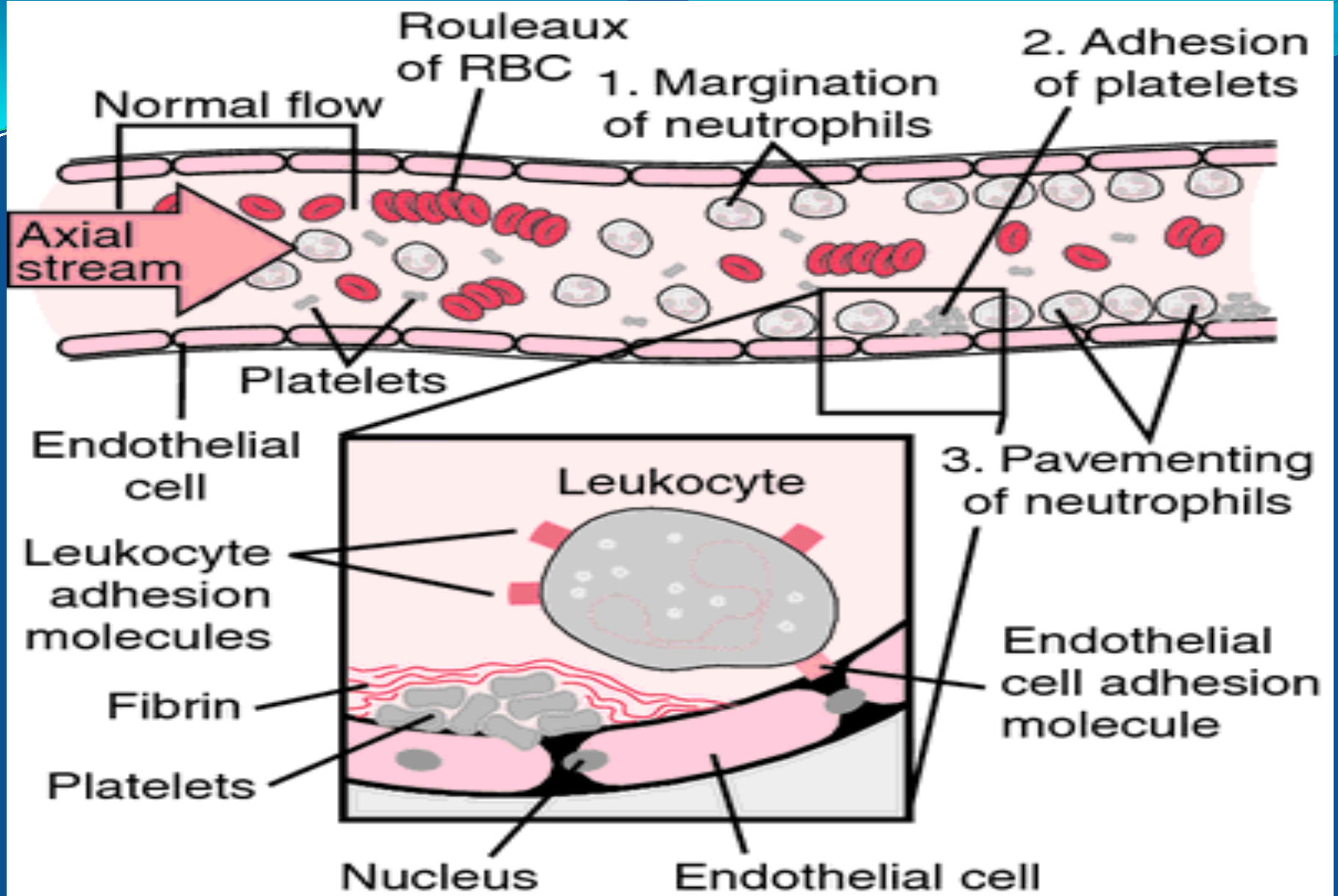


Figure 9 : Diagrammatic view of cellular response in acute inflammation .

د. م. ج. ح. + الالتصاق

❖ Sticking & Rolling:

The WBC adhere in large number to the endothelial surface of the blood vessel they adhere transiently finally coming to stick firmly resembling marbles over which the stream runs without disturbing them.

الالتصاق
تقوي
بسمه البلاط
مرومومها

In time the endothelium can be virtually lined by white cells an appearance called pavementing

This binding is due to the presence of the complementary adhesion molecules on the leukocytes and the endothelial cells , it is like lock & key pattern .

الـ WBCs مظهرهم على
حفتة الوعاء الدموي مظهر



مروموم

لا حفا

مردول
RBCs

صح حكيانا انه الـ WBCs هيتوجهوا نحو الأطراف؟ صح، طيب شو هيساعدهم ليثبتوا على الأطراف ويرتبطوا بالـ endothelial cells تبع الوعاء الدموي؟

اللي هيصير إنه الـ WBCs والـ endothelial cells هيطلعوا مركبات معينة على أسطحهم ليسهلوا ارتباطهم، علمًا انه عندي مرحلتين

1. تبدأ المرحلة الاولى بارتباط ضعيف بيناتهم (weak adhesion) فبلاقي الـ WBCs ترتبط بالـ endothelial cells بعدها بتزحلق وبتتدحرج للـ endothelial cell اللي جنبها تربط فيها بعدها بتتدحرج للي جنبها وهيك، لذلك بسميها sticking and rolling طيب شو اللي بساعدهم يرتبطوا أصلاً! شو الواسطة بيناتهم؟ الفكرة كل وحدة فيهم بلاقي الها molecules مسؤول عن ربطهم ببعض، بحيث الـ WBCs بساعدها مركب اسمه L-Selectine

بينما الـ endothelial cellا بساعدهم P-Selectine + E-Selectine وبتتذكر انه هالروابط كلها برضو ضمن الـ weak adhesion او بنحكي انه هالالتصاق بكون transiently

2. المرحلة الثانية يا دوك بتكون الحياة حلوة وبتكون الرابطة بينهم Firm adhesion بحيث هلاقي هون molecules تانية بتساعدهم ليرتبطوا بقوة سوا، طيب حلو مين هم؟

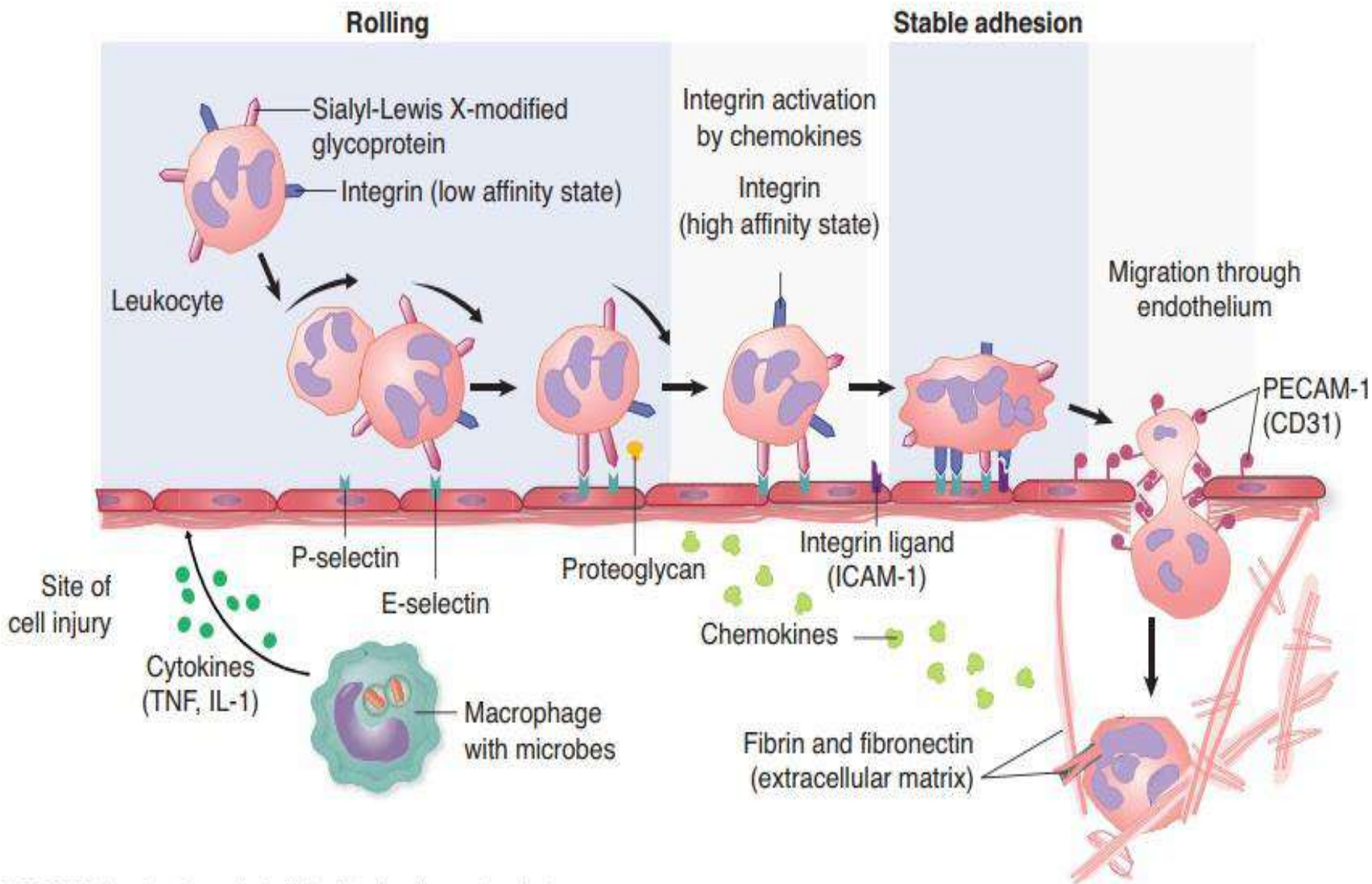
هلاقي على سطح الـ WBCs مركبات بتسهل عليها الارتباط مثل الـ Integrin او Mucin زي الـ glycoprotein بينما الـ endothelial cells بساعدها ICAM1 + VCAM 1 وهدول المركبات اللي ع اسطح الـ WBCs وعلى اسطح الـ endothelial cells بكونوا مناسبين لبعض يعني زي الـ key&lock 🗝️

