فيزيولوجيا الدم 1

02 د. تغريد حمود

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

زملاءنا الأعزاء.... يسرنا أن نقدم لكم المحاضرة الثانية من مادة الفيزيولوجيا الطبية، والتي ستتحدث عن فيزيولوجيا الدم.
نتمنى أن تنال إعجابكم *__*

فهرس العناوين

عنوان الفقرة	رقم الصفحة
الدم	2
كريات الدم الحمراء	8
إنتاج الكريات الحمراء وتمايزها	12
عوامل تنظيم إنتاج الكريات الحمراء	17
الخضاب الدموي	21
أنواع الخضاب	24
استقلاب الخضاب وإعادة تدويره	34
الحديد	37
امتصاص الحديد	38
الهيبسيدين	42

alkamal
29120302

الدم

❖ هو **نسيج ضام** يملأ الأوعية الدموية ويتألف من المصورة ومن العناصر المكونة للدم (عناصر خلوية) blood formed elements.

❖ يبلغ حجم الدم الإجمالي ما يقارب الـ 5 لتر.

مكونات الدم

❖ نلاحظ عند سحب دم مريض وتركه لمدة 15 دقيقة فإنّه ينفصل إلى:

1. المصورة (البلازما):

♥ تبلغ نسبتها **55٪** وتتكون من:

- الماء بنسبة **91٪**.
- البروتينات بنسبة **7٪**.
- العناصر المنحلة بالدم (كالشوارد وغيرها) بنسبة **2٪**.

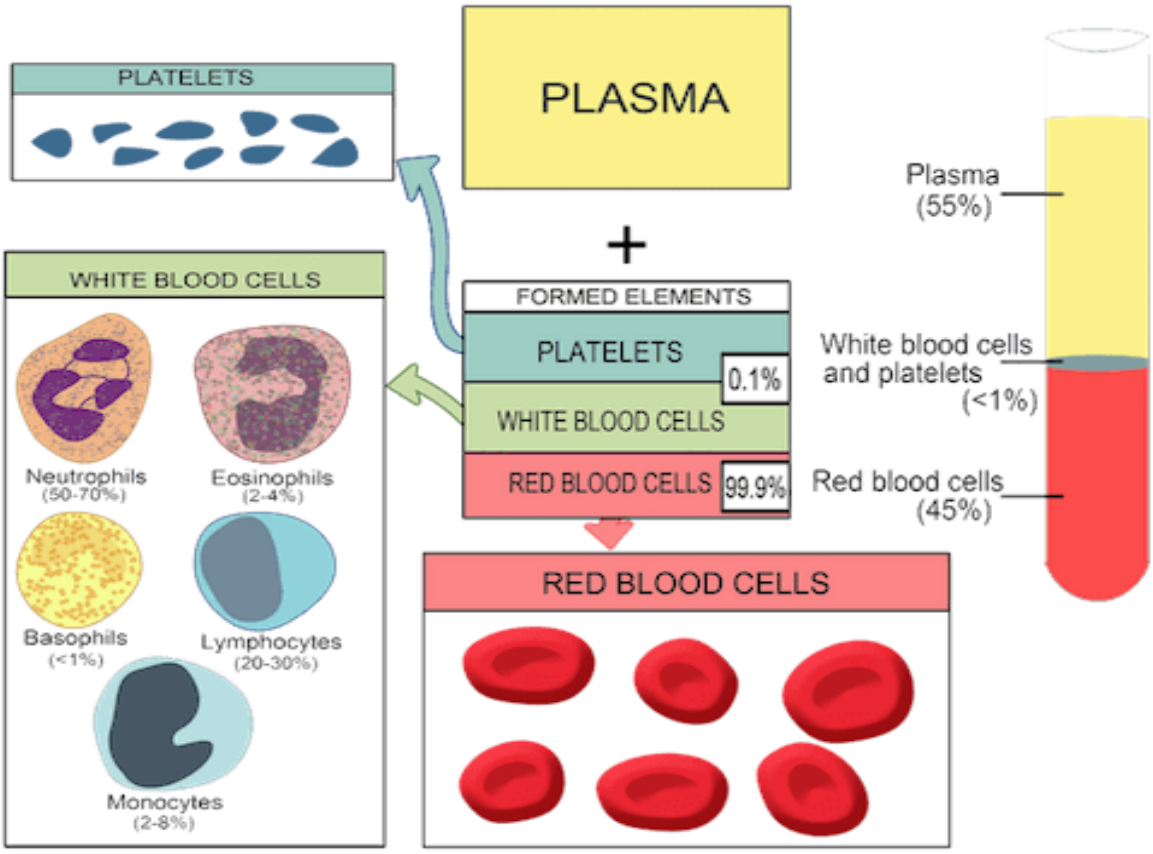
2. العناصر المكونة للدم:

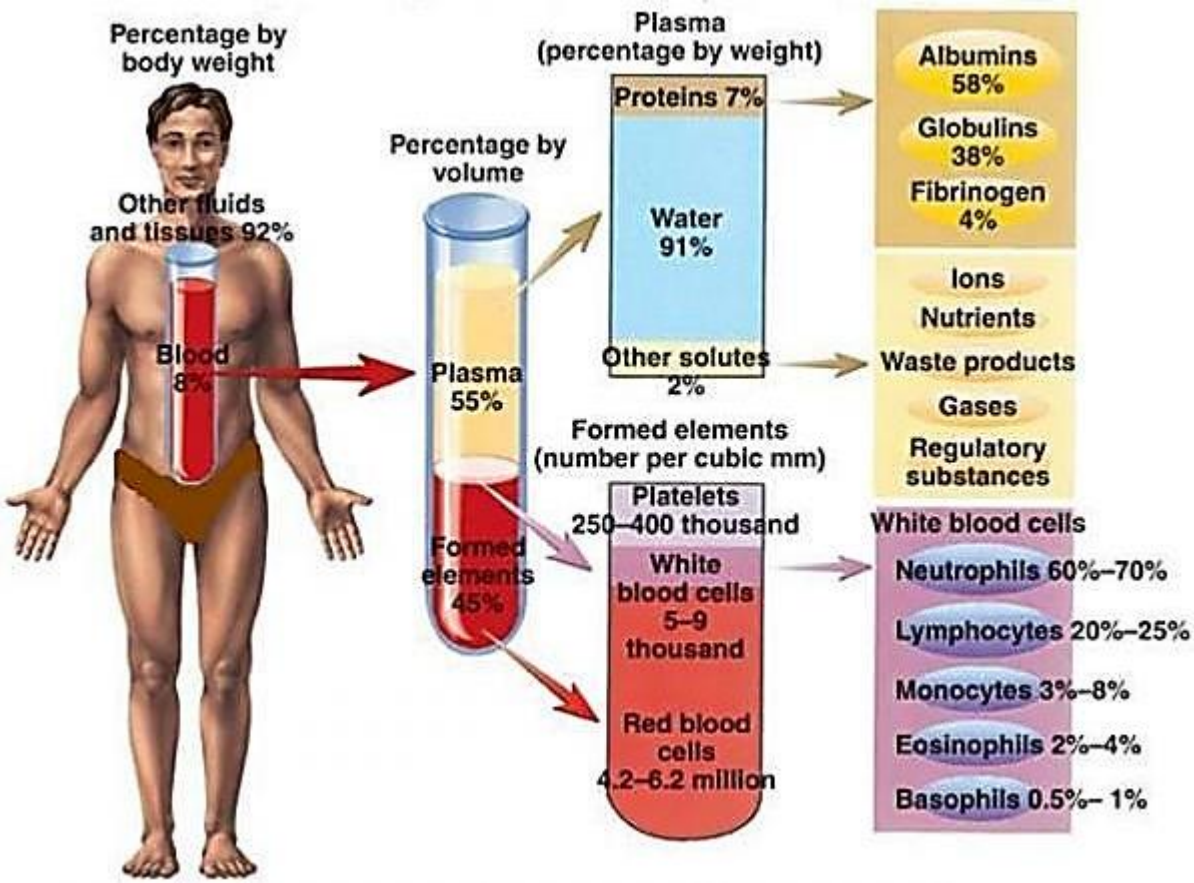
♥ تبلغ نسبتها **45٪** وهي:

- **الصفيحات:** يتراوح عددها بين **250-400 ألف / ملم**^{3}.
- **كريات الدم الحمر:** يتراوح عددها بين **4.2-6.2 مليون كرية / ملم**^{3}.
- **كريات الدم البيضاء:** يتراوح عددها بين **5-9 آلاف كرية / ملم**^{3}.

إنَّ زيادة عدد الكريات البيض عن 20 ألف دليل على حدوث **ابيضاض الدم**.[1]

[1] أرشيف.



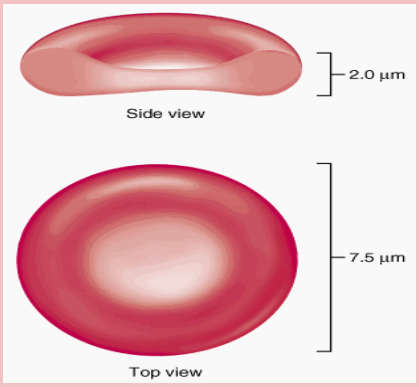
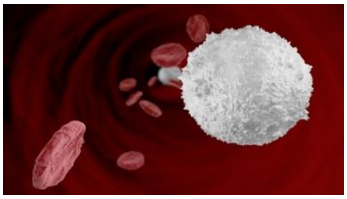
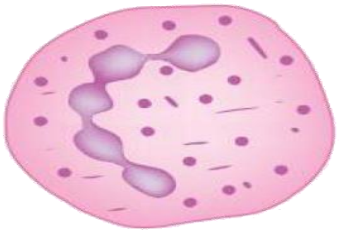


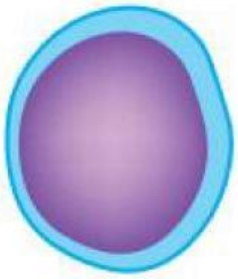
-صور توضّح مكونات الدم بعد التثفيل-

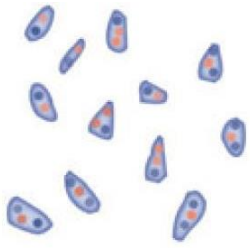
البلازما (أرشيف)

مكونات البلازما	الوظيفة	مثال
الماء	يلعب دوراً كمذيب ووسط معلق لمكونات الدم	-
البروتينات	تحافظ على الضغط الحلولي	الألبومين
	تُخرِّب الأجسام الغريبة	الأضداد والمُتمِّمات
	تنقل الجزيئات	الألبومين والغلوبولين
	تشكل الخثرات	الفيبرينوجين
الشوارد	تشارك في الضغط الحلولي	شوارد الصوديوم والكلور
	تتدخّل في كمون الغشاء	شوارد الصوديوم والبوتاسيوم
	لها دور في التوازن الحمضي القلوي	شوارد الهيدروجين والهيدروكسيل والبيكربونات
المغذيات	مصدر للطاقة ومواد بناء للجزيئات المعقدة	الغلوكوز والحموض الأمينية والغليسيريدات الثلاثية
الغازات	لها دور في التنفس الهوائي	O2,CO2
الفضلات	نواتج التفكك الناتجة عن استقلاب البروتينات	البولة وأملاح الأمونيا
	نواتج تفكك الكريات الحمر	البيلوروبين
	نواتج التنفس اللاهوائي	حمض اللبن
مواد منظِّمة	تحفز التفاعلات الكيميائية	الأنزيمات
	تُنشّط أو تُثبّط وظائف الجسم	الهرمونات

عناصر الدم (أرشيف)

نوع الخلية	الوصف	الوظيفة
الكريات الحمر Erythrocytes 	خلية قرصية مقعرة الوجهين غير منواة. تحوي الهيموغلوبين الذي يكسبها لونها الأحمر. قطرها 7.5 ميكرون.	نقل O2 وCO2
الكريات البيض Leukocytes 	كروية منواة. يعود لونها الأبيض لعدم احتوائها على الهيموغلوبين.	لها خمسة أنواع ولكل منها وظيفة محددة
أنواع الكريات البيض	المحببة (ذات الحبيبات)	
العدلات Neutrophil 	تحوي نواة ذات فصين أو أربع فصوص متصلة بواسطة خيوط رفيعة. تحوي أيضاً حبيبات سيتوبلازمية ملونة بلون أرجواني محمر او زهري فاتح. قطرها (10-12) ميكرومتر.	بلعمة العضيات المكروية والمواد الأخرى

	الأسسات Basophil 	تحوي نواة مع فصين غير واضحين. تحوي حبيبات سيتوبلازمية ملونة بلون أزرق أرجواني. قطرها (10- 12) ميكرومتر.	• تطلق الهيستامين الذي يحفز العملية الالتهابية • تطلق أيضاً الهيبارين الذي يمنع تخثر الدم
أنواع الكريات البيض	الحمضات Eosinophil 	نواتها غالباً ذات فصين. تحوي حبيبات سيتوبلازمية ذات لون أحمر برتقالي أو أحمر فاتح. قطرها (11-14) ميكرومتر.	تطلق مواد كيميائية تخفف الالتهاب وتهاجم بعض الديدان الطفيلية.
	غير محببة		
	الخلايا اللمفاوية Lymphocytes 	نواتها مكورة. تشكل السيتوبلازما حلقة رفيعة حولها. قطرها (6-14) ميكرومتر.	تنتج الأضداد ومواد كيميائية أخرى مسؤولة عن تدمير العضيات المكروية وتساهم في تفاعلات الحساسية ورفض الأنسجة المزروعة والسيطرة على الورم وتنظيم جهاز المناعة.
	الوحيدات Monocytes 	نواتها مكورة تشبه الكلية أو حدوة الحصان. تحوي سيتوبلازما أكثر من الخلايا اللمفاوية. قطرها (12-20) ميكرومتر.	♥ خلية بلعمية متنقلة بالدم تتركه ♥ تنتقل إلى الأنسجة وتصبح بلاعم كبيرة تبلعم البكتيريا والخلايا الميتة وشدفها والبقايا الأخرى في النسج.

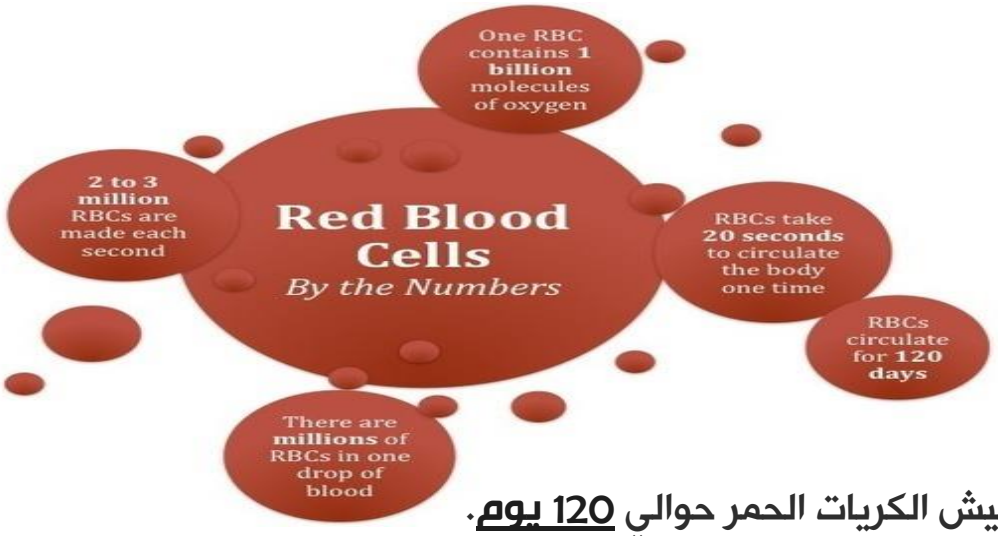
الصفيحات Platelets 	♥ شدف خلوية تحاط بغشاء بللازمي ♥ تحوي حبيبات قطرها من (2-4) ميكرومتر	تشكل سدادة صفائحية وتفرز مواد كيميائية ضرورية لتخثر الدم.

Type of Formed Element	Cell Function	Description	No. of Cells/mm³	Life Span
Platelets	Play role in blood clotting	Fragments of a megakaryocyte; small, purple-stained granules in cytoplasm	250,000–500,000	5–10 days
White Blood Cells (WBCs; leukocytes)				
Granulocytes				
Neutrophils	Consume bacteria by phagocytosis	Multilobed nucleus, clear-staining cytoplasm, inconspicuous granules	3000–7000	6–72 hours
Eosinophils	Consume antibody–antigen complex by phagocytosis; attack parasitic worms	Large, pink-staining granules in cytoplasm, bilobed nucleus	100–400	8–12 days
Basophils	Release histamine, which attracts white blood cells to the site of inflammation and widens blood vessels	Large, purple-staining cytoplasmic granules; bilobed nucleus	20–50	3–72 hours
Agranulocytes				
Monocytes	Give rise to macrophages, which consume bacteria, dead cells, and cell parts by phagocytosis	Gray-blue cytoplasm with no granules; U-shaped nucleus	100–700	Several months
Lymphocytes	Attack damaged or diseased cells, or disease-causing organisms; produce antibodies	Round nucleus that almost fills the cell	1500–3000	Many years
Red Blood Cells (RBCs; erythrocytes)				
	Transport oxygen and carbon dioxide	Biconcave disk, no nucleus	4–6 million	About 120 days

الجدولين السابقين من الأرشيف ولم تتطرق الدكتورة لذكرهما بالمحاضرة.

