

العنوان:	نسبة انتشار التغيرات العرطلة في نقي العظم عند الاطفال
المؤلف الرئيسي:	ديوب، سامر
مؤلفين آخرين:	سريو، محمد علي(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2003
موقع:	حلب
الصفحات:	1 - 88
رقم MD:	575400
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة حلب
الكلية:	كلية الطب
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	طب الاطفال، جراحة العظام
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/575400">http://search.mandumah.com/Record/575400</a>



جامعة حلب

كلية الطب

قسم الأطفال

# نسبة انتشار التغيرات العرطلة في نقي العظم عند الأطفال

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد

الدكتور سامر ديوب

إشراف

الأستاذ الدكتور محمد علي سريو

المدرس الدكتور خالد خانجي

٢٠٠٢ - ٢٠٠٣ م



جامعة حلب  
كلية الطب  
قسم الأطفال

# نسبة انتشار التغيرات العرطلة في نقي العظم عند الأطفال

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد

الدكتور سامر ديوب

إشراف

الأستاذ الدكتور محمد علي سريو

المدرس الدكتور خالد خاتجي

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات نيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال من كلية  
الطب في جامعة حلب .

٢٠٠٢-٢٠٠٣ م

## شهادة

أشهد أن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قام به المرشح الدكتور سامر ديوب طالب الدراسات العليا في قسم الأطفال كلية الطب البشري بجامعة حلب تحت إشراف الأستاذ الدكتور محمد علي سريو ومشاركة المدرس الدكتور خالد خانجي , وأي رجوع إلى بحث آخر هو موثق في النص .

المرشح

المشرف على الرسالة

الدكتور سامر ديوب

الأستاذ الدكتور محمد علي سريو

المدرس الدكتور خالد خانجي

## تصريح

أصرح بأن هذا البحث (نسبة انتشار التغيرات العرطلة في نقي العظم عند الأطفال ) لم يسبق أن قبل لأي شهادة ولا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة أخرى .

المرشح

د. سامر ديوب

نوقشت هذه الرسالة بتاريخ / / ٢٠٠٠ م .  
وأجيزت .

المشرف على الرسالة  
الأستاذ الدكتور محمد علي سريو  
المدرس الدكتور خالد خانجي

## كلمة شكر

في نهاية هذه المرحلة أتقدم بجزيل الشكر وفائق الاحترام إلى أساتذتنا الكرام أعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأطفال ، الذين قدموا لنا جلّ جهدهم ، ومنحونا خلاصة تجاربهم في العلم والحياة ، فالشكر لهم جميعاً .

وأخص بالشكر

الأستاذ الدكتور محمد علي سريو

والمدرس الدكتور خالد خانجي

الذين تفضلاً بالإشراف على هذه الرسالة ، فكانا لي خير موجه ومعين ، فلهما مني أسمى آيات التقدير والاحترام .

الدكتور سامر ديوب

# فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
	الباب الأول: القسم النظري
١	المقدمة
٢	فقر الدم العرطل
٦	فيتامين B <sub>12</sub>
٦	المصادر التغذوية والمتطلبات
٧	من الناحية الكيمائية
٧	من الناحية الفيزيولوجية
١٢	فقر الدم الخبيث
١٥	نقص B <sub>12</sub> عند الأطفال وعند الأمهات
١٨	الفحوصات المشخصة لنقص فيتامين B <sub>12</sub>
٢٥	معالجة النقص
٢٨	العيوب الخلقية في نقل واستقلاب B <sub>12</sub>
٣٩	الفولات
٣٩	المصادر التغذوية والمتطلبات
٤٠	من الناحية الكيمائية
٤١	الفيزيولوجيا
٤٢	نقص الفولات عند الأطفال والأمهات
٤٤	الفحوصات المشخصة لنقص الفولات
٤٥	المعالجة
٤٥	العيوب الخلقية في نقل واستقلاب الفولات
	الباب الثاني : القسم العملي
٤٧	أهداف البحث
٤٧	مادة البحث
٤٧	الطريقة المتبعة بالبحث
٤٨	استمارة البحث

٤٩	دراسة أسباب كبر حجم الكرية الوسطي
٥١	العمر وعلاقته بارتفاع MCV
٥٣	دراسة توزيع فقر الدم العرطل حسب الجنس
٥٤	دراسة توزيع فقر الدم العرطل حسب العمر
٥٥	دراسة فقر الدم العرطل وعلاقته بتغذية الطفل
٥٨	دراسة علاقة فقر الدم العرطل مع تغذية الأم
٥٩	دراسة علاقة فقر الدم العرطل مع الناحية الاقتصادية للأسرة
٦٠	دراسة التظاهرات السريرية
٦٢	دراسة فشل النمو المرافق لفقر الدم العرطل
٦٢	دراسة الأعراض والعلامات في فقر الدم العرطل
٦٤	الدراسة المخبرية
٧٧	دراسة اللطاخة الدموية
٧٧	دراسة بزل نقي العظم
٧٩	التشخيص
٨٠	المعالجة
٨١	الخلاصة
٨٥	توصيات
٨٦	المراجع



## فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
٢	الجدول رقم (١): أسباب فقر الدم العرطل
١٨	الجدول رقم (٢): الفحوصات المشخصة لنقص فيتامين B12
٢١	الجدول رقم (٣): الفحوصات المستخدمة لتشخيص نقص فيتامين B12 الخلقي
٣٩	الجدول رقم (٤): المدخول المطلوب من الفولات والكوبالامين حسب WHO
٤٥	الجدول رقم (٥): العيوب الخلقية في نقل واستقلاب الفولات
٤٩	الجدول رقم (٦): أسباب ارتفاع MCV
٥١	الجدول رقم (٧): أسباب فقر الدم العرطل عند مرضى الدراسة
٥٢	الجدول رقم (٨): علاقة العمر مع ارتفاع MCV
٥٣	الجدول رقم (٩): توزيع فقر الدم العرطل حسب الجنس
٥٤	الجدول رقم (١٠): توزيع فقر الدم العرطل حسب العمر
٥٥	الجدول رقم (١١): علاقة فقر الدم العرطل مع تغذية الطفل
٥٧	الجدول رقم (١٢): علاقة فقر الدم العرطل بالعمر عند مرضى الإرضاع الوالدي
٥٨	الجدول رقم (١٣): علاقة فقر الدم العرطل مع تغذية الأم
٥٩	الجدول رقم (١٤): مهنة الأب عند مرضى فقر الدم العرطل
٥٩	الجدول رقم (١٥): عدد أفراد الأسرة عند مرضى فقر الدم العرطل
٦٠	الجدول رقم (١٦): دراسة التظاهرات السريرية عند مرضى الدراسة
٦٢	الجدول رقم (١٧): العلاقة بين فشل النمو وفقر الدم العرطل
٦٣	الجدول رقم (١٨): الأعراض والعلامات عند مرضى فقر الدم العرطل
٦٤	الجدول رقم (١٩): دراسة الخضاب عند مرضى الدراسة
٦٦	الجدول رقم (٢٠): دراسة الكريات البيض عند مرضى الدراسة
٦٧	الجدول رقم (٢١): دراسة المعتدلات عند مرضى الدراسة
٦٩	الجدول رقم (٢٢): قيم MCV حسب العمر
٧٠	الجدول رقم (٢٣): دراسة MCV عند مرضى الدراسة
٧٢	الجدول رقم (٢٤): دراسة RDW عند مرضى فقر الدم العرطل
٧٣	الجدول رقم (٢٥): دراسة تعداد الصفائح عند مرضى الدراسة

## فهرس المخططات والأشكال البيانية

الصفحة	المخطط
٥	المخطط رقم (١) : علاقة قيم الخضاب مع المعتدلات والصفائح
١٠	المخطط رقم (٢) : امتصاص السيانوكوبالامين عبر الأمعاء
٤٩	المخطط رقم (٣) : يوضح أسباب ارتفاع MCV
٥٢	المخطط رقم (٤) : علاقة العمر مع ارتفاع MCV
٥٤	المخطط رقم (٥) : توزع فقر الدم العرطل حسب الجنس
٥٤	المخطط رقم (٦) : توزع فقر الدم العرطل حسب العمر
٥٦	المخطط رقم (٧) : علاقة فقر الدم العرطل مع تغذية الطفل
٥٧	المخطط رقم (٨) : علاقة فقر الدم العرطل بالعمر عند مرضى الإرضاع الوالدي
٥٩	المخطط رقم (٩) : علاقة فقر الدم العرطل مع تغذية الأم
٦١	المخطط رقم (١٠) : التظاهرات السريرية عند مرضى الدراسة
٦٢	المخطط رقم (١١) : العلاقة بين فشل النمو وفقر الدم العرطل
٦٥	المخطط رقم (١٢) : دراسة الخضاب عند مرضى الدراسة
٦٧	المخطط رقم (١٣) : دراسة الكريات البيض عند مرضى الدراسة
٦٨	المخطط رقم (١٤) : يوضع تعداد المعتدلات عند مرضى الدراسة
٧١	المخطط رقم (١٥) : قيم MCV عند مرضى الدراسة
٧٢	المخطط رقم (١٦) : قيم RDW عند مرضى فقر الدم العرطل
٧٣	المخطط رقم (١٧) : تعداد الصفائح عند مرضى الدراسة
٧٤	المخطط رقم (١٨) : تعداد الصفائح عند مرضى فقر الدم العرطل
٧٥	المخطط رقم (١٩) : يبين تعداد الصفائح والمعتدلات عند مرضى فقر الدم العرطل
	المخطط رقم (٢٠) : العلاقة بين درجة فقر الدم مع نقص المعتدلات والصفائح
٧٧	عند مرضى فقر الدم العرطل
٧٨	المخطط رقم (٢١) : نسبة انتشار التغيرات العرطلة عند مرضى الدراسة
٧٩	المخطط رقم (٢٢) : أسباب ارتفاع MCV عند الأطفال