وعلى اي حال الفكرة بالنهاية انه هاي الـ WBCs هتلتصق وتثبت بمكان معين على الـ endothelial cells عشان تتجهز اكثر انها تنزل من الوعاء الدموي 🤝

وتذكر شي مهم، انه بالوضع الطبيعي المفروض انه هاد الشي ما يصير اصلاً بس اللي بحفزه يصير ويخليهم يطلعوا مركباتهم شي اسمه الـ chemical mediators (هناخذ عنهم لقدام شوي) بس انه فكرتهم فعليا انهم مواد كيميائية الهم دخل بالـ inflammation بحيث يحفزوا او يثبطوا كمشة شغلات فباعتبرهم مهمين جدا وهنفصلهم لقدام

بس نعرف حاليا انه اهم chemical mediator بهالمرحلة هو الـ C5a بحيث تكمن اهميته بأنه يخلي الـ WBCs والـ Endothelial cells

يطلعوا مركباتهم اللي هتخليهم يمسكوا ببعض 🗝️✅



*PECAM-1 is platelet endothelial cell adhesion molecule 1.

Figure 3-1. Adhesion and Migration

Chemical mediators like C5a & other chemotactic agents, which are **released by injured cells including endothelial cells, activate the leukocytes to promote their adherence & rolling on endothelial surface & later on their migration .**

The chemical mediators, chemo attractants and certain cytokines, affect these processes by modulating the surface expression or avidity of such adhesion molecules .

The adhesion receptors involved belong to three molecular families, namely , these are involved in weak & transient interactions involved in rolling of leukocytes :

- 1- **The selectins :** which consist of
 - E- selectin :** which is confined to the endothelial cells .
 - P- selectin :** present on the **platelets and endothelium** .
 - L- selectin :** present on **leukocytes** , especially **lymphocytes** it adheres them to the endothelial cells .

In unactivated endothelial cells P-selectin is found primarily as intracellular **Weibel-Palade bodies** , within minutes after exposure to mediators like **Histamine** or **thrombin** , P-selectin will be distributed to cell surface , where it can facilitate leukocytes binding .

Similarly E-selectin & ligand for L-selectin are not expressed on normal cells but become expressed on cell surface by effect **IL-1 & TNF** .

بالوضع الطبيعي اختنا الحلوة ال endothelial cells فيها weible palade bodies طيب شو قصتهم هدول؟
هال فكرة وقت يصير عنا inflammation ويكون عنا chemical mediators زي ال histamine & thrombin بتحفزوا هدول
ال bodies على شكل P-Selectin عسطح ال endothelial cells فبتسهل ارتباط ال WBCs فيها
اما بالنسبة ل L-Selectin & E-Selectin فلما يتعرضوا ل IL-1&TNF يتم تصنيعهم وبظهوروا عالسطح

2- The immunoglobulin family molecules :

These are involved in the firm adhesion of leukocytes to endothelial cells . They include two endothelial adhesion molecules:

- * An intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) &
- * Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1).

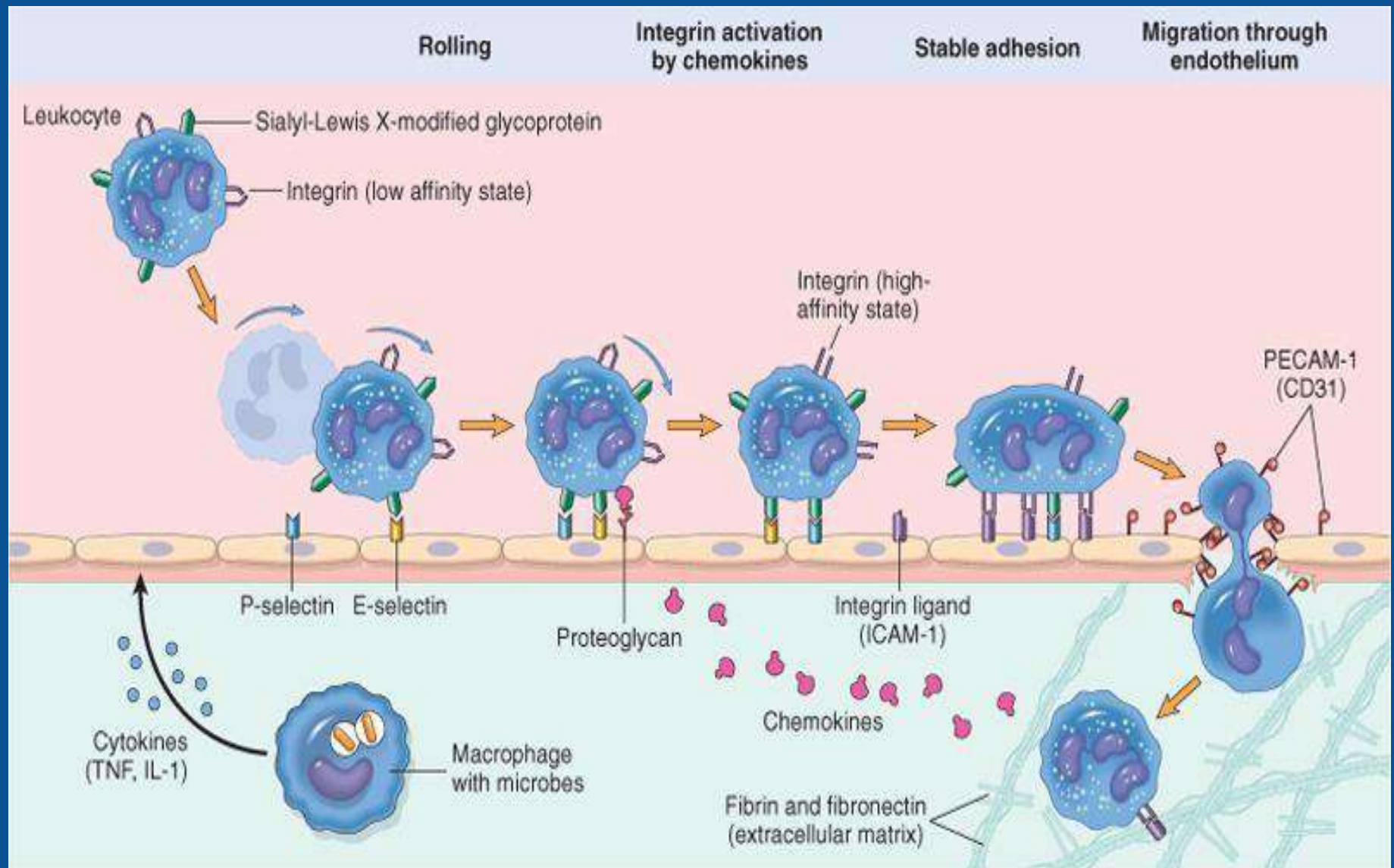
Both these molecules interact with integrins found on the leukocytes being stimulated by cytokins during inflammation by macrophages like IL-1 & TNF .

