

الفصل الرابع

فقر الدم (الأنيميا)

Anemia

يشير المعنى الواسع لمصطلح الأنيميا- كمصطلح علمي وطبي- إلى مختلف أوجه الخلل التي تنتاب خلية الدم الحمراء، أما السمة الأساسية المميزة لذلك فهي نقص تركيز الهيموجلوبين في الدم. ففي ظل الأوضاع المستقرة للمرأة، فإن تقدير تركيز الهيموجلوبين يعكس جيدا المحتوى الكلى للهيموجلوبين في الدم. ومع ذلك ينبغي ألا يغيب عن إدراكنا، أنه في بعض الظروف الطارئة وغير المناسبة، كما في حالة حدوث نزيف حاد مثلا، فإن الهيموجلوبين الكلى قد يقل بشدة قبل ملاحظة النقص في تركيزه.

ولأن الوظيفة الأساسية للهيموجلوبين تتمثل في نقل الأكسجين، فإن نقص تركيزه يرتبط. إلى حد كبير، بنقص واضح في سعة أو طاقة التحمل الأكسيجيني للدم. وعلى ذلك، فإن الشخص الذي يعاني من أنيميا (مريض فقر الدم) يعاني أيضا من نقص الأكسجين في أنسجته tissue hypoxia. وقد تتعدد أسباب الأنيميا التي قد تعمل منفردة أو بالتآزر مع بعضها، إلا أن المظاهر السريرية والشكلية قد تتباين باختلاف أنواع الأنيميا الكثيرة.

وثمة ملامح معينة مشتركة في جميع أنواع الأنيميا، وهي ذات علاقة بالآليات التعويضية التي تنحو باتجاه مقاومة النقص الكبير في سعة أو طاقة التحمل الأكسيجيني للدم. وفي حالة الراحة، فإن 5 جم من الهيموجلوبين/ 100 ملليتر من الدم، تنقل كمية كافية من الأكسجين للاحتياجات النسيجية. أما في حالات الإجهاد فإن حاجة الأنسجة للأكسجين تنزايد مما يفاقم من سوء حالة طاقة التحمل الأكسيجيني للدم المتدنية بالفعل. ولتمويض ذلك وتخفيف حدة هذه الحالة فإن منحنى التفكك الأكسيجيني يحيد نحو اليمين. وهذا يعني أن قابلية الارتباط بين الأكسجين والهيموجلوبين تقل. مما يجعل الأكسيهيموجلوبين يتفكك إلى الهيموجلوبين والأكسجين، ومن ثم يتوفر الأخير لبتاح الأنسجة، لحاجتها الشديدة إليه.

وفى حالات الأنيميا يتم إعادة توزيع الدم بين أعضاء الجسم المختلفة بحيث تستحوذ الأعضاء الحيوية المهمة على أكبر نصيب منه بالمقارنة إلى الأعضاء غير الحيوية. ففي الإنسان مثلاً يتم تحويل الدم من مناطق الأنسجة الجلدية والكلية إلى أنسجة القلب وامنح والعضلات، فى حين يزيد كل من المعدل القسبى heart rate والنتاج القسبى cardiac output فى الأشخاص الذين تقل لديهم كمية الهيموجلوبين عن ٧ جم هيموجلوبين/ ١٠٠ ميليلتر من الدم. ومع ذلك، فإذا لم تنجح هذه الإجراءات، واستمر النقص الشديء فى تركيز الأكسجين فى الأنسجة، فإن حائة من الفشل القسبى والاحتقان الرئوى تظهر على الفور.

أما نخاع العظم الأحمر فيصبح، فى حالات الأنيميا، مفرط الخوية hyper-cellular، مبدياً نشاطاً ملحوظاً فى تكوين الكريات الحمر. وينعكس هذا فى وجود الخلايا الشبكية بكثرة فى مءاء مرضى الأنيميا.

وعلى هذا، فسنركز فى هذا الجزء، بشكل أساسى، على الآليات الرئيسية التى تفهض وراء حدوث وظهور أعراض الأنواع المختلفة للأنيميا. هذا، ويمكن تصنيف أنواع الأنيميا المختلفة على أساس ما يلى:

(أ) أسباب حدوثها.

(ب) آليات حدوثها.

(ج) الصورة الدموية التى تسفر عنها.

وكل نوع من أنواع هذه التصنيف له مزاياه وله أيضاً عيوبه. وأما الوصول إلى التصنيف المرضى لحالات الأنيميا المختلفة- من كل النواحي- فأمر غير متاح. فى معظم الأحيان.

تصنيف حالات الأنيميا

أنواع الأنيميا:

الأنيميا الناتجة عن خلل فى إنتاج كريات الدم الحمراء:

وهذا النوع من الأنيميا يمكن أن ينجم فى الحالات التالية:

أولاً: وجود عيوب defects فى الخلية الجذعية stem cell: ويؤدى هذا

الخلل إلى الأنيميا التنجعية aplastic anemia.

(أ) وجود خلل فى إنتاج هرمون الإريثروبويتين : أو فى بعض الهرمونات المنظمة الأخرى، ومن أمثلة الحالات التى يحدث فيها هذا النوع من الأنيميا : الفشل الكلوى، والكسل فى نشاط الغدة الدرقية hypothyroidism.

(ب) عيوب فى تخليق أو تكوين حمض الدنا DNA : ومن أمثلة هذا النوع : أنيميا الخلايا الكبيرة megaloblastic anemia التى تعزى إلى :

١ - النقص فى فيتامين ب_{١٢} . وأوجه الخلل النوعية الشبيهة بذلك.

٢ - النقص فى حمض الفوليك.

(ج) عيوب فى تخليق الهيموجلوبين : وينقسم هذا الخلل إلى :

١ - خلل فى تكوين الهيم، ومن أمثلة ذلك نقص عنصر الحديد.

٢ - خلل فى تكوين بروتين الجلوبيين، ومن أمثلة هذا النوع أوجه الخلل التى

تعرف بأنيميا البحر الأبيض المتوسط. أو الثالاسيميا thalassemias.

(د) الأنيميا الفاجمة عن فقدان كمية كبيرة من كرات الدم الحمراء :

- تحطم كريات الدم الحمراء (أنيميا التحلل الدموى) : ومن أسباب هذا النوع :

١ - وجود خلل داخل الكريات intracorpuscular defect (ومن أمثلة ذلك أمراض

الهيموجلوبين hemoglobinopathies. والعيوب فى أغشية الخلايا. والعيوب

الأنزيمية. والعيوب فى أيض البورفيرين porphyrias).

٢ - حدوث خلل يأتى من خارج الكريات (ومن أمثلة ذلك التعرض : للمواد الكيميائية،

ومسببات العدوى. والمضادات الحيوية).

