السلام عليكم أطباء المستقبل

نقدم لكم المحاضرة الثالثة والأخيرة من محاضرات الدكتورة تغريد والتي سنتحدث فيها عن فيزيولوجيا الدم **المرضيّة**...

عنوان الفقرة	رقم الصفحة
فقر الدم بعوز الحديد	3
التلاسيميا	7
فقر الدم طبيعي الكريات	11
فقر الدم بعوز الفيتامين B12	17
اعتلال الاعصاب المحيطي	23
فقر الدم الوبيل	24
أسئلة الدورات (دم + مناعة)	29

alkamal
29120303

مقدّمة

فقر الدم Anemia

فيما يلي جدول يوضح التصنيف الشكلي والأسباب الشائعة لفقر الدم:

النمط	الحجم الوسطي للكريات	الأسباب الشائعة
كبير الكريات Macrocytic	مرتفع (MCV[1] > 115)	▪ مرضى السكري النمط2. ▪ عوز حمض الفوليك (فيتامين B9). ▪ عوز فيتامين B12. ▪ الكحول. ▪ أمراض الكبد. ▪ قصور الدرق. ▪ الأدوية (السلفوناميدات). ▪ متلازمات سوء تصنع النقي.
صغير الكريات Microcytic	منخفض (MCV < 80)	▪ عوز الحديد. (النزف) ▪ التلاسيميا.
طبيعي الكريات[2] Normocytic	طبيعي MCV (80-100) يوجد نقص في الخضاب	يترافق مع الأمراض المزمنة مثل: ▪ فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة. ▪ قصور الكلية المزمن. ▪ فقر الدم الانحلالي. ▪ تكوُّر الكريات الحمر. ▪ فقر الدم اللاتنسجي[3].

[1] MCV (Mean corpuscular volume): مصطلح يعني الحجم الوسطي لكريات الدم الحمراء في عيّنة ما.

[2] حجم الكريات طبيعي لكن عددها قليل.

[3] قد لا يكون مزمن.

ملاحظات:

- فقر الدم بعوز حمض الفوليك غير شائع في بلادنا لتوفر البقوليات.
- يترافق شرب الكحول وقصور الدرق عادةً مع ضعف في امتصاص فيتامين B12 ويتطور إلى فقر دم كبير الكريات.
- يكثر في بلادنا فقر الدم بعوز فيتامين B12 لتواجده في اللحوم والبيض.
- يصنف فقر الدم الانحلالي في بعض المراجع لوحده لاعتباره على علاقة بالشبكيات.
- يصاب مرضى السكري نمط 2 بفقر الدم كبير الكريات، لأنهم يتناولون أدوية منظمة لسكر الدم (كالميتفورمين) الذي يؤثر على امتصاص vitB12.

فقر الدم صغير الكريات

وله نوعان:

1. **فقر الدم بعوز الحديد.**
2. **التلاسيميا.**

فقر الدم بعوز الحديد Anemia Iron Deficiency

❖ **أكثر انواع فقر الدم شيوعاً.**

الآلية المَرضيّة[4]:

1. **إن نقص الحديد يؤدي إلى توقف المرحلة الأخيرة من تركيب الهيم، وبالتالي نقص الحديد يؤدي إلى نقص في الهيم.**

↵ **خلال هذه المرحلة يندمج الحديد ثنائي التكافؤ مع البروتوبورفيرين بواسطة أنزيم Ferrochelatase.**

[4] وردت هذه الفقرة بالسلايدات ولم تشرحها الدكتورة.

2. وفي هذه الحالة يتثبط التركيب الحيوي للغلوبين (Biosynthesis) نتيجة عوز الهيم وذلك بواسطة أنزيم HRI[5] الذي يقوم بموازنة تصنيع الهيم والغلوبين عن طريق تحسس تراكيز الهيم داخل الخلايا (لذلك نتيجة نقص الهيم سيتثبط تركيب الغلوبين).
3. ازدياد فعالية HRI عند نقص الهيم تثبط (Transcriprion Initiation Factor-eIF2) الضروري لتركيب الهيم.
4. وبالنتيجة كمية قليلة من الهيم والغلوبين متوفرة لطلائع الكريات الحمراء.

الإمراضيات (دراسة وتشخيص المرض) Pathologies:

- يتظاهر فقر الدم بعوز الحديد في لطاخة الدم على شكل **فقر دم صغير الكريات الحمر ناقص الصباغ** (بسبب نقص الهيموغلوبين).
- تكون **الشبكيات** في الدم غائبة بشكل واضح إذ لا يوجد كمية كافية من الحديد لتشكيل كريات حمر جديدة.
- في بداية فقر الدم تكون قيمة الفيريتين طبيعية **ولكن** في الحالات المزمنة قد يسبب فقر الدم نضوب في مخازن الحديد وبالتالي نقص في الفيريتين. (**هام**)
- قد يُشاهد **ارتفاع** في نسبة البروتين الغشائي الناقل للحديد (الترانسفيرين) من البلازما إلى داخل خلايا الجسم ونقص في حديد البلاسما.

ملاحظات:

- الشبكيات: هي كريات حمراء غير ناضجة لا تحوي على نواة، ووجودها في الدوران المحيطي يدل على فقر دم انحلالي (تذكّر: تركيز الشبكيات في الدم المحيطي أقل من 1% في الحالة الطبيعية).
- عند مريض عولج لفترة شهر وأصبح خضابه طبيعي لكنه مازال يشكي من أعراض تعب ووهن يجب التفكير بنقص الفيريتين (نقص مخازن الحديد) وتكون المعالجة لمدة 3 أشهر معالجة هجومية و6 أشهر معالجة داعمة لإعادة تعبئة مخازن الحديد.

[5] Heme Regulated Translational Inhibitor.

الأسباب الشائعة لفقر الدم بعوز الحديد:

	المكان	السبب
ضياع الدم	في الطريق الهضمي (الرجال، النساء بعد سن اليأس)	• قرحة معدية. • سوء تشكل وريدي شرياني. • التهابات الطرق الهضمية. • الخباثات.
	في الطرق التناسلية عند النساء	• الدورة الطمثية.
	الطرق البولية	• البيلة الدموية.
زيادة الحاجة للحديد	خلال فترة الحمل	----------
نقص سطح الامتصاص	----------	عمليات تصغير وتحويل المعدة[6].
نقص الوراد الغذائي	----------	

الأعراض السريرية لعوز الحديد:

1. نقص اشباع الاوكسجين:

أعراضه:

1) تعب عام وارهاق.
2) زلة تنفسية عند الجهد والراحة.
3) ميل للتعرق وشحوب الجلد.
4) تسرع قلبي لزيادة تأمين حاجة النسج للأكسجين وقد يسبب نفخة قلبية سليمة.

[6] ذكرت الدكتورة أنّ عمليات تصغير المعدة (تحويل) تتم على العفج مكان امتصاص الحديد، وخصّت هذه العمليات المعدة نظراً لأهمية تغيرات درجة حموضة المعدة (PH) في امتصاص الحديد.

تتشابه هذه الأعراض مع مرضى قصور الدرق ولكن نميز بينهما بميل مريض فقر الدم للتعرق والشحوب الترابي، بينما قصور الدرق يؤدي لانتفاخ الوجه وميل الشحوب للأصفر البرتقالي.

2. اضطرابات هضمية:

1) التهاب اللسان حيث يصبح أملس بسبب تغيب الحليمات.
2) ضمور الغشاء المخاطي للمعدة ونقص حموضة المعدة (غياب الحديد أحد أسباب القرحة).
3) الشهوة الغريبة حيث يميل الشخص لأكل مواد غريبة كالطين والحوار "الطبشور" وطحل القهوة.

3. عند الأطفال:

تأخر التطور الروحي والحركي وضعف في أنجاز الاختبارات المعرفية.

4. عند الكبار:

نقص الذاكرة ونقص القدرة على القيام بالواجبات اليومية.

كل من مرضى فقر الدم عوز الحديد ومرضى فرط نشاط الغدة الدرقية لديهما تسرع قلبي، لكن عند مريض فقر الدم عوز الحديد يكون **سطحي** بينما لدى مرضى فرط نشاط الدرق يكون **عميق وممتلئ**.

فيديو يشرح فقر الدم صغير الكريات

فيديو يشرح فقر الدم عوز الحديد

التلاسيميا Thalassaemia[7]

❖ فقر دم البحر الأبيض المتوسط.

❖ Thalassa تشير إلى البحر باللغة الإغريقية و emia تشير إلى الدم.

❖ مجموعة من الاضطرابات الجينية غير المتجانسة ذات صفة وراثية مقهورة (متنحية) وتتميز باضطراب في تركيب الهيموغلوبين على شكل نقص في تركيب أحد سلاسل الغلوبين ألفا أو بيتا.

❖ وهذا الاضطراب يسبب انخفاض أو غياب في تركيب الهيموغلوبين وبالتالي يتسبب بفقر الدم.

❖ يترسب المنتج الزائد من الغلوبين المرضي في أعضاء مختلفة من الجسم مسبباً اضطرابات في وظيفتها.

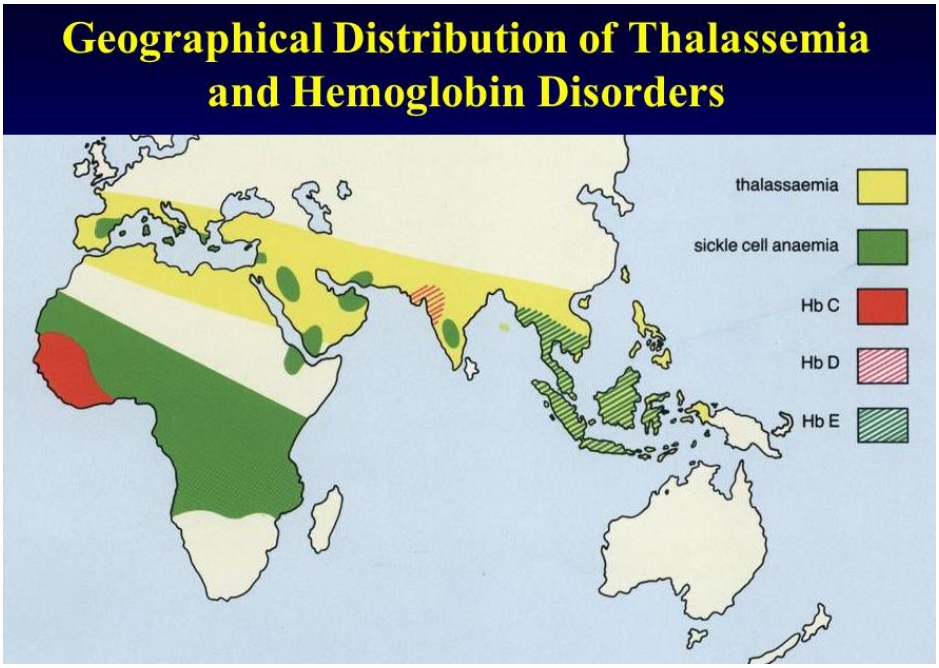
❖ قد يكون هذا المرض ذو أعراض شديدة غير متناسبة مع الحياة وقد يكون غير عرضي.