كريات الدم الحمراء

سمات الكريات الحمراء



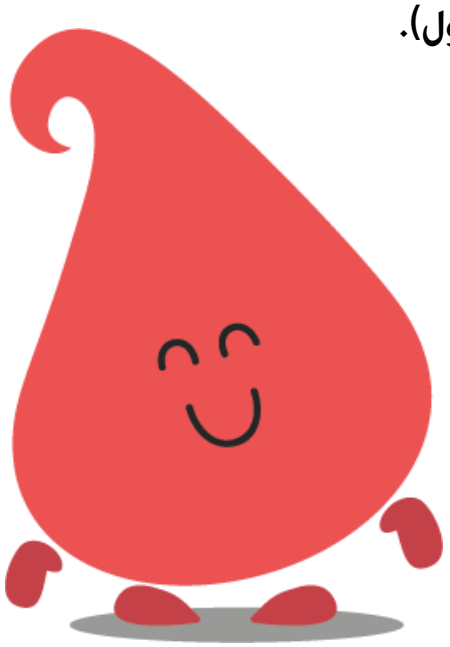
- **مدة حياتها:** تعيش الكريات الحمر حوالي **120 يوم**.
- لا تحوي الكريات الحمر الناضجة نواة أو شبكة هيولية باطنة أو متقدرات، ولكنها تملك **أنزيمات هيولية** قادرة على استقلاب الغلوكوز وتشكيل كميات صغيرة من ATP.
  - كإنزيم غلوكوز 6- فوسفات ديهدروجيناز G6P-dehydrogenase.
- تملك الأنزيمات الهيولية عدة أدوار في الكريات الحمراء –عدا عن استقلاب الغلوكوز- ومنها:
  1. الحفاظ على مرونة غشاء الخلية وقدرته على نقل الشوارد.
  2. تمنع تأكسد البروتينات في الخلايا الحمراء.
  3. الحفاظ على الحديد الخاص بهيموغلوبين الخلية على شكل حديد **ثنائي التكافؤ بدلاً من كونه ثلاثي التكافؤ**[2] حتى لا يتشكل الميثيموغلوبين (سيشرح لاحقاً).
- يتم تدمير الخلايا الحمراء **تدمير ذاتي** في **اللب الأحمر للطحال**.

يؤدي استئصال الطحال إلى زيادة في عدد كريات الدم الحمراء **الشاذة** والخلايا الهرمة في الدوران الدموي، ولا يؤثر ذلك على المريض بشكل كبير ولكن يجعله معرّضاً لانسدادات الأوعية الدموية الصغيرة نتيجة **تراكم** تلك الكريات الشاذة.

[2] شرح عن إرجاع الحديد الثلاثي ص28.

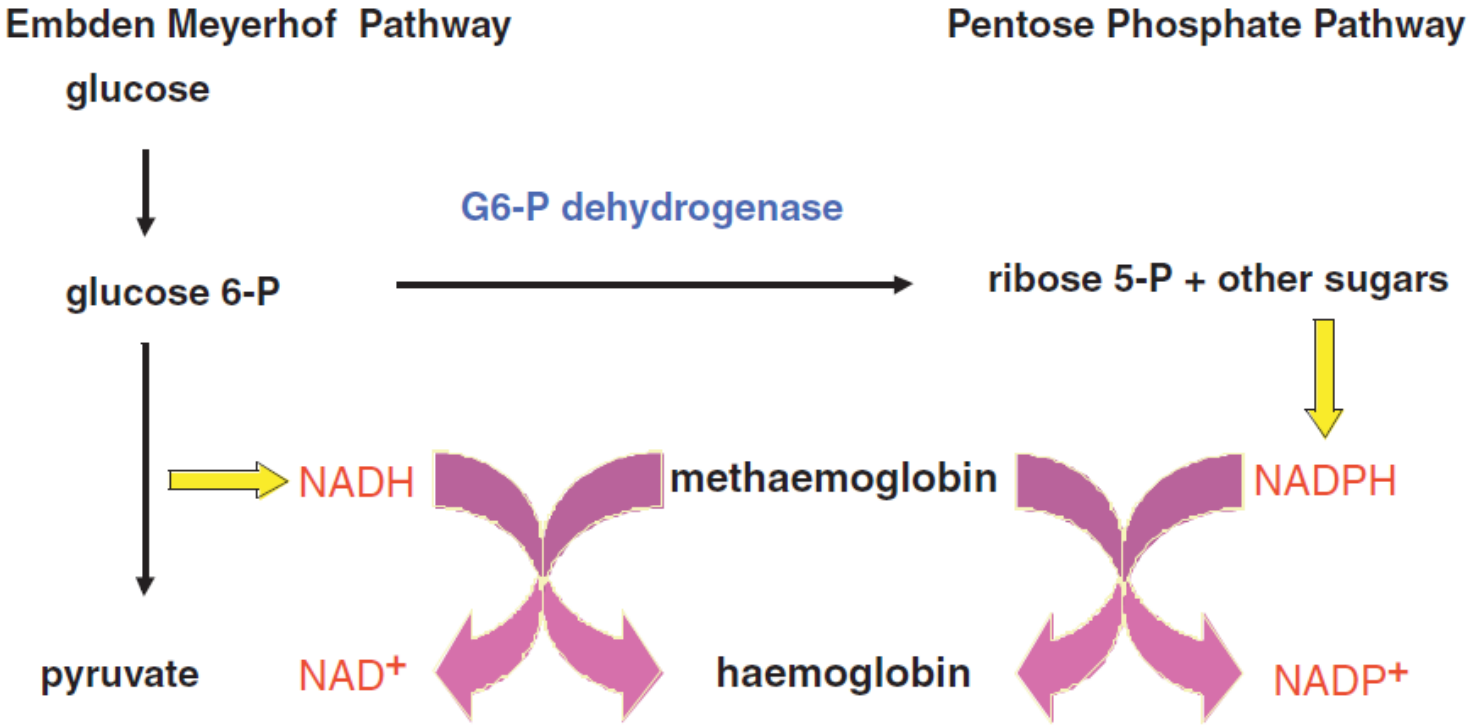
إنزيم غلوكوز 6- فوسفات ديهدروجيناز G6P-dehydrogenase:

- يدخل في حلقة استقلاب الغلوكوز ضمن الكرية الحمراء.
- إن عوز هذا الأنزيم يحدث نتيجة خلل وراثي يدعى: G6PD Deficiency، يؤدي إلى انحلال الدم (الفوال)، حيث إنّ حدوث طفرة في الجين المسؤولة عن تصنيع هذا الأنزيم تؤدي إلى نقص في تركيبه مما يؤدي إلى تدمير الكريات الحمراء في الجهاز البطاني الشبكي قبل انتهاء فترة حياتها.
- ليس من الضرورة أن يكون السبب في حدوث خلل في إنزيم G6P-dehydrogenase جينيّاً، فيمكن للعوامل الخارجية مثل تناول بعض الأطعمة والأدوية أو الإجهاد الشديد أو العدوى أن تثبط تركيب هذا الإنزيم فيحدث انحلال الدم.
- لتشخيص هذا المرض يُستخدم فحص عدد الشبكيات "يكون أكثر من 2٪" وارتفاع البيليروبين غير المباشر.
- يتظاهر المرض حسب درجة العوز، ففي حال كانت كبيرة يظهر مباشرةً، أمّا إذا كانت قليلة يمكن ألاَّ يظهر (إلا في حال تناول الشخص لكميات كبيرة من الفول مثلاً).
- من الأدوية التي تسبب نقص في تركيبه:
  - الأدوية المضادة للملاريا.
  - الأسبيرين (لذلك لا يفضل إعطاءه للأطفال).
  - نيتروفيورانتوين: مضاد جرثومي (مطهّر جرثومي للبول).
  - مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.
  - مركبات السُلفا (تستخدم لعلاج الحمّى المالطية).
  - الكوينيدين Quinidine.
  - الكواينين Quinine.



أعراض انحلال الدم (Hemolysis):

- خروج كمية كبيرة من البيلوروبين وبالتالي تحدث البيلة البيلوروبينية (يكون لون البول مثل الشاي"غامق")، ولا يتغير لون البراز.
- تضخُّم الطحال بسبب عمله الزائد في تدمير الكريات الحمراء.
- شحوب وأصفرار لون الجلد.
- تسرع القلب.
- ضيق التنفس.
- تعب وإرهاق.



صورة توضح عمل إنزيم G6P-dyhydrogenase.

وظائف كريات الدم الحمراء

1) **الوظيفة التنفسية: نقل خضاب الدم الغني بالأوكسجين من الرئتين إلى الأنسجة ونقل غاز ثاني أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الرئتين بوجود الأنزيم المائي الكربوني، الذي يتواسط التفاعل العكوس بين ثاني أكسيد الكربون والماء وينقل الكربون على شكل شوارد بيكربونات (HCO3).**
2) **تسهم في إعطاء الدم لزوجته.**
3) **لها دور دارئ ل PH الوسط الداخلي.**
4) **تسهم في تكوين الجلطة الدموية بعد تشكل شبكة الفيبرين.**

بنية الكرية الحمراء	التكيف للوظيفة (سبب هذه البنية)
احتواء الخلية على الهيموغلوبين	يقوم الهيموغلوبين بنقل الأوكسجين من الرئتين الى كل أنحاء الجسم
عدم وجود النواة	يساعد الخلية على حمل المزيد من الهيموغلوبين والذي يؤدي الى زيادة نقل الأوكسجين
الشكل الدائري ثنائي التقعر	زيادة معدل السطح إلى الحجم وبالتالي زيادة نقل الأوكسجين

إنتاج كريات الدم الحمراء وتمايزها (هام)

مكان إنتاج الكريات الحمر بالمراحل العمرية المختلفة

أولاً: في الأسابيع القليلة الأولى من الحياة الجنينية:

- يتم تشكل الكريات الحمر في هذه المرحلة من الكيس المحي yolk sac.
- تكون هذه الكريات بدائية **ومنواة**، ولكن عندما تنضج يحدث تنكّس لنواتها ومن ثمَّ تزول.

ثانياً: في الثلث المتوسط من الحمل:

- يتم إنتاج الكريات الحمر في هذه المرحلة من الكبد، إذْ يُعدّ العضو الرئيسي لإنتاجها.
- قد يشارك الطحال والعقد اللمفاوية بالإنتاج.

ثالثاً: في الأشهر الأخيرة من الحمل وما بعد الولادة (حتى عمر 5 سنوات):

- يتم إنتاج الكريات الحمر حصراً من نقي العظام (لجميع أنواع العظام).

رابعاً: بعد سن العشرين:

- يحدث في نقي العظام الطويلة تنكسات تدريجية، فيصبح نقيّها **شحمياً** وتتوقف عن إنتاج الكريات الحمراء؛ عدا الأقسام القريبة من عظمي العضدين والساقين (الظنبوب).
- وبالتالي يتم إنتاج الكريات الحمر من نقي العظام الغشائية، كما في الفقرات والأضلاع والقص والعظمين الوجنيين والعظمين الحرقفيين.

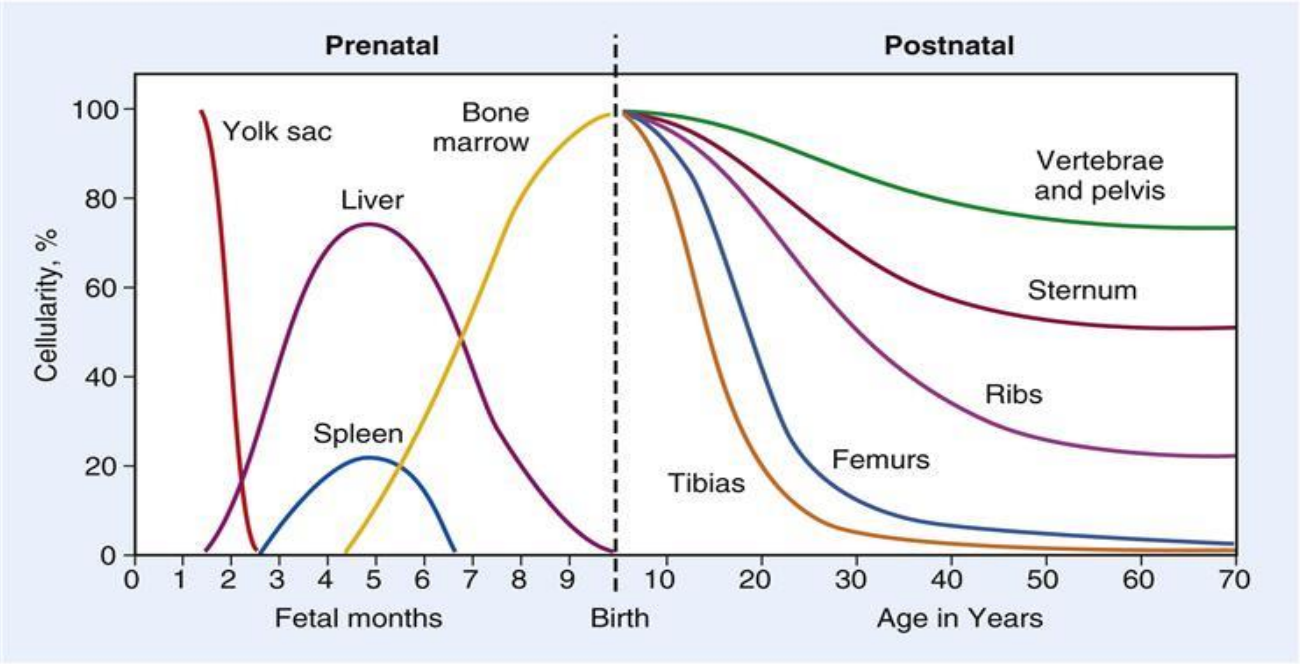
خامساً: مع التقدم بالعمر:

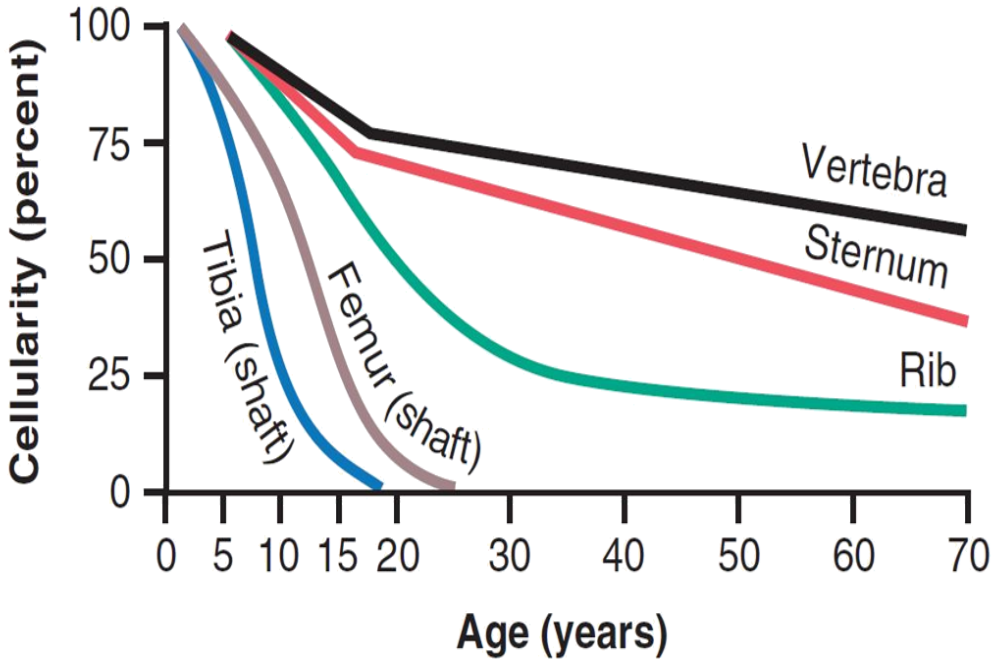
- يصبح إنتاج الكريات الحمر أقل (بنقي كل العظام).

↩ وبالتالي يكون الأشخاص بعد عمر 60-70 سنة (الكبار بالسن عموماً) أكثر عرضة للإصابة بفقر الدم، وذلك بسبب ضعف قدرة الجسم على تكوين الكريات الحمر في هذا العمر.

ملاحظات:

- إنّ تنكّس نقي العظم كلّما تقدّم الإنسان بالسن هو من التبدّلات الفيزيولوجية المرتبطة بالتقدّم بالعمر والتي لا علاقة للإنسان بها.
- تؤخذ خزعة نقي العظم من عظم القص أو الحرقفة.
- الفقرة السابقة تخصّ خلايا الدم كلها لكن الدكتورة خصصت بالشرح عن الكريات الحمر.





تمثّل الصورة الأولى تلخيص لما سبق.

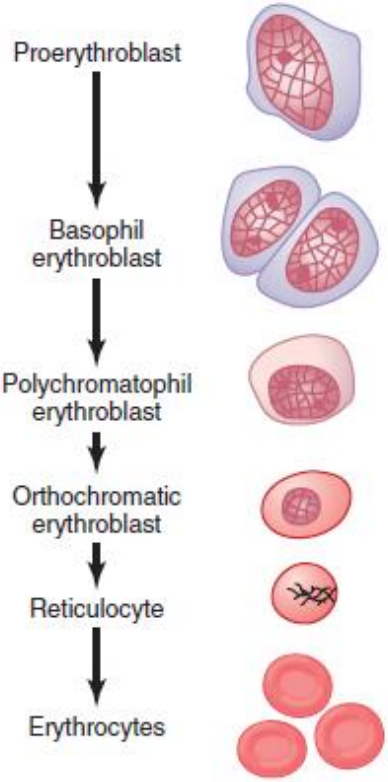
لاحظ من الصورة الثانية التغيرات الخلوية في نقي العظم الأحمر مع التقدم بالعمر.

لاحظ استمرارية عظام الأضلاع والقص والفقرات بإنتاج الكريات بعد سن العشرين.

تشكيل الكريات الحمراء

- يتم إنتاج الكريات الحمراء من الخلايا الجذعية[3] المسماة سليفة الأرومة الحمراء proerythroblast وهي أول خلية دموية متمايزة.
- تنقسم هذه الخلية مرات متعددة وتشكل العديد من خلايا الدم الحمراء الناضجة.
- مع تقدم الانقسام تصبح الخلايا ممتلئة بخضاب الدم وتفقد نواتها[4] وتسمى الخلية بهذه المرحلة الخلية الشبكية Reticulocyte بسبب وجود الشبكة الهيولية السيتوبلاسمية بداخلها.