٣ - الغريف : وفى كل حالة من الحالات السابقة، فإن مرضا أساسيا يمكن أن يسبب

عيوب ثانوية والننى تؤدي بدورها إلى الأنيميا. ومن الأمثلة على ذلك : فإن قرحة

المعدة قد تؤدي إلى فقدان مزمن لندم والذي من شأنه أن يؤدي بالتالى إلى نقص فى

الحديد ينتج عنه عيوب فى تخليق مركب الهيم. وفى كثير من الحالات. قد تعمل

أكثر من آية واحدة لإنتاج نوع ما من أنواع الأنيميا.

وسوف نتناول هنا- بشئ من التفصيل- بعض ما أجملناه آنفا من حالات فقر الدم

(الأنيميا) المختلفة، لنتطرق إلى أسبابها- وأبيات حدوثها. ومظاهرها العامة.

الانيميا الناتجة عن عيوب فى إنتاج خلايا الدم الحمراء:

(١) خلل فى الخلية الجذعة:

قد يحدث تلف فى الخلايا الجذعية غير المتزامنة متعددة الإمكانيات uncommitted pluripotent stem cells أو حتى فى الخلايا الجذعية الإحمرانية المتزامنة وحيدة القدرة committed unipotent erythroid stem cells ، بواسطة عوامل معلومة وأخرى مجهولة. وهذا يؤدي إلى إنتاج خلايا دم حمراء معطوبة، والتي تؤدي بالتدريج - لاسيما فى ظل عوامل التحطيم العادية- إلى الأنيميا. هذا - ومن العسير جدا تعيين سبب هذه الأنواع من الأنيميا. وقد نلاحظ أن المرضى الذين يوجد لديهم عيوب فى خلاياهم الجذعية يعانون أيضا من نقص شامل فى جميع خلايا الدم pancytopenia مع نقص فى خلايا المناطق الإحمرانية والإبيضانية erythroid and myeloid compartments.

أما الفحص الدقيق لنخاع العظم، فيطلعنا على أنه قد أصبح نخاعا قليل الخلية hypocellular، مع نقص فى الخلايا ذات المنشأ الأحمرانى والأبيضانى. كما قد يوجد أيضا إحلال لخلايا دهنية. أما الدم الطرفى مثل هؤلاء المرضى فيعكس الملامح التى تمت ملاحظتها فى نخاع عظامهم، وهذا يعنى وجود نقص فى عدد الصفائح الدموية وفى كل من الخلايا الحمراء والخلايا البيضاء. وقد يكون هذا المرض قاتلا؛ إذ إن نسبة تتراوح بين ٦٠ و ٧٠٪ من المرضى يموتون، خلال فترة قد لا تتجاوز بضعة أشهر. إذا لم تتم عملية نقل دم لهم وعلاجهم من هذه الأنيميا.

أما الأنيميا التنسجية aplastic التى يحدث فيها نقص شامل فى جميع أنواع خلايا الدم، فقد يكون سبب حدوثها مجهولا idiopathic، وربما تحدث كنتيجة ثانوية لعوامل مرضية مختلفة.

هذا، وقد تشمل أسباب الأنيميا التنسجية ما يلى:

- ▷ بعض العقاقير الطبية.
- ▷ الإشعاعات.
- ▷ أنواع العدوى المختلفة.
- ▷ بعض العيوب والأخطاء الأيضية.

• الأورام الخبيثة.

• البيلة اليحمورية الليلية nocturnal hemoglobinuria (فقدان الهيموجلوبين في البول ليلاً).

ومن الأهمية بمكان أن نذكر هنا نوعاً من هذه الأنيميا يحدث نتيجة استخدام عقار كلورانفينيكول على نطاق واسع (عقار يستخدم لعلاج الحمى المعوية والأمراض المعدية الأخرى). وربما يسبب هذا العقار نقماً خلوياً في نخاع العظم لمدة طويلة. وقد وجد أن استخدام الكلورامفينيكول في اختبارات الزجاج *in vitro* قد أدى إلى نقص في كل من احتواء عنصر الحديد، وفي تكوين الهيم، وفي اندماج (استيعاب) الأحماض الأمينية، وفي تخليق حمضى الدنا DNA والرنا RNA فى خلايا نخاع العظم. كما يؤدى هذا العقار أيضاً إلى تكوين فجوات فى العصبغيات (الكروموسومات).

ثانياً: عيوب تنظيمية: إن النقص الملاحظ فى هرمون الإريثروبويتين، والحادث عادة فى مرضى الفشل الكلوى، وفى الأمراض الناجمة عن العدوى المزمنة، كن هذه الحالات قد تؤدى إلى الأنيميا حتى مع وجود خلايا جذعية طبيعية. هذا، وكثيراً ما يرتبط الفشل الكلوى المزمن بحدوث درجة ما من درجات الأنيميا، والتي ترتبط بدورها بدرجة من درجات ارتفاع مستوى البولينا فى دم هؤلاء المرضى. فالأنيميا ما هى إلا حسيلة عمليتين: نقص فى إنتاج الخلايا، وزيادة فى معدل تحطم الكريات الحمراء. وفى هذه الحالة، تصل الإفادة من الحديد إلى أدنى مستوياتها فيؤدى ذلك إلى نقص تنسجى أحمراتى (قصور فى التكون والنمو) erythroid hypoplasia.

وتحت هذه الظروف، فإن الخلل فى إنتاج كريات الدم الحمراء يمكن أن يعزى جزئياً إلى النقص فى هرمون الإريثروبويتين. وعلى ذلك، فإن الغسيل الكلوى المكثف يحسن من احتواء نخاع العظم للحديد.

ومن ناحية أخرى، فإن ارتفاع مستوى البولينا فى الدم يؤدى إلى تحلله بمعدلات عالية. وقد يُعزى معدل تحطم الخلايا الملاحظ أيضاً فى حالة الفشل الكلوى، إلى بعض العوامل الأيضية. فثمة تغيرات تحدث فى الأيض الكلى لكريات الدم الحمراء، وفى

ثبات مادة الجوتاثيون (GSH) وفي مسار تحويله السكر السداسي أحادي الفوسفات (HMS). هذا. ويعتقد أيضا أن تلف كريات الدم الحمراء يمكن أن يحدث بواسطة إصابات ميكانيكية trauma بسبب الضغط عند السطح البيني الليفي الذي يشوه الخلايا ويجعلها أكثر عرضة للعزل الضحالي. وهناك الكثير من الهرمونات المهمة التي تشارك في تنظيم ووظائف الخلايا الحمراء.

وبخلاف هرمون الإريثروبويتين، فإن الهرمونات التي تنتجها كبد من الغدة النخامية والغدة الدرقية والغدد جارات الكلوية والمنازل تساعد أيضا في إنتاج كريات الدم الحمراء، حيث تعمل على النحو التالي:

(أ) التحكم في الأحداث الأيضية المشاركة في تنظيم أكسجين الأنسجة، والتي تؤثر بدورها في إنتاج هرمون الإريثروبويتين.