وبائيات المرض:

✓ شائع عند الأفارقة والآسيويين وشعوب البحر الأبيض المتوسط.

✓ يحدث بنسبة 4.4/10000 من المولودين حديثاً.

✓ حوالي 5% من سكان العالم يحملون طفرة جينية في الغلوبين.



انظر إلى أماكن انتشار مرض التلاسيميا
(المناطق في اللون الأصفر)

[7] تكلمت الدكتورة عن التلاسيميا بشكل مختصر جداً وقالت أنها لن تتطرق لها ولكن هذا ما ورد في السلايدات.

الآلية المرضية:

1. طفرة واحدة أو عدة طفرات على مورثة الغلوبين.
2. تؤدي إلى نقصان أو غياب تركيب أحد سلاسل الغلوبين.
3. مما يسبب عدم توازن بين سلاسل الغلوبين وانخفاض تركيب الهيموغلوبين الطبيعي.
4. وبالتالي إذا تشكلت سلسلة مرضية فهذا يسبّب تكون كريات حمر غير فعالة.

- توجد جين الغلوبين βعلى الصبغي 11، وتوجد جين الغلوبين α على الصبغي 16.

أصناف التلاسيميا:

تصنف التلاسيميا حسب السلسلة التي يصيبها الخلل مثل تلاسيميا α وβ وγ[8]، لكن النمطان الأساسيان من التلاسيميا هما:

1. التلاسيميا بيتا (β).
2. التلاسيميا ألفا (α).

فيما يلي ما ورد في السلايدات عن نوعي التلاسيميا ولكن لم تتطرق له الدكتورة:

التلاسيميا ألفا (α)

الآلية المرضية:

- توجد أشكال سريرية مختلفة للمرض حسب عدد الجينات المتأذية ونمط الطفرات.
- حيث إنّ السبب **الأكبر** للمرض يعود إلى حذف واحدة أو أكثر من **الجينات ألفا** الموجودة على الصبغي (16)[9]، بينما نسبة ضئيلة تعود إلى طفرات وراثية دون حذف الجين.
- إنّ الطفرة في الجين ألفا سوف تسبب انخفاض في الهيموغلوبين الذي يحوي على السلسلة ألفا بأنواعه الثلاث HbA,HbA2,HbF.
- في هذه الحالة تزداد نسبة السلسلة غاما في المرحلة الجنينية وما بعد الولادة، في حين تزداد نسبة السلسلة بيتا عند البالغين.
- زيادة نسبة السلسلة غاما والسلسلة بيتا يسبّب تشكل متعدد ببتيد غير طبيعي.

[8] تذكّر أن سلسلة غاما توجد في الخضاب الجنيني فقط.

[9] يوجد أربعة جينات مسؤولة عن التعبير على السلسلة ألفا توجد على الذراع الطويلة للصبغي رقم 16.

الأنماط السريرية للتلاسيميا ألفا:

1. مرض بارت Hb Bart's hydrops fetalis:

- الشكل الأكثر خطورةً من التلاسيميا ألفا.
- يحدث عند غياب جينات السلاسل ألفا (α) الأربعة (--/--).
- يسبب فقر دم خطير في المرحلة الجنينية.
- نلاحظ وجود حالة "موه الجنين" في الأسبوع 23 من الحمل عند الفحص بالموجات فوق الصوتية، وقد يؤدي المرض إلى موت الجنين في الأسبوع 30 أو 40 من الحمل.
- في حال استمرار الحمل والولادة يكون الطفل متوذم مع حبن (استسقاء البطن)، ضخامة طحاليّة وكبدية، قصور عضلة قلبيّة.

2. مرض الهيموغلوبين H Hb H disease:

- يحدث عند عوز أو غياب ثلاث جينات ألفا (α-/--).
- يترافق مع: فقر دم معتدل، ضخامة كبدية وطحالية، تغيرات في شكل العظام.
- مع التقدم بالعمر يترافق مع زيادة خطر فرط الحمل الحديدي.

الحديد طبيعي ولكن المشكلة بتشكّل الخضاب وهذا سيؤدي لترسب الحديد في الخلايا.

3. سمة التلاسيميا ألفا α –Thalassemia trait:

- يوجد غياب لسلستين ألفا ولها نمطين جينيين إمّا (αα/--) أو (α-/α-).
- غالباً غير عرضية (أعراض التلاسيميا خفيفة ولا تسبب مشاكل صحية شديدة).
- يرافقها: انخفاض حجم الكريات الحمر وفقر دم.

4. الحامل الصامت Silent Carrier:

- يوجد غياب لجين ألفا واحد (αα/α-).
- لا توجد تظاهرات سريرية.
- حجم كريات حمر طبيعي.
- المصابين به حاملين للمرض لكن دون أعراض ظاهرة مع إمكانية نقله لأبنائهم عند التزوج مع مصابين بأحد الأمراض السابقة.

التلاسيميا (β)

الآلية المرضية:

- طفرة وراثيّة تسبب إما **انخفاض تركيب** سلسلة بيتا غلوبين ويسمى المرض عندها: تلاسيميا (β^+)، أو **غياب هذه السلسلة** ويسمى المرض: تلاسيميا (β^0).
- عدم قدرة الجسم على صناعة سلاسل بيتا جديدة تؤدي إلى: قصور في إنتاج الهيموغلوبين Hb(A).
- تزداد في هذه الحالة المرضية أيضاً نسبة الهيموغلوبين الجنيني Hb(F) ($\alpha 2 \gamma 2$).
- السلاسل ألفا الزائدة تجتمع لتشكل مركب متعدد الببتيد يترسب ضمن الكريات الحمر مشكّلاً جسم مندخل Inclusions body.

الأنماط السريرية للتلاسيميا بيتا:

5. الشكل متماثل اللواقح من التلاسيميا (β^0/β^0):

- يسبّب هذا الشكل التلاسيميا الكبرى Thalassemia Major التي تسبب فقر دم حاد معتمد على نقل الدم.
- يتظاهر الشكل **سريريّاً** من خلال:

فقر دم، شحوب البشرة، تعب، تغذية سيئة وعدم كسب الوزن، ضخامة كبدية وطحالية، منظر الشعر ذو النهايات المدببة بالأشعة، وعلى المدى البعيد تشوّه الهيكل العظمي، ومظاهر وجهية خاصّة.

- **أمّا مخبرياً:**

فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ، ارتفاع الشبكيات، ارتفاع البيليروبين غير المباشر.

- التشخيص الأساسي يتم بإجراء رحلان كهربائي للخضاب (يظهر غياب كامل في السلسلة بيتا)، والتشخيص الجزيئي يتم بإجراء الاختبار الوراثي PCR.

- الخضاب شاذ نتيجة حدوث تبدل في حمض أميني واحد في أحد سلاسل الهيموغلوبين، وعند التعرض للترفع الحروري "الحمّى" أو الأحماج يتبلور الهيموغلوبين ضمن الكريات فيتغير شكلها وقد تسد الأوعية الشعرية.

6. التلاسيميا المتوسطة:

- الشكل السريري يتراوح بين حالة الحملة للمورثة والشكل الكبير من التلاسيميا.
- أعراضه: فقر دم مختلف الدرجة، ضخامة طحال وكبد، يرقان، تغيرات عظمية.

7. حامل البيتا تلاسيميا:

- عدم وجود أعراض أو حدوث فقر دم خفيف.
- لا توجد ضخامة كبدية أو طحالية.
- يرتفع ال Hb A2 وقد يرتفع الخضاب الجنيني Hb F.
- التشخيص جزيئي عبر PCR.

فقر الدم طبيعي الكريات

- هو فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة (Anemia of Chronic Diseases).
- **الآلية الفيزيولوجية المرضية له**: يؤدي غزو الكائنات الحيّة الدقيقة، وظهور خلايا خبيثة (أورام) أو اضطرابات المناعة الذاتية إلى تفعيل الخلايات التائية (TCD^{3+})[10] والوحيدات.

(سيتم الآن شرح الآلية بالتفصيل على الصورة صفحة "15")

في اللوحة A:

- تتفعّل **الخلايا التائية (TCD^{3+}) والوحيدات** (التي تحفّز آليات المناعة الفاعلة) فتنتج السايتوكينات.
- حيث تقوم الخلايا (TCD^{3+}) بإنتاج ⇦ الإنترفيرون غاما (الذي يمنع انتشار المرض للخلايا المجاورة).
- أمّا البالعات (الوحيدات) فتنتج ⇦ عامل النخر الورمي ألفا TNF-α والإنترلوكينات (1و6و10).

[10] (TCD^{3+}): طليعة البروتينات الغشائية "cd8 وcd4" الموجودة على سطح الخلايا التائية.

في اللوحة B: (هام)

- يحفّز الانترلوكين (6) وعديد السكاريد الشحمي[11] التعبير الكبدي لبروتين **الهيبسيدين.**
- يمنع الهيبسيدين امتصاص الحديد من العفج ويمنع خروج الحديد من خلايا الجهاز الشبكي البطاني (جملة من البلعميات والوحيدات جزء من الجهاز المناعي).
- وفي المراحل المتقدمة يتراكم الحديد في كل الخلايا وينقص تركيز الحديد في الدم ويمنع نقي العظم من تكوين الدم.

في اللوحة C:

الانترفيرون غاما وعديد السكاريد الشحمي

1) يقومان بزيادة التعبير عن ناقل الحديد ثنائي التكافؤ[12] على سطوح الخلايا البالعة.
2) ينتقل الحديد ثنائي التكافؤ إلى داخل البالعات فينقص تركيزه في الدم.
3) وبازدياد الحديد داخل البالعات يصبح غير متوافر لإنتاج كريات حمراء جديدة.

كما يثبّطان التعبير (تنظيم سلبي) عن الفيروبورتين Ferroportin-1، مما يؤدي إلى منع خروج الحديد من البالعات.

وهذه العملية بنتيجتها مشابهة لآلية عمل أنريم الهيبسيدين الذي يرتبط بال ferroportin فيمنع خروج الحديد من البالعات.