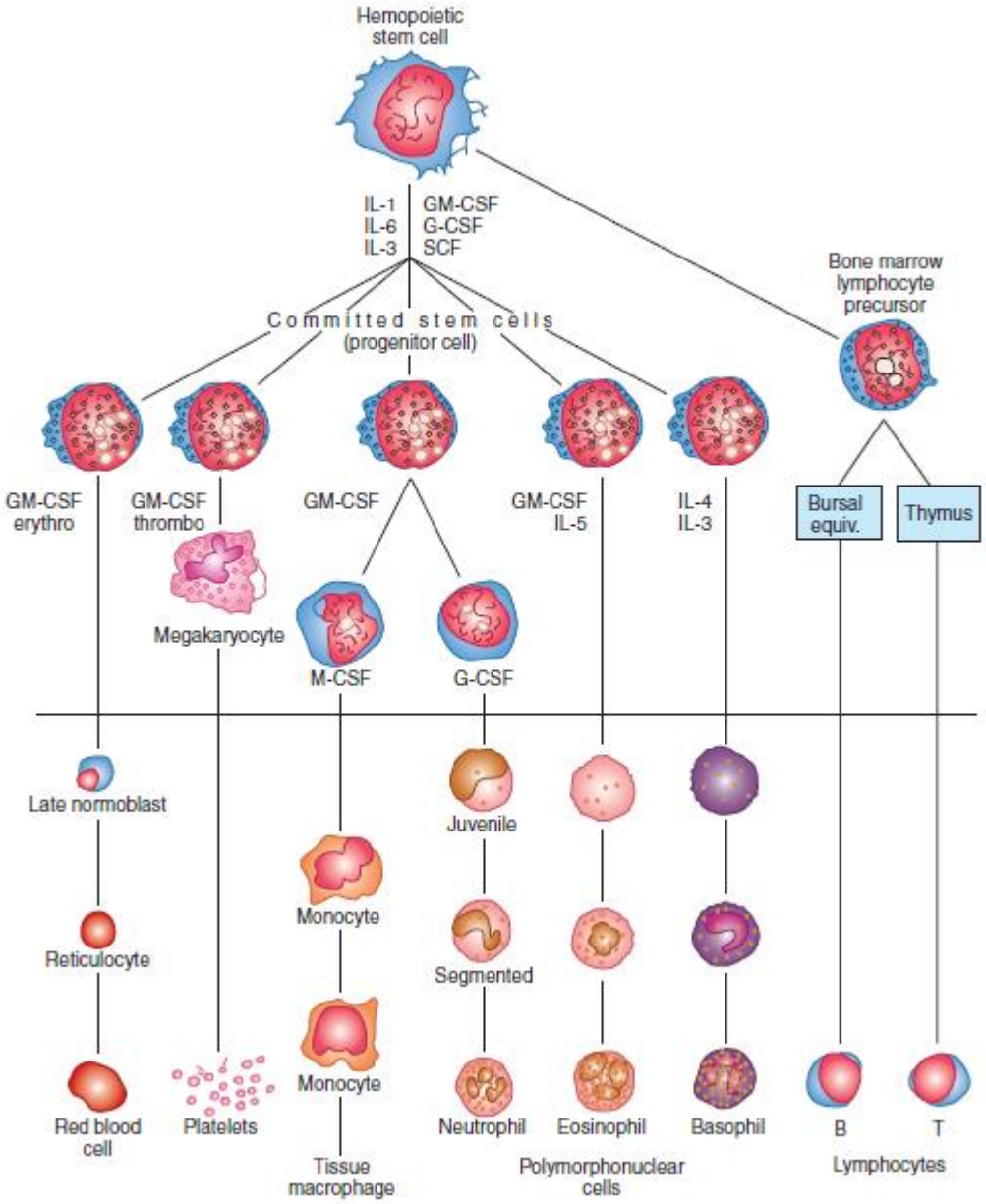
- إنّ تركيز الكريات الحمراء الشبكية في الدم المحيطي أقل من 1%، وازدياد عددها في الدوران عن 2% أحد مؤشرات فقر الدم الانحلالي.
- إذ تنحل الكريات ← حاجة لإنتاج كريات من نقي العظم ← يتنج النقي كريات بكميات كبيرة لا تملك الوقت الكافي لتنضج ← ازدياد عدد الخلايا الشبكية.
- إنّ ما يميز الخلية الشبكية عن كريات الدم الحمراء هو فقط احتواؤها على جسيمات ريبية.



مراحل الانقسام التي تمر بها سليفة الأرومة الحمراء لتشكيل الكريات الحمر

[3] ذُكرت بمرجع جانكويرا (نسج) على أنها خلية طليعية وليست جذعية.

[4] ذكرت الدكتورة بالمحاضرة أن الخلية الشبكية تحوي نواة (وهذا خطأ) ولكن بالسلايدات كتبت أنها لا تحوي نواة؛ وهي المعلومة الصحيحة.



توضيح أربيسيزي:

- يتم إنتاج كل خلايا الدم (كما نلاحظ بالصورة) من خلية جذعية واحدة تسمى الخلية الجذعية المكونة للدم Hematopoietic Stem Cells أو hemocytoblasts، تنقسم هذه الخلية وتعطي عدة أنماط من الخلايا الجذعية الأخرى تسمى committed stem cells.
- أحد أنماط تلك الأخيرة يسمى cfu-e وهي التي تشكل سليفة الأرومة الحمراء، والسليفة بدورها تشكل كريات الدم الحمراء.
- المقصود من كون السليفة أول خلية دموية متمايزة هو أنها أولى الخلايا التي يمكن تمييزها في سلسلة تشكل الكريات الحمراء.

نضوج الكريات الحمراء

❖ يتطلّب نضوج الكريات الحمراء فيتامينان أساسيان هما فيتامين B12 وحمض الفوليك.

❖ يتمثّل دورهما بـ:

- مساهمتهما في تشكيل **التيمدين ثلاثي الفوسفات triphosphate thymidine**، وهو أحد الحجارة الأساسية في تركيب الـ DNA؛ وبالتالي يسهمان بنضج النواة ومتابعة الخلية انقساماتها كما هو مذكور بالفقرة السابقة.

❖ يوجد حمض الفوليك في المكونات الطبيعية للخضراوات والفواكه والكبد واللحوم ويتخرب أثناء الطهو (لذلك يجب تناول الخضراوات الطازجة لنيل الحاجة منه).

❖ يوجد فيتامين B12 بالمشتقات الحيوانية (بيض، جبن...).

- تترافق حالات سوء الامتصاص مع نقص في امتصاص فيتامين B12 وحمض الفوليك.
- إنّ نقص فيتامين B12 أكثر شيوعاً من نقص حمض الفوليك وذلك لوجود حمض الفوليك في الخضار، أما فيتامين B12 يوجد في المشتقات الحيوانية[5].

عوز في فيتامين B12 وحمض الفوليك:

◈ إنّ عوز فيتامين B12 وحمض الفوليك يؤدي إلى:

1) نقص تكون الـ **DNA** وبالتالي قصور في نضج وانقسام الخلايا الدموية.

2) إنتاج كريات حمراء **كبيرة الحجم (عرطلة)**، تملك غشاء ضعيف وبيضوية الشكل بدلاً من القرص المقعر.

3) تكون هذه الخلايا قادرة على حمل الأوكسجين ولكن ضعفها وهشاشتها يجعل حياتها قصيرة.

➲ بالنتيجة النهائية حدوث فقر دم.

ملاحظة:

- عند إجراء معايرة لخضاب الدم وملاحظة وجود فقر دم وكبر حجم الكريات الحمراء، نتوجه لعوز حمض الفوليك أو B12 أو كلاهما.
- أما إذا كان حجم الكريات صغيراً نتوجه لفقر الدم بعوز الحديد.

[5] أرشيف.

عوامل تنظيم إنتاج كريات الدم الحمراء

أكسجة النسج[6]

- تعتبر **المنظم الأساسي** لإنتاج كريات الدم الحمراء.
- يزداد معدل إنتاج الكريات الحمراء عند **نقص** الأكسجين وذلك لتعويض نقص الأكسجة.

من الأمثلة على حالات نقص الأكسجة التي تتطلب زيادة بإنتاج الكريات:

1. حالات النزف.
2. المعالجة بالأشعة X.
3. المرتفعات الجبلية.
   - الأشخاص الذين يعيشون في الجبال تكون خدودهم حمراء، وذلك بسبب نقص الأوكسجين في الهواء مع ازدياد الارتفاع مما يؤدي إلى ازدياد معدل إنتاج الكريات الحمر.
4. بعض الأمراض مثل:
   - قصور العضلة القلبية.
   - الأمراض الرئوية المزمنة.

توضيح أربيسيزي:

- المعالجة بالأشعة X تؤدي لتدمير قسم كبير من نقي العظم، مما يسبب فرط تنسج بالقسم المتبقي منه وذلك لتلبية حاجة الجسم من الكريات الحمر.
- بالحالات 1 و2 يتبع التحكم بالإنتاج لتركيز الكريات الحمراء بالدم (والذي نقص)، أما بحالة المرتفعات فإنّ كمية الأوكسجين المنقولة للنسج هي ما يتحكم بالإنتاج، فالشخص لم يفقد كرياته وإنما ازداد طلب الأنسجة على الأوكسجين مما تطلّب المزيد من الكريات الحمراء لتلبية الحاجة.

[6] هي كمية الأوكسين المنقولة إلى الأنسجة.

الإريتروبيوتين (العامل المحرض لتكون الكريات الحمر)

- يوجد في الدوران، ويتشكل:
  - 90٪ في الكليتين (من خلايا Fibroblast في القشر الكلوي-حسب بعض الدراسات-)[7].
  - 10 ٪ في الكبد.

حالات زيادة إنتاجه وتركيبه:

1. نقص الأكسجة (فالعاملين مترابطين كما سنوضح لاحقاً).
2. الإبينفيرين والنورإبينفيرين.
3. البروستاغلاندينات.

حالات نقص إنتاجه:

1. أمراض الكلية وخاصة **قصور الكلية المزمن.**
2. استئصال الكليتين *__*

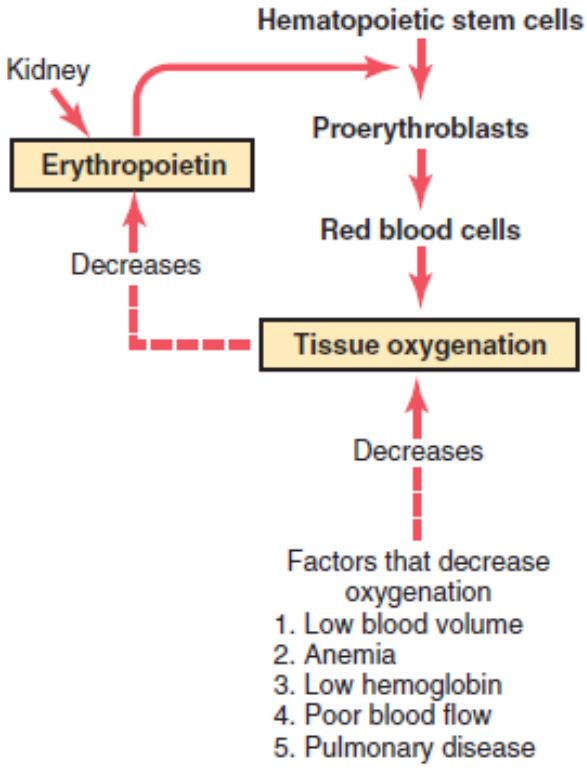
ملاحظة:

- بحالات الأمراض الكلوية أو في حال استئصال الكليتين فرضاً من شخص نلاحظ إصابته بفقر دم شديد ودائم، وذلك لأن نسبة الإرثروبيوتين المنتجة من الكبد لا تكفي إلا لتشكيل ثلث إلى نصف ما يحتاجه الجسم من كمية كريات الدم الحمر (أي تنقص نسبة الكريات الحمر في الدم عن الحد السوي).
- وبالتالي جميع مرضى القصور الكلوي المزمن يعانون من فقر الدم.
- أهم سبب لفقر الدم المرافق للقصور الكلوي هو النقص بإنتاج الإرتروبيوتين.
- يأخذ مريض القصور الكلوي الإرتروبيوتين على شكل دواء.

7إنّ مكان إنتاجه من الكلية غير معروف بالضبط.

مخطط يوضح ما سيحصل عند انخفاض وصول الأوكسجين للكليتين:

1. انخفاض وصول الاوكسجين إلى الكليتين
2. ازدياد إفراز الاريثروبيوتين من الكليتين
3. ازدياد الإيريثروبيوتين في البلازما
4. ازدياد إنتاج خلايا الدم الحمراء
5. ازدياد تركيز هيموغلوبين الدم
6. ازدياد القدرة على حمل الاوكسجين
7. ازدياد سعة حمل الاوكسجين
8. استعادة توصيل الأوكسجين



لاحظ آلية تأثير الارثروبيوتين بإنتاج الكريات الحمر (يؤثر بالخلايا الجذعية المكونة للدم المذكورة بتوضيح سابق)

توضيح أريسيزي:

- نلاحظ أن العاملين السابقين مرتبطين بالعمل، وبالتالي يزداد إنتاج الإرثروبيوتين بحالات نقص الأكسجة، وهو بدوره يحفز إنتاج الكريات الحمر لتخفيف هذا النقص بالأكسجة.
- حتى بالنسبة للأدرينالين والنورأدرينالين والبروستاغلاندينات، فهي عوامل مُفرَزة من قبل أنسجة الجسم كردّ فعل على نقص الأكسجة فيها، وتؤثر بالكلية لإنتاج الإرتروبيوتين.
- يضاف إلى ذلك أنه في حال غياب الإرثروبيوتين يكون لنقص الأكسجة دور ضئيل أو معدوم في تحفير إنتاج الكريات الحمر.

نقص أكسجة (نزف، مرتفعات..) ← زيادة إنتاج إرتروبيوتين ← زيادة إنتاج كريات حمراء

فيديو يوضح دورة حياة الكريات الحمر

بعد الحديث عن الكريات الحمراء وتشكّلها، ننتقل للحديث عن المكون الأساسي لهذه الكريات؛ وهو الخضاب....

خضاب الدم (الهيموغلوبين)

تشكّل خضاب الدم

- يتألف الهيموغلوبين من قسمين: قسم بروتيني يدعى الغلوبين، وصباغ يعرف بالهيم.
- كل جزيئة هيموغلوبين تتألف من أربع جزيئات هيم، وأربع سلاسل ببتيدية (زوجين تحديداً[8]).

تشكُّل الهيم: (بروتوبورفيرين + Fe^{+2})

1. يرتبط تميم السكسنيل (Succinyl-CoAnzyme) المتشكل في حلقة كريبس[9] مع الغليسين مشكلاً **جزيء البيرول Pyrrole**.
2. ترتبط كل **أربع** جزيئات بيرول مع بعضها مشكلة **البروتوبورفيرين IX[10] (Protoporphyrin IX)**.
3. يرتبط البروتوبورفرين مع **الحديد ثنائي التكافؤ** مشكلاً الهيم Heme.

اتحاد الهيم مع سلسلة عديد الببتيد:

4. كل جزيئة من الهيم تتحد مع سلسلة طويلة من عديد الببتيد تسمى **غلوبين Globin** والتي يتم تركيبها بواسطة الجسيمات الريبية (الريبوزومات).
5. تجميع أربع جزيئات هيم مع سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا يكون **خضاب الدم (الهيموغلوبين Hemoglobin)**.

↵ وبالتالي كل جزيئة هيموغلوبين تحوي **أربع** جزيئات حديد **ثنائي التكافؤ Fe^{2+}**.

هكذا وردت الفقرة بالسلايدات، اقرأ التوضيح لمزيد من الفهم.

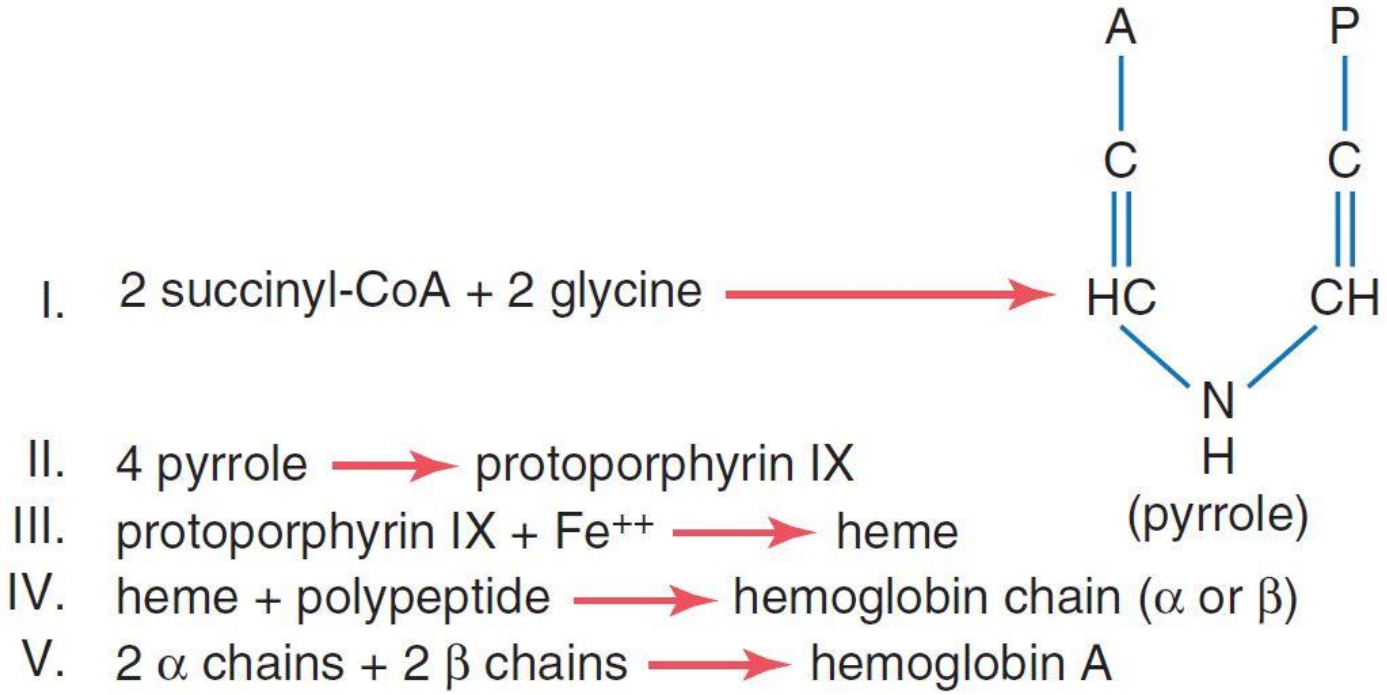
8 سلسلتي الفا وسلسلتي بيتا مثلاً، أو سلسلتي ألفا وسلسلتي بيتا وهكذا (توضيح بالمحاضرة ص22).

9 تُعطى بمقرر الكيمياء الحيوية.

10 ذكر اسمه بالسلايدات بروتوفيرين أو البيرفيرين الأولي.