(ب) التحكم في تخليق الهيموجلوبين والمكونات الأخرى للكريات الحمراء. وفي الإنسان، فإن نقص في وظائف الغدة الصماء عادة ما يؤدي إلى أنيميا تنسجية. فالخلل الحادث في الغدة النخامية والغدة الدرقية والغدد جارات الكلوية يؤدي إلى نقص في إنتاج كل من الخلايا الحمراء والبيضاء على السواء.

ثالثا: عيوب في تخليق حمض الدنا DNA

أنيميا الخلايا الكبيرة:

لأنواع الأنيميا التي تندرج تحت هذه المجموعة ملامح مشتركة من أوجه الخلل الوظيفية (الفسولوجية) والشكلية (المورفولوجية)، في كل من الدم ونخاع العظم. وهذا الشذوذ والحيود عن الوضع الطبيعي. قد ظهر نتيجة عيوب في تخليق حمض الدنا. وأيضا في كل من الخلايا البيضاء والصفائح الدموية. وقد وجد أن هذا النوع من الأنيميا يتميز بنقص شامل في أنواع الخلايا الثلاثة. وعلى الرغم من كفاية تنامي الخلايا وتكاثرها في نخاع العظم إلا أن عددا كبيرا من هذه الخلايا الصنعة precursors يتحطم في نخاع العظم ذاته لكونها خلايا غير طبيعية abnormal.

وفي الماضي، لم يكن مصطلح الخلايا الكبيرة megaloblasts محددًا. أما الآن فنعنى به خلايا الأرومة الحمراء غير السوية abnormal normoblasts سواء من

الناحية الوظيفية أم الناحية الشكلية. وهذه النوعية من التشفوذ تمتد من الخلايا الطلعة حتى خلايا الدم الحمراء البالغة؛ إذ إن خلايا الأرومة الحمراء غير السوية. تمر بجميع مراحل النمو التي تجتازها خلايا الأرومة الحمراء السوية (تماما كما أضحنا لهذه المراحل والأطوار آنفا في الشكل رقم ١). إلا أن هذه الخلايا تبدو في حالة من النمو غير المتزامن نتيجة لتكوين غير السليم لواحدة أو اثنتين من النوييدات الربيبية منقوصة الأكسيجين. وعلى ذلك يحدث خلل في كل من تضاعف حمض الدنا DNA والانقسام الخلوي بينما يتواصل تكوين كل من حمض الرنا RNA والبروتين بشكل طبيعي؛ مما يؤدي إلى فقدان الترابط بين نخوج كل من النواة والسيتوبلازم. فتبدو الخلايا الكبيرة (خلايا المجانوبلاست) محتوية على كميات كبيرة من حمض الرنا وكمية سوية أو أكثر قليلا من حمض الدنا لكل خلية. أما خلايا الدم البالغة في الدورة الدموية، في هؤلاء المرضى؛ فتبدو كبيرة في حجمها عن الخلايا الطبيعية، كما تحتوي على نسبة عالية من الهيموجلوبين لكل خلية. ولأن العدد الكلي للخلايا الحمراء الدائرة في الدم يقل في هذه الحالة. فإن الزيادة في نسبة الهيموجلوبين لكل خلية لا يمكن أن تعوض النقص في الهيموجلوبين الكلي للدم. وإضافة لإنتاج غير الكافي من الخلايا الحمراء فتحة خلل آخر يتم. يتدثل في التعديل العالي لتخطم هذه الخلايا، حيث تصل فترة حياة هذه الخلايا الكبيرة غير السوية إلى حوالي ثلث أو نصف فترة حياة خلايا الدم الحمراء السوية. وعلى ذلك، فإن المحصلة النهائية لهذه الحالة، هي ظهور مرض الأنيميا، بدرجات متفاوتة الشدة.

هذا. وتبدو كل من خلايا الدم الحمراء والبيضاء. من خلال الفحص المجهرى، لدماء المرضى بأنيميا الخلايا الكبيرة. في صورة غير سوية. تبدو الخلايا البالغة لكل من خلايا الدم الحمراء والخلايا المتعادلة neutrophils أكبر في حجمها من الخلايا الطبيعية. كما تبدو فصوص أنوية الخلايا المتعادلة أكبر من مثيلاتها في الخلايا الطبيعية ولهذا اصطلاح على تسميتها بالخلايا الكبيرة متعددة فصوص النواة macropolycytes كما تبدو الخلايا الطلعة لخلايا الدم الحمراء أكبر من مثيلاتها من الخلايا السوية في جميع مراحل النمو. كما أن النسبة بين مساحة السيتوبلازم إلى مساحة النواة تبدو أعلى منها في الخلايا السوية. وفي المراحل المبكرة من التمايز

differentiation بينزغ السيٲوبلازم نحو القاعدية نتيجة للزيادة فى محتوى الرنا، فى حين يبدو الكروماتين النووى أرق من المعتاد، كما يظهر على هيئة شريطية. وتستمر النواة على هيئتها غير الناضجة حتى مع استمرار تكوين الهيموجلوبين. هذا، ويظهر هذا النوع من الأنيميا فى الحالات الآتية :

١ - نقص فيتامين ب١٢:

تسهم المرافقات الأنزيمية المشتقة من فيتامين ب١٢ فى أنظمة أيضا متنوعة فى الجسم. ويمكن تتبع التفصيلات الخاصة بكيميائيته ووظائفه فى الدراسات الخاصة بعلم الكيمياء الحيوية ومراجعتها المستفيضة.

هذا، ويتميز فيتامين ب١٢ عن الفيتامينات الأخرى بكونه الفيتامين الذى تقوم الأحياء الدقيقة وحدها بتخليقه. ويوجد هذا الفيتامين فى الكبد واللحوم والبيض واللبن، وعلى هذا فإن النباتات تفتقر إلى وجود مثل هذا الفيتامين فى مكوناتها. أما الاحتياجات اليومية لهذا الفيتامين فتتراوح بين ٢ إلى ٥ ميكروجرامات. هذا، ويحتوى جسم الإنسان البالغ على محتوى كلى من هذا الفيتامين يتراوح فيما بين ٢٠٠٠ و٥٠٠٠ ميكروجرام، يحتوى الكبد وحده منها على كمية تتراوح من ١٠٠٠ إلى ١٥٠٠ ميكروجرام. وبناء على ذلك، فإن نقص هذا الفيتامين يوجد فقط عند معاناة الشخص من النقص الغذائى لهذا الفيتامين لمدة طويلة. وتتزايد الاحتياجات اليومية لهذا الفيتامين خلال فترتى النمو والحمر. وفى الأحوال الطبيعية فإن بلازما دم البالغين تحتوى على كمية تتراوح بين ١٣٠ و٤٥٠ نانو جراما من هذا الفيتامين لكل لتر، وتتجول جزيئات هذا الفيتامين فى الدم عن طريق ارتباطها بجزيئات بروتينية تعرف بالنواقل الكوبالامينية transcobalamines أو الترانسكوبالامينات. ومن النواقل الأساسية لفيتامين ب١٢ نوعان من البروتينات الناقلة وهما: ترانسكوبالامين ١ وترانسكوبالامين ٢، ويعتبر الأخير هو من أكثرها أهمية فى مجال النقل. وقد تم التعرف مؤخرا إلى نوع ثالث يعرف بترانسكوبالامين ٣ ارتبط وجوده بالأمراض الخاصة بالخلايا المحببة granulocytes، إلا أن دوره كناقل لفيتامين ب١٢ لم ينضح بعد. وقد تم مؤخرا بيان أهمية فيتامين ب١٢ فى نقل حمض الفوليك وأيض السيانيد.