هرول
البي-خضروهم
chemical mediators

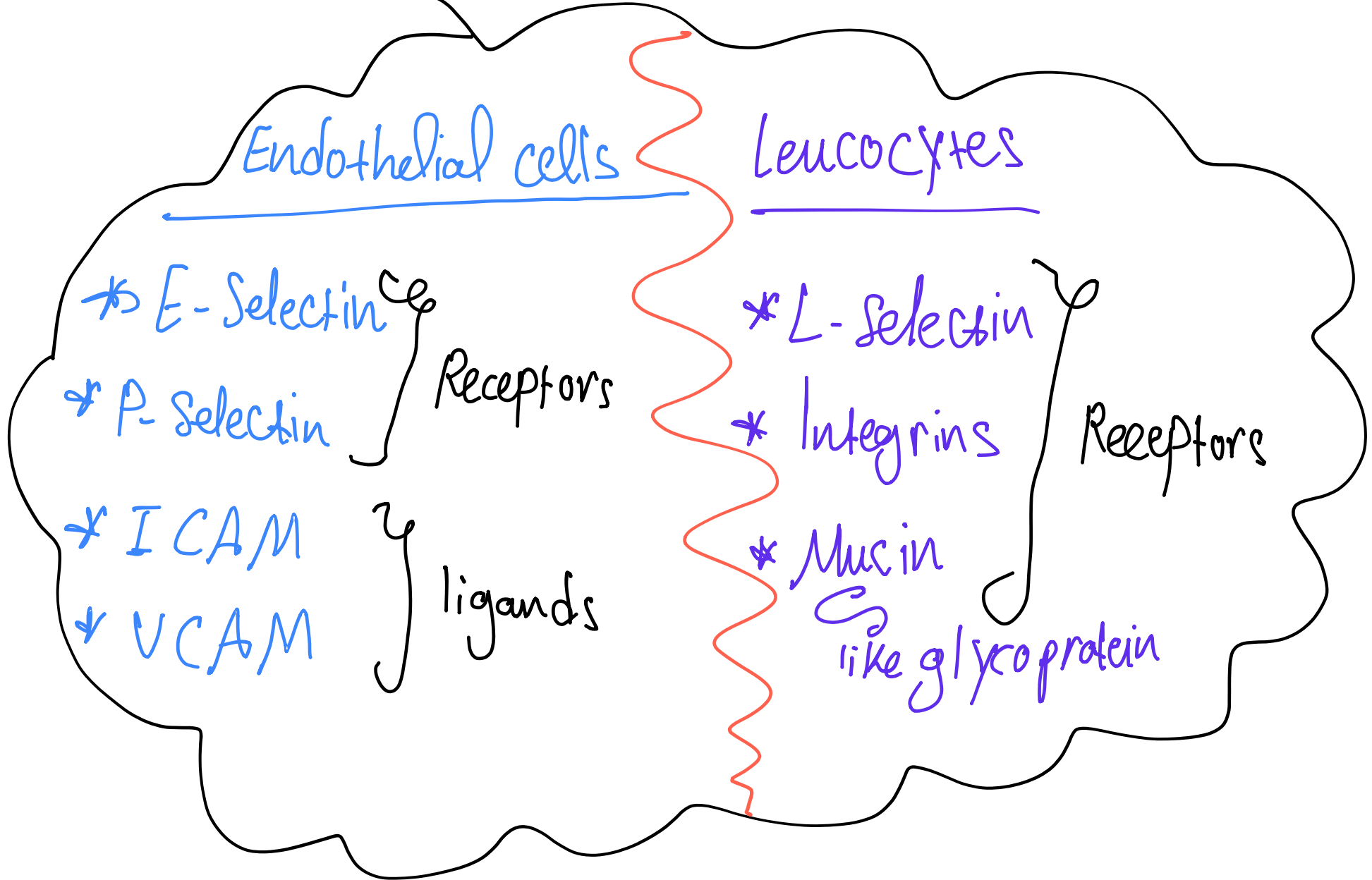
3- The integrins & mucin-like glycoprotein :

are transmembrane glycoproteins, that also function as cell receptors for ECAM (endothelial cell adhesion molecule) & VECAM (vascular endothelial cell adhesion molecule) . They are normally expressed on WBC plasma membranes , function as receptor for extracellular matrix , but do not adhere to their appropriate ligands until the WBC are activated by chemokines .

F 10 : The complex process of leukocyte migration through blood vessels, shown here for neutrophils.



* خلیا فتنگر شو کان موجود عنا بهالرحلت



❖ Emigration

This is the process by which mobile leukocytes escape from blood vessels into the peri vascular spaces & tissues.

This may involve neutrophils , eosinophils , lymphocytes & monocytes .

They pass through **amoeboid movement** by inserting pseudopods into the junctions between the endothelial cells and assume position between the endothelial cells and the basement membrane . Eventually they traverse the basement membrane and escape into the extra vascular space . The extravasation of WBCs is by process called **diapedesis** .

The red blood cells normally leave blood vessel by leaking from injured vessel.

بِس حَابِبِ كَسِيْلِكْ اِنْ اَلْوَسْبَعِ اَبْطَلَحَ وَفَتْ
تَبْرُحْ مَثَلِ اَلْمَصْبُوحِ اَلْمَشْرِقِ زَيْ اَلْوَسْبَعِ اَبْطَلَحَ
وَفَتْ زِيَادَةَ اَلْغَرْمِ اَبْطَلَحَ

بمرحلة ال emigration او الهجرة شو هتعمل الخلايا؟
هتهاجر ✈️ من الوعاء الدموي لعند الخلايا برا، وهالمرحلة الها اسماء ثانية من ضمنها ال extravasation
ويعني انه هي عم تطلع من ال blood vessels وبرضو الها اسم ثالث اللي هو Diapedesis وكلهم
فكرتهم هجرة الخلايا من الوعاء الدموي للخلايا بحيث هتطلع هاي الخلايا من الفراغات او ال junctions
اللي بين ال endothelial cells ، طيب لحظة لحظة كيف هتطلع؟
الفكرة يا دكتور انه ال WBCs رح تطلع pseudopods يعني اقدام كاذبة هتمشي فيهم لبرا وهدول فكرتهم
اصلا انهم cytoplasmic extensions يعني زيادات من ال cytoplasm بتطلع على شكل اقدام كاذبة
فتطلع خلايا الدم البيضاء بواسطة هالاقدام من خلال ال gaps الموجودة بين ال endothelial cells
بحركة اسمها Amoeboid movement
وخالصة هالكلام انه ال WBCs هيطلعوا من ال blood vessel ويصيروا بال tissues وهيك بتخلص
هالمرحلة 🥰✅

الباقيات الصالحات خيرو ابقى:

- سبحان الله.
- الحمد لله.
- لا اله الا الله.
- الله اكبر.
- سبحان الله وبحمده.
- سبحان الله العظيم.
- أستغفر الله وأتوب اليه.
- لا حول ولا قوة الا بالله.
- اللهم صل على نبينا محمد.
- لا اله الا انت سبحانك اني كنت من الظالمين.

they kills the pathogens by releasing of their enzymes like HOCL
neutrophil & eosinophilic granules موجود

The type of WBCs seen in inflammatory response varies with the nature & severity of the injury or stimulus and the age of the inflammatory lesion.

In most types of acute inflammation neutrophils predominate in the first 6-24 hours, to be replaced by monocytes within 24-48 hours.

دورها في جرحها
engulfing, degrading and killing micro organism
رئاسات setting of healing & Repairing

In hypersensitivity reaction eosinophils are the main cell type.

اسم ال Macrophage و ال اسم ال macrophages

تتحلل
بالاسم
حسب ال
organ

- Kupffer cells / Liver
- microglial cells / Brain

بتعمل
✓ phagocytosis
⇒ ✓ fibrosis

بزييد من ال growth factor
بعض ال collagen

❖ Chemotaxis :

This term refers to the directional movement of cells towards an attractant, or defined as

Locomotion oriented along a chemical gradient at the site of injury.

بها المرحلة اللي هي ال chemotaxis بتكون ال WBCs خاص دخلت عند ال tissues وطلعت من ال وعاء الدموي

بس الفكرة انه حاليا صارت بيبيئة جديدة غريبة عليها حبة فبدها حد يدلها عمكان الشي اللي طلعت عشانه لتهاجمه زي الفيروس مثلا
الحل بسيط، افتحلها google map وخلص 😄😄😄

بمزح بمزح، الفكرة يا دوك انه في سستم معين بالخلايا، بحيث مكان هالفيروس هيكون في شي اسمه ال chemotactic agents اللي وظيفتهم انهم يجذبوا ال WBCs لعند الفيروس فبتتحرك نحوه بتوجيه من هدول ال chemotactic agent

وهاي الحركة كلها بنسميها ال chemotaxis اللي تعريفها انها directional movement يعني تحرك مُوجه لل WBCs عن طريق

المواد الكيميائية اللي حكينا عنهم فهيك بنساعد خلايا الدم البيضاء توصل هدفها ❤️ (ربنا يناولك الوصول لأهدافك دائما ❤️)

The substances that cause chemotaxis are called **chemotactic agents**, these include substances such as