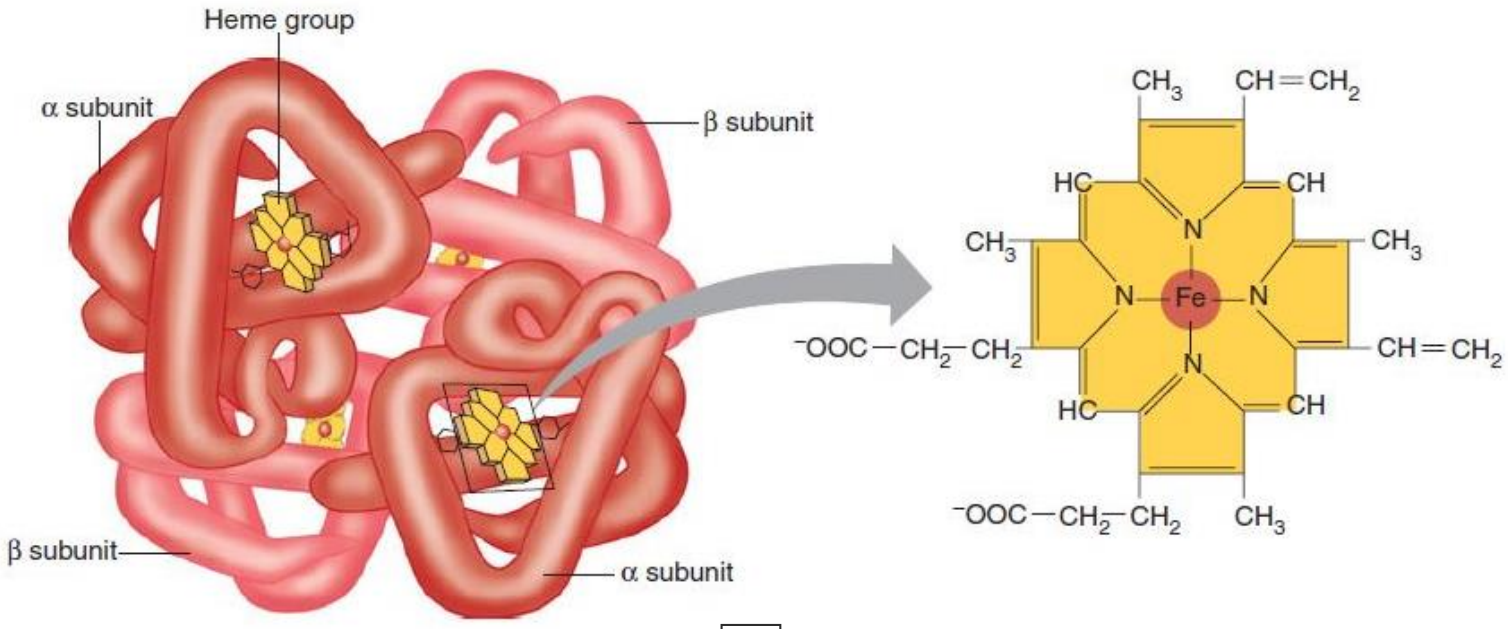
توضيح أربيسيزي:

- بعدما تتشكل جزيئة الهيم فإنها ترتبط مع الغلوبين ويتشكل ما يسمى سلسلة الهيموغلوبين[11] Hemoglobin chain وهي تحت وحيدة من الهيموغلوبين.
- إنّ نوع سلسلة الهيموغلوبين يختلف باختلاف سلسلة عديد الببتيد (الغلوبين)، فكما نعلم أنه يوجد أنواع مختلفة من سلاسل عديد الببتيد (ألفا، بيتا، غاما، دلتا)، فيوجد كذلك أنواع محددة من سلاسل الهيموغلوبين وهي: سلسلة ألفا وسلسلة بيتا وسلسلة غاما وسلسلة دلتا.
- إنّ اجتماع أربعة من هذه السلاسل هو ما يشكل جزيء الهيموغلوبين الكامل؛ أي 4 جزيئات هيم و4 سلاسل عديد ببتيد كما ذُكر بالأعلى.
- لاحظ أن الدكتورة خصصت بالشرح على الخضاب A ولكن الآلية تخصّ كل أنواع الخضاب.



الخطوات الكيميائية لتشكل خضاب الدم،
لاحظ أنّ المعادلات تخصّ الخضاب A.

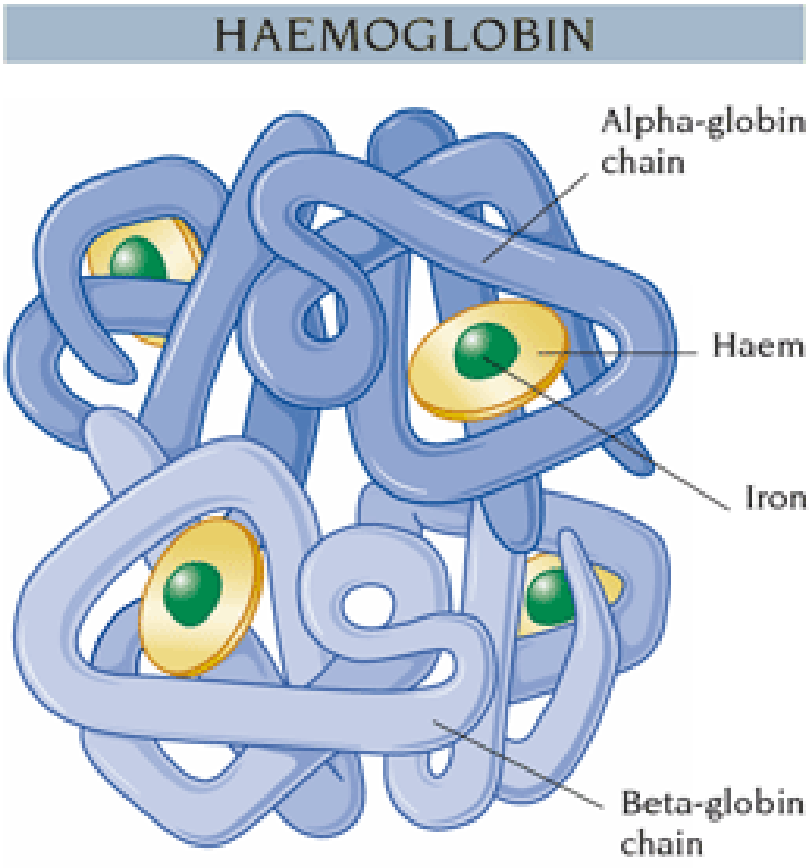
[11] استعملت الدكتورة هذا المصطلح بالفقرة التالية ولكنها لم تتطرق له بفقرة تشكل الخضاب.



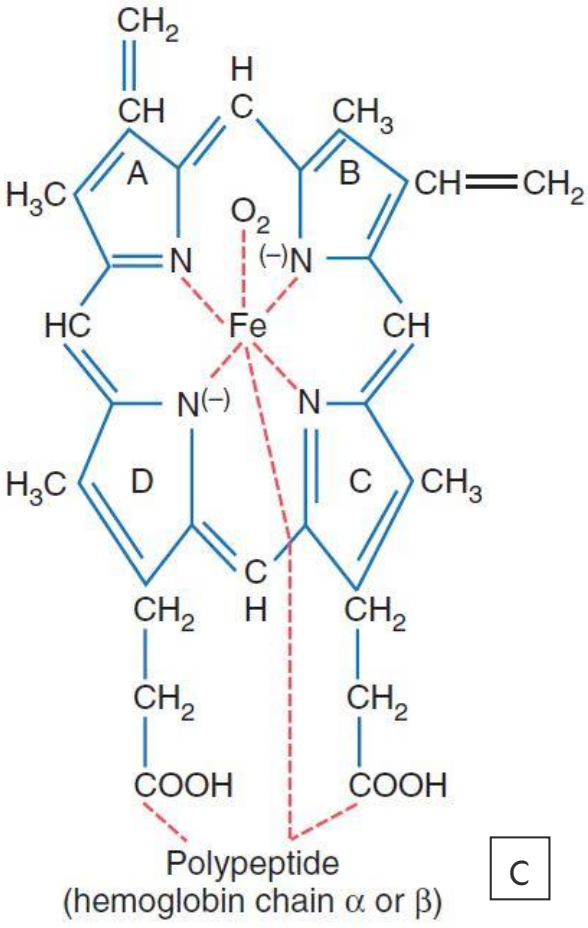
(a) Hemoglobin molecule

A

(b) Heme group containing iron (Fe)



B STRUCTURE OF HAEMOGLOBIN



C

الصور A+B توضح بنية الهيموغلوبين

الصورة C توضح سلسلة الهيموغلوبين المذكورة بالتوضيح

يحوي الهيموغلوبين أربع سلاسل ببتيدية ← ترتبط مع أربع جزيئات هيم ← وبالتالي تحوي أربع جزيئات حديد ثنائي ← فتقوم بنقل أربع جزيئات أوكسيجين (ثمانية ذرات)

أنواع خضاب الدم

1. خضاب الدم A:

- هو الشكل الأكثر شيوعاً عند الإنسان البالغ، ويشكل 97 - 98٪ من الخضاب عند البالغين.
- يتكون من سلسلتي ألفا وسلسلتي بيتا.
- وهو الخضاب المعاير في المخابر.

▪ إنّ الشذوذات التي تصيب السلاسل يمكن أن تبدل من الصفات الفيزيائية لجزيء الخضاب مثل فقر الدم المنجلي (سيشرح لاحقاً).

2. الخضاب السكري (الغلوكوزي): -هام-

- هو نوع من الخضاب A يكون **مرتبطاً مع الغلوكوز** الموجود في الدم ويبلغ حوالي 6 - 7٪ من نسبته الكلية (النسبة هامة).
- نرمز له بـ HbA1c .
- يرتبط الغلوكوز مع حمض الفالين الموجود في نهاية السلسلة بيتا[12].
- يزداد هذا النمط من الخضاب في دم المرضى الذين لديهم داء سكري غير منضبط أو غير معالج بشكل جيد، وبالتالي له أهمية خاصة بالتحليل.

إنّ ارتفاع نسبته فوق الـ 7٪ تشير الى **زيادة في سكر الدم**، وبالتالي هو معيار مهم لإعطاء فكرة عن حمية المريض، وضبط السكر بدمه وجودة علاجه.

إنّ تحليل الخضاب السكري يعطي معلومات عن ثلاثة أشهر وذلك لأن الكريات الحمر تعيش لمدة 120 يوم، وبالتالي تحمل معلومات عن حوالي 120 يوم فائتة، في حين إنّ معايرة سكر الدم هي معايرة آنية (ناتجة عن حالة المريض قبل يوم).

[12] حسب المرجع: يرتبط الغلوكوز مع حمض الفالين في نهاية **كل** سلسلة بيتا (إذ يحتوي الخضاب A على سلسلتي بيتا كما ذكرنا).

3. خضاب الدم A1[13]:

- يتألف من سلسلتي ألفا وسلسلتي دلتا.
- وتقدر نسبته حوالي 2 لِـ 3٪.

4. الخضاب الجنيني F:

- يتكون من سلسلتي ألفا وسلسلتي غاما.
- يتميز بألفته القوية للاتحاد مع الأوكسجين، وذلك لتسهيل حركة هذا الأخير بين الأم والجنين.

يختفي هذا النمط بعد الولادة مباشرةً، ولكن قد تستمر كمية ضئيلة منه مدى الحياة.

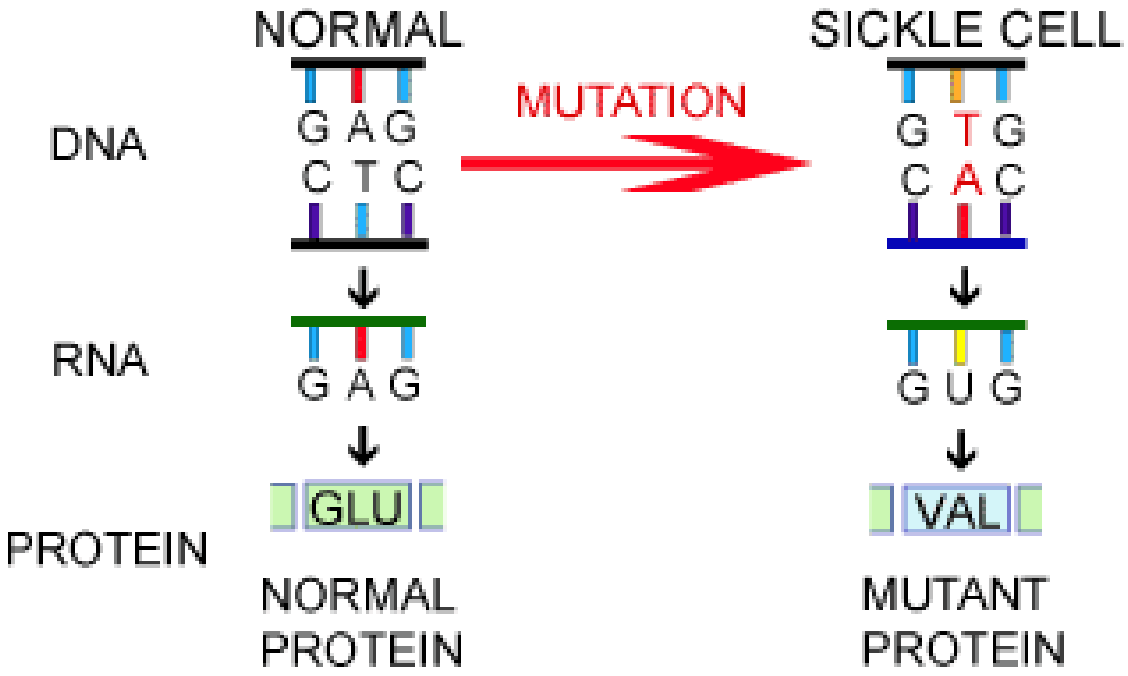
نوع الخضاب	السلاسل الموجودة	نسبته
الخضاب A	2ألفا و2بيتا	97 - 98٪
الخضاب السكري	2ألفا و2بيتا	6 - 7٪
الخضاب A1	2ألفا و2دلتا	2 لِـ 3٪
الخضاب الجنيني	2ألفا و2غاما	-

- لاحظ أنّ سلسلتي الفا ثابتتين، أما سلسلتي بيتا هما اللتان تُستبدلان.
- كما نلاحظ أنّ السلاسل تكون بشكل أزواج (كما هو مذكور بالفقرة السابقة).

[13] ذُكر بالمحاضرة أنّ رمزه A1 ولكن بمرجع GANONG'S رمزه A2.

فقر الدم المنجلي Sickle Cell Anaemia

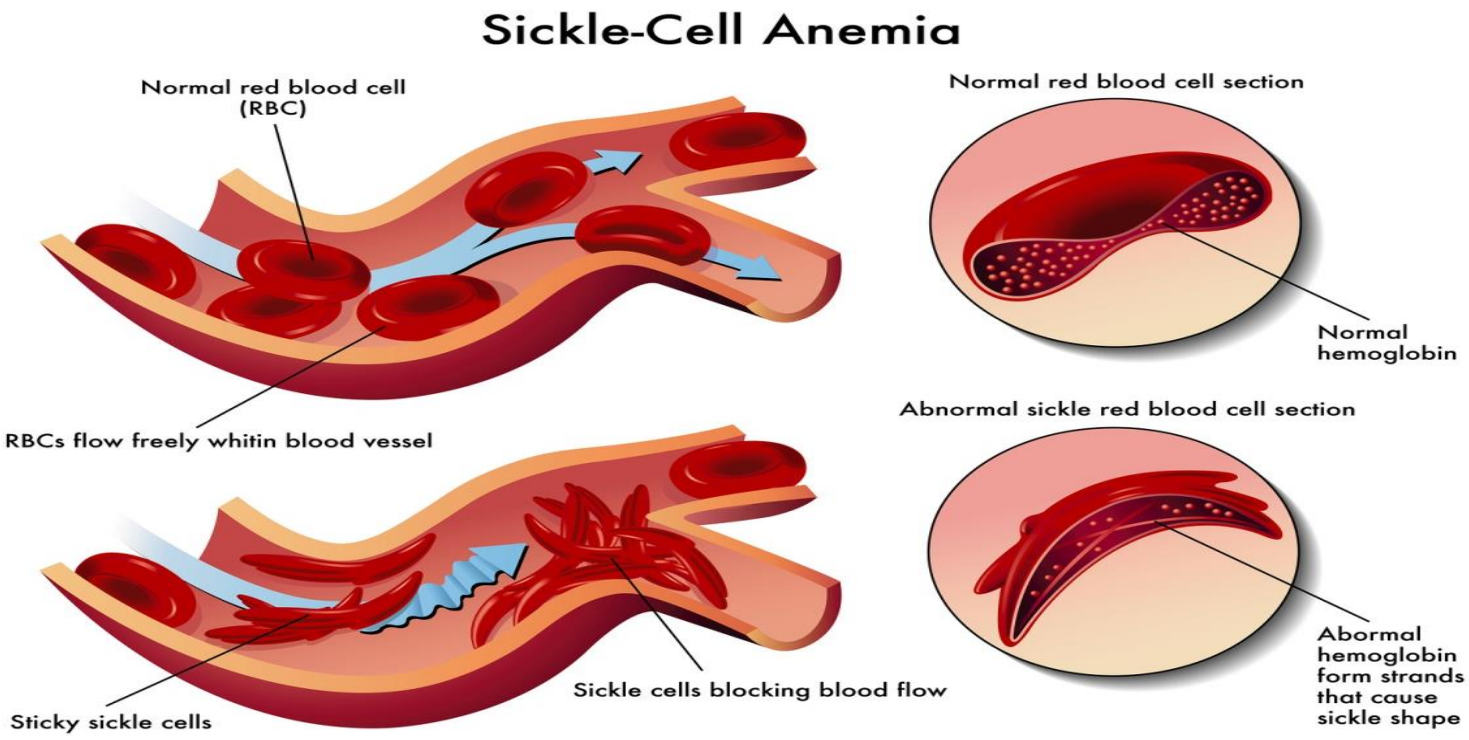
- يحدث نتيجة **طفرة نقطية**، إذْ يتوضّع الحمض الأميني **الفالين** محل حمض **الغلوتامين** في **موقع واحد في كل من سلسلتي بيتا**[14].
- عند انخفاض نسبة الاكسجين[15] فإنّ هذا النوع من الخضاب يشكل بلورات مستطيلة (متطاولة) داخل الكرية الحمراء قد يصل طولها إلى 15 ميكرومتر فتفقد لزوجتها، وبالتالي يصعب على هذه الخلايا العبور من الشعيرات الدموية مما يسبب **نوبات ألمية جسدية حادة**.
- يتعرض مرضى فقر الدم المنجلي لهذه النوبات في عدة حالات، مثل الإسهال والالتهابات الفيروسية وارتفاع درجة الحرارة الجو (شوب p:).
  - تعالج النوبة بتعويض السوائل وتخفيض درجة الحرارة، بالإضافة إلى المسكنات (وقد يحتاج بعضهم للمورفين).
- وقد تسبب النهايات الشائكة للبلورات المتشكلة تمزق أغشية الخلايا الدموية وحدوث فقر دم.
- فقر الدم المنجلي شائع الحدوث في أفريقيا وعلى سواحل البحر الأبيض المتوسط.