ولذلك فإن المرضى الذين يعانون من نقص هذا الفيتامين يتميزون بوفرة تركيز حمض الفوليك في الأمصال المحضرة من دمانهم. في حين وجد أن الاحتواء الخلوي لمادة رابع هيدروجين حمض الفوليك الميثيلي methyltetrahydrofolate يقل كثيرا في هؤلاء المرضى. وعلى ذلك فإن هذا الفيتامين (ب_{١٢}) ضروري في الاحتواء الخلوي لحمض الفوليك.

الأنيميا الخبيثة:

وكما ذكرنا آنفا، فإن النقص الغذائي لفيتامين ب_{١٢} ليس بأهمية التأثيرات الخاصة بامتصاصه في الإنسان. فمن الأهمية بمكان توفر العامل الداخلى intrinsic factor، الذى يؤلف جزءا مهما من عناصر العصارة المعدية، وذلك لضرورته في تسهيل عملية امتصاص فيتامين ب_{١٢} في الأمعاء الدقيقة (منطقة اللغائفى)؛ ولهذا السبب فإن نقص هذا العامل فى العصارة المعدية يؤدي إلى مرض فقر الدم الخبيث (الأنيميا الخبيثة)، الذى وصفه أديسون Addison لأول مرة عام ١٨٥٥. فى حين لم يعرف هذا المرض باسمه حتى أطلقه عليه بييرميف Biermev عام ١٨٧٢. وقد ظلت هذه التسمية لصيقة بهذا المرض حتى بعد توفر العلاج الحديث، الأمر الذى أمكن من علاجه، ومن ثم لم يعد المرض معه خبيثا أو قاتلا!

ومن الجدير بالذكر أن هذا المرض يلاحظ بكثرة فى الغرب، بينما يندر حدوثه فى بلاد الشرق. ويعتقد أن ضحايا هذا المرض يكون لديهم استعداد وراثى لذلك. كما تزيد نسبة وقوعه فى الأشخاص الذين يتميزون بفصيلة الدم من النوع A.

وهناك حالة تعرف بنقص حمض الهيدروكلوريك achlorhydria نتيجة لخلل وظيفى معدى وحدوث ضمور فى الطبقة المخاطية سواء كان وراثيا أم عن طريق أجسام مضادة معينة، وتثير البحوث العلمية الحديثة إلى وجود آلية مناعية هى المسئولة عن هذا الخلل الأساسى؛ حيث تم تعيين أجسام مضادة، فى العصارة المعدية، وفى مصل دم هؤلاء المرضى، وهى تعمل على إعاقة العامل الداخلى (IF)، والارتباط به، أو بمعقد العامل الخارجى الخاص بفيتامين ب_{١٢}.

هذا، وقد تبين أيضا وجود أجسام مضادة ذاتية autoantibodies لسيتوبلازم الخلايا الجدارية في ٩٠٪ من مرضى الأنيميا الخبيثة. كما لوحظ أيضا وجود أجسام مضادة للغدة الدرقية، في مرضى الأنيميا الخبيثة. وبعض هذه الأجسام المضادة - وعلى سبيل المثال الأجسام المضادة الخاصة بالعامل الداخلى (IT) - قد يعوق تكوين وإطلاق العامل الداخلى نفسه. أما الأجسام المضادة للخلايا الجدارية فيبدو، على النقيض من ذلك، أنها لا تسبب مضارا للخلايا، وربما لا يكون لها دور لتقوم به في إحداث الأنيميا الخبيثة أصلا. ولهذا فإن استخدامها يقتصر أساسا على عملية التشخيص.

وتتميز هذه الحالات المرضية بوجود تحلح تحت حاد، sub-acute فى النخاع الشوكى، إضافة إلى ظهور الملامح التى تميز أنيميا الخلايا الكبيرة megaloblastic anemia، مع نقص فى حمض البيدروكلوريت، والأجسام المضادة الذاتية. وهذه الحالات هى المسنولة عن أعراض العمىبة التى كثيرا ما تلاحظ فى المرضى غير المعالجين. أما الأساس الأيضى لهذه الإيذاءات فلا تزال قيد المناقشة.

وثمة حالات أخرى، يتجم عنها نقص فى امتصاص فيتامين ب_{١٢}، ومنها إيذاء المعدة جراحيا مع إهمال العلاج بفيتامين ب_{١٢}، أو وجود ضيق، أو رذوب، أو انسداد نتيجة تدخلات جراحية قد تودى إلى ركود المحتويات، التى تودى بدورها إلى نمو البكتيريا موضعيا فتتنافس هذه على فيتامين ب_{١٢}.

وهناك حالة نادرة تم وصفها، تتعلق بسوء امتصاص فيتامين ب_{١٢} نتيجة لعطب فى تكوين معقد للعالم الداخلى الخاص بفيتامين ب_{١٢}، أما إسهال المفاخ الحارة وعدوى القناة المعدية المعوية فى حالات مهمة بالنسبة لنقص فيتامين ب_{١٢} فى بعض البلدان ذات الأجواء شبه الحارة كمصر. أما عدوى الإنسان بالودودة التشريضية المعروفة بديفيلوبوثريام لاته Diphyllobothrium latum فيعمل على تنافس هذه الودودة على فيتامين ب_{١٢} فى الغذاء، ومن ثم يؤدى النقص فى هذا الفيتامين إلى الأنيميا.

ومن المثير للدهشة أن الأشخاص النباتيين لا يعانون من نقص فى فيتامين ب_{١٢} إذا احتسبوا غذاؤهم على اللبن. وعلى الرغم من تزايد الطلب على هذا الفيتامين فى الحواضر فإنهم لا يعانون عادة من نقص هذا الفيتامين على الرغم من تكرار ظهور

نقص لديهن فسي حمض الفوليك. ويبدو أن ذلك يرجع إلى حقيقة أن الجسم يخترن كمية من فيتامين ب_{١٢} وهي التي تعوض بشكل كاف زيادة الطلب على فيتامين ب_{١٢} تحت هذه الظروف.