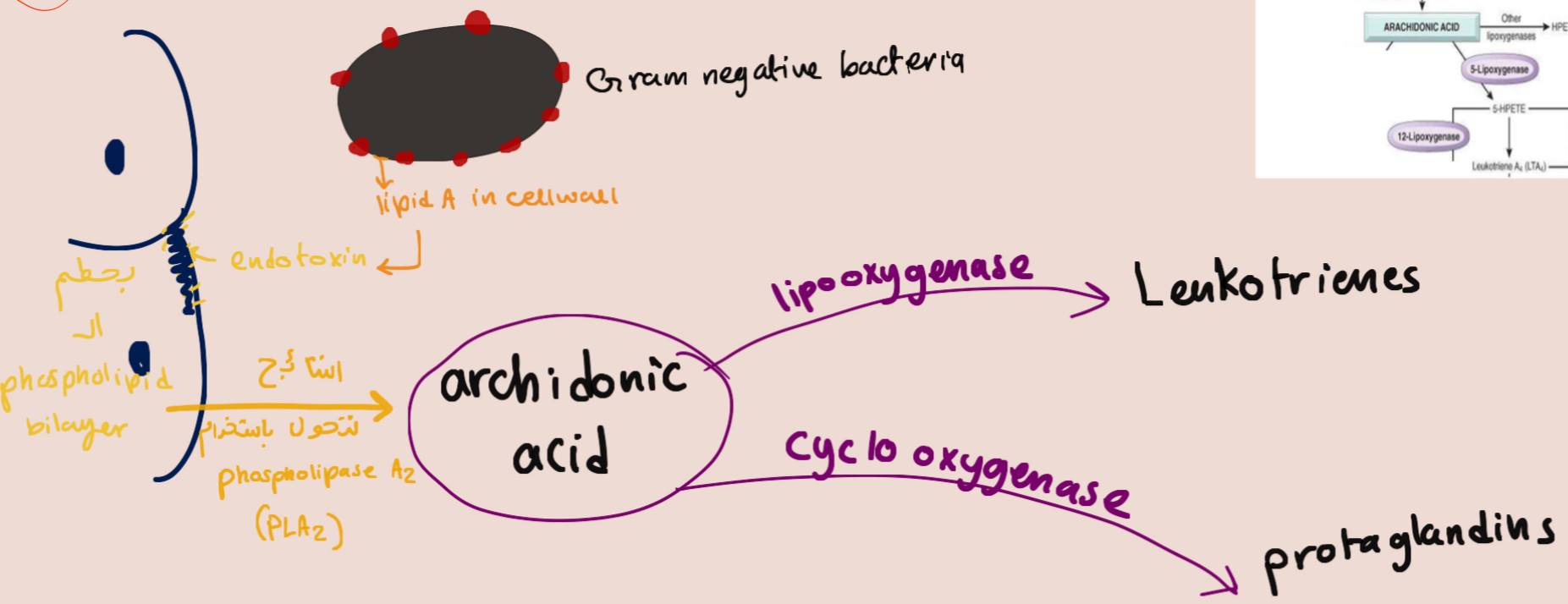
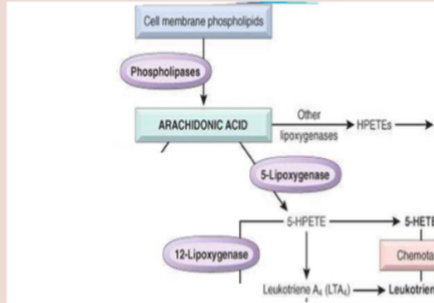
- ① Soluble bacterial products.
- ② Components of complement system such as, **C5a**.
- ③ Products of **lipoxigenase pathway** of arachidonic acid metabolism particularly **leukotrien B₄ (LTB₄)**.
- ④ Cytokines of the chemokine family .

The chemotactic agents **bind to specific receptors on leukocyte cell surface** & induce an **intra cellular cascade of phospholipids metabolites** associated with **increased intra cellular calcium**, which **triggers the assembly of cytoskeletal contractile elements necessary for cell movements**.

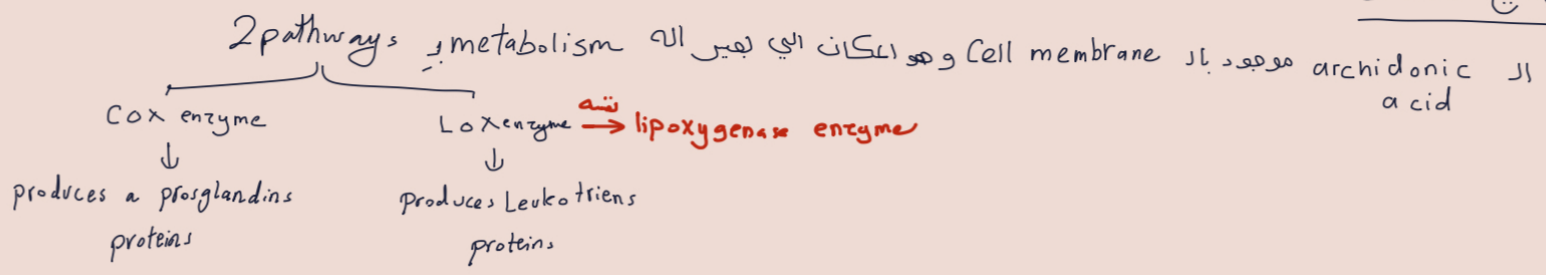
لا تتلصق به جزيء كيميائي
جزيء كيميائي

انفصالي

شرح نقطة 3: لو الامصابة كانت بكثيرا وكسرت ال membranes (necrosis) عن الاعسبة يتحول زي ما اخذنا باليوكيم ل A.A ياي يتحول ل PG او LT على حسب ال pathway



توضيح نقطة 3



❖ Leukocytic activation :

Once leukocytes have been recruited at site of infection or tissue necrosis , they must be activated to perform their functions.

Stimuli of activation include **microbs** , **products of necrotic cells** or **several mediators**.

After activation leukocytes perform the following **functions** :

- ❑ **Phagocytosis** . بلعة مسبب المرض
- ❑ **Intracellular destruction of phagocytosed microbs or material** . تكسر الجواترا
- ❑ **Liberation of substances to destroy extracellular harmful microbs or material** . Lysosome enzymes / ROS زي ال
تفعل مواد سميكة مصيعة عن جواترا التقضي على المواد الخريجة
- ❑ **Production of mediators** , including arachidonic acid metabolites & cytokines that amplify inflammatory reaction & recruiting more inflammatory cells. fusion with lysosomes
Contact lysis
بتفعل
Chemical mediators
مسترسات لدم
inflammatory غلبة ال
بتفعل + activation لعدة خلايا

❖ Phagocytosis : البلعمة

2

Phagocytosis & the release of lysosomal enzymes are two of the major benefits occurring from the accumulation of leukocytes at the site of inflammation.

بالترتيب

There are three distinct steps in phagocytosis :

- 1- Recognition & attachment . خلايا الدم البيضاء يتعرف على مسبب المرض ويصلوا على جملنا 🤔🤔🤔
- 2 Engulfment . عملية الابتلاع بحيث الدم WBC يدخل الميكروب جوارها
- 3 Killing & degradation of ingested material. يتحطم الدم WBC المسبب 🗡️

أوعز تستسلم بسرعه!
الحياة دي عايضة حد شجاع
يواجهها!

❖ Recognition :

① Neutrophils & ② monocytes recognize & engulf bacteria without serum being necessarily present.

①+② يستطيعوا التعرف على البكتيريا دون واسطه بيناتهم

However, most injurious agents become recognized only when coated by serum factors called **opsonins**, these include agents such as immunoglobulins (**Fc portion**) of **IgG** and complement components such as **C3b**.

These join specific receptors on leukocyte surface.