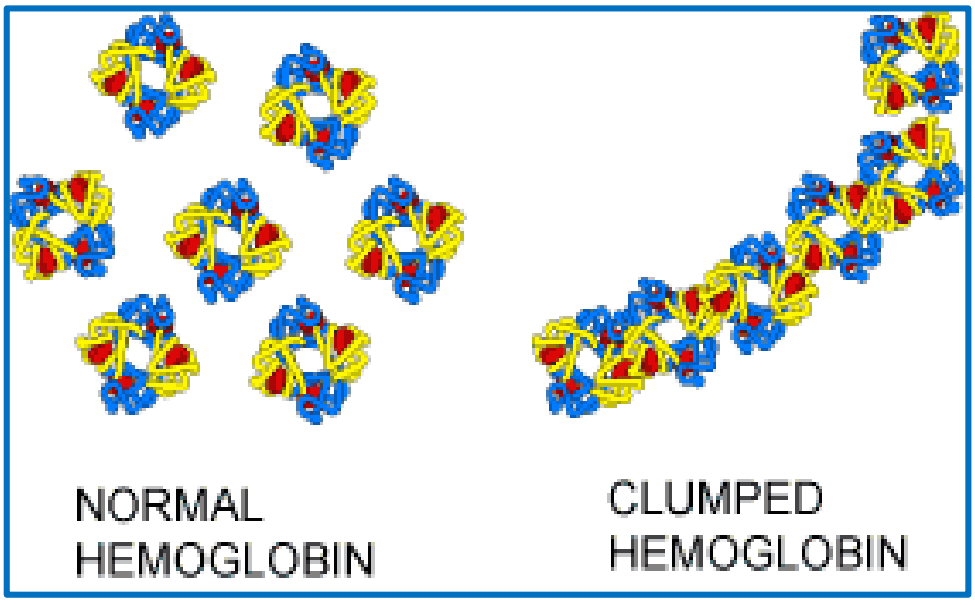
لاحظ الطفرة النقطية في فقر الدم المنجلي التي تؤدي لغياب الغلوتامين وحلول الفالين محله

14 أغلب الطفرات النقطية تحدث بالسلسلة بيتا.

15 وبالتالي بالحالة الطبيعية لا يشعر المريض بشيء، ولكنّ المشكلة تظهر عندما يتعرّض لنقص أكسجة.



مقارنة بين الدم الطبيعي والطافر



-صورة ترسيمية توضح الهيموغلوبين في فقر الدم المنجلي وكيف يتحول إلى بلورات-

تفاعلات الخضاب الدموي

- يرتبط الهيموغلوبين مع الأوكسجين ويشكل **الهيموغلوبين المؤكسج** Oxyhhemoglobin.
- يحدث ذلك **دون أن تتغير فعاليته الكيميائية** أي أنه لا يتأكسد، فلا يتحول إلى هيموغلوبين مؤكسد.
- يتحد الأوكسجين مع **الحديد ثنائي التكافؤ (Ferrous) في الهيموغلوبين**، وهو ارتباط **عكوس وغير ثابت**، مما يسهل عملية التخلص والتحرر من O2 إلى داخل السوائل والأنسجة والأعضاء؛ بعكس ارتباطه مع غاز ثاني أكسيد الكربون الذي يعتبر قوي جداً.
  - لذلك يعتبر الانسمام بـ Co2 خطير إذْ يتطلب تخليص الكريات منه وقتاً طويلاً.

العوامل المؤثرة بالألفة الضعيفة للكريات الحمراء مع O2

1. PH الجسم:

- إنّ ميل الوسط الداخلي نحو القلوية **يزيد** من قابلية ارتباط الهيموغلوبين مع الأوكسجين، والعكس صحيح، وبالتالي الحموضة سيئة لجسم الإنسان.

يميل الوسط الداخلي إلى الحموضة عند الأشخاص الذين يتناولون كمية كبيرة من اللحوم الحمراء.

2. درجة الحرارة:

- إنّ ارتفاع درجة الحرارة **ينقص** ارتباط الأوكسجين مع الخضاب.
- ولذلك يعتبر ارتفاع الحرارة خطراً فقد ينتج عنه:

1) نقص تروية ولاسيما عند الأطفال (والذي يؤثر بدوره في الدماغ).
2) نوبات صرعية واختلاجات.
3) وقد يؤدي الى الموت.

3. تركيز 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG) في الكريات الحمراء:

- إنّ زيادة تركيز هذا المركب تسبب **زيادة** انجذاب الهيموغلوبين للأوكسجين[16] (سيشرح لاحقاً).

4. شوارد الهيدروجين H^+:

- تتنافس مع الأوكسجين للارتباط مع الخضاب (مما يقلل ألفة الأوكسجين).

5. تعرُّض الدم لأدوية أو مؤكسدات معينة:

- حيث يتم تحويل الحديد ثنائي التكافؤ (ferrous) إلى حديد ثلاثي التكافؤ (Ferric) فيتشكل **الميثيموغلوبين Methemoglobin** (انظر الفقرة التالية).
- من الأدوية[17] التي تسبب أكسدة الهيموغلوبين:

اسم الدواء	الاستخدام
ليدوكائين lidocaine	التخدير الموضعي
ميتوكلوبرامايد metoclopramide	مضاد إقياء
الصادات السولفوناميدية sulphonamide antibiotics	الالتهابات المعوية (مثل الباكتريم)

جدول تلخيص للعوامل السابقة: *__*

العامل	دوره
PH الجسم	ارتفاعه يزيد من ارتباط O2 مع الهيموغلوبين
الحرارة	ارتفاعها ينقص الارتباط
تركيز 2,3-BPG	زيادته تزيد انجذاب الهيموغلوبين للـ O2
الهيدروجين	ينافس الأوكسجين للارتباط مع الهيم
الأدوية أو المؤكسدات	تحول Fe^{2+} إلى Fe^{3+} مشكلة ميثيموغلوبين

[16] ورد في مرجع غايتون أن زيادة تركيزه تؤدي الى نقص انجذاب الأوكسجين، فهو ينافس أيضاً الأوكسين على الارتباط مع الخضاب.

[17] ذكرت الدكتورة أننا غير مطالبين بحفظ الأدوية.

ثنائي فوسفوغليسريدات (2,3-BPG) 3,2-Biphosphoglycerate:

- يرتبط بين سلسلتي بيتا في الهيموغلوبين غير المؤكسج، وينتج عن التحلل اللاهوائي للسكر داخل الكريات الحمراء (Glycolysis).
- يعمل على تقليل ألفة الهيموغلوبين للأوكسجين، حيث إنّ الكرية الحمراء ذات النسبة المنخفضة من الـ 2,3 BPG تملك قدرة عالية على الارتباط بالأوكسجين.
- **وظيفته الأساسية في الجسم:**

تنظيم مرور الأوكسجين من الجهاز التنفسي إلى أنسجة الجسم حيث:

↑ **يرتفع تركيز** ثنائي فوسفوغليسريدات في **أنسجة الجسم** ليتنافس مع الأوكسجين على الارتباط مع الهيموغلوبين، وبالتالي زيادة طرح الأوكسجين من الكريات إلى الأنسجة لتغذيتها.

↓ وينخفض تركيزه بالقرب من الجهاز التنفسي حتى يسمح للهيموغلوبين بزيادة ارتباطه مع الأوكسجين حتى يتم نقله إلى جميع أنحاء الجسم.

ملاحظات سريرية:

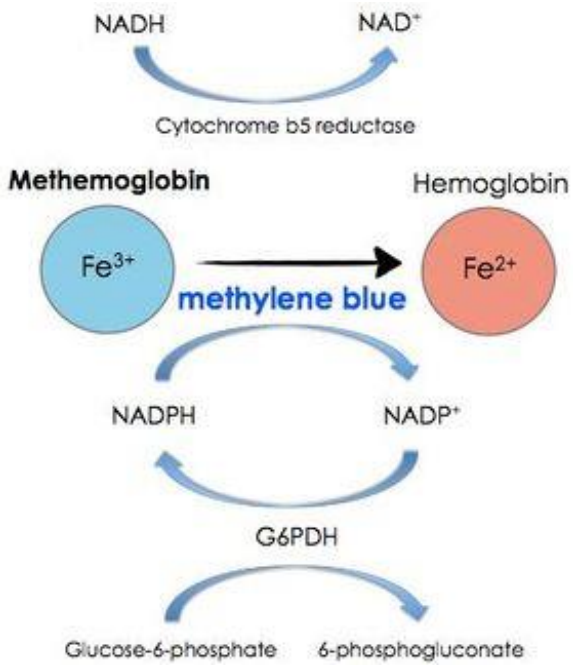
- يرتفع 2,3-BPG خمس أضعاف عند مرضى فقر الدم المزمن لتأمين أكبر كمية من الأوكسجين لتغذية أنسجة الجسم.
- كما يزداد 2,3-BPG في حالات نقص الأكسجة النسيجية لزيادة إفراغ الأوكسجين إلى خلايا الجسم.

الميثيموغلوبين Methemoglobin

- وهو خضاب غير طبيعي abnormal، قاتم اللون (أزرق)، فعندما يتواجد بكميات كبيرة يسبّب قتامة في الجلد وقد يميل للزرقة.
- وهو خضاب **فاقد للوظيفة التنفسية**، إذ يحوي حديد ثلاثي التكافؤ.
- يكون قادراً على حمل الأكسجين ولكنه **غير** قادر على إعطائه للنسج[18].
- يحوي الدم كميّة صغيرة جداً منه، ولكن يمكن لبعض الأدوية أن تزيد من هذه النسبة كما ذكرنا سابقاً.

لا تتجاوز نسبته في الحالة الطبيعية في الخضاب 1%، ويمكن أن ترتفع إلى 20%[19]

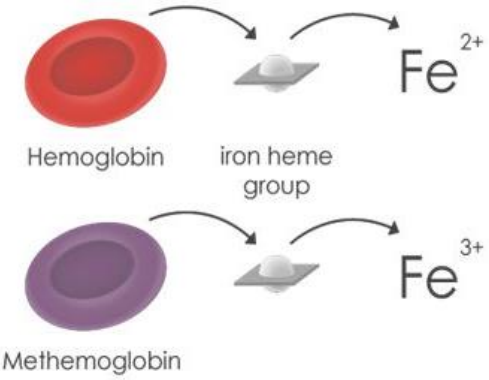
[18] معلومة خاطئة، إذ ورد بمرجع فوكس أنّ الميثيموغلوبين يفتقر للإلكترون الذي يسمح له بالارتباط مع الأوكسجين، وبالتالي لا يشارك في نقله.



Abnormal States

Methemoglobin (MetHb)

- Fe^{3+} (ferric) state = abnormal (methemoglobin)
- Fe^{2+} (ferrous) = normal hemoglobin
- 1% in normal person
- Methemoglobin cannot carry oxygen
- Blood with high concentrations of metHb is bluish-chocolate-brown in color
- Inorganic nitrites promote ferrous (Fe^{2+}) to ferric (Fe^{3+})



NADH-dependent methemoglobin reductase

MetHb ➔ Hb

- Tx. Methylene Blue

إنزيم NADH في الكريات الحمراء:

✍ قد تحدث أكسدة الهيموغلوبين إلى ميثيموغلوبين بشكل طبيعي في الجسم (ليست بفعل الأدوية كما ذكر سابقاً)، ولكن يوجد إنزيم في الكريات الحمر يقوم بإعادة تحويل الـ Methemoglobin إلى Hemoglobin (يحول الحديد ثلاثي التكافؤ لحديد ثنائي التكافؤ)

✍ يدعى هذا الإنزيم ب dihydronicotinamide adenine dinucleotide (NADH).

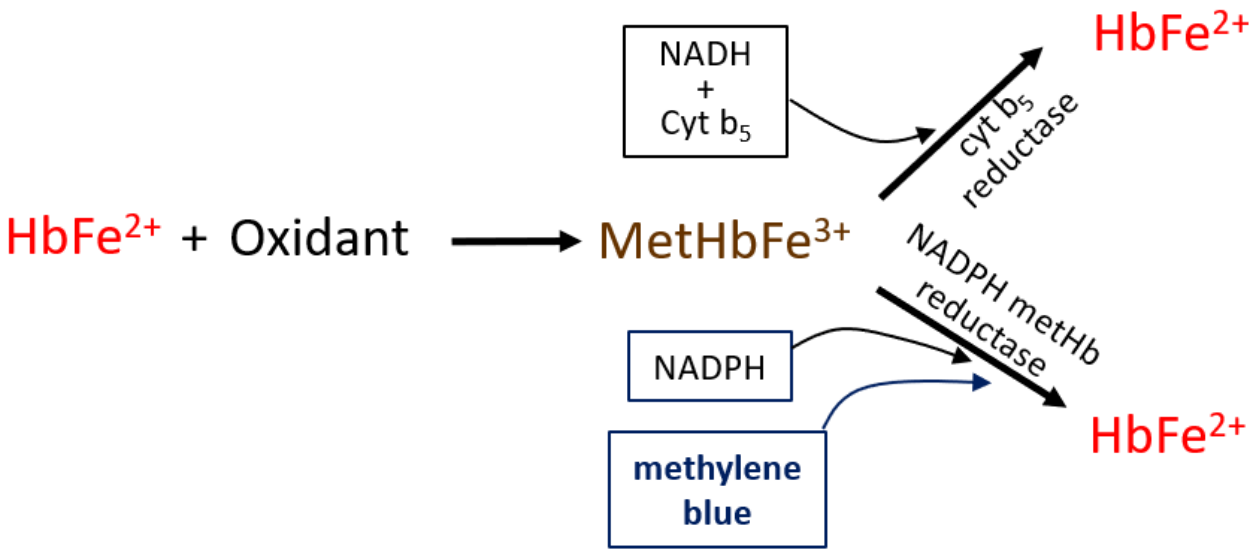
✍ الطفرة في هذا الإنزيم تؤدي إلى مرض Hereditary Methemoglobinemia (تكوّن الميتيموغلوبين الوراثي العائد)؛ إذ يتراكم الميثيموغلوبين بالدم.

[19] حالة غير مرضية والحالة المرضية تظهر فقط عندما يتجاوز ال 70٪ (يعطي اللون الأزرق).

- يعد هذا المرض من الأمراض المقهورة (النمط المتنحي) لا يظهر إلا عند اجتماع أليلين مرضيين.
- يبدو الأطفال المصابون بطفرة في هذا الإنزيم مائلين للزرقة أكثر.

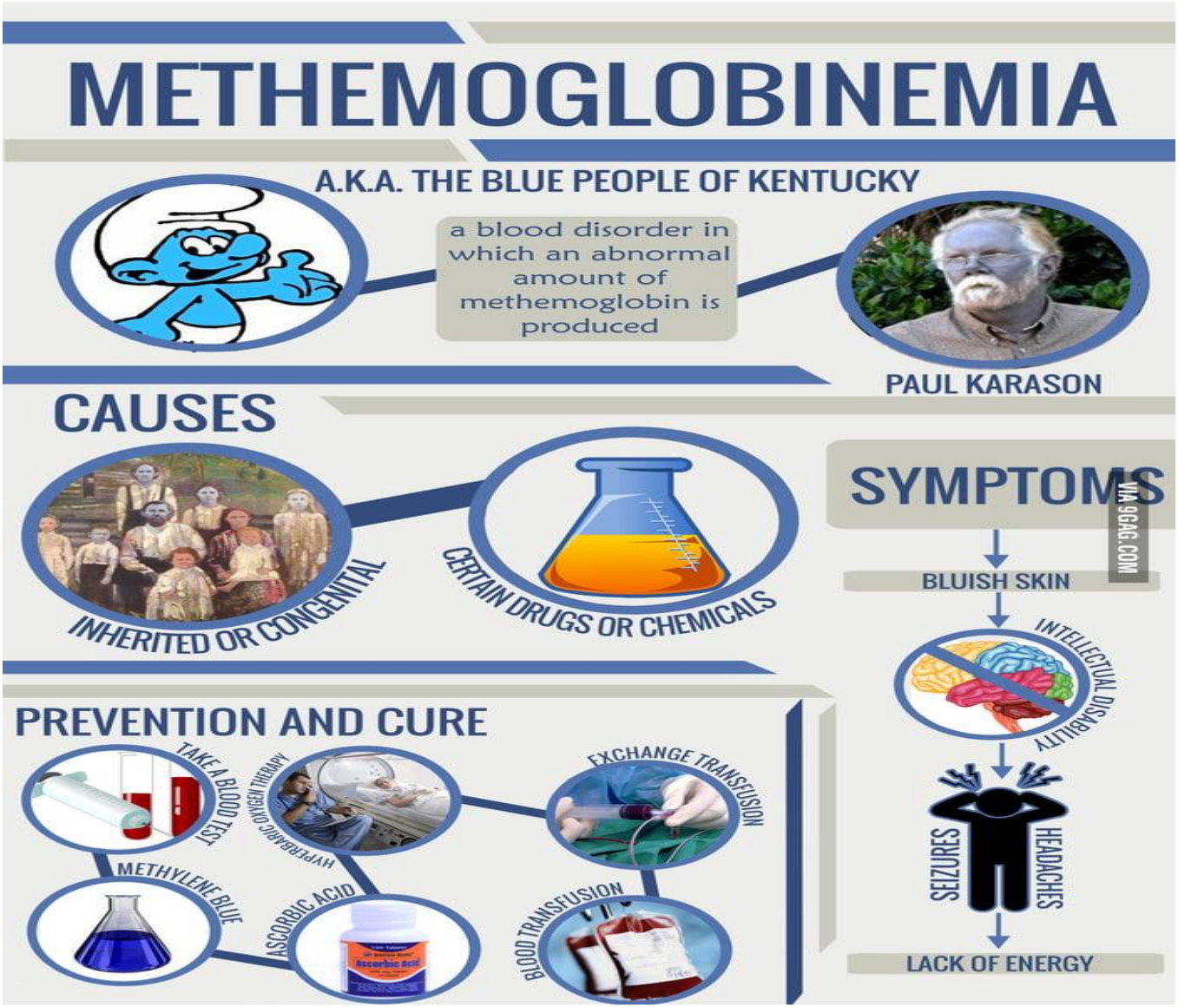
توضيح أربيسيزي:

- يتم إرجاع الحديد الثلاثي عن طريق نظام يعتمد على إنزيم سيتوكروم b5 (cytochrome b5) وNADPHg.
- إذ يقوم الإنزيم بإرجاع الحديد الثلاثي باستعمال الكترون من NADPH.
- وبالتالي إنّ NADPH ليس بإنزيم، وإنما يشارك بعملية إرجاع الحديد الثلاثي وتحويل الميثيموغلوبين إلى هيموغلوبين.