٢ - نقص حمض الفوليك:

حمض الفوليك، هو الاسم الشائع المرادف لحمض التيرويلجلوتاميك الأحادي pteroylmonoglutamic acid أما مصادره الطبيعية فتتجش في أوراق الخضراوات والليمون والنوز والشمام والمشروم واللحوم. أما الكلى والخميرة فهي أيضا غنية بهذا الفيتامين. وتصل الاحتياجات الغذائية لحمض الفوليك إلى حوالي ٥٠ ميكروجراما، وعلى الرغم من ضآلة هذه الكمية فإنها قد لا تتوفر بالنسبة للأشخاص الذين ينتمون إلى الطبقات الاجتماعية الفقيرة والمتدنية من الناحية الاقتصادية. وعلى النقيض من فيتامين ب_{١٢} فإن مخزون هذا الحمض في الجسم ضئيل ولذا فالجسم بحاجة للإمداد الدائم لتعويض ما يتم استهلاكه باستمرار. وعلى ذلك فإن النقص الغذائي لهذا الفيتامين شائع لاسيما في بعض البلدان التي لا يحصل أهلها على حاجتهم الكافية من اللحوم، أو أولئك الذين اعتادوا على المغالة في تسوية وطبخ over cooking الخضراوات في معظم الوجبات. هذا. ويتراوح مستوى حمض الفوليك في مصد دم البالغين من ٦ إلى ٢٠ ميكروجراما في اللتر.

وتحتوى كل من الكريات الحمراء والبيضاء على حمض الفوليك. ويتراوح مستوى هذا الحمض في الخلايا البيضاء من ٦٠ إلى ١٢٠ ميكروجراما لكل مليلتر من الحجم المضغوط، في حين تحتوى الكريات الحمراء على قدر منه يتراوح بين ١٢٠ و ٦٠٠ ميكروجرام لكل مليلتر من الحجم المضغوط لهذه الخلايا. وينتقل حمض الفوليك في الدم عن طريق ارتباطه بالبروتينات الموجودة بمصل الدم، حيث يوجد نوعان من بروتينات مصد الدم يقومان بأداء هذه الوظيفة. أحدهما صغير يصل وزنه إلى ٢٠٠.٠٠٠ تقريبا ويسلك سلوك بيتا جلوبيولين حيث يتحرك في المدى الذي يتحرك فيه جزيء الترانسفيرين transferrin عن طريق تقنية الهجرة الكهربائية electrophoresis باستخدام جل البولي أكريلاميد PAGE.

أما البروتين الثانى فكبير، حيث يصل وزنه الجزيئى إلى ٥٠٠.٠٠٠ ويوجد أيضا فى لبن الأمهات وفى أغشية الخلايا الليمفاوية وربما كانت له أهمية خاصة فى احتواء وتخزين حمض الفوليك داخل الخلايا. وتصل السعة الارتباطية لمصل الدم بـحمض الفوليك عادة إلى حوالى ١٨ ميكروجراما لكل ٠,٤ مليليترا وقد ترتفع إلى حوالى ١٣٣ ميكروجراما لكل ٠,٤ مليليترا فى حالة نقص هذا الحمض. أما أسباب نقص حمض الفوليك فيتمثل أساسا فى عدم كفايته فى الغذاء. أما زيادة الطلب عليه جنبا إلى جنب مع ظروف وأحوال أخرى فقد يؤدي إلى خلل فى امتصاصه، كما قد تشارك أيضا فى هذا النقص، حيث لوحظ أن الامتصاص غير الفعال لهذا الفيتامين (حمض الفوليك) فى المرضى، الذين يعانون من سوء امتصاصه، كثيرا ما يؤدي إلى نقص هذا الحمض. فقد لوحظ أن الحالات الآتية تؤدي إلى نقص حمض الفوليك، ومنها:

▷ إسهال المناطق الحارة tropical Sprue، والأمراض الجوفية celiac (كلاعتلال المعوى الناتج عن الجلوتين)، واستئصال المعدة «شبه الكلى»، فكل هذه الحالات تؤدي إلى نقص امتصاص هذا الفيتامين (الحمض).

▷ أما العدوى المعوية بالطفيليات كالدودة الشصية hookworm فلها دخل أيضا فى هذا النقص.

▷ كما أن لبعض العقاقير الطبية المضادة للتشنجات، مثل عقار ثنائى فيندين هايدنتوين diphenylhydantion والفينوباربيتون تأثيرا فى هذا النقص. حيث وجد أنها تسبب أنيميا الخلايا الكبيرة. أما الآلية التى يتم بها ذلك فغير معروفة على وجه التحديد، بيد أنه يعتقد أنها تحدث خلا فى إطلاق «عديد الجلوتامات» polyglutamate (الثلاثى والسباعى) المعوى لحمض الفوليك.

هذا، وتزيد احتياجات الجسم لحمض الفوليك خلال مراحل النمو والحمل. فالحمل يقترن عادة بنقص فى هذا الفيتامين خاصة فى البلاد الفقيرة كمصر والهند وغيرها. ويرجع ذلك إلى نقص المخزون منه فى الجسم، إضافة إلى زيادة الطلب عليه تحت هذه الظروف عن طريق الجنين، وتكون النتيجة استنفاده من جسم الأم. وفى الوقت ذاته فإن تضافر أكثر من عامل كالعُدوى وروءاءة الغذاء قد يضاعف من تعقيد الموقف. كما أن الرضاعة قد تزيد من حالة سوء نقص حمض الفوليك فى الأمهات.

وقد لوحظ زيادة الطلب على حمض الفوليك في حالات الأنيميا المعروفة بتحلل الدم hemolytic anemias، حيث يزيد الطلب عليه من قبل نخاع العظم الأحمر، الذى يحاول بدوره تعويض النقص في كريات الدم الحمراء، عن طريق تصنيع أجيال منها، وهذا بالطبع يستلزم مزيدا من هذا الحمض.

وقد لوحظ أيضا أن المرضى، الذين يعانون من الأورام السرطانية وبيضاض الدم (leukemia اللوكيميا: زيادة كريات الدم البيضاء المرضية)، قد يعانون أيضا من أنيميا الخلايا الكبيرة. ويعتقد أن ذلك يرجع إلى التنافس الشديد على حمض الفوليك القائم في هذه الحالات المرضية بين عملية تكوين الدم والخلايا الورمية الخبيثة. وهناك أيضا بعض العقاقير مثل أمينوبترين aminopterin وعقار ميثوتريكزاتير methotrexate التي تعمل كمثبطات قوية لأنزيم ثنائي هيدروفولات الاختزالى dihydrofolate reductase، ومن ثم تسبب نقسا في حمض الفوليك.

المظاهر السريرية لنقص حمض الفوليك:

- ينتج عن نقص حمض الفوليك أنيميا التى تظهر ببطء، وتتدرج من النقص الخفيف إلى النقص الشديد. وتبدو أهم الملامح التشخيصية فيما يلى:
- ١- نقص في مستويات حمض الفوليك في كل من مصل الدم وكريات الدم الحمراء.
 - ٢- أما مستويات فيتامين ب_{١٢} فتظل في مستوياتها الطبيعية.
 - ٣- زيادة بروتينات الارتباط بحمض الفوليك في مصل الدم.
 - ٤- الاستجابة الجيدة للعلاج بحمض الفوليك.