الانترلوكين 10

1) يزيد التعبير عن مستقبلات الترانسفيرين.
2) يؤدي ذلك إلى زيادة قبط (ربط) الترانسفيرين للحديد من الدم ونقله ليتوضع ضمن البالعات.

[11] مكوّن رئيسي لجدران بعض الجراثيم (الكائنات الحية الدقيقة التي تغزو الجسم).

12 هكذا ذكر في سلايد الدكتورة ولكن حسب المراجع والصورة الموجودة في صفحة "15" يزداد التعبير عن dmt1.

عامل النخر الورمي ألفا TNF-Alfa

1) يؤثر في الكريات الحمر فيتسبب في تحلل غشاءها الخلوي ويحفّز بلعمتها.
2) فتتفعّل البالعات وتقوم ببلع وحل الكريات الحمر الهرمة التي تحلَّل غشاءها لإعادة تدوير الحديد.
3) فينقص حجم الدم وتنقص كمية الحديد الموجودة في الدوران.

الانترفيرون غاما

1) يثبّط التعبير عن **الفيروبورتين**.
2) وفي نفس الوقت، يحفّز الانترلوكين وعامل النخر الورمي ألفا (TNF-Alfa) التعبير عن **الفيريتين** وتخزين الحديد داخل الخلايا (البالعات)، وتتزامن هذه العملية مع تأثير أنزيم الهيبسيدين المثبط على الفيروبورتين (**هام**).

يُشكّل الفيروبورتين البوابة التي يخرج منها الحديد الموجود داخل الخلايا إلى الدوران، فعند تثبيطه يتم احتباس الحديد داخل البالعات.

في اللوحة D:

⁂ يؤثر **الانترفيرون غاما وعامل النخر الورمي ألفا** على الكليتين فيتثبط إنتاج الأريثروبيوتين (وهو الهرمون الذي يحفز إنتاج الكريات الحمراء).

في اللوحة E:

⁂ يقوم **الانترفيرون غاما وعامل النخر الورمي ألفا والانترلوكين (1)** بالتأثير على نقي العظم فيثبط مباشرةً تمايز أو تكاثر أرومات الكريات الحمر.

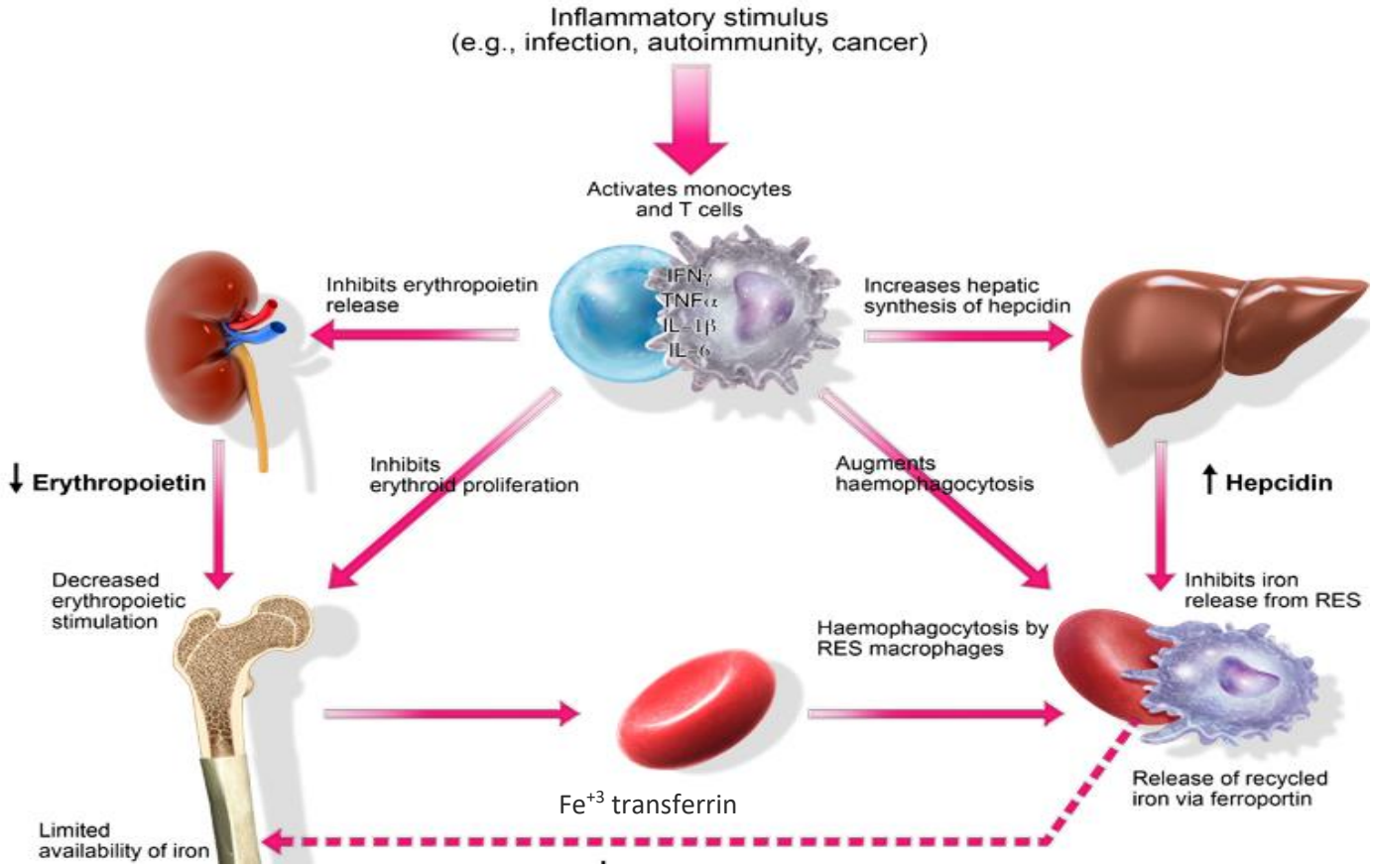
- بالنتيجة يؤدي التوفر المحدود للحديد البلازمي وانخفاض النشاط البيولوجي للإرثروبويتين إلى تثبيط إنتاج الكريات الحمراء وبالتالي تطوّر فقر الدم.

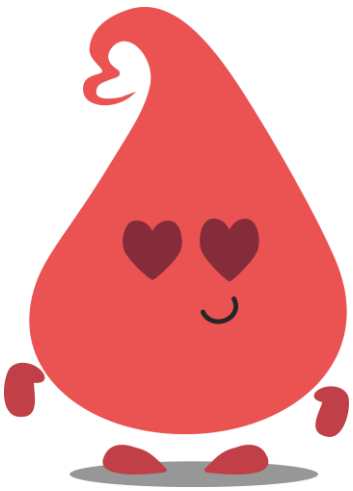
الأمراض المزمنة التي يترافق معها فقر الدم الطبيعي

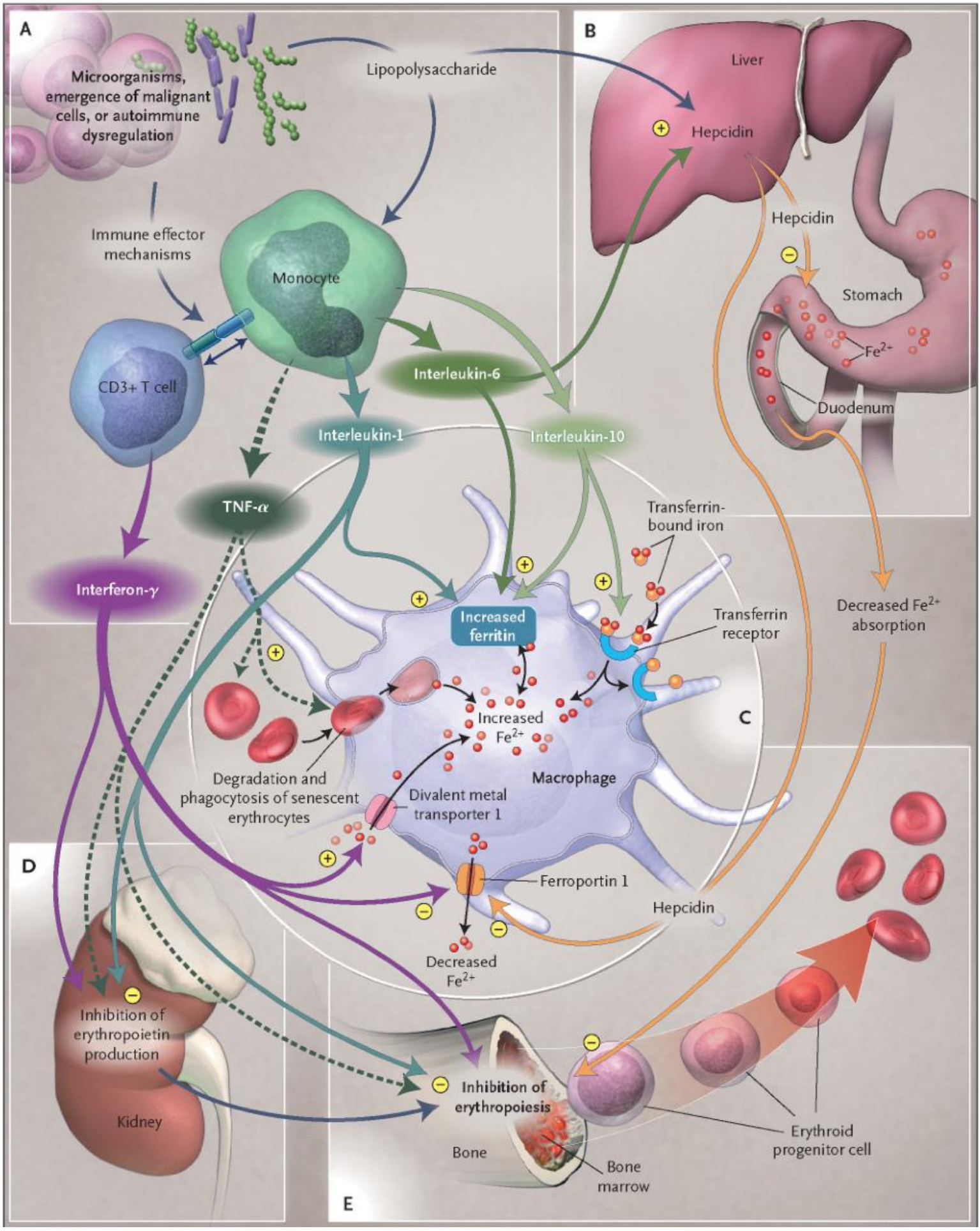
1. الأخماج: الفيروسية والبكتيرية والطفيلية والفطور.
2. السرطانات.
3. الأمراض المناعيّة الذاتيّة:

التهاب المفاصل الرثواني، الذئبة الحمامية، التهابات الأوعية، الساركوئيد.