في فترة بسيطه لتوضيح ال Opsonins

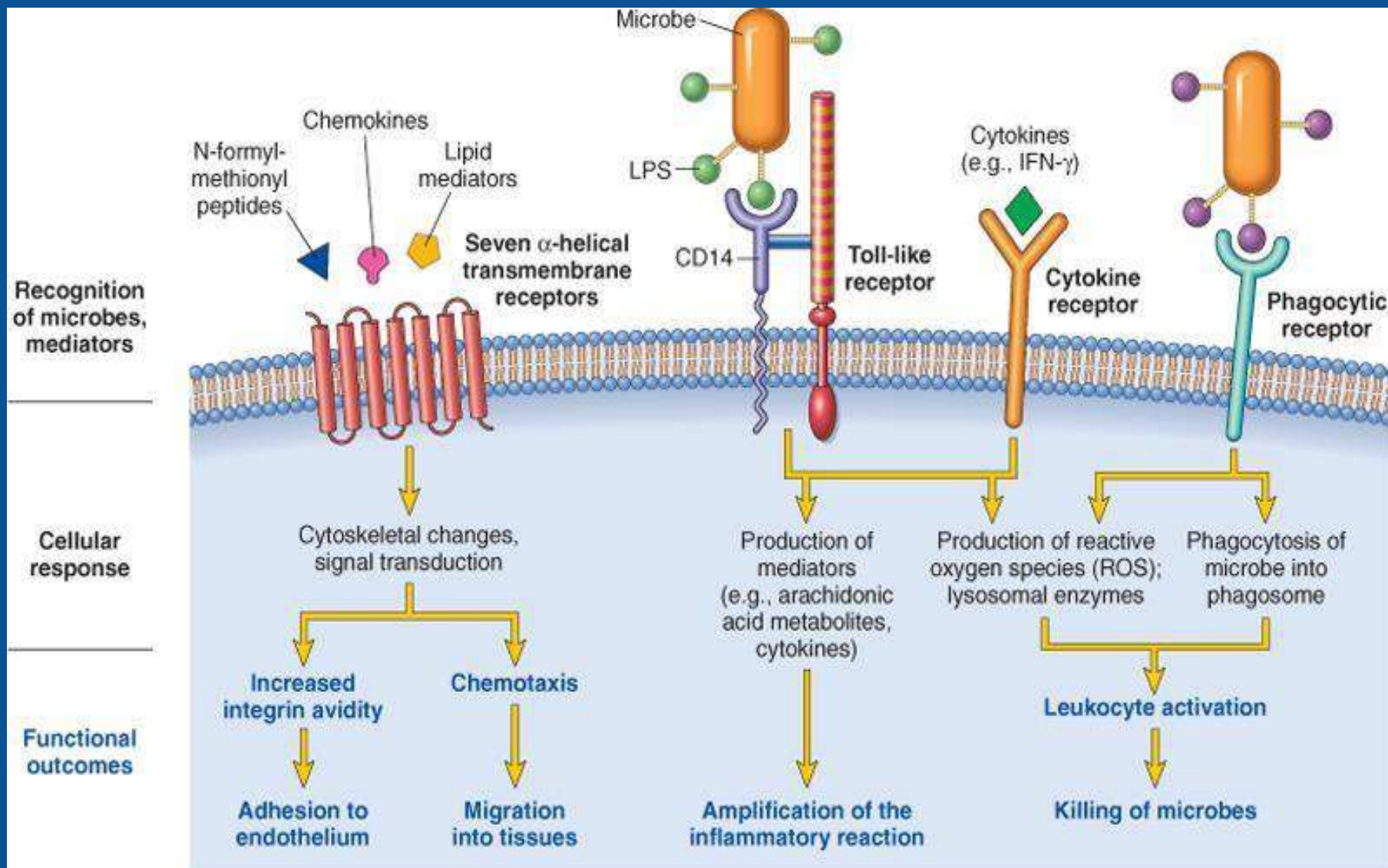
حسا WBCs مرات بتتكون ع مسبب المرض
جدون واسطه بينهم

بس مرات بتكون نتي شتي باعدها على
التعرف مر وجود على سطح المسبب

زي ال ارجوا
اللي بتادي
على ال WBCs



F 11 : Leukocyte activation. Different classes of cell surface receptors of WBC recognize different stimuli.



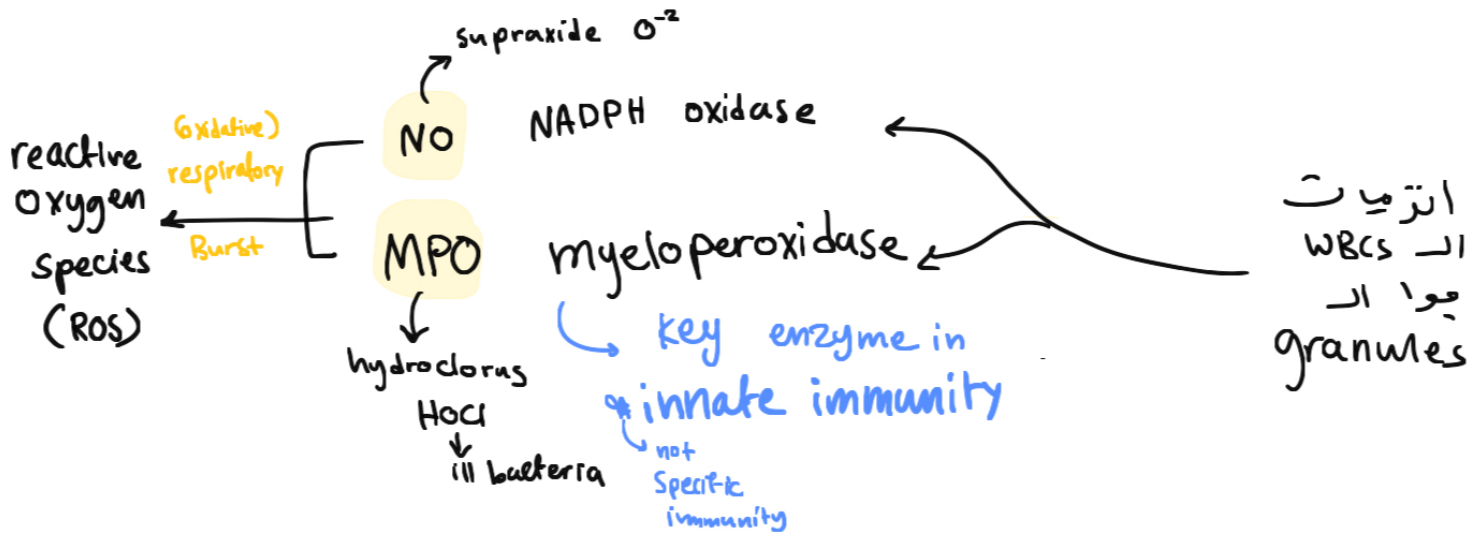
❖ Engulfment:

Pseudopods from leukocytes (cytoplasmic extensions) flow around the objects to be engulfed to form a membrane- bound phagocytic vacuole that contains the particle called phagosome this will fuse with membrane-bound lysosome to form phagolysosome . lysosomes then release their lysosomal enzymes. So the neutrophils and monocytes become degranulated.

❖ Killing & degradation :

Killing & degradation of the ingested particles will be achieved by the lysosomal enzymes .

Some of these lysosomal enzymes leak to the extra cellular space causing further tissue damage .



innate immunity : nonspecific, general, طبيعية

include 1st line defence mechanism (tears, skin, saliva)

والصفت specific زى الـ mast cells , basophiles

adaptive immunity : antibodies الـ سلاطة بار

فقد لفاع كورونا بهي الـ antibody لا تعرف على الفيروس هار الـ حيس
تاع كورونا + زى الـ الحصبة كجات

1. RECOGNITION AND ATTACHMENT

Microbes bind to phagocyte receptors

Phagocytic receptor

2. ENGULFMENT

Phagocyte membrane zips up around microbe

Microbe ingested in phagosome

Phagosome with ingested microbe

Lysosome with enzymes

Fusion of phagosome with lysosome

Phagolysosome

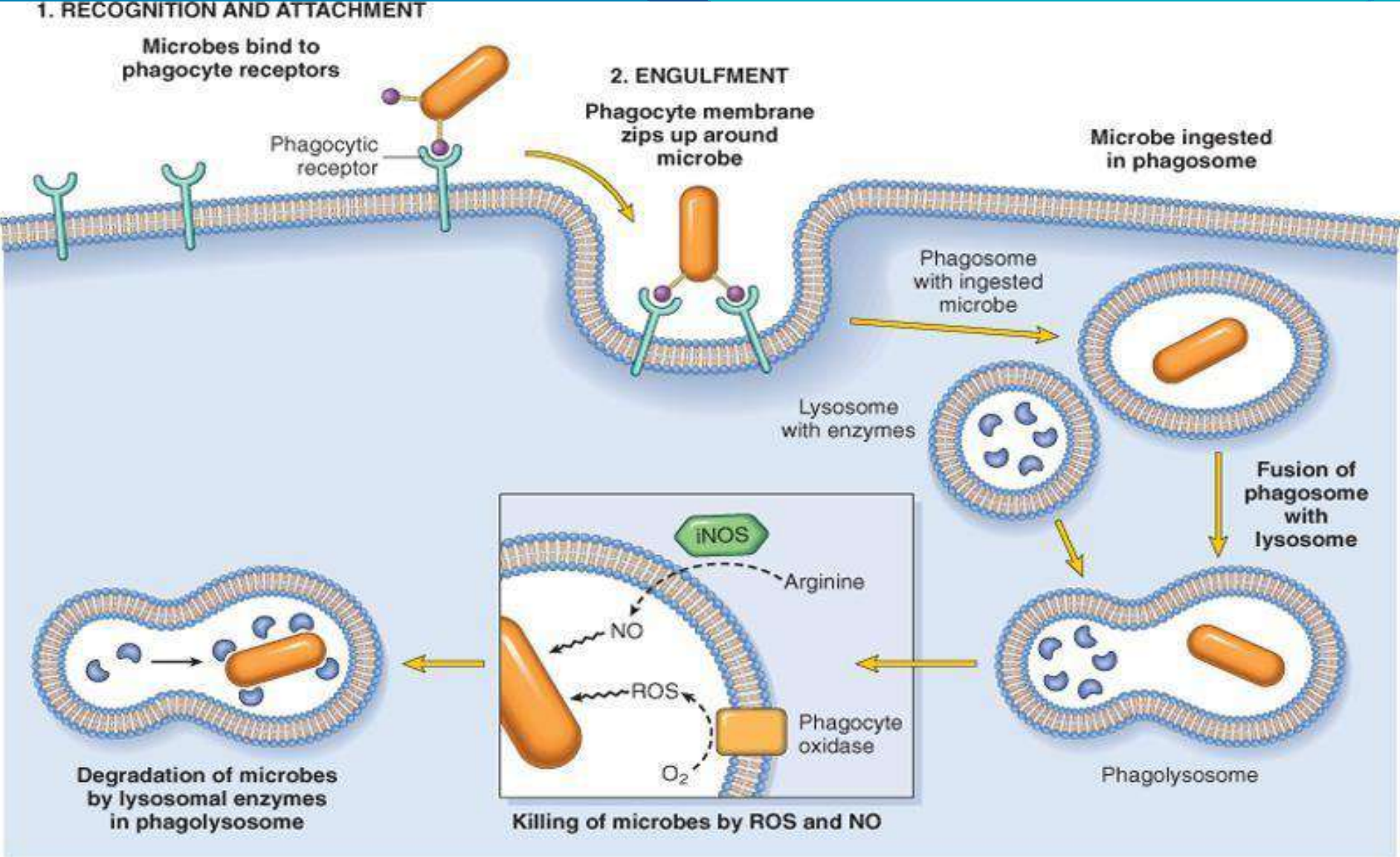
Degradation of microbes by lysosomal enzymes in phagolysosome