رابعا: عيوب في تخليق الهيموجلوبين:

وتتمثل السمة الشكلية (المورفولوجية)، لهذه الأنواع من الأنيميا، في وجود خلايا دم حمراء في الدم الطرفي (الدورة الدموية) تتميز بصغر في حجمها microcytic cells. ونقص في لونها hypochromic cells. وقد يتمثل العيب في تخليق الهيموجلوبين إما في جزء الهيم heme وإما في الجزء البروتينى الذى يعرف بالجنوبين globin protein في جزىء الهيموجلوبين. وتتمثل هذه العيوب فيما يلى:

١ عيوب فى تخليق الهيم:

(أ) أنيميا نقص الحديد:

يوجد الحديد فى جزىء الهيموجلوبين على هيئة ثنائية التكافؤ. ويحتوى جزىء الهيموجلوبين على ٠.٣٤% حديد (٣.٤ مجم حديد لكل جرام من الهيموجلوبين). وفى حالة نقص الحديد فإن كمية الهيموجلوبين تقل، إلا أن محتواها من الحديد يظل ثابتا.

(ب) نقص الترانسفيرين فى الدم atransferrinemia الخلقى:

وفى هذه الحالة من الأنيميا يقل كثيرا البروتين الناقل للحديد المعروف بالترانسفيرين. أما نوع الأنيميا الناتج عن ذلك، فيعرف بأنيميا النقص اللونى hypochromic anemia.

(ج) ترسيب الحديد hemosiderosis فى الرئة غير معروف السبب:

وفى هذا المرض يظهر الحديد فى خلايا ماكرفاج الحويصلات الرئوية. وفى هذه الحالة فإن الحديد لا يتم الاستفادة به فى نخاع العظم الأحمر؛ وبذلك يعانى الدم الناتج من نقص فى اللون كما تبدو أيضا خلاياه صغيرة فى حجمها.

٢ عيوب فى تخليق الجلوبيين:

وهذا النوع من الأنيميا ينجم عن شذوذ نوعى. كأنماط أنيميا البحر الأبيض المتوسط المعروفة بالثلاسيميا، التى تتضمن مجموعة متباينة من أوجه الخلل الوراثى الذى يتميز بنقص فى اللون بقرون بصغر فى حجم الكريات الحمراء. فى حين يظل الحديد فى مستواه الطبيعى.

والعيب الأساسى فى الثلاسيميا، هو النقص فى معدل تكوين إحدى سلسلتى متعدد الببتيد لجزىء الجلوبيين.

حالات الثلاسيميا thalassemias :

تمثل هذه الحالات بعض صور الأنيميا التي توجد في حياة بعض الأشخاص المبكرة، مقترنة بتضخم في النحال، وتغيرات في العظام، وقد وصف هذه الحالات كن من الباحثين: كولى Cools ولى Lee عام ١٩٢٥. ثم عرفت بعد ذلك بالثلاسيميا، التي اشتق اسمها حرفيا من «البحر»؛ ذلك أن الحالات المبكرة، التي عرفت تحت هذا الاسم، كانت جميعها من منطقة البحر الأبيض المتوسط. ولم يظهر ارتباط هذه الحالات بالوراثة إلا بعد عام ١٩٤٠.

ولقد بات من الواضح الآن، أن المرض الذي وصفه كل من كولى ولى، إن هو إلا حالة متجانسة لجين صبغي جسدي عادي homozygous autosomal gene. إذ إن الحالة غير المتجانسة heterozygous لهذا الخلل، مرتبطة بتغيرات دموية طفيفة جدا. أما الحالة الشديدة من التجانس فتعرف بالثلاسيميا العظمى thalassemia major، في حين يتم تصنيف الحالات غير المتجانسة طبقا لشدها: بالثلاسيميا البسيطة thalassemia minor.

وقد استقر الأمر مؤخرا على أن الثلاسيميا ليست مرضا واحدا، بل مجموعة من الاختلالات، وكل منها ينتج عن شذوذ وراثي في عملية تكوين الجلوبيين. وتمثل هذه الحالات جزءا من «أمراض الهيموجلوبين» hemoglobinopathies. ويمكن تمييز هذه الأمراض بشكل عام إلى نوعين: أنيميا الخلايا المنجلية، أما المجموعة الثانية من أمراض الهيموجلوبين فتعرف بالثلاسيميا، وتنتج عن عيوب وراثية في معدل تخليق واحد أو أكثر من سلاسل الجلوبيين. ويتمخض عن ذلك تكوين كريات دم حمراء غير فعالة، ودرجات متفاوتة من الأنيميا.

خامسا: الأنيميا الناتجة عن فقدان الكريات الحمراء.

انيميا التحلل الدموي Hemolytic anemias:

وفي هذه المجموعة من الاختلالات، تقل فترة حياة كريات الدم الحمراء نتيجة للتكسير الكثيف لهذه الكريات في الجسم. وتتميز هذه الطائفة من الاختلالات إلى مجموعتين:

١ - أخطاء داخل كروية Intracorpuseular defects:

وهي في معظمها أخطاء وراثية، مرتبطة بأوجه خلل داخلي، في أيض الكريات الحمراء. وتتميز هذه المجموعة بما يلي:

(أ) أمراض الهيموجلوبين Hemoglobinopathies:

مرض الهيموجلوبين مصطلح واسع يتضمن مجموعة من الاختلالات في كريات الدم الحمراء، حيث يتضمن المحتوى الهيموجلوبيني بعض الجلوبيينات غير الطبيعية. وتتميز هذه المجموعة بما يلي:

أنيميا الخلايا المنجلية Sickle cell anemia:

يظهر هذا النوع من فقر الدم بشكل واضح في الزوج، وقد يظهر أحيانا في البلدان الشرقية كالعهد. ويتمثل خلل هذا المرض فيما تكايد الخلية من تشوهات وتغيرات فيزيقية في الهيموجلوبين.

أخطاء في غشاء الكرة الحمراء (ظهور الخلايا الحمر الكروية الوراثية):

وتظهر هذه الحالة (hereditary spherocytosis) نتيجة جينات سائدة في الصبغيات (الكروموسومات) الجسمة حيث تبدو الخلايا الحمراء كروية الشكل وأكثر عرضة للتكسر عن طريق الطحال.