4. رفض الطعم.
5. الأمراض الكلوية المزمنة والالتهابات الكلوية






A
Microorganisms, emergence of malignant cells, or autoimmune dysregulation
Lipopolysaccharide
Immune effector mechanisms
Monocyte
CD3+ T cell
Interleukin-6
Interleukin-1
Interleukin-10
TNF-α
Interferon-γ
B
Liver
Hepcidin
Hepcidin
Stomach
Fe2+
Duodenum
Transferrin-bound iron
Transferrin receptor
Decreased Fe2+ absorption
Increased ferritin
Increased Fe2+
C
Macrophage
Degradation and phagocytosis of senescent erythrocytes
Divalent metal transporter 1
Ferroportin 1
Hepcidin
Decreased Fe2+
D
Inhibition of erythropoietin production
Kidney
Inhibition of erythropoiesis
Bone
Bone marrow
Erythroid progenitor cell
E

ملخّص لما سبق:

اللوحة	الخلايا أو العوامل المفعلة	مكان التأثير	آلية تأثيرها
اللوحة A	المرض المزمن	تتفعل الخلايا TCD^{3+} والوحيدات	TCD3 تنتج: ↵ Interferon γ. الوحيدات تنتج: ↵ IL 1, IL 6, IL 10و TNF α.
اللوحة B	تتفعل IL6 وعديد السكاريد الشحمي	الكبد	تحفز التعبير الكبدي لبروتين الهيبسيدين.
اللوحة C	Interferon γ وعديد السكاريد الشحمي	البالعات	زيادة التعبير عن ناقل الحديد ثنائي التكافؤ على سطحها (فينتقل Fe^{+2} إلى داخلها).
	IL 10	البالعات	زيادة التعبير عن مستقبلات الترانسفيرين.
	TNF α	كريات حمر	يحلل غشاءها الخلوي (للكريات الحمر) فتبلعمها البالعات.
	Interferon γ	البالعات	يثبط الفيروبورتين.
اللوحة D	TNF α & Interferon γ	الكليتين	تثبيط إنتاج الأريثروبويتين.
اللوحة E	TNF α & Interferon γ و IL 1	نقي العظام	يثبط مباشرة تمايز أرومات الكريات الحمر.

ملاحظات:

- في الأمراض الالتهابية المزمنة يتراكم الحديد ضمن الخلايا ومن أحد علامات هذه الأمراض أنّه عند إجراء تحليل للدم نجد أنَّ الفيريتين يكون عالٍ، وذلك لأن كل الآليات الموجودة تعمل على سحب الحديد من الدم وتخزينه داخل الخلايا.
- لا يتشكل الهيم عند عدم توفر الحديد بكميات كافيّة، وينتج عن ذلك عدم تشكل كمية كافية من الكريات الحمراء وفي حال تشكلها فإنها لا تحتوي كمية كافية من الخضاب.

فيديو يشرح فقر الدم المرافق
للأمراض المزمنة *-*

فقر الدم كبير الكريات

فقر الدم بعوز الفيتامين B12

الفيتامين B12 (كوبالامين):

- موجود في معظم الأطعمة ذات منشأ حيواني.
- يعتمد امتصاصه في القناة الهضمية على العامل الداخلي الذي يتركب من قبل **الخلايا الجدارية في المعدة**.
- ويرتبط على **مستقبلات cubam** الموجودة على سطح خلايا الأمعاء القاصية (الدقاق) ileum.

أسباب عوز هذا الفيتامين:

1) **فقدان العامل الداخلي:** وهو السبب الأكثر شيوعاً، يكون بسبب التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي والذي يسمى "فقر الدم الخبيث أو الوبيل **Pernicious Anemia**".
2) **نقص العامل الغذائي:** ويتم تعويضه في هذه الحالة عن طريق الحقن العضلية.

تشخيص المرض والكشف عنه:

التشخيص: إنّ تشخيص وعلاج نقص فيتامين B12 المبكر أمر بالغ الأهمية، لأن الأذيات في المرحلة المبكرة ممكن أن تكون عكوسة (يمكن التعافي منها) أما من دون العلاج المبكر قد تصبح بعض الأذيات دائمة.

حيث إن نقصه يؤدي إلى:

1) فشل في نقي العظام.
2) أذية عصبية.

الكشف عنه: بطلب تحليل لخضاب دم المريض والنظر إلى متوسط حجم الكرية MCV، فعند ملاحظة زيادة في حجم الكريات تشخص الحالة على أنها فقر الدم كبير الكريات، ونتوجه فوراً إلى عوز فيتامين B12، كذلك يساعد التهاب الأعصاب المحيطي الأطباء على الاستقصاء السريري لعوز فيتامين B12.

ملاحظات:

- في حالة المرض المناعي الذاتي تتعرف الخلايا اللمفاوية التائية على الخلايا الجدارية الموجودة في الغشاء المخاطي للمعدة التي تفرز العامل الداخلي وكأنها جسم غريب وتهاجمها وتدمرها مما يمنع تكون العامل الداخلي.
- أكّدت الدكتورة على ضرورة إعطاء المريض الميكوبالامين "الشكل الطبيعي للكوبالامين" والابتعاد عن السيانوكوبالامين.

الآليات الطبيعية والمرضيّة لامتصاص فيتامين B12:

الآليات الطبيعية

1. يأتي فيتامين B12 مع الطعام.
2. ويوجد ضمن اللعاب بروتين يسمى: Haptocorrin.
3. فلذلك عندما يدخل الفيتامين B12 إلى المعدة يكون مرتبطاً مع ال Haptocorrin.
4. وعندما يصل إلى منطقة العفج تقوم الأنظيمات المفرَزة من البنكرياس بحل ال Haptocorrin وتفصله عن الفيتامين B12.
5. يفسح ذلك مجالاً لهذا الفيتامين للارتباط بالعامل الداخلي ضمن العفج.
6. يقوم هذا العامل بنقل الفيتامين B12 ضمن الأمعاء مؤمناً الحماية له حتى يصل إلى مستقبلاته على الغشاء الداخلي للأمعاء القاصية (البعيدة).

توضيح أربيسيزي:

- ذُكر في مرجع "Pathophysiology of Disease" أنّ فيتامين B12 يدخل إلى المعدة مرتبطاً بالبروتينات الغذائية الحيوانية، ثمّ ينفصل عن البروتينات ويرتبط بالهابتوكورين Haptocorrin ليحميه من حموضة المعدة.

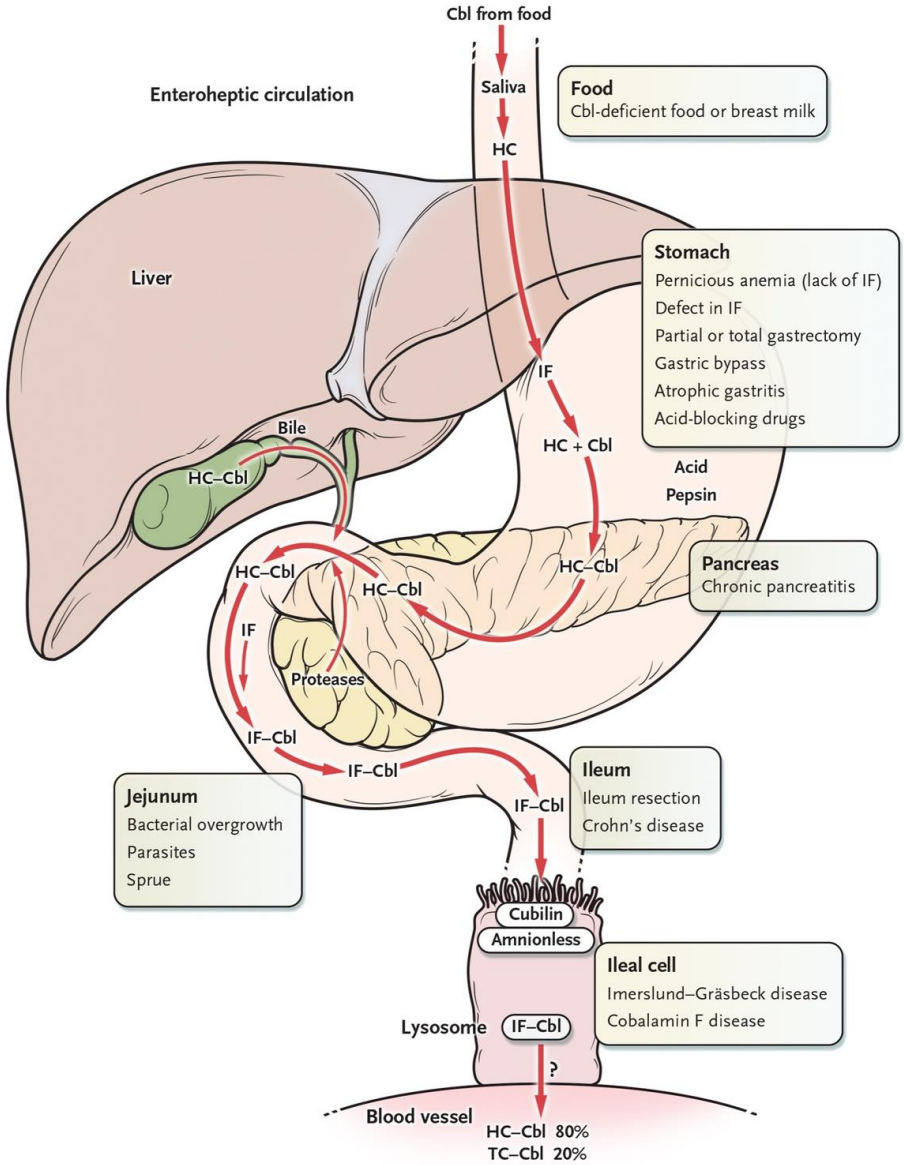
- الصورة في الأسفل توضّح:

امتصاص فيتامين B12 حيث:

1) **يرتبط مع العامل الداخلي المفرَز من الخلايا الجدارية في المعدة.**
2) **ويصل بعدها إلى الأمعاء الدقيقة حيث يتم امتصاصه هناك.**

إذا لم يرتبط الفيتامين مع العامل الداخلي فلن يُمتص من الأمعاء.