(إثراء)*__*

إن عملية إرجاع الحديد الثلاثي تتضمن طريقين، الأول فعال (بالأعلى) والآخر غير فعال (بالأسفل).
ولتفعيله يستعمل دواء mythylene blue



شرح عن المرض السابق

↙ فيما يلي مقارنة بين الحديد ثنائي وثلاثي التكافؤ:

نوعا الحديد	
حديد ثلاثي التكافؤ (Ferric)	حديد ثنائي التكافؤ (Ferrous)
يدعى الخضاب الحاوي عليه ب Methemoglobin	يدعى الخضاب الحاوي عليه ب Hemoglobin
يوجد في الخضار والفاكهة	يوجد في اللحم الأحمر
يجب اختزاله(إرجاعه) لتحويله إلى شكله ثنائي التكافؤ وذلك من أجل أن يتم امتصاصه (ح)الحديد ثلاثي التكافؤ هو الشكل المخزن	يعد جاهز للامتصاص ولا حاجة لاختزاله

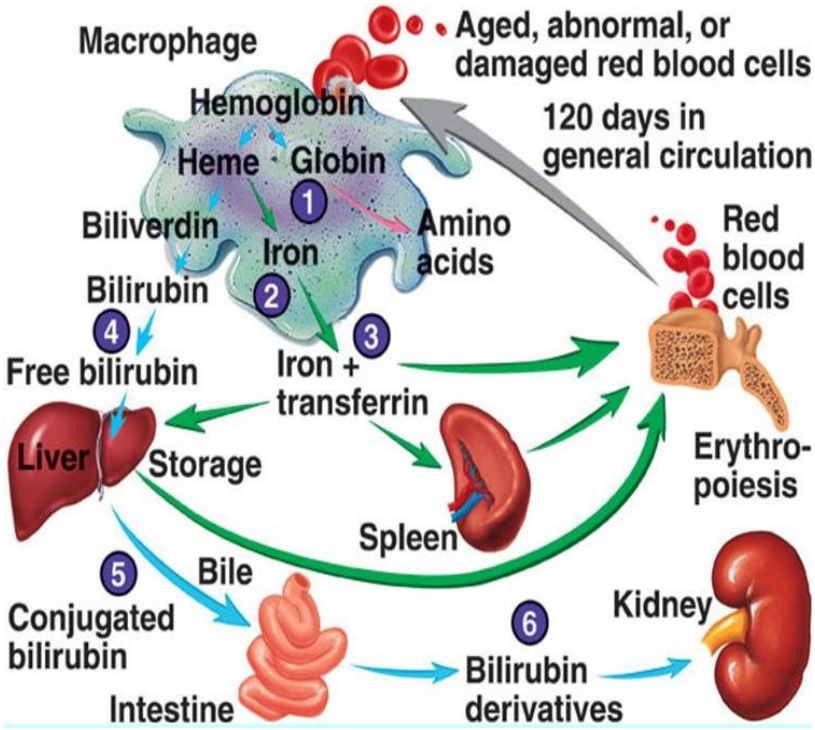
استقلاب وإعادة تدوير الخضاب الدموي

- عندما تصبح الكريات الحمر هرمة أو شاذة يتم تدميرها بواسطة البالعات النسيجية للجهاز الشبكي البطاني.[20]
- تتم بلعمة الخضاب بواسطة خلايا كوبفر في الكبد، والبلعميات الكبيرة في الطحال ونقي العظام.

الآلية العامة لاستقلاب الهيموغلوبين:

- ينقسم الهيموغلوبين عند استقلابه إلى غلوبين وهيم.
- يتحول الهيم إلى بيليفيردين Biliverdin بواسطة أنزيم Heme Oxygenase.
- عند الإنسان، يتحول معظم الـ Biliverdin إلى بيلوربين bilirubin ويطرح عن طريق الصفراء، وقسم منه عن طريق البراز[21].
- أما بالنسبة للحديد المتبقي، فيتم إعادة تدويره واستخدامه مجدداً لتركيب خضاب الدم في نقي العظام، أو يتم تخزينه على شكل فيريتن في الكبد.

ينتج عن تفكك الهيم أيون الحديد الثنائي Fe^{+2} والبيلفيريدين Biliverdin.



[20] الجهاز الشبكي البطاني: الطحال، الكبد، العقد اللمفاوية ونقي العظم.

[21] وهو ما يعطي البراز لونه الغامق، كما يسهم البيلوروبين بإعطاء البول لونه الأصفر.

البيليروبين غير المرتبط والبيليروبين المرتبط[22]

1) **يتحول البيلفيردين إلى بيليروبين غير منحل في الماء يدعى: البيليروبين غير المباشر أو البيليروبين غير المرتبط** Unconjugated Bilirubin.
2) **ينتقل البيليروبين غير المرتبط في الدوران مرتبطاً بالألبومين "لعدم انحلاله بالماء" حتى يصل إلى الكبد ويعبر غشاء الخلايا الكبدية.**
3) **في الكبد، يرتبط البيليروبين غير المرتبط بحمض الغلوكورونيك**[23] Glucuronic Acid **بتواسط أنزيم يدعى ناقلة الغلوكورونيل** Glucuronyl Transferase.
4) **ينتج عن هذا الارتباط البيليروبين المباشر أو المرتبط** Conjugated Bilirubin **وهو الشكل المنحل في الماء للبيليروبين.**
5) **ينتقل البيليروبين المباشر عبر الصفراء إلى العفج ليطرح عبر السبيل الهضمي.**

ملاحظات:

- قد ينتج البيليروبين مباشرةً في الكبد دون المرور بالدوران وذلك من خلال الكريات المحطمة داخله.
- يفيد فحص البيليروبين في تشخيص أمراض الكبد الفيروسية وأمراض الدم الانحلالية.
- البيليروبين المباشر ذو علاقة مباشرة مع الالتهابات الكبدية والركودة الصفراوية.
- قد يعاد امتصاص البيليروبين من السبيل الهضمي بعد تحوله إلى شكل أكثر انحلالاً ليعود إلى الدوران ويطرح مرة أُخرى عبر الكبد أو الكليتين.
- يُكسِب البيليروبين البول لونه المصفر والبراز لونه البني.
- البيليروبين الكلي: هو البيليروبين المباشر والغير مباشر.

-فيديو لشرح الفقرة-

[22] تمت الاستعانة بمرجع غايتون لشرح الفقرة.

[23] مع ملاحظة بقاء كمية من البيليروبين غير المباشر حرة (لا ترتبط مع حمض الغلوكورونيك) تعود إلى الدم.

ملخّص لما سبق:

- ينتج البيليروبين عن البيلفيريدين.
- البيليروبين غير المرتبط (غير المباشر) غير ذوّاب في الماء.
- البيليروبين المرتبط (المباشر) ذوّاب في الماء.
- البيليروبين المطروح في السبيل الهضمي هو البيليروبين المرتبط (المباشر).

حالات سريرية متعلقة بالبيليروبين:

1. حالات التهاب الكبد الفيروسي (الانتاني):

- يتراكم البيليروبين في الجسم نتيجة **منع الفيروس لخلايا الكبد من القيام بعملها** (طرح البيلوروبين) فيحدث:
  1) فقد البراز صفاره ويصبح لونه كالحوار (إذْ لم يعد يطرح البيلوروبين مع البراز).
  2) يصبح لون البول غامقاً كونه السبيل الوحيد المتبقي لطرح البيليروبين.
  3) تصبّغ للجلد باللون الأصفر نتيجة تراكم البيلوروبين تحته.
  4) بياض العين يصبح لونه أصفر.

2. تعرض الجلد للضوء الأبيض يسبب تحول البيليروبين الى **لوميروبين**:

- يملك اللوميروبين **نصف عمر قصير** مقارنة مع البيليروبين الطبيعي، وبالتالي يتحطم ويطرح بسرعة.
- لذلك تعتبر **المعالجة الضوئية** phototherapy (التعرض للضوء) ذات فائدة علاجية قيمة عند معالجة الأطفال الذين يشكون من يرقان أو اصفرار Jaundice بسبب انحلال الدم بعد 2-3 من الولادة (نتيجة تحطم الكريات الحمر القادمة مع الولادة –الخضاب الجنيني-).
- تستخدم المعالجة الضوئية أيضاً في معالجة الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد.

3. بقاء البيليروبين في الدم:

- قد يسبب اعتلال دماغي لذا تُستخدم طريقة **المعالجة الضوئية**.

الحديد

- يبلغ معدل الوارد اليومي من الحديد 10-20 ملغ، ولكن الكمية المُمتصّة منها عن طريق جهاز الهضم حوالي 3-6٪ (وذلك لأن ما نمتصه من الحديد يكون مساوياً لما خسرناه فقط).
- تبلغ حاجة الفرد اليومية تقريباً 20 ملغ ويُؤمَّن:
  1. قسم منها من الطريق الهضمي.
  2. الباقي يأتي من حديد كريات الدم الحمراء المتخربة.
- الكمية الضائعة من الحديد:
  - **عند الرجل:** يضيع يومياً من الحديد ما يعادل 0,6 ملغ عن طريق البراز بشكل طبيعي.
  - **عند النساء:** حجم الضياع متغير وذلك بسبب وجود الدورة الطمثية، لذلك فجميع النساء معرضات للإصابة بفقر الدم بعوز الحديد.

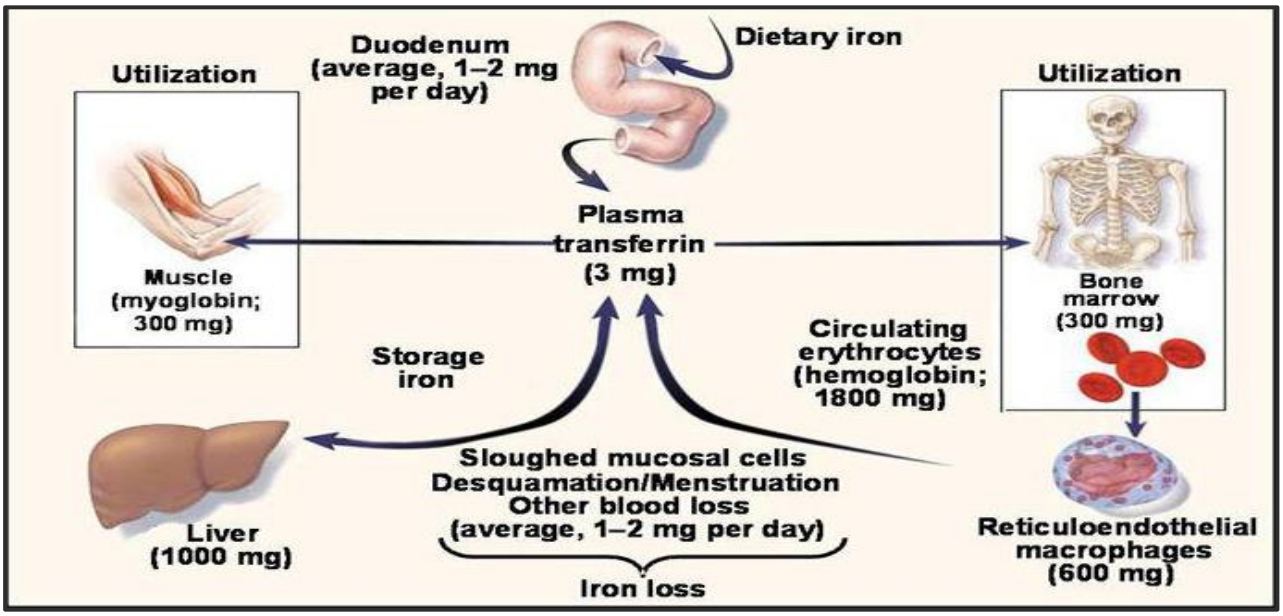
- يجب على النساء القيام بمعايرة دورية لخضاب الدم.
- كما يجب عليهن القيام بمعايرة لفيريتين الدم كل 3-4 سنوات, والذي يدل على مخزون الدم في الجسم.

- إنّ السبب الرئيسي لنقص الحديد بشكل (غير طبيعي) هو:
  - النزف.
  - نقص الوارد الغذائي منه.

على الرغم من كون ضياع الحديد غير منتظم، ولكنّ المخزون الإجمالي منظم ومحافظ عليه.

- معظم الحديد في الطعام هو على شكل Fe^{+3}، يتم اختزاله إلى Fe^{+2}؛ وهو الشكل الذي يتم امتصاصه ونقله عبر الخلايا المعوية (كما سنوضح لاحقاً).
  - الحديد القادم من الخضراوات والفواكه يكون بالشكل Fe^{+3}
  - الحديد القادم من اللحم الأحمر يكون بالشكل Fe^{+2} (هو نفسه الموجود في الهيم).
- قد يؤدي تراكم أو فقد الحديد المتكرر بعمر الـ 50-60 إلى جلطة دموية حتى في حالة الراحة، ويؤدي أيضاً لحدوث احتشاء في الأعضاء نتيجة عدم ارتباط كمية كافية من الأوكسجين مع حديد الخضاب[24].

[24] أرشيف



ملاحظات:

- يتعرض الرجل لفقر الدم إما بسبب وجود نزف من الجهاز الهضمي، أو بسبب الأمراض المزمنة وخاصة الأورام، حيث أن جميع الأمراض المزمنة تترافق بفقر الدم بعوز الحديد.
- مخزون الحديد يكون على شكل فيرتين، وعند نفاذ هذا المخزون في الجسم نحتاج إلى معالجة بإعطاء الحديد لمدة طويلة حوالي 3-6 شهور لتعويض هذا الضياع، في هذه الحالة يستمر المريض بالشكوى من الوهن والتعب.

امتصاص الحديد بعد تناول الطعام[25]

1. دخول الحديد للخلايا المعوية:

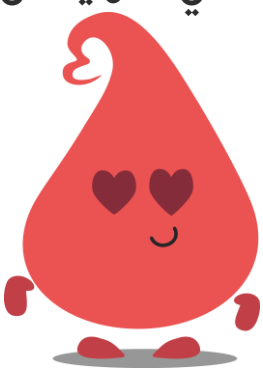
❋ يتم امتصاص الحديد في الخلايا المعوية للعفج.

❋ قد يكون الحديد في الأمعاء بإحدى ثلاث أشكال:

1) **حديد ثنائي التكافؤ:**

➲ فيتم نقله مباشرةً إلى داخل الخلية المعوية عبر بروتين غشائي ناقل يسمى:

DMT 1 (Divalent metal transporter 1).



[25] لم تقم الدكتورة بشرح هذه الفقرة ولكنها موجودة بالسلايدات.

2) حديد ثلاثي التكافؤ:

- فيتم إرجاعه إلى حديد ثنائي التكافؤ بواسطة **أنزيم الـ Ferric Reductase**[26] ثم يدخل إلى الخلية (بنفس البروتين الناقل السابق).

فالحديد ثلاثي التكافؤ لا يستطيع عبور الأغشية أما الحديد ثنائي التكافؤ فيدخل مباشرةً.

3) جزيء الهيم:

- عند وجود جزيء الهيم بالأمعاء، فنحن بحاجة لأخذ الحديد منه، فيدخل للخلايا المعوية عبر بروتين ناقل خاص، وضمن سيتوبلازما الخلية المعوية يُفصل الحديد Fe^{+2} عن الهيم بواسطة إنزيم **هيم أوكسجيناز2 (HO2)**[27].

2. بعد وصول الحديد Fe^{+2} إلى الخلية المعوية:

1. بعد ذلك، يخزن قسم من الحديد على شكل Fe^{3+} بالفرتين.
2. بينما يعبر القسم الباقي **الجهة القاعدية للخلية المعوية** **(يخرج منها)** إلى الدم عن طريق ناقل يسمى **فيروبورتين Ferroportin (Fb)**، ويمثل بوابة للحديد.

3. بعد وصول الحديد للدم:

- في الدم يتحوّل الحديد ثنائي التكافؤ إلى حديد ثلاثي التكافؤ ليرتبط مع البروتين الناقل للحديد ويدعى الترانسفيرين[28] transferrin.

تنظيم عمل الفيروبروتين:

- يتم تنظيم عمل الـ FP بواسطة هرمون أو بروتين يسمى **الهيبسيدين**، يُفرَز من الكبد وتأثيره على الحديد كتأثير الأنسولين على الغلوكوز (انظر الفقرة التالية).
- فعند ارتفاع نسبة الحديد في الدم يقوم الهيبسيدين **بتثبيط** الفيروبورتين، ممّا يؤدي إلى حبس الحديد ضمن الخلايا المخزنة له وبالتالي منع خروجه منها على المجرى الدموي.

---

26 ويسمى أيضاً duodenal cytochrome b (dcytb) سيتوكروم b العفجي، وهو إنزيم مُرجع.

27 نمط فرعي من أنزيم Heme Oxygenase.

28 يرتبط الترانسفيرين مع جزيئتي حديد ثلاثي التكافؤ.