نقص في الأنزيمات:

تفتقر خلايا الدم البالغة في الإنسان إلى الأنوية، وتحصل على طاقتها من خلال مسار التحلل اللاهوائي للجلوكوز glycolysis، وتحويله السكر السداسي أحادي الفوسفات (HMS). ولا تختلف خطوات هذين المسارين في الكريات الحمراء عن مثيليهما في خلايا الجسم الأخرى. أما الوظيفة الأساسية للطاقة الناتجة، على هيئة جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوزين (ATP)، فتتمثل في المحافظة على مضخة الصوديوم والشكل المقعر للوجهين للخلايا الحمراء، والحفاظ على حديد الهيموجلوبين في

صورته ثنائية التكافؤ، وفي الحفاظ على مجاميع السلفهايدرل (SH) سواء الخاصة بالهيموجلوبين أم الأنزيمات، في صورتها المختزلة.

وحيثما تشيخ كريات الدم الحمراء تفقد بعضا من كفاءتها الاختزالية. وهذه الاختزالية- المشتقة من جزئ «نيكتيناميد الأدينين ثنائي النويد» في صورته المختزلة ($NADH_2$) - يتم الحصول عليها من مسار الجلوكزة (التحلل اللاهوائي للجلوكوز). إن اختزال جزئ نيكتيناميد الأدينين ثنائي النويد (NAD) إلى صورته المختزلة: $NADH_2$ يتم في مسار الجلوكزة عند الخطوة التي يهيمن عليها أنزيم جليسرالديهيد فوسفات النازع للهيدروجين glycerinaldehyde phosphate dehydrogenase. ويتم اختزال جزيئات الميتهيموجلوبين عن طريق هيدروجين جزيئات $NADH_2$. وعلى ذلك فإن المنتج النهائي لمسار الجلوكزة يصبح جزيئات البيروفات وليس جزيئات اللاكتات. وقد تستخدم جزيئات $NADH_2$ في نهاية مسار الجلوكزة عند الخطوة التي يهيمن عليها أنزيم لاكتات النازع للهيدروجين الذي يسمى أيضا «لاكتات ديهيدروجينيز» lactate dehydrogenase مكونا جزيئات لاكتات ليصبح المنتج النهائي في أيض الجلوكوز في كريات الدم الحمراء (مسار الجلوكزة).

وجزيئات الميتهيموجلوبين التي يكون حديدها على هيئة حديدك (ثلاثي التكافؤ)، ذات قدرة محدودة في نقل الأكسجين بعكس جزيئات الهيموجلوبين التي يكون حديدها على هيئة حديدوز (ثنائي التكافؤ)، وبناء على ذلك فإن عملية اختزال جزيئات الميتهيموجلوبين إلى الهيموجلوبين هي من الأهمية بمكان لأداء وظيفته الأساسية في نقل الأكسجين.

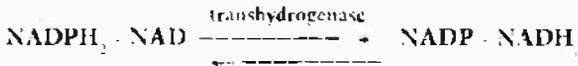
أما مسار الأكدسة الباشرة للجلوكوز فتتمثل في تحويلة السكر السداسي أحادي الفوسفات (HMS shunt) التي ينتج عنها أيضا طاقة تساعد في قيام الخلية بدورها ووظيفتها، إضافة إلى طاقة اختزالية على هيئة جزيئات تسمى «نيكتيناميد الأدينين ثنائي النويد الفوسفاتي» أو $NADPH_2$ الذي يتم إنتاجه عن طريق اختزال جزيئات NADP والذي تتحدد كمية جزيئات الجلوكوز الداخلة في هذا المسار تبعا لكمية جزيئات NADP المتاحة. ويجب أن تلفت النظر إلى أن جزيئات $NADPH_2$ ذات

أهمية كبيرة في كريات الدم الحمراء كقاعدة تساعد على اختزال مادة الجلوتاثيون المؤكسد الذي يحتوى على مجموعة ثنائى السلفايد إلى الجلوتاثيون المختزل. ويقب في هذا التفاعل أنزيم جلوتاثيون المختزل الذى يساعد فى اختزال الجلوتاثيون المؤكسد كما يساعد أيضا على اختزال مجموعات ثنائى السلفايد فى جزيئات الهيموجلوبين مما يودى إلى استعادته لحيويته، ويرمز لذلك بالمعادلة التالية:



وبنفس الكيفية تتحول مجموعات ثنائى السلفايد (SS) فى جزيئات الهيموجلوبين إلى مجموعات السلفهيدريل (-SH).

هذا ويتم التنسيق فى هذا الشأن بين كل من جزيئات NADH_2 وجزيئات NADPH_2 على النحو التالى:



ونظرا لأهمية المسارين السابقين فى حيوية بل وحياة كريات الدم الحمراء، فإن غياب أو نقص إنزيمات هذين المسارين يسبب اضطرابا وخطرا فى أيض هذه الكريات ومن ثم يعرضها إلى التحلل. وهذا يعنى بالتحديد أن نقص أنزيمات التحلل اللاهوائى لنجلوكوز (الجلوكزة) وأنزيمات تحويلة السكر السداسى أحادى الفوسفات بقتن بأنيميا تحلل كريات الدم الحمراء. وثمة أنواع أخرى من نقص الأنزيمات تم لتعرف إليها، بيد أنها لا تسبب أنيميا التحلل. التى أشرنا إليها آنفا. وسوف نناقش فيها بعد نوعين من نقص الأنزيمات هما: نقص أنزيم جلوكوز-6-فوسفات النازع للهيدروجين وأنزيم بيروفات كينيز.

نقص أنزيم جلوكوز-6 فوسفات النازع للهيدروجين:

ويعرف هذا الأنزيم لدى المتخصصين فى مجال الكيمياء الحيوية وعلم الدم باسم glucose 6 phosphate dehydrogenase ويشار إليه أيضا بالاختصار: G 6 PDH. ونقص هذا الأنزيم مرتبط بانوراثة. أى إنه نتيجة خلل يمكن توريثه. وقد اكتشف هذا الخلل لأول مرة حينما لوحظ هذا المرض على شخص كان يتناول عقارا مضادا للملاريا.

وقد تبين أن الجين الخاص بنقص هذا الأنزيم مرتبط بالكروموسوم المحدد للجنس، ويكثر وجوده في سكان منطقة البحر الأبيض المتوسط وفي الأمريكيين السود وفي بعض الصينيين والبنغاليين. ونظرا لأن الجين الذي يشفر لأنزيم PDH ϵ G يحمل الكروموسوم X. فإن هذا الخلل يظهر كلبية في الذكور في حين تنقله الإناث من الأمهات لأبنائهن من الذكور فقط. ففي الإناث كروموسوم واحد من الكروموسومين X في كل خلية هو أضعف (الذي يحمل الخلل)؛ ولذا فإن للإناث نوعين من الخلايا: النوع الأول يحمل الخلل (النقص في الأنزيم) والثاني عبارة عن خلايا طبيعية.

أما الأشخاص ذوو الكريات الحمراء من النوع الأول فإن دمهم عرضة للتحلل خلال فترات الشدة أو الكرب الذي تسببه إما تعاطي عقاقير معينة أو التعرض للعدوى أو أن الأشخاص أنفسهم يكونون في مراحل مبكرة جدا من حياتهم neonatal period.