أي من الأسباب الرئيسية لعوز فيتامين B12 هي نقص الورد الغذائي أو غياب العامل الداخلي وبالتالي عدم قدرة الأمعاء على امتصاصه.



الآليات المرضيّة

تحدث الآليات المرضيّة على عدة مستويات:

1. الوارد الغذائي:

الأطفال الذين يعتمدون على حليب أمهاتهم لفترات طويلة ولا يحصلون على الغذاء من مواد أخرى (بيض، لحوم.. إلخ).

2. على مستوى المعدة:

- فقر الدم الوبيل.
- تصغير المعدة الجزئي أو إجراء جراحة (Gastric Bypass)[13] وإزالة **العفج** (مكان ارتباط الفيتامين B12 بالعامل الداخلي).

3. على مستوى البنكرياس:

- يؤدي التهاب البنكرياس **المزمن** إلى تناقص الأنزيمات التي تفصل فيتامين B12 عن الـ Haptocorrin، فيبقى مرتبطاً به.
- بالنتيجة، عندما يصل الفيتامين B12 إلى العفج لا يجد العامل الداخلي مكاناً ليرتبط به.

4. على مستوى الأمعاء:

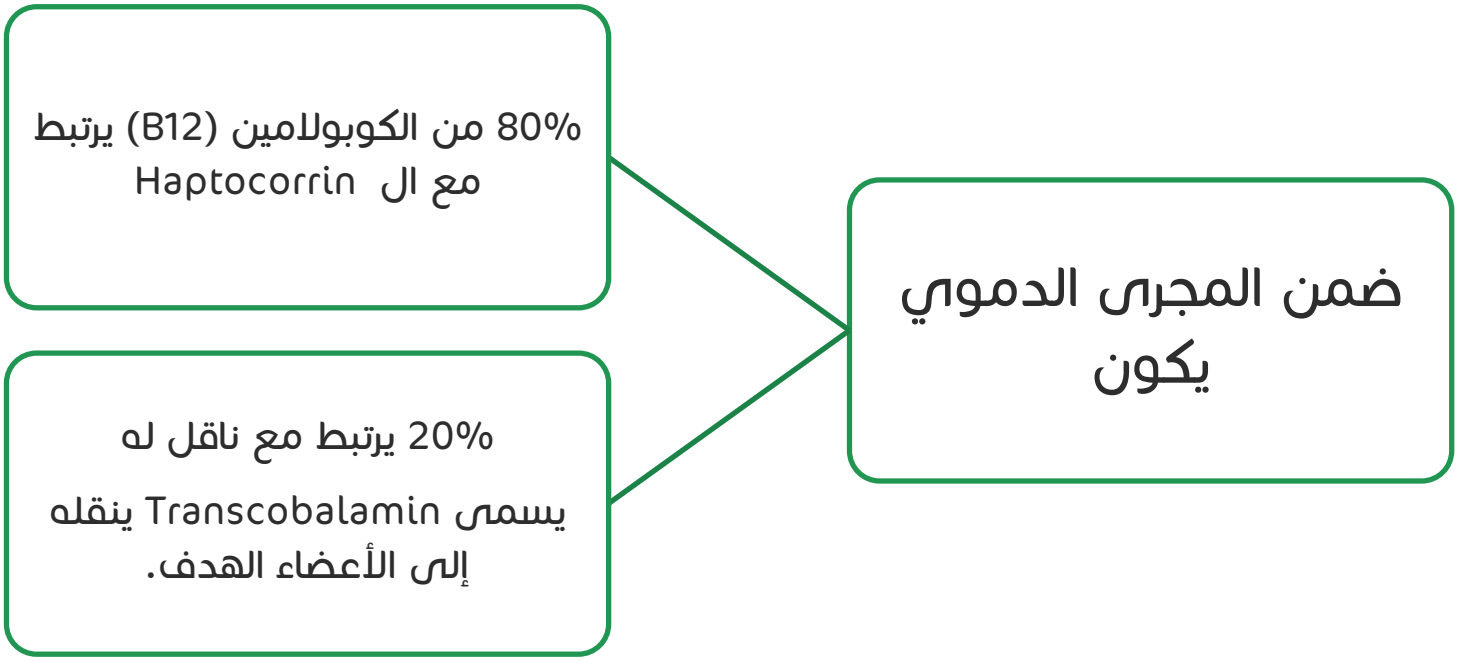
- سوء الامتصاص.
- مرض كرون Chron's disease: التهاب **مزمن** بالأمعاء، وهو مرض مناعي ذاتي.

ملاحظات:

- بعض الأشخاص الذين يعانون من أمراض مثل الزحار المزمن والحمى التيفية والحمى المالطية أو الذين لديهم طفيليات في الأمعاء يمكن أن يحدث لديهم التهاب أمعاء مزمن دون أن يشعر المريض بذلك.
- إنّ التهاب المعدة الذي يحدث إثر التيفوئيد هو مرض خفي، فجراثيم السالمونيلا المسببة للمرض تختبئ في جدار الأمعاء عند أخذ الدواء وتعاود الظهور بعد إيقافه.

[13] وهي من عمليات إنقاص الوزن.

وبعد وصول الفيتامين إلى المجرى الدموي:



الآليات داخل الخلوية لاستقلاب الفيتامين B12:

- ✓ **يدخل الكوبالامين المرتبط بـ Transcobalamin إلى الخلية عبر آلية التقام متواسطة بالجسيمات الحالة Lysosome-mediated endocytosis (حيث يدخل مع مستقبله "Transcobalamin" ضمن الجسيمات الحالة Lysosomes).**
- ✓ **ثمّ ينتقل الكوبالامين من الجسيمات الحالة إلى السيتوبلازما ولكن هذه العملية غير معروفة تماماً حتى الآن، حيث يوجد 3 خطوات تحدث ضمن السيتوبلاسما والمعروف هو:**

آلية تشكّل Succinyl-coA:

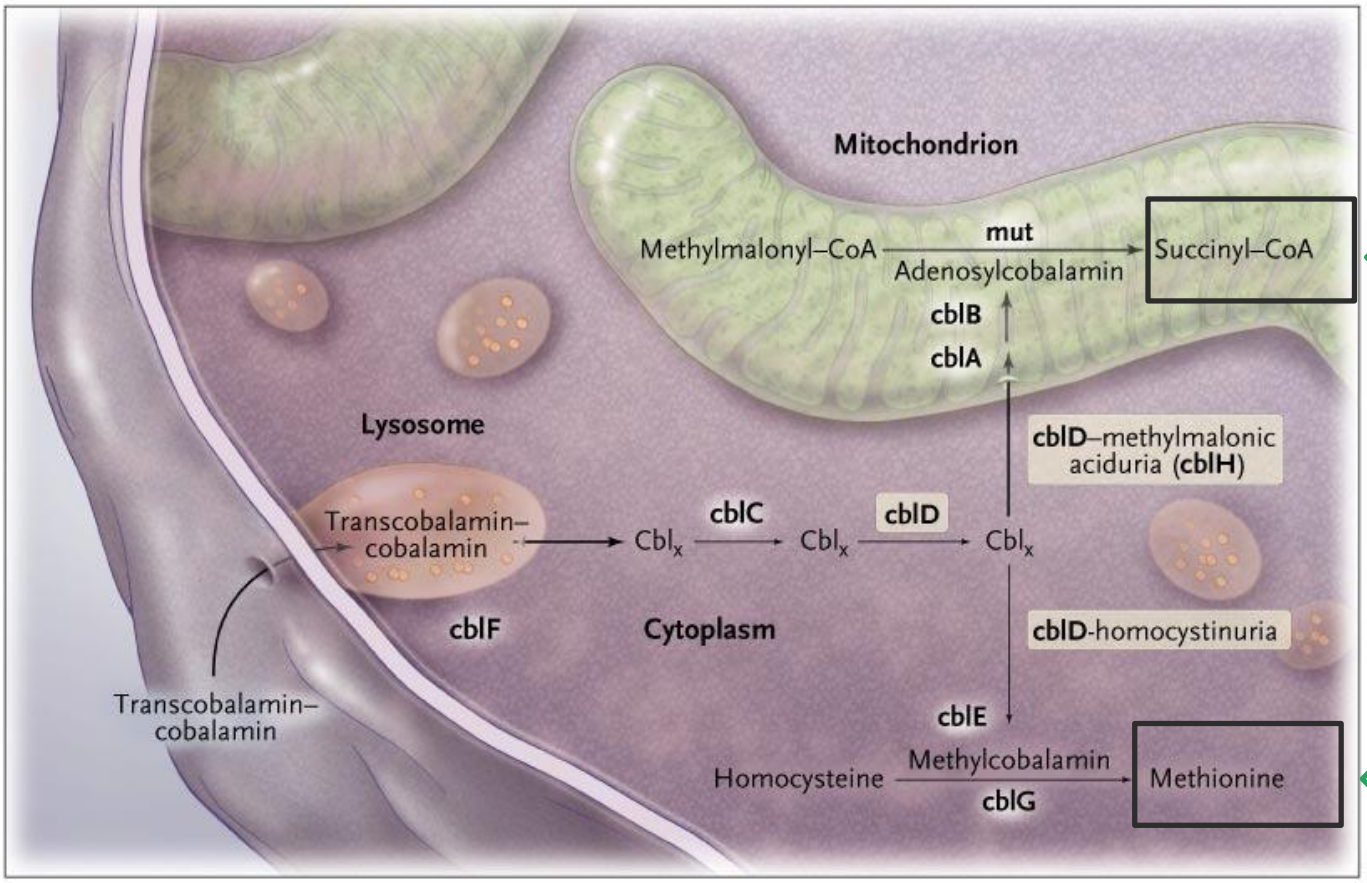
1) **يتشكل Methylmalonic Acid، ويكون مرتبطاً مع الكوبالامين ضمن السيتوبلاسما، ويعد مسؤولاً عن تفعيل Adenosylcobalamin.**
2) **يفعّل الأخير ضمن المتقدرات الـ Methylmalonyl- coA، ويحوّله إلى Succinyl-coA.**
3) **يقوم أنزيم Succinyl-coA بالمساعدة في تركيب الحموض الدسمة، وبالتالي هو أحد العوامل الأساسية المساعدة على تكوين غمد شوان حول الأعصاب.**

من جهة أخرى، **آلية تثبيط تركيب عامل النخر الورمي TNF-α**:

1) يرتبط فيتامين B12 ضمن السيتوبلازما مع جزيء أو Co-factor يدعى: الهوموسيستين Homocysteine.