Killing of microbes by ROS and NO

3. KILLING AND DEGRADATION

© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Figure 12 : Diagrammatic view of phagocytosis .



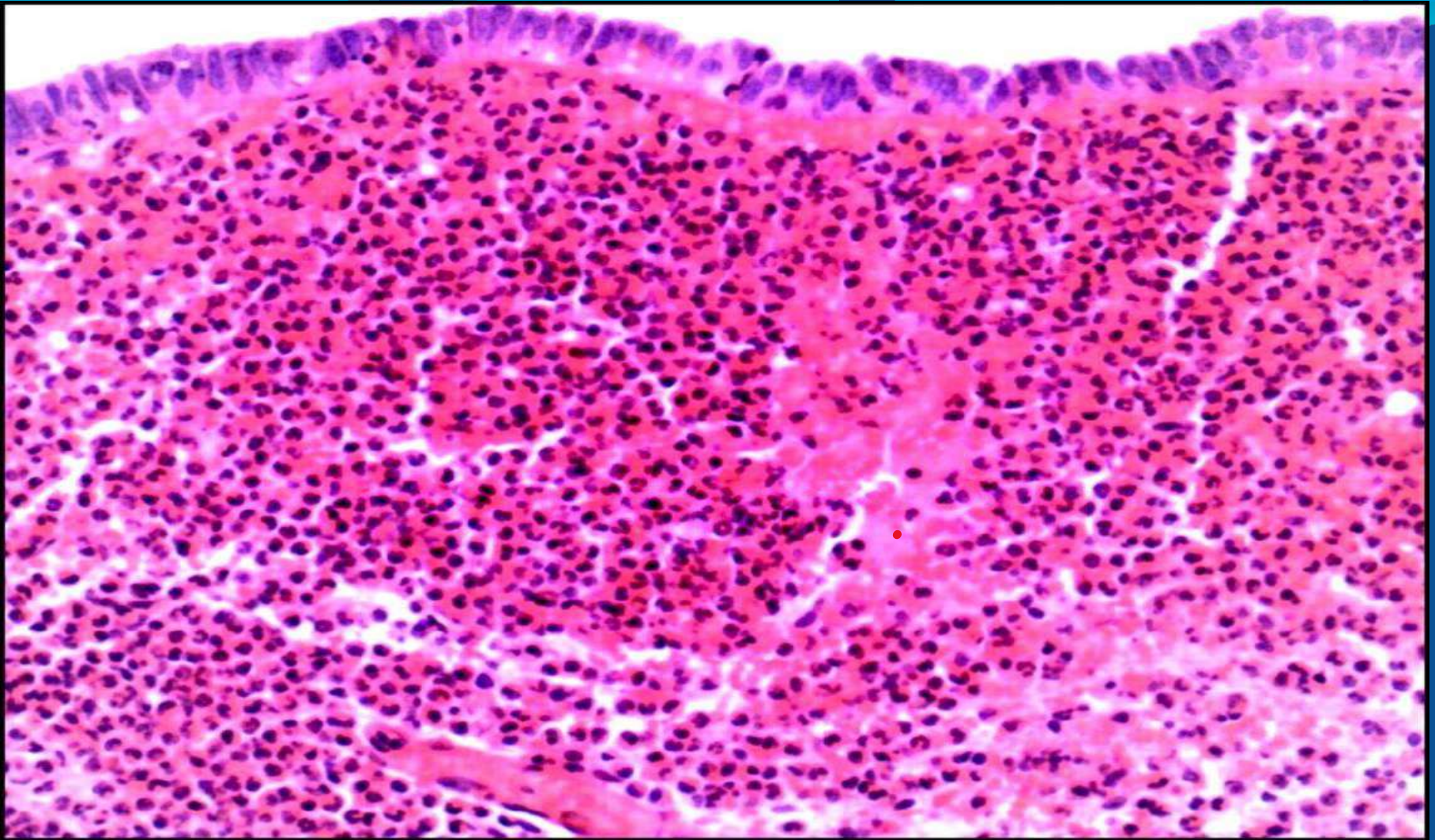
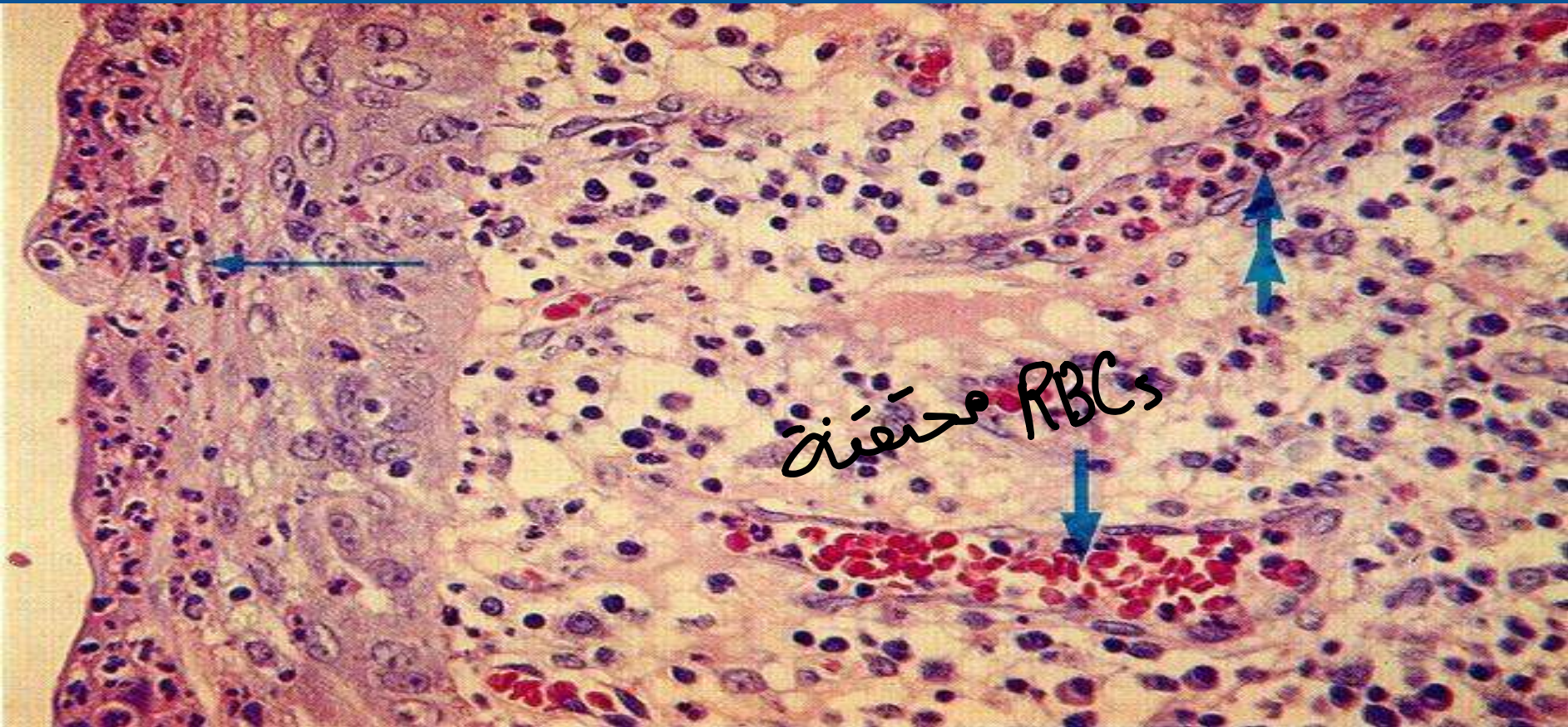
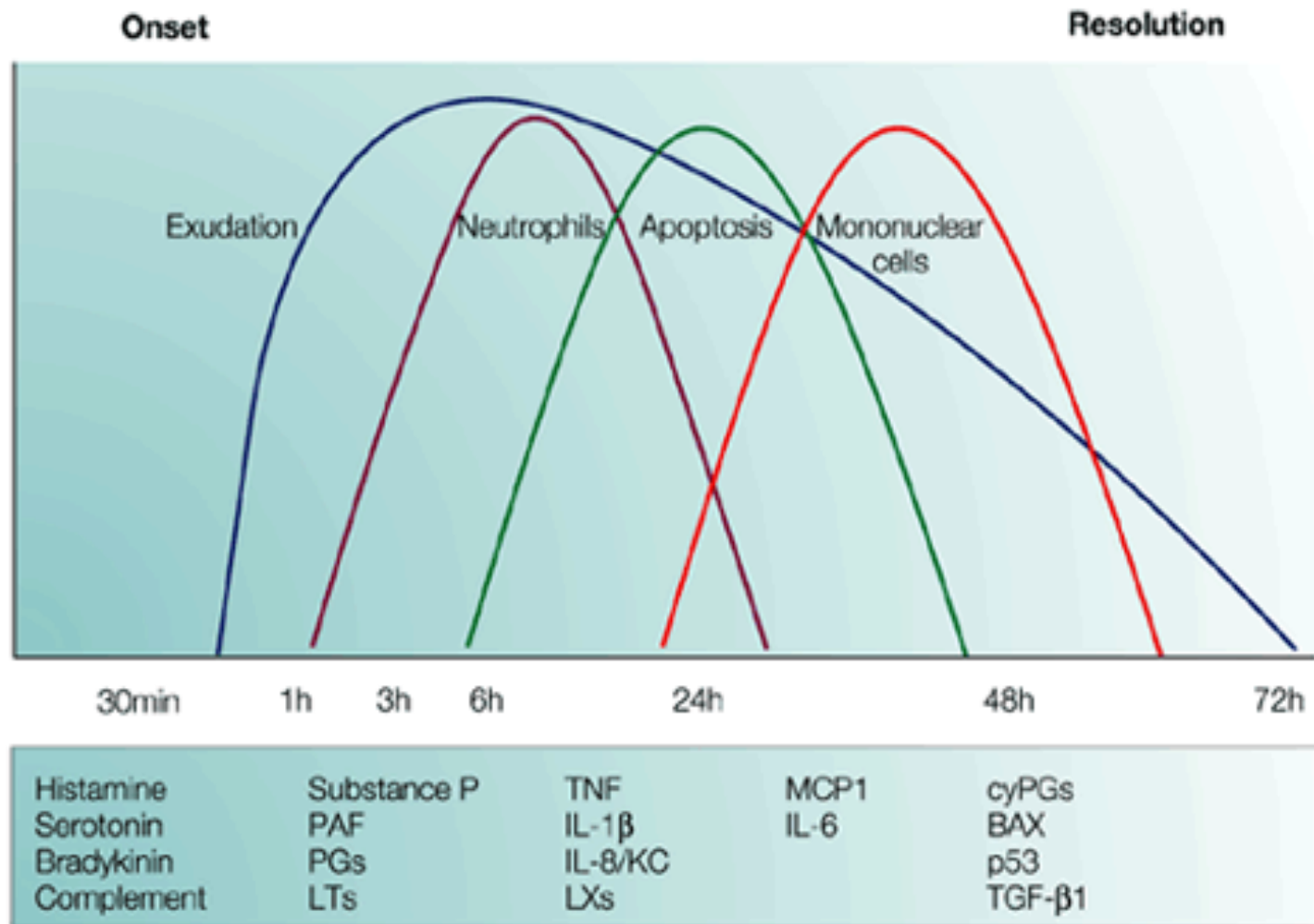