وفي حالة الأشخاص الذين يتيقنون بحساسية خلاياهم الحمر لبعض العقاقير فإن مستوى الجلوتاثيون المختزل يقل لديهم بشدة وأن الخلايا تفقد القدرة على منع الخلايا من التأكسد عن طريق العقاقير المؤكسدة.

وقد أوضحت البحوث العنيدية أن نقص PDH ϵ G هو خلل متباين ذو خلايا من نوعين، إحداها خلايا حساسة والأخرى غير حساسة، ويوجد النوعان في الشخص ذاته. وتتم وراثتها نظرا لوجود شذوذات في التركيب الجيني الذي يرمز لهذا الأنزيم (PDH ϵ G) وقد تم تعيين نوعين من الطفرات في أنيميا تحلل الدم. ففي الأمريكيين الزنوج من أصل إفريقي يرمز للأنزيم غير الطبيعي بالرمز A، ويتم تصنيعه بكميات تقع في الحدود الطبيعية. إلا أنه يتميز بعدم ثباته. أما في القوقازيين فإن الأنزيم غير الطبيعي لديهم فيعرف بالأنزيم المتوسطي. وهو المسئول عن نقص نشاط الأنزيم، وتقص قابليته لقواعد مثل الجلوكوز-6- فوسفات والنيكوتيناميد أدينين ثنائي النويد الفوسفاتي NADP.

نقص أنزيم بير وفات كينيز:

وهذا المرض أقل شيوعا من سابقه، ويلاحظ أكثر من البلدان الأوروبية وفي اليابان. وهو مرض وراثي دموي على الكروموسومات الجسمية كصفة سائدة. ولذا فإن ضحايا

هذا المرض. سواء من الإناث أم من الذكور يستويان. فأى شخص يحمل الصفة الوراثية لهذا الخلل فى كلا الكروموسومين الشقيقين، يظهر عليه هذا المرض فى صورة تحلل شديد للدم، حيث يقل تركيز أنزيم بيروفات كينيز بشدة. مما يؤدى إلى نقص كبير فى إنتاج جزيئات ثلاثى فوسفات الأدينوزين (ATP) وتدوير جزيئات NAD و NADH. إما إن كان الخلل موجودا على كروموسوم واحد فقط، فيبدو الشخص من الناحية الإكلينيكية شخصا طبيعيا، لا يعانى من هذا المرض، بينما يكون فقط حاملا للمرض.

البرفيرية (الفرفيرين) Porphyría :

وترتبط هذه الطائفة من أوجه الخلل والشذوذ بتمثيل غير سوى لليورفيرين، حيث يتم تكوينه وطرحه من الجسم بوفرة غير طبيعية. والجدير بالذكر. أن معظم أنواع الخلل اليورفيرينى هى من النوع الوراثة.

٢ أخطاء خارج الخلايا Extracellular Defects :

وتأتى هذه الأخطاء نتيجة للتداخلات بين العوامل الخارجية، التى تؤدى إلى تكسير وتحطيم كريات الدم الحمراء، والتى يمكن تلخيصها فيما يلى :

(أ) التعرض للكيماويات:

تسبب كثير من المواد الكيمائية تحلل الدم. وفى بعض الأحيان، ترتبط تأثيرات العقاقير المؤكسدة ببعض الأخطاء وأوجه الخلل داخل الخلايا مثل نقص تركيز أنزيم جلوكوز-٦- فوسفات النازع للهيدروجين. ومن الكيماويات الخطيرة التى تسبب تحللا دمويا: الزنيخ والرصاص والنيتروبنزين والأنيلين وعقار الميفيزنيزين (وهو عقار يتم حقنه عضليا *im* للمساعدة فى انبساط العضلات مع تثبيط للنشاط المركزى).

(ب) العدوى:

ثمة كائنات طفيلية يمكن أن تسبب فقر الدم (أنيميا) الناجم عن تحلله، ومنها: العدوى بطفيل البلازموديوم فالسيبارم وفيقا *Plasmodium falciparum and viva*،

وطفيل هييموفيليس إنفلوينزا *Hemophilus influenzae* وفيروس الروبيلا *Rubella virus* وفيبريو كوليرا *Vibrio cholera* ، والكلوستريريوم ولشاي *Clostridium welchii* والبارتونيللا باسيلاي فورميس *Bartonella bacilli formis* .

(ج) الأجسام المضادة:

وقد تنتج الأنيميا بتأثير الأجسام المضادة المسببة لتحلل الدم. ويقع ضمن هذه المجموعة أوجه الخلل الناتجة عن الأجسام المضادة antibodies نظائرها isoantibodies والأجسام المضادة الناتجة عن التفاعلات الدوائية كتفاعل البنسيللين والذي قد يتحد بأسطح كريات الدم الحمراء ويستتير إنتاج أجسام مناعية مضادة للبنيسيللين من النوع ج (IgG). وعند التعرض مرة ثانية للعقار (البنيسيللين) فسوف يمعن في تطويق كريات الدم؛ ولذا فإنه يسهل على الأجسام المضادة، الجوالّة في الدم والتعرف إلى كريات الدم المطوقة بالعقار. ومن ثم يتم تثبيتها على أسطح الكريات.

(د) النزيف:

قد يتم فقدان للدم نتيجة عمليات النزف المختلفة، وتنقسم حالات النزف إلى نوعين: النزيف الحاد والنزيف المزمن. وقد يحدث النزف نتيجة لجرح خطير أو هبوط فحائي في حجم الدم. أما النزف المزمن فقد يؤدي إلى ظهور آليات تكيفية، مما يقلص من التعير في حجم الدم إلى حدوده الدنيا. كما أن النزف يحدث كمضاعفات لإخفاق في عمليات تجلط الدم، في بعض الأشخاص، نتيجة لأسباب وراثية أو مكتسبة. مما يؤدي إلى فقدان كمية كبيرة من الدم.

مرض النزاف (الهيموفيليا):

يتميز مريض الهيموفيليا Hemophilia بميل نحو النزف الشديد جراء جرح طفيف وهو مرض متنح تحمله الأنثى ليظهر عادة في أبنائها الذكور. ويتمخض عن هذا المرض إطالة غير طبيعية في المدة الزمنية اللازمة لتجلط الدم. ويوجد ثلاثة أنواع من الهيموفيليا:

○ الهيموفيليا A :

وهو النوع الكلاسيكي (القديم) للهيموفيليا، والذي يسببه نقص العامل الثامن من عوامل تجلط الدم. ويمثل هذا النوع ٨٥٪ من حالات الهيموفيليا.

○ الهيموفيليا B :

ويحدث هذا النوع من الهيموفيليا نتيجة لغياب العامل التاسع من عوامل تجلط الدم.

○ الهيموفيليا C :

أما هذا النوع من الهيموفيليا، فيحدث نتيجة لغياب العامل الحادي عشر من عوامل تجلط الدم.

□□□