2) يفعِّل الـ Homocysteine المرتبط مع فيتامين B12 أنزيم Methylcobalalmin الذي يتواسط تحول الـ Homocysteine إلى Methionine والذي بدوره يقوم بتثبيط عامل النخر الورمي TNF-α[14] ضمن الجسم كله، لأنه عندما يُفرز عامل النخر الورمي TNF-α بشكل زائد فإنه يسبب انحلال للغشاء الخلوي لكل خلايا الجسم (الكريات الحمراء والخلايا عصبية..).

- للتحقق من وجود فقر دم بعوز فيتامين B12 نعاير Methylmanolic Acid لأنه يتميز بحساسيته ونوعيته لهذا الفيتامين.[15]



ترکیب الحموض الدسمة

تثبیط TNF-α

صورة توضّح آلية انتقال الـ Cobalamin إلى داخل الخلية واستقلابه.

[14] اللعنة المكبرتة في الجسم حسب وصف الدكتورة.

[15] يمكن أن يعطي ال Homocysteine مؤشراً لوجود هذا النمط من فقر الدم ولكنه غير نوعي بسبب وجود أمراض أخرى تترافق مع الارتفاع في نسبته.

✹ الآن نذكر بعض الاضطرابات الناتجة عن عوز فيتامين B12:

اعتلال الأعصاب المحيطي Peripheral neuropathy

☒ أهم مسبب له فقر الدم بعوز فيتامين B12.

☒ يحدث بسبب سوء التغذية **وعند مرضى السكري** والمرضى النباتيين ومرضى التهاب المعدة الضموري (فقد الدم الوبيل).

☒ أظهرت دراسات أجريت على حيوانات تجربة أُحدث لها عوز في فيتامين B12 بعد قطع معدة جزئي:

↩ عدم توازن بين إفراز السيتوكينات وعوامل النمو كوسائط محتملة في الأذية العصبية.

☒ لذلك يُعتقد أن الخلل في تركيب الـ Methionine (المسؤول عن تنظيم عامل النخر الورمي TNF-α)[16] هو السبب في حدوث الأذيات العصبية وحدوث زوال النخاعين.

ولفهم الآلية المرضية:

يقع تنظيم تركيب السيتوكين Tumor necrosis factor (TNF-α) تحت سيطرة **S-Adenosyl methionine** الذي ينتجه الـ **Methionine**، لذلك إنَّ عوز ال Methionine (الناتج عن عوز B12) قد يكون مسؤولاً بشكل غير مباشر عن اعتلال الأعصاب من خلال زيادة إنتاج TNF-α بسبب فقدان السيطرة عليه، وباختصار:

عوز الميثيونين Methionine ← نقص في تركيب S-Adenosyl methionine ← عدم السيطرة على السيتوكين TNF-α وزيادتها ← انحلال غمد النخاعين تحت تأثير TNFα واعتلال الأعصاب

من جهة أخرى، إن الـ Succinyl-coA (الذي يدخل في تركيبه الفيتامين B12) يقوم بتركيب الحموض الدسمة، وبالتالي إن عوز الكوبالامين (B12) له دوراً في أذية وإزالة غمد النخاعين.

كيف تظهر الأذية العصبية؟

تظهر على شكل إحساس بخدر ووخز متناظر في الأطراف "القدمين" ونلاحظ فقدان حس الوضعة العميق والاهتزاز وتأخذ الأطراف شكل القفاز، والإحساس بالتعب العام ولاسيما بالأطراف، وكذلك الإحساس بالحرق.

[16] لاحظ حدوث عدم توازن بين الـ Methionine والسيتوكين TNF-α.

ملاحظات:

- يسبب مرض السكري أيضاً التهاب أعصاب محيطي بالآليات نفسها.
- السيتوكين (TNF α) Tumor necrosis factor: هو سيتوكين غير جيد يفرز في الأمراض المزمنة وفي الأخماج الحادة والأمراض المناعية الذاتية والسرطانات.
- TNF ألفا يعتبر أكثر سيتوكين حال لغمد النخاعين.
- الآليّة الدقيقة لحدوث الأذيات العصبية وحدوث زوال النخاعين غير معروفة تماماً.

فقر الدم الوبيل Pernicious Anemia

☒ هو فقر الدم **كبير الكريات**[17]، يعرف أيضاً باسم **Addison's Anemia**.

☒ مرض جهازي ذو منشأ **مناعي ذاتي**[18] يصيب الخلايا الجدارية في المعدة.

☒ تركيب الهيموغلوبين **طبيعي** (بعكس فقر الدم بعوز الحديد).

السبب الرئيسي لفقر الدم هذا:

عوز فيتامين B12 الذي يُعتبر عامل مهم في نضج DNA الكريات الحمراء.

مع الانتباه إلى أنّ فقر الدم الوبيل سببه عوز فيتامين B12 بسبب مرض مناعي ذاتي أدى لنقص العامل الداخلي، **أمّا** فقر الدم بعوز فيتامين B12 سببه نقص الوارد الغذائي.

للتأكد من أنّ السبب مناعي نقوم بإعطاء المريض فيتامين B12 (فموياً) لمدة شهرين أو 3 أشهر فإذا لم يستجيب للمعالجة فإن السبب مناعي وليس نقص تغذية (المعالجة بالنفي).

أهم أعراضه:

تعب ووهن عام، آلام بالطرفين السفليين (خدر ووخز)، آلام المعدة (التهاب غشاء مخاطي ضموري).

العلاج:

إجراء معاوضة لفيتامين B12 دوائياً على شكل حقن.

17 ويعرف أيضاً بفقر الدم ضخم الأرومات إذ تكون الكريات كبيرة الحجم منوّاة وغير ناضجة.

18 يشخّص أي مرض مناعي ذاتي بمعايرة الأضداد.

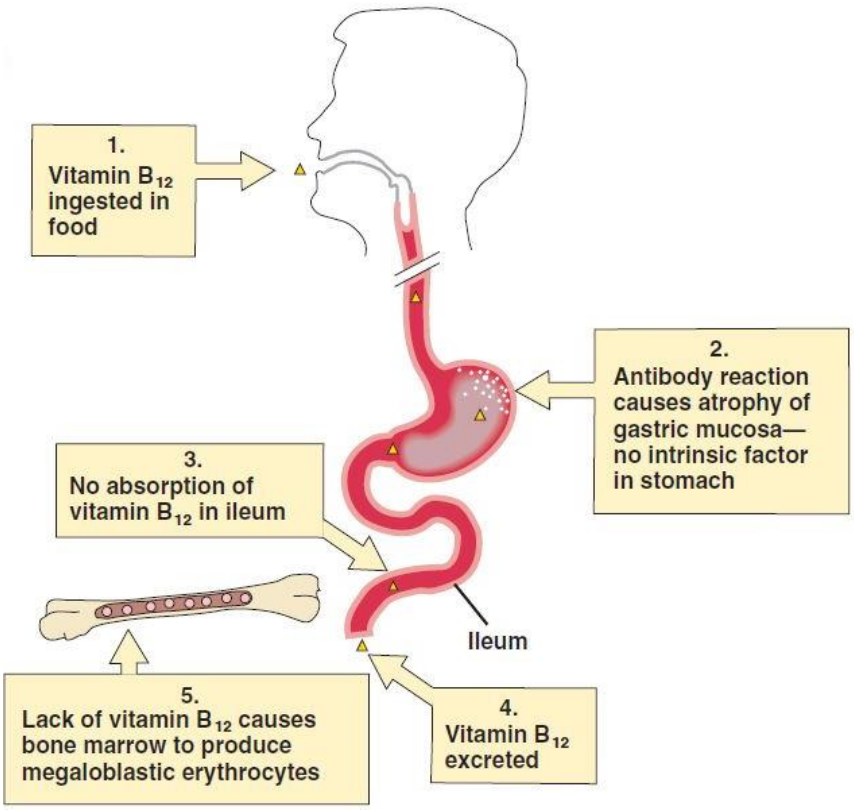
الآلية المرضيّة

المشكلة الأساسية تبدأ من المعدة حيث تكون **الخلايا الجدارية المعدية** متأذية وضامرة نتيجة **أذية مناعية ذاتية** حيث إنّ 90٪ من المرضى لديهم أضداد لـ:

- البروتينات الغشائية للخلايا الجدارية المعدية.
- المستضد البروتيني الأهم: وهو مضخة البروتون H^+/k^+ ATPase المسؤول عن إفراز الحمض المعدي[19].

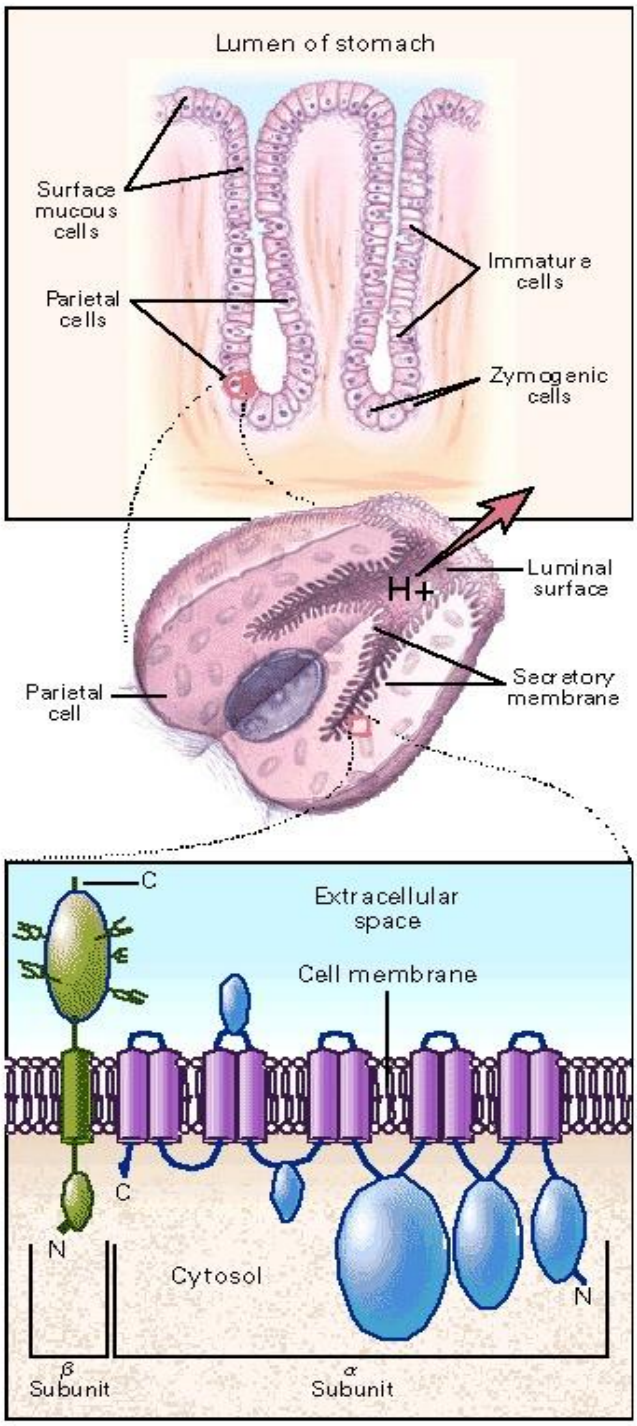
ينتج عنها نقص في **امتصاص** الفيتامين B12 بسبب:

- نقص في إنتاج الحمض المعدي.
- فقدان العامل الداخلي الذي يتحد مع فيتامين b12 ويجعله جاهز للامتصاص.