Figure 13 : Microscopic view shows severe acute inflammation showing **dense neutrophilic cells infiltrate & exudate**

Figure 14 : Acute inflammation shows (1) the submucosa contains dilated & congested capillaries (thick arrow). (2) The interstitial connective tissue is pale & edematous due to the presence of inflammatory exudate (3) Polymorphs (double arrow) are visible within capillaries (margination), as well as in the submucosa & within the surface stratified squamous epithelium (migration).





Nature Reviews | Immunology

Figure 16 : A graphic chart showing steps of inflammatory responses in acute inflammation .

Responses to lymphatic vessels

هناك Blood Vessels بضع متوسع طول فترة ال inflammation

← لربما حيفل ال exudate يطالع ← ما يؤدي زيادة في التورم



هل حيفل يكبر؟؟؟

في الة حجم معين لمدة معينة بعين

يا بشت يا بروج

لذنه ال exudate يطالع اول بأولك و

ال lymphatics بتشيل منه أول بأول

الخلايا تبعت ال lymphatic vessels في junctions لتبقى
 و 100se هاي الفراغات حتمًا ان تدخل السوائل عليها
 وتدخل المواد الي بدنا نتخلص منهم
 * ولأنه هاي الفراغات واسعة حيفل في equilibrium بين السائل
 الي داخل ال lymphatics والسائل الي بران

Responses of Lymphatic Vessels :

- ❑ Lymphatics also participate in the inflammatory response. Normally any interstitial fluids are removed by lymphatics .
- ❑ In inflammation, lymph flow is increased and helps drain edema fluid from the extravascular space.
- ❑ Because the intercellular junctions of lymphatics are loose, lymphatic fluid eventually equilibrates with extravascular fluid.
- ❑ In addition to fluid, leukocytes and cell debris may also find their way into lymph.
- ❑ In severe inflammatory reactions, especially to microbes, the lymphatics may transport the offending agent.

في حال كان الالتهاب شديد يمكنها السبي تأثير على lymphatic تها



فلما يكون بالإوعية اللمفاوية بنسبة

□ The lymphatics may become secondarily inflamed (**lymphangitis**), as may the draining lymph nodes ^{بينما لم بالعقد اللمفاوية} (**lymphadenitis**), .

□ Inflamed lymph nodes are often painful & are enlarged, because of **hyperplasia** of the lymphoid follicles and **increased numbers of lymphocytes** and **phagocytic cells lining the sinuses of the lymph nodes**

ق: حد عنده مشاكل بأفئانه + tonsillitis + gum + ما عنده boil + acne + throat +
س: التستحيص؟ ورم ضيق
X a) malignancy
✓ B) acute inflammation of lymphnodes
fenderness + enlargement of lymphnodes

Lymphangitis is an inflammation or an infection of the lymphatic channels^[2] that occurs as a result of infection at a site distal to the channel. The most common cause of lymphangitis in humans is *Streptococcus pyogenes* (Group A strep), hemolytic streptococci, and in some cases, mononucleosis.



Summary

1] Migration :