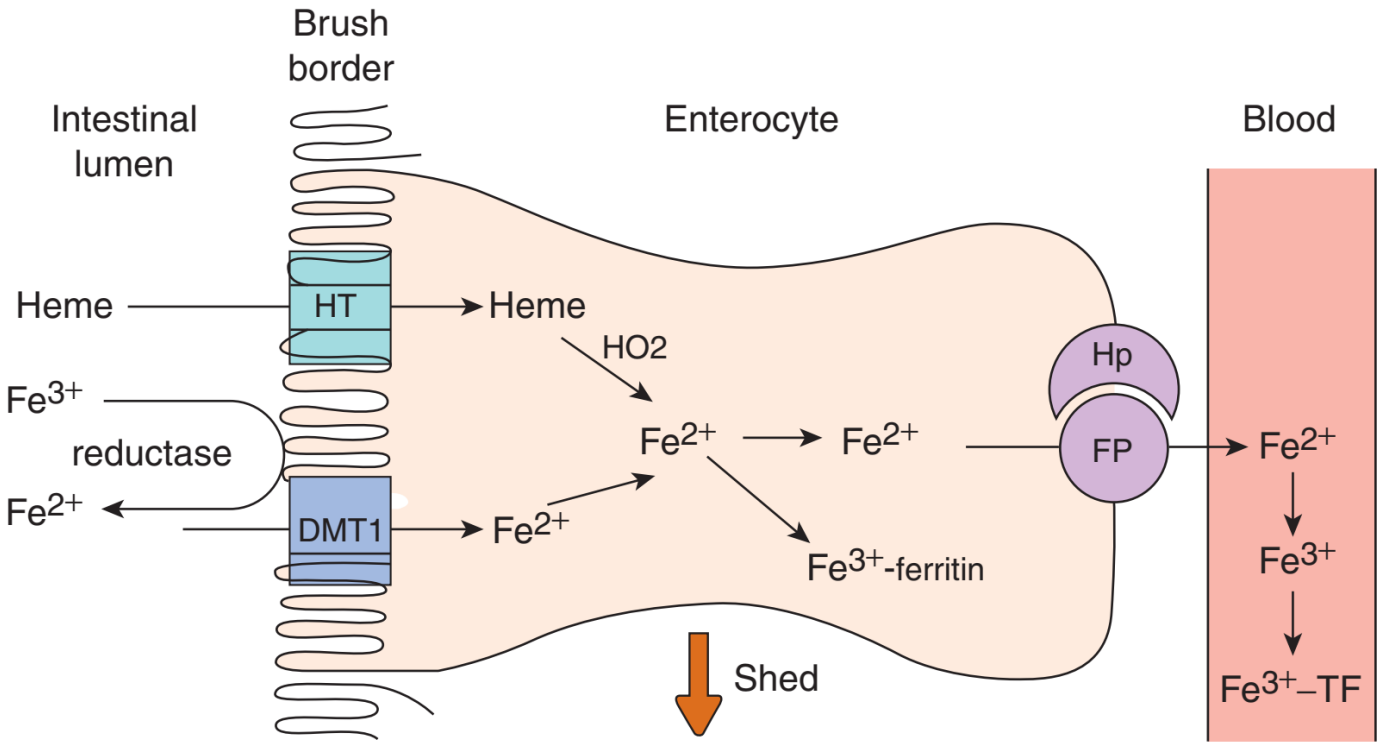
↙ مراجعة للمركبات الواردة بالفقرة *__*

الاسم	العمل
DMT1	نقل الحديد إلى داخل الخلية
Ferric REDUCTASE	إرجاع الحديد ثلاثي التكافؤ إلى ثنائي التكافؤ
الهيم أوكسجيناز	يفصل الحديد عن الهيم (تحديداً النمط الثاني منه)، ويحول الهيم إلى بيلفردين (راجع فقرة استقلاب الخضاب)
الترانسفرين	البروتين الناقل للحديد، ويرتبط مع جزيئتي حديد ثلاثي التكافؤ
Ferroprotin	ينقل الحديد الثنائي من الخلية المعوية للدم
الهبسدين	ينظم عمل ال FP

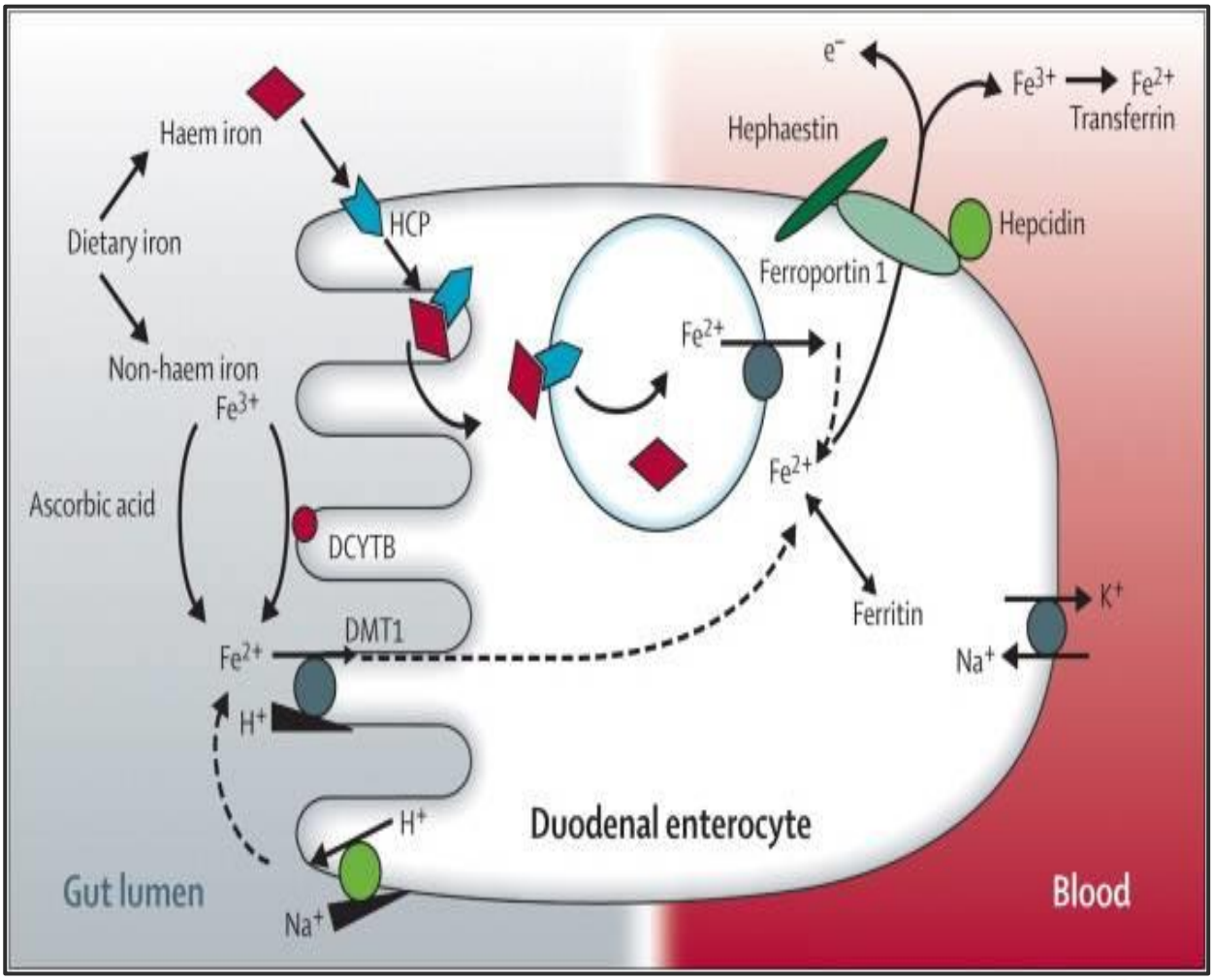
ملاحظات:

- إنّ حدوث أي طفرة في الفيروبورتين أو تثبيطه بواسطة الهيبسيدين يسبّب نقصاً في حديد الدم و تراكماً للحديد داخل الخلايا التي تمتص الحديد، و هذا التراكم بكميات كبيرة سوف يؤدي إلى تخريب الخلية.
- 35% من الترانسفيرين يكون مشبع بالحديد.
- 70% من الحديد موجود في الهيموغلوبين.
- 3% من الحديد ضمن البلازما والباقي على شكل فيرتين.

فيديو يوضع عملية الامتصاص

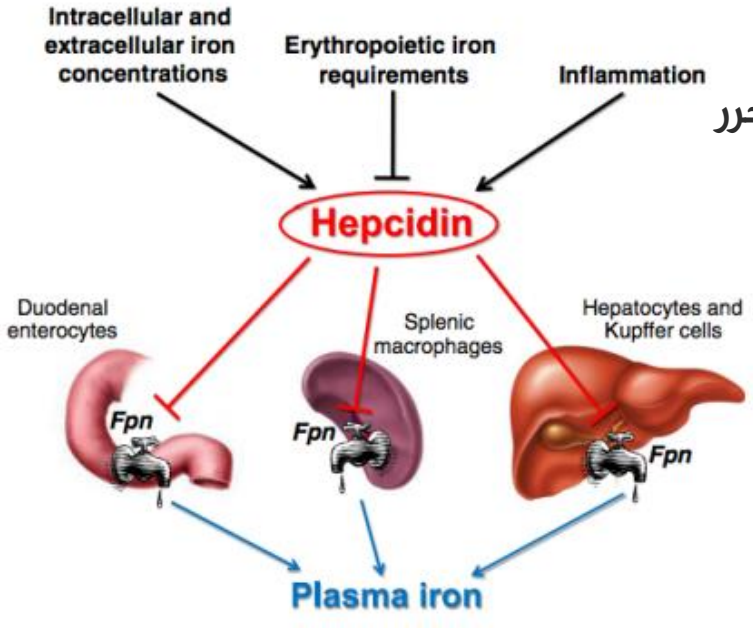


صورة توضح عملية الامتصاص بالتفصيل



هرمون الهيبسيدين

- هو عبارة عن هرمون يفرز من **الكبد**، ويتألف من 25 حمض أميني.
- دوره هو تنظيم نسبة الحديد، إذ يقوم بمنع تحرر الحديد إلى بلازما الدم من مصادره الرئيسية، فيؤثر في:
  1) الحديد الممتص عن طريق الأمعاء (العفج).
  2) الحديد المُعاد تدويره من قبل البالعات الكبيرة.
  3) الحديد المخزن في الخلايا الكبدية.



أي إنّ هرمون الهيبسيدين يعمل على جعل حديد البلازما **ضمن الحدود الطبيعية**.

آلية تأثيره: يقوم هذا الهرمون بتثبيط بوابات الحديد[29].

تنظيم إنتاج الهيبسيدين:

- يتم تنظيم إنتاج الهبسدين عن طريق:
  - ✓ حاجة الكريات الحمراء للحديد.
  - ✓ كمية الحديد في البلازما.
- وبالتالي يزداد إنتاج الهبسيدين من الخلايا الكبدية عندما يكون الحديد وفيراً، فيحدّ من امتصاص المزيد من الحديد وتحريره من مخازنه.
- عندما ينقص الحديد تنتج الخلايا الكبدية كمية قليلة أو معدومة من الهبسيدين فتسمح للمزيد من الحديد بدخول البلاسما.

[29] أي يقوم بتثبيط الفيروبورتين، وبالتالي يمنع خروج الحديد.

ملاحظات:

- عند تكوين الكريات الحمراء يكون إنتاج الهيبسدين مكبوحاً، وذلك لتوفير المزيد من الحديد لصنع الهيموغلوبين.
- يوجد مصادر اخرى للهبسدين، حيث تعبّر بعض الخلايا (كالبلاعم والخلايا الشحمية) عن الرنا المرسال للهبسدين؛ ولكن بكميات أقل من الخلايا الكبدية.
- إنّ أهمية إنتاج الهبسدين خارج الخلايا الكبدية غير واضحة بعد، ولكن يمكن أنها تلعب دوراً في تنظيم تدفق الحديد.
- إنّ الخلل في نسبة الحديد بالجسم يؤدي لحدوث أمراض، فمثلاً نقص هذه النسبة يسبب فقر دم بعوز الحديد (المحاضرة القادمة) وارتفاعها يسبب داء ترسب الأصبغة.

داء ترسب الأصبغة الدموية الموروث Hereditary hemochromatosis:

- إنّ الجين المسؤول عن هذا المرض هو جين **HFE**، وهو أحد جينات مركب التوافق النسيجي النمط الأول، فيحدث المرض عند حدوث طفرة نقطية في هذه الجين.
- يحدث **فيه فرط امتصاص للحديد وفرط تخزينه ضمن الخلايا**.
- يتراكم الحديد في خلايا الأعضاء النبيلة، مما يضر بوظيفتها، على سبيل المثال:

العضو	الاعتلال
في الخصيتين أو المبيضين	يسبب قصور الأقناد والعقم
في خلايا الكبد	تشمع الكبد أو سرطان الخلايا الكبدية (لأن الحديد ثلاثي التكافؤ يحوي على جذور حرة مؤكسدة وبالتالي عند تراكمه بكميات كبيرة سوف يؤدي إلى تخريب الخلية).
في البنكرياس	يؤدي إلى مرض السكري

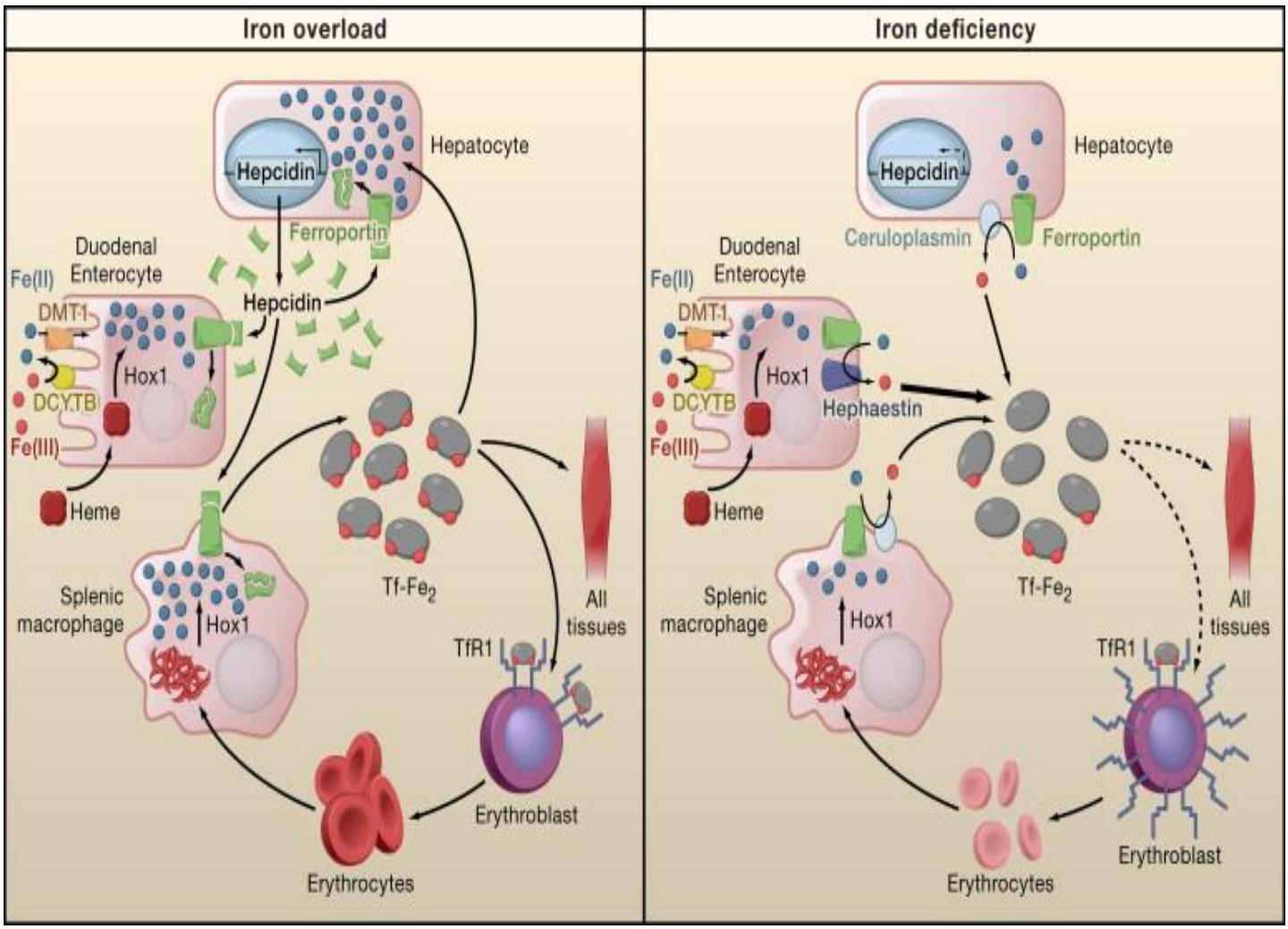
- يتصف الاشخاص المصابون بهذا المرض **بقتامة لون الجلد (اللون البرونزي)**.
- إنّ أول من اكتشف هذا المرض هو عالم ألماني، إذْ لاحظ أنّ الاشخاص المصابين:
  1. يطورون سكري نمط أول.
  2. جلدهم قاتم.
  3. ينتشر الحديد ثلاثي التكافؤ في أجسامهم.

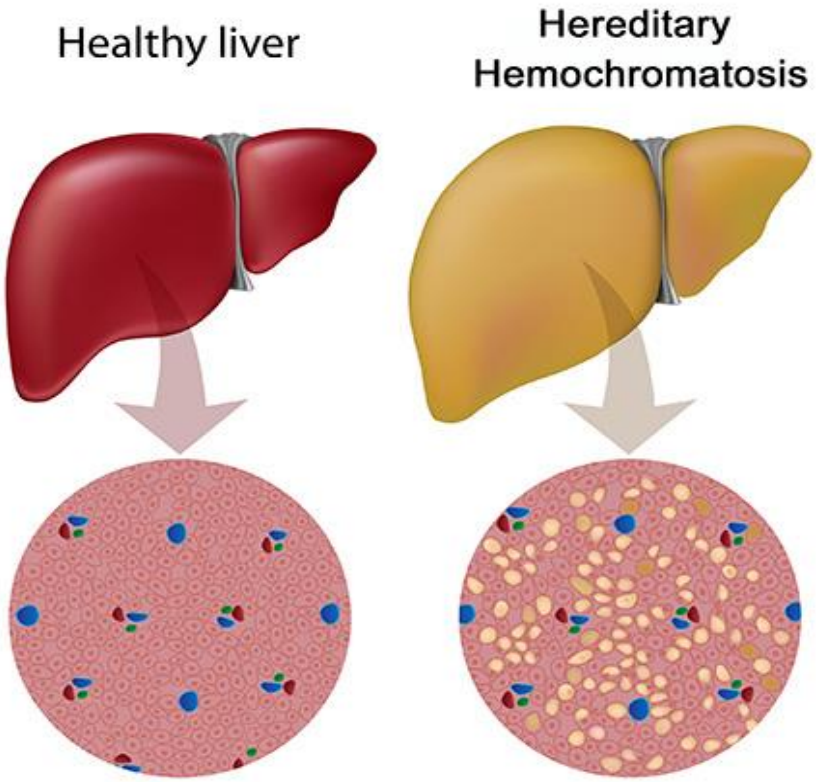
  ↵ وقد أطلق على هذا المرض اسم **السكري الاسود**.