- التنظير المعدي يُظهر: ضمور في الغشاء المخاطي المعدي.
- الخزعة المعدية تُبدي: ارتشاحات بالخلايا اللمفاوية ضمن الغشاء المخاطي للمعدة.

[19] يفعّل الهدروجين الذي تفرزه هذه المضخة العامل الداخلي.



صورة توضح الخلايا الجدارية في المعدة عند المصابين بفقر الدم الوبيل.

المتضرر في هذه الحالة هو مضخة البروتون، فمثلاً الأشخاص الذين يتناولون مضادات الحموضة كالمصابين بالقرحة المعدية لمدة تتجاوز الفترة العلاجيّة التي يحددها الطبيب (حوالي 8 أسابيع)، تتثبط لديهم هذه المضخة مما يؤدي إلى نقص إفراز العامل الداخلي ومنه نقص فيتامين B12.

ما يلي عن فقر الدم اللاتنسجي و ابيضاض الدم لم تذكره الدكتورة ولكن ورد في الأرشيف:

فقر الدم اللاتنسجي

تعريفه: نقص في وظيفة أو تخرب نقي العظم.

أسبابه:

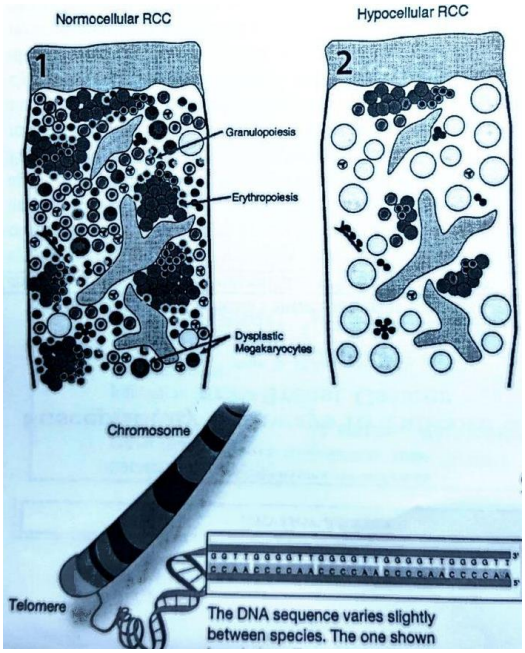
- إشعاع.
- معالجة كيميائية (سرطانات).
- مواد كيميائية (مبيد حشرات، بنزين).
- اضطرابات مناعية (فقر الدم الوبيل[20]).
- ابيضاض الدم يندرج تحت اسم فقر الدم اللاتنسجي.

الأعراض الأساسية لفقر الدم ل فانكوني:

فقر دم لا تنسجي في الطفولة (نقي العظام لا يُنتج كريات الدم الحمر و البيض)، اضطرابات خلقية متعددة، التأهب للإصابة بابيضاض الدم و السرطانات الأخرى.

أي أننا لا نستطيع أن نكتشف فقر الدم ل فانوكي إلا بظهور أعراضه السابقة.

اضطرابات نقص تصنع نقي العظم



الشكل 1:

نقي عظم طبيعي.

الشكل 2:

نقي عظم بحالة سرطان

(نلاحظ الخلايا الشحمية).

- في الحالات المتقدمة لا يبقى في نقي العظم خلايا منتجة لخلايا الدم وهذا يؤدي للموت.

[20] ورد في مرجع غايتون مرض الذئبة الحمامية كمثال عن الاضطرابات المناعية، إذ يهاجم الجهاز المناعي خلايا نقي العظم.

- ابيضاض الدم هو مرض ليس له علاج حالياً (علاجه عرضي فقط)، لذلك هو مرض خطير.
- أهم الأسباب التي تؤدي لابيضاض الدم:
  - نقص في التيلومير (ذيل الصبغي)، مع العلم أن التيلومير ينقص بشكل طبيعي مع التقدم في العمر "الشيخوخة".

* Overview *

❖ تتغيب الشبكيات في فقر الدم بعوز الحديد، بينما تكثر في فقر الدم الانحلالي والشكل متماثل اللواقح من التلاسيميا بيتا.

❖ يترافق أي مرض مزمن مع فقر الدم ومنها: الأخماج، السرطان، أمراض المناعة الذاتية، رفض الطعم المزروع، أمراض الكلى المزمنة والالتهابية.

❖ تظهر التلاسيميا بسبب عيب جيني في بروتين الغلوبين "الهيم طبيعي ونسبة الحديد طبيعية" ويحدث تراكم للحديد في خلايا الجسم.

❖ إنّ السبب الأكبر لمرض "التلاسيميا ألفا" يعود إلى حذف واحدة أو أكثر من الجينات ألفا الموجودة على الصبغي (16).

❖ مرض بارت الشكل الأكثر خطورةً من التلاسيميا ألفا.

❖ التلاسيميا بيتا طفرات وراثيّة سببها **انخفاض تركيب** السلسلة (β^+) أو **غياب** السلسلة (β^0) في سلسلة الغلوبين بيتا.

❖ جميع النساء معرّضة لفقر الدم بعوز الحديد بسبب الدورة الطمثية.

❖ يترافق فقر الدم بعوز الحديد مع تعب عام وتعرّق وشحوب جلد ترابي وخفقان قلب سطحي كما تتطور شهوة غريبة "أكل الطين والطبشور وطحل القهوة".

❖ يترافق قصور الدرق مع انتفاخ في الوجه وشحوب جلد مائل للأصفر وخفقان قلب عميق.

❖ يُطوّر فقر الدم بعوز فيتامين B12 اعتلال الأعصاب المحيطي وأهم أعراض هذا المرض خدر وألم في القدمين، كما يمكن لمرض السكري أن يطوّر هذا المرض أيضاً يرجى مراجعة صفحة 23.

❖ السبب الرئيسي لفقر الدم الوبيل هو عوز فيتامين B12 بسبب مناعي ذاتي أدى إلى نقص العامل الداخلي "قلة امتصاص فيتامين B12"، بينما فقر الدم بعوز Vit B12 سببه نقص الوارد الغذائي.

❖ يقوم أنزيم Succinyl-coA بالمساعدة في تركيب الحموض الدسمة وبالتالي هو أحد العوامل الأساسية المساعدة على تكوين غمد شوان حول الأعصاب.

❖ يفعّل الـ Homocysteine المرتبط مع فيتامين B12 أنزيم Methylcobalalmin الذي يتواسط تحول الـ Homocysteine إلى Methionine والذي يقوم بدوره بتثبيط عامل النخر الورمي TNFα.

❖ مراجعة الجداول صفحة: 2/5/ 16.

دورات قسم الدكتورة تغريد حمود

دورات المناعة

1. استنتج لويس باستور أنّ "التعرض السابق لبكتيريا يحمي أو يعطي مناعة ووقاية عند التعرض لها مرة ثانية"، وهذا ما يسمى المناعة المكتسبة التي تتميز بما يلي **ما عدا**:

A. النوعية المستضديّة: حيث إنّ الأضداد تستطيع التمييز بين جزيئات بروتينية مختلفة بحمض أميني واحد فقط.

B. عدم قدرة الجهاز المناعي التعرف على مليارات المستضدات ذات التراكيب المستضديّة المختلفة.

C. الذاكرة المناعيّة والتي تعني أن التعرض مرة ثانية لنفس المستضد يكون قادر على تحريض جواب مناعي.

D. التمييز بين مستضدات الذات وغير الذات أي لا يتفعل الجهاز المناعي إلا تجاه مستضد غريب عن الجسم.

2. الخلايا اللمفاوية البائية B هي أحد خلايا الجهاز المناعي، وهي تتميز بما يلي **ما عدا**:

A. تنتج من نقي العظم وتصل إلى كامل نضجها في نقي العظم.

B. بعد مغادرتها نقي العظم تظهر على سطحها مستقبلات غشائيّة وتكون قادرة على الارتباط مع مستضد نوعي.

C. لا تلعب دور مهم في الجواب المناعي الخلطي.

D. بعد تعرفها على المستضد تتحول إلى خلايا ذاكرة وخلايا بلازمية منتجة للأضداد.

3. الخلايا اللمفاوية التائية T هي أحد خلايا الجهاز المناعي وهي تتميز بما يلي **ما عدا**:

A. تنتج من نقي العظم وبعدها تهاجر لتكمل نضجها في غدة التيموس التي تعتبر مدرسة لتأهيل اللمفاويات التائية.

B. الخلايا التائية T لا تتعرف على المستضد مباشرة وإنما مستقبلاتها تتعرف على المستضد إذا كان مقدماً من قبل جزيئات التوافق النسيجي MHC على الخلايا المقدمة للمستضد.

C. إن رفض الطعم هو استجابة مناعية نوعية خلوية متواسطة بالخلايا اللمفاوية التائية T.

D. لا تلعب دوراً مهماً في التعرف على المستضدات الذاتية وبالتالي لا دور لها بأمراض المناعة الذاتية.

4. عملية الانتقاء النسيلي تعني أن تعرّف وارتباط الخلايا التائية والبائية مع مستضد نوعي يسبب تفعيلها وانقسامها بشكل متتالي لتكون نسيلة واحدة نوعية لهذا المستضد، بالتالي كل مما يلي صحيح **ما عدا**:

A. عملية التمييز بين الذات وغير الذات تتم عن طريق إزالة اللمفاويات ذات المستقبلات الفعالة ذاتياً أو عن طريق تثبيط وظيفتها.