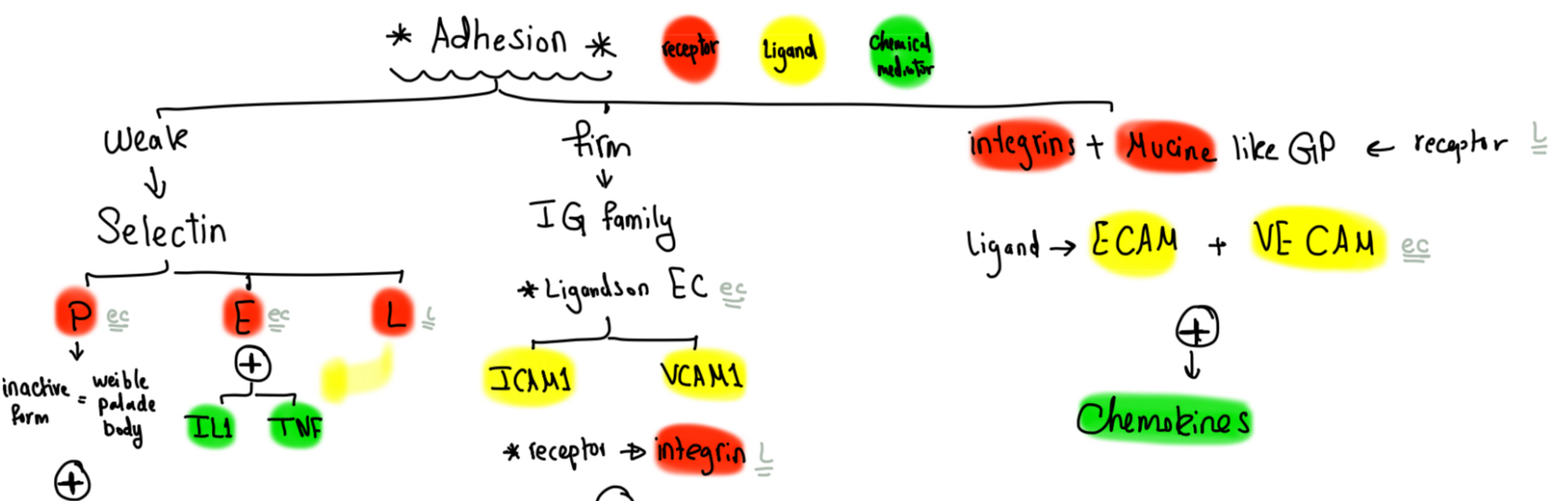
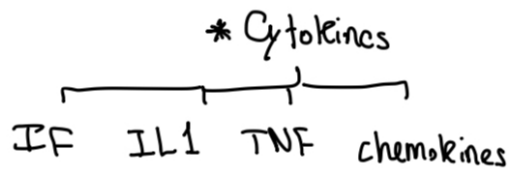
- why? 1. ↑ permeability.
2. hemodynamic change.

2] Sticking and Rolling :

1. WBC adhere transiently.
2. stick firmly → Marble.
3. Virtually lined → Pavementing.
4. EC + Leukocyte = Lock and Key

why : Complementary adhesion molecule :-

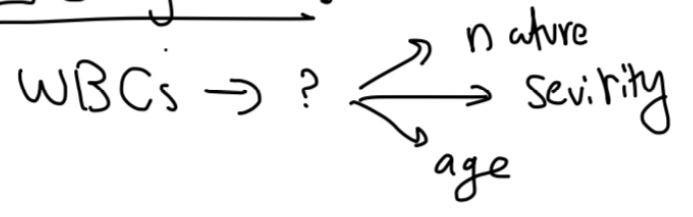
- * histamine.
- * C5a → **Chemical mediators = Chemotactic agents**
- * Cytokines
 - produced by injured cells.
 - Surface expression.



histamine thrombin



3] Emigration of



* amoeboid movement

- ↳ insert pseudopods int EC
- ↳ pass through EC + BM
- ↳ escape into extravascular spaces.

diapedesis

RBCs

injury → leakage

6-24 h → neutrophils
24-48 → monocytes
hypersensitivity → eosinophiles

4) Chemotaxis

* Locomotion toward

Chemotactic agent

- 1) Soluble bacterial products
- 2) Complement system → C5a
- Product of Lipoxygenase pathway → LTB₄
- Cytokines.

①

Chemotactic agents bind to LC receptor

②

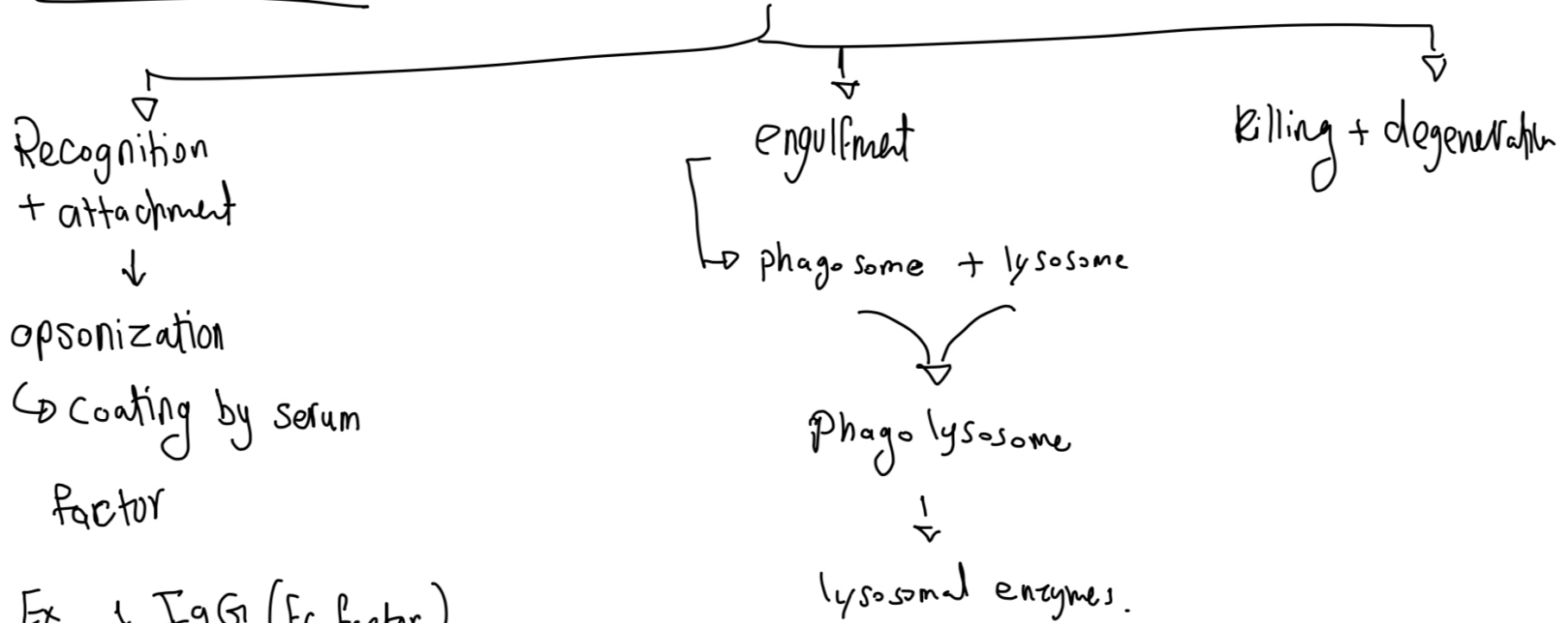
induce cascade of phospholipid metabolites

→ ↑ IC Ca⁺²

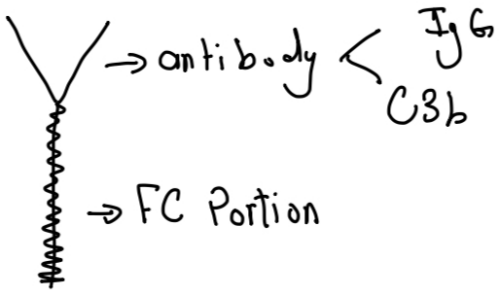
→ Leukocyte activation

- Phagocytosis
 - IC destruction → Phagocytosed microbes
 - Liberation → destroy EC harmful
 - Production mediators
 - arachidonic acid metabolites
 - Cytokines
- inflammatory cells

5 Phagocytosis



- Ex 1. IgG (Fc factor)
2. Complement component C3b



QUIZ

1. The correct order in acute inflammation cellular response:

- A. Margination, Emigration, Adhesion and Chemotaxis
- B. Adhesion, Margination, Emigration And Chemotaxis
- C. Margination, Adhesion, Emigration and Chemotaxis

2. A process by which cells with capacity to engulf & destroy particles & debris during inflammatory process is called:

- A. Chemotaxis
- B. Phagocytosis
- C. Margination

Answers:

1. C

2. B

يوماً ما ستعرف أن اختيار الله لك كان أفضل ألف مرة من اختيارك أنت ، وأن منعه عنك ما تُحب كان في حد ذاته عين العطاء وأن أحلامك التي حرمك تحقيقها كان لأنه يدبر لك حُلماً أفضل ألف مرة ، وأنه حين أغلق في وجهك بحكمته هذا الباب فتح لك برحمته ألف باب غيره ، وأنه أزاحهم من طريقك لأنهم كانوا شراً فيه ، وأحاطك فعلاً بمن يتمنى الخير لك. يوماً ما ستدرك أن تأخيره كان لحكمة ، وتدبيره لك كان أفضل مئة مرة من تدبيرك لنفسك ، وأن الله لطيف رؤوف رحيم ، يرحمنا حتى عندما نعذب أرواحنا ، ويلطف بنا حتى عندما نظلم أنفسنا ويهدينا برحمته سُبُل السلام في حين أننا نسير بجهلنا في سبيل الخطر، فالحمد لله دائماً وأبداً حمداً عظيماً طيباً مباركاً ♥

THANK YOU

وتذكر لم يختارك الله الا لأنك تستطيع، إلا لأنه سيأجرك ويجبرك
(لا يكلف الله نفساً إلا ما أتاها سيجعل الله بعد عسرٍ يسراً)



دعواتكم لا