تشخيص المرض: يتم عن طريق قياس نسبة إشباع الترانسفيرين بالحديد، فإذا تجاوزت 40٪ نقوم بالاستقصاء الجيني لنفي حمله للمرض.

ملاحظة:

- إنّ هذا المرض شائع في شمال أوروبا لأن نمط حياتهم يعتمد على اللحوم الحمراء الغنية بالحديد.
- انتشار الطفرة في سوريا: شخصين مصابين من كل 700 شخص.
- إذا تم تشخيص المرض قبل أن يتراكم الحديد بكميات كبيرة في الأنسجة، فيمكن للمريض متابعة حياته بشكل طبيعي بالتبرع بالدم بشكل دائم
- إنّ قيمة الخضاب ليست مؤشر على هذا المرض.



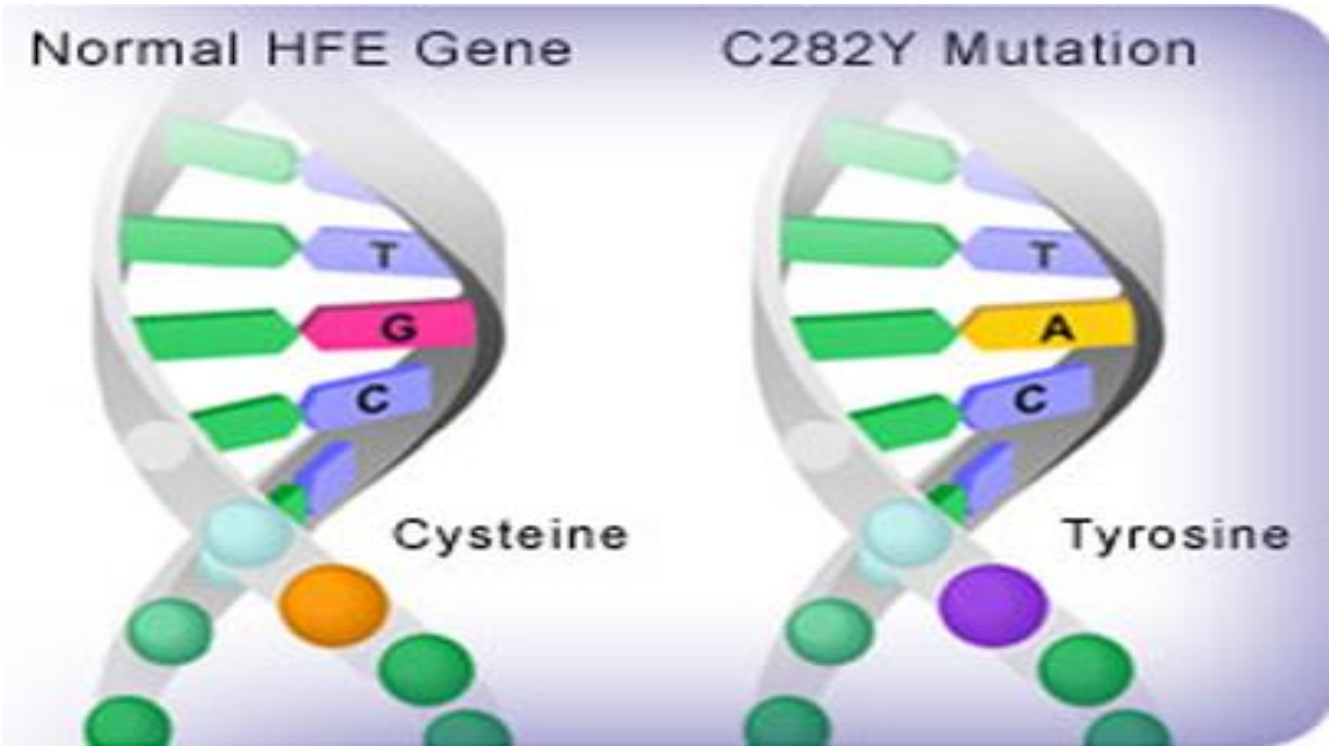


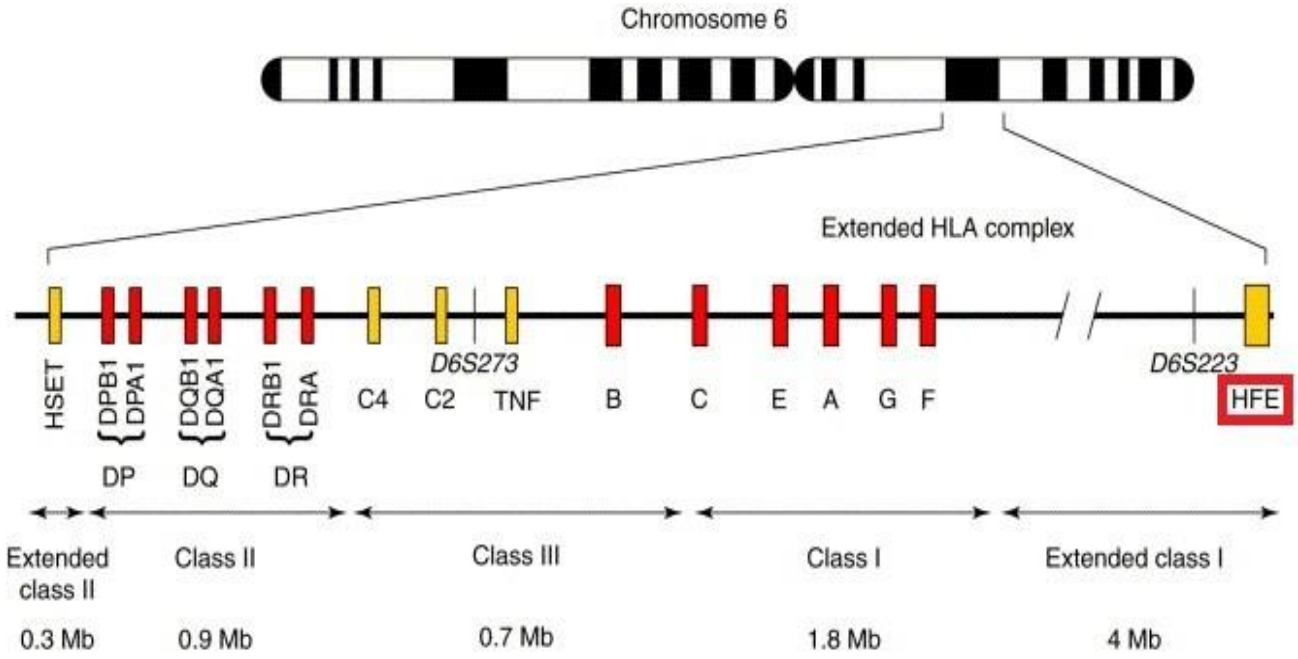
جين HFE (Human hemochromatosis protein= HFE protein=High Iron Fe):[30]

- هو أحد جينات عائلة الـ HLA المسؤولة عن إنتاج بروتينات معقدات التوافق النسيجية.
- ينتج هذا الجين بروتين مهمته الأساسية هي الارتباط بمستقبلات الترانسفيرين على سطح الخلية ويمنع ارتباطها مع الترانسفيرين المشبع بالحديد وبالتالي يمنع دخول الحديد إلى الخلية (أي يثبط مستقبلات الترانسفيرين).
- عند إصابة هذا الجين بطفرة نقطية يصبح غير قادر على القيام بوظيفته، وبالتالي سيسمح للحديد بالدخول إلى الخلايا بكميات كبيرة وتراكمه ضمنها مسبباً الأمراض (كالمرض السابق).
- يترسب الحديد في النسج على هيئة هوموسيدرين (وهو فيرتين مرتبط بالحديد ومترسب في الخلايا).

عند الأطفال تسبب الطفرة في بروتين HJV هذا المرض.

[30] أرشيف


Normal HFE Gene
C282Y Mutation
T
G
C
Cysteine
T
A
C
Tyrosine


Chromosome 6
Extended HLA complex
HSET
DPB1
DPA1
DQB1
DQA1
DRB1
DRA
C4
C2
D6S273
TNF
B
C
E
A
G
F
D6S223
HFE
DP
DQ
DR
Extended class II
Class II
Class III
Class I
Extended class I
0.3 Mb
0.9 Mb
0.7 Mb
1.8 Mb
4 Mb

لمحة تاريخية عن اكتشاف داء الأصبغة الموروث: (أرشيف)

العالم	العام	الإنجاز المتعلق بمرض الصباغ الدموي الموروث
Trousseau	1865	في بداية اكتشاف المرض شخص العالم الإصابة بالسكري وتليف الكبد Bronze Diabetes & Cirrhosis عند هؤلاء الأشخاص ذوي البشرة القاتمة
Sheldon	1935	اكتشف هذا العالم أن المرض وراثي وله علاقة باستقلاب الحديد
Simon	1975	اكتشف العالم أن هذا المرض وراثي جسدي متنحي وله علاقة مع مركبات التوافق النسيجية
Feder& Wolf	1996	حدد العالمان الجين المسؤول عن هذا المرض وهو جين HFE

معقدات التوافق النسيجية: (أرشيف)

- هي بروتينات غشائية لها دور هام في تعرف الجهاز المناعي على جهاز أنسجة الجسم.
- وهي عبارة عن 6 مجموعات من الجينات يجب أن يتوافق منها 4 على الأقل بين العضو المراد زراعته والمريض حتى تتم عملية الزرع بنجاح.
- هناك عامل آخر مسؤول عن تنظيم الحديد هو TMPRSS6، وإنّ حدوث طفرة فيه يسبب فقر دم معنّد على المعالجة الفموية (أي أن المرض لا يستجيب للأدوية بل يستجيب فقط للحقن الوريدية والعضلية لمعالجة هذا النوع من فقر الدم، ويشاهد بشكل خاص عند النساء).

Overview *__*

- ❖ لا تملك الكريات الحمراء الناضجة نواة.
- ❖ تُعتبر أكسجة النسج المنظم الأساسي لإنتاج الكريات الحمراء.
- ❖ الفيتامينان الأساسيان المسؤولان عن نضج الكريات الحمراء هما B12 وحمض الفوليك.
- ❖ راجع أماكن إنتاج الكريات الحمر ص10.
- ❖ تنتج الكريات الحمر من خلية تسمى سليفة الأرومة الحمراء.
- ❖ يحوي الـ Methemoglobin حديد ثلاثي التكافؤ بدلاً من الحديد ثنائي التكافؤ.
- ❖ كل جزيئة هيموغلوبين تحوي 4 جزيئات حديد ثنائي التكافؤ.
- ❖ راجع فقرة أنواع الخضاب ص22.
- ❖ تبلغ نسبة الخضاب السكري 6-7٪.

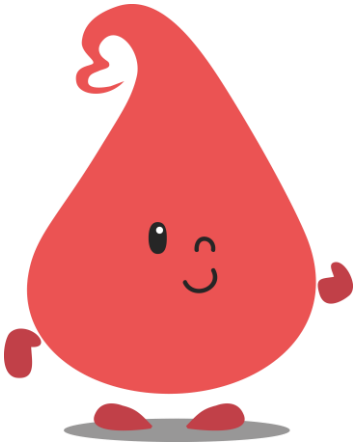
- ❖ يتميّز ارتباط الحديد الثنائي مع الأوكسجين بأنه عكوس وغير ثابت.
- ❖ تتم بلعمة الخضاب بواسطة خلايا كوبفر بالكبد، والبالعات الكبيرة بالطحال ونقي العظم.
- ❖ يقوم أنزيم الـ NADH بتحويل الـ Methemoglobin إلى Hemoglobin.
- ❖ يتم امتصاص الحديد في الخلايا المعوية للعفج.
- ❖ آلية عمل الهبسيدين على الحديد تشبه آلية عمل الأنسولين على الغلوكوز.
- ❖ يتم إنتاج الإرثروبيوتين بشكل أساسي من الكلية، بينما يتم إنتاج الهبسيدين من الكبد.
- ❖ يعاني جميع مرضى القصور الكلوي المزمن من فقر الدم، لنقص تشكل الإريتروبيوتين.
- ❖ يشير ازدياد عدد الخلايا الشبكية في الدوران عن 2٪ الى فقر الدم الانحلالي.
- ❖ ارتفاع نسبة الخضاب السكري فوق 7٪ تشير إلى زيادة سكر الدم.
- ❖ في فقر الدم المنجلي، يتوضع الحمض الأميني الفالين مكان الغلوتامين في السلسلة بيتا.
- ❖ تؤدي الطفرة في أنزيم NADPH إلى متلازمة Methemoglobinemia حيث يكون الأطفال المصابون مائلين للزرقة.
- ❖ التهاب الكبد الفيروسي:
  1. يتراكم البيليروبين في الجسم.
  2. يتحول البيليروبين إلى لوميروبين عند تعرضه للضوء الأبيض.
- ❖ ضياع الحديد:
  1. عند النساء: حجم الضياع متغير بسبب وجود الدورة الطمثية.
  2. عند الرجال: يضيع يومياً 0.6 ملغ عن طريق البراز.
- ❖ داء ترسب الأصبغة الدموية الموروث:
  1. يحدث نتيجة طفرة نقطية في جين HFE.
  2. يتراكم الحديد في الكبد والبنكرياس والأعضاء التناسلية.
  3. يتصف الأشخاص المصابون بقتامة لون الجلد وتطويرهم لسكري من النمط الأول.

↙ جدول لأهم لمركبات الواردة بالمحاضرة *___*

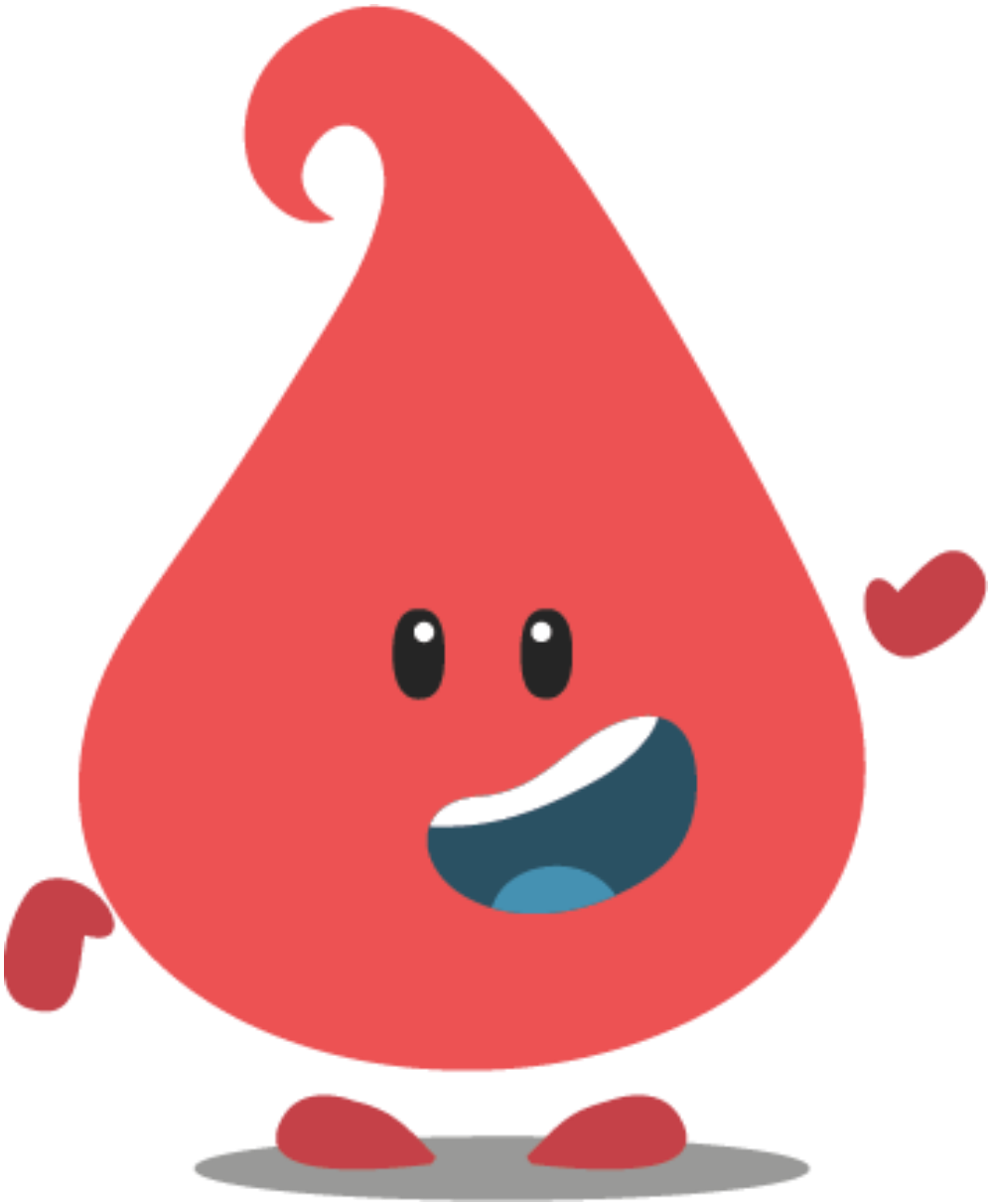
المركب	وظيفته
غلوكوز 6- فوسفات ديهدروجيناز G6P-dehydrogenase	استقلاب الغلوكوز في الكرية
التيمدين ثلاثي الفوسفات	يدخل في تركيب الدنا، ويسهم بتركيبه حمض الفوليك وفيتامين B12
الإريتروبيوتين	يحرض إنتاج الكريات الحمراء
المركبات الداخلة بتركيب خضاب الدم	راجع ص 21
2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG)	ينافس الأوكسين على الارتباط بالخضاب
هيم أوكسيداز	تحويل هيم لبيليفردين
راجع فقرة البيليروبين	
ميتيموغلوبين	يحوي حديد ثلاثي التكافؤ
إنزيم NADPH	يحول الحديد من ثلاثي لثنائي التكافؤ
المركبات المشاركة بامتصاص الحديد	ارجع للجدول ص40

ملاحظة أربيسيزية:

- Ferric Reductase يقوم تحويل الحديد ثلاثي التكافؤ لثنائي التكافؤ في جهاز الهضم.
- أما سيتوكروم b5 مع NADPH يقوم بتحويل بنفس العمل ولكن بالكرية الحمراء، وبالتالي يحول الميتيموغلوبين لهيموغلوبين.



إلى هنا نصل وإياكم لختام محاضرتنا ....
لا تنسونا من صالح دعائكم ^__^



دون ملاحظاتك

RBCs