B. الذاكرة المناعية هي نتيجة الانتقاء النسيلي ووجود الخلايا ذات الذاكرة التي لها عمر مديد.

C. الالتقاء الأولي أو البدئي بين اللمفاويات والمستضد يؤدي إلى استجابة بدئية.

D. الالتقاء الثاني مع المستضد يسبب استجابة أقل سرعة وقوة في الجواب المناعي.

1	2	3	4
B	C	D	D

دورات الدم

1. مع التقدم بالعمر، يصبح إنتاج الكريات الحمر أقلّ من الطبيعي. من أهم العوامل المسببة (أختر الصح):

A. حدوث تغيرات خلوية (شحمية) في نقي العظام الطويلة.
B. توقف الكبد عن إنتاج الكريات الحمراء.
C. عدم قدرة نقي العظام الغشائية على إنتاج الكريات الحمراء.
D. عدم مشاركة الطحال في إنتاج الكريات الحمر.

2. العديد من العوامل لها دور في تنظيم إنتاج الكريات الحمراء.

كل مما يلي صحيح **ماعدا**:

A. أكسجة النسج.
B. الإريثروبيوتين.
C. الفيتامين B12 وحمض الفوليك.
D. الأنزيم المائي الكربوني.

3. تأتي أهمية الفيتامين B12 وحمض الفوليك في نضج الكريات الحمراء من خلال مساهمتها في:

A. إعطاء الدم لزوجته.
B. تشكيل الثيميدين ثلاثي الفوسفات وهو أحد الحجارة الاساسية في تركيب ال DNA.
C. تكوين عوامل التخثّر.
D. تحريض الكبد لإنتاج الأريثروبيوتين.

4. العامل المحدد لارتباط الأكسجين بالخضاب:

A. حرارة الدم.
B. شوارد الهيدروجين.
C. الضغط الجزئي للأوكسجين.
D. الضغط الجزئي لثنائي أوكسيد الكربون.

5. الخضاب الدموي يتميّز بقدرته على الارتباط بالأوكسجين، هذا الارتباط يتميّز بكل ممّا يلي **ما عدا**:

A. هذا الارتباط عكوس وغير ثابت لذلك يُسهِّل التخلّص وتحرير الأوكسيجين.

B. ارتفاع درجة الحرارة ينقص ارتباط الأوكسجين.

C. ميل الوسط الداخلي نحو القلوية يزيد قابلية ارتباط الهيموغلوبين مع الأوكسجين.

D. الارتباط مع الأوكسجين يسبب تحوّل الحديد ثنائي التكافؤ إلى حديد ثلاثي التكافؤ المؤكسد.

6. فيما يتعلق بإنتاج الكريات الحمراء، كل مما يلي صحيح ماعدا:

A. في الثلث المتوسط من الحمل، الكبد هو العضو الأساسي في إنتاج الكريات الحمراء وقد يشارك الطحال والعقد اللمفاوية.

B. في الأشهر الأخيرة وما بعد الولادة يتم إنتاج الكريات الحمراء حصراً من نقي العظام (جميع العظام) وحتى سن الخامسة.

C. بعد سن ال 20 نقي العظام الطويلة يصبح شديد الخلوية ويستمر بإنتاج الكريات الحمراء.

D. بعد سن ال 20 يتم إنتاج الكريات الحمراء من نقي العظام الغشائية مثل الفقرات والأضلاع والقص والعظمين الحرقفيين.

1	2	3	4	5	6
A	D	B	C	D	C

7. من أهم الفيتامينات التي تلعب دوراً مهماً في نضوج الكريات الحمراء وتدخل بتركيب الـ *DNA* فيما يلي (اختر الصح):

A. النياسين.

B. الفيتامين E.

C. الفيتامين B12 وحمض الفوليك.

D. فيتامين C.

8. الحديد عنصر مهم من أجل تركيب الهيموغلوبين، فيما يلي (اختر الخطأ):

A. معظم الحديد في العظام هو على شكل Fe^{+3} يتم اختصاره إلى Fe^{+2} الشكل الذي يتم امتصاصه ونقله عبر الخلايا المعوية.

B. امتصاص الحديد يتم في الخلايا الظهارية للمعدة.

C. الترانسفيرين هو البروتين الناقل للحديد ضمن البلازما.

D. الحديد يعبر الجهة القاعدية للخلية المعوية إلى الدم عن طريق بروتين ناقل يدعى الـ Ferroportin (FP).

9. الخضاب السكري أحد أنواع الخضاب الدموي وهو يتميز بكل مما يلي ما عدا:

A. تبلغ نسبته أكثر من 10% من الخضاب الدموي A.

B. يملك جزيء غلوكوز مرتبط بالفالين في نهاية السلسلة بيتا.

C. يزداد في دم المرضى الذين لديهم مرض سكري غير منضبط أو غير معالج بشكل جيد.

D. يرمز له بـ HbA1c.

10. الهيبسيدين هرمون اكتشف في 2001 وعرف دوره في استقلاب الحديد.

فيما يلي (اختر الخاطئة):

A. يفرز من الكبد.

B. ينظم عمل الـ Ferroportin.

C. تأثيره على استقلاب الحديد كتأثير الأنسولين على استقلاب الغلوكوز.

D. ينظم عمل الترانسفيرين.

11. تعتبر المعالجة الضوئية ذات فائدة علاجية قيّمة وتتميز بما يلي **ما عدا**:

A. تعرض الجلد للضوء الأبيض يسبب تحول البيليروبين إلى لوميروبين Lumirubin.

B. Lumirubin يملك نصف عمر قصير مقارنة بالبيليروبين.

C. يمكن معالجة فقر الدم بهذه الطريقة.

D. الأطفال الذين يشكون من يرقان أو اصفرار بسبب انحلال الدم لديهم بعد الولادة يستفيدون من هذا العلاج.

11	10	9	8	7
C	D	A	B	C

12. العوز في فيتامين B12 وحمض الفوليك يؤدي إلى كل مما يلي **ما عدا**:

A. نقص تكون الـ DNA وبالتالي قصور في النضج والانقسام للخلايا الدموية.

B. كريات حمراء كبيرة الحجم وتملك غشاء ضعيف بيضوية الشكل بدلاً من الشكل المقعر.

C. فقر الدم الوبيل بسبب ضمور الغشاء المخاطي المعدي ونقص امتصاص الفيتامين B12 وحمض الفوليك.

D. كريات حمراء ذات عمر طويل.

13. توجد أسباب متعددة لفقر الدم بعوز الحديد تتمثل بكل مما يلي **ما عدا**:

A. نقص الوارد الغذائي أو زيادة الحاجة للحديد كما في فترة الحمل.

B. ضياع الدم من الطرق الهضمية والبولية والتناسلية.

C. انحلال الدم.

D. نقص سطح الامتصاص كما في حالات تصغير وتحويل المعدة.

14. يتميز فقر الدم بعوز الحديد بكل مما يلي **ما عدا**:

A. يتظاهر في لطاخة الدم على شكل فقر دم صغير الكريات الحمراء ناقصة الصباغ.

B. كثرة الشبكيات في الدم.

C. في بداية فقر الدم تكون قيمة الفيرتين طبيعية ولكن في الحالات المزمنة يحدث نضوب في مخازن الحديد ونقص الفيرتين.

D. قد يترافق مع ارتفاع في نسبة البروتين الغشائي الناقل للحديد الترانسفيرين من البلازما.

15. التلاسيميا هي اضطراب جيني في تركيب الهيموغلوبين يتميز بكل مما يلي **ما عدا**:

A. نقص في تركيب أحد سلاسل الغلوبين ألفا أو بيتا.

B. اللطاخة الدموية تبدي فقر دم صغير الكريات الحمراء ناقص الصباغ مع وجود كريات حمر مشوّهة.

C. مخازن الحديد في الجسم تكون منخفضة.

D. المرض قد يكون غير عرضي وقد يكون من الشدة بشكل لا يتناسب مع الحياة.

16. واجه مريض عمره 55 مدخن وغير مصاب بمرض السكري سنة شكوى خدر ونمل بالطرفين السفليين، ولديه شحوب شديد، من سوابق المريض استئصال المعدة منذ عدة سنوات، وتبين بالفحص السريري ايجابية علامة رومبرغ[21]. فيما يتعلق بالمرض وتشخيصه فإنه يكون:

A. لدى المريض رنح حركي.
B. لدى المريض تنكس السبيل الشوكي المهادي.
C. لدى المريض أذية بالأذن الداخلية.
D. لدى المريض تصليب عديد.
E. لدى المريض فقر دم كبير الكريات.

16	15	14	13	12
E	C	B	C	D

17. سبب الرنح[22] عند المريض السابق، كل مما يلي **ما عدا**:

A. إزالة غمد النخاعين من الحزمة الرشيقة والأسفينية.
B. نقص فيتامين B12.
C. أذية في شبكية العين.
D. يكون الأريثروبيوتين طبيعي.
E. نقص عامل كاسل الداخلي.

18. من خلال التشخيص السابق فالعلاج يكون:

A. فيتامين A.
B. فيتامين B12.
C. فيتامين C.
D. فيتامين D.

[21] اختبار يستخدم كامتحان لوظائف الجهاز العصبي.

[22] فقدان انتظام الحركة.

19. مريض عمره 45 سنة مدخن شره، غير سكري، يشكو من ألم بالطرفين السفليين عند المشي "قد يكون لديه الحالة المرضية التالية" (أختر الصح):

A. تصلب عصيدي.
B. عرج متقطع.
C. تصلب عصيدي بالأبهر البطني.
D. فقر دم شديد يسبب الحالة.

20. بما يتعلق بفقر الدم الوبيل (أختر الخاطئة):

A. ينتج عن العوز البدئي لفيتامين B6.
B. ينتج عن قصور البنكرياس.
C. قد يسببه الإصابة بطفيلي الجيارديا لامبيليا.
D. يلاحظ عموماً لدى المسنين.
E. قد نشاهد فيه التهاب اللسان الحاد.

20	19	18	17
A	D	B	C

ختاماً، نعتذر عن بعض الأخطاء البسيطة الواردة في محاضرة **فيزيولوجيا الدم 1**:

- صفحة 29 في الهامش السطر الأول **الخطأ**: أوكسين، **الصح**: أوكسجين.
- صفحة 32 في توضيح أربيسيزي **الخطأ**: NADPH، **الصح**: NADH (أينما وردت في التوضيح).
- صفحة 39 السطر السابع عشر. **الخطأ**: تنظيم عمل الفيروبروتين، **الصح**: تنظيم عمل الفيروبورتين.
- صفحة 49 في ملاحظة أربيسيزية السطر الثالث. **الخطأ**: NADPH، **الصح**: NADH.

وإلى هنا نصل إلى ختام محاضراتنا في فزيولوجيا الدم.... نتمنى أن نكون قد استطعنا تقديم الفائدة المرجوّة...
تمنياتنا لكم بالتوفيق *_*

RBCs