## مقدمة :

إن ارتفاع حجم الكرية الوسطي MCV سببه غالباً زيادة نسبة الشبكيات في الدم المحيطي . أما إذا لم يكن هناك ارتفاع في الشبكيات فإن فقر الدم كبير الكريات يصنف إلى ذي تغيرات عرطلة megaloblastic أو بدون تغيرات عرطلة nonmegaloblastic .

في هذه الدراسة سوف نركز على الأمراض التي تسبب زيادة حجم الكرية الوسطي MCV دون وجود ارتفاع في شبكيات الدم . وبالتالي يمكننا تقسيم فقر الدم كبير الخلايا إلى ما يلي :

➤ فقر الدم ذو التغيرات العرطلة **Megaloblastic anemia** : وهو يترافق مع تغيرات عرطلة في نقي العظم

- نقص فيتامين B12 Vitamin B12 deficiency .
- نقص الفولات Folate deficiency .
- أدوية تتداخل مع استقلاب الفولات Drugs .
- اضطرابات استقلابية Metabolic disorder .

➤ فقر الدم بدون تغيرات عرطلة **Nonmegaloblastic anemia** : لا يترافق مع تغيرات عرطلة في نقي العظم

- متلازمات قصور نقي العظم Bone marrow failure syndromes .
- ✓ فقر الدم اللامضغ ( المكتسب ، فقر دم فانكوني Fancony's anemia ) .
- ✓ دياموند بلاك فان Diamond-Blackfan anemia .
- ✓ ابيضاض الدم Leukemia .
- قصور الدرق Hypothyroidism .
- أدوية مضادات الصرع Anti-epileptic drugs .

وسنلقي الضوء بشكل أساسي على فقر الدم العرطل ( بنقص فيتامين B12 ، نقص الفولات ) لما له من أهمية في مجتمعنا .

## فقر الدم العرطل MEGALOBLASTIC ANEMIA

قبل عام ١٩٢٦، واعتماداً على مظاهر بزل نقي المتصفة بالتغيرات العرطلة، كان يعتبر فقر الدم الوبيل مرضاً مميتاً. فكان يمثل شيئاً مخيفاً مثل حالات ابيضاض الدم المقاوم للأدوية. أما اليوم من المعلوم أن فقر الدم العرطل ناجم عن نقص في فيتامين B<sub>12</sub> أو حمض الفوليك. تم التعرف على كيفية تشخيصه، وعلاجه، والوقاية منه. تتوفر معلومات كثيرة فيما يتعلق بالكيمياء الحيوية لهذه الفيتامينات، الأدوية المضادة لحمض الفوليك تعطى كمعالجة فعالة تجاد الأمراض البكتيرية، والفيروسية، والطفيلية، وأمراض المناعة الذاتية، والسرطانات، والابيضاضات.

**التعريف:** يتصف فقر الدم العرطل بمظاهر شكلية خاصة في نقي العظام، يؤثر في طلائع الصفائح و الحمر و النقوية. وعادة تؤدي لنقص واحد أو أكثر من الخلايا في الدم المحيطي.

### الأسباب:

الجدول رقم (١): أسباب فقر الدم العرطل

فيتامين B <sub>12</sub> (كوبالامين)	حمض الفوليك	أسباب أخرى
• عيب في الامتصاص	◀ عيب بالامتصاص:	A. عيوب في تصنيع البيورين و البيريميدين:
١) نقص العامل الداخلي: التهاب المعدة استئصال المعدة التام عيب وراثي	-أخطاء وراثية . -الزرب الاستوائي .	(١) موروثة: orotic aciduria (٢) مكتسبة:
٢) نقص البيسين و غياب حمض HCL ٣) مرض بالأمعاء الدقيقة:	-أمراض مرشحة للأمعاء الدقيقة .	١-نقص تصبغ نقي و الابيضاض ٢-أدوية
a. استئصال جراحي أو وصله للصائم b. التهاب الأمعاء المنطقي c. الزرب الاستوائي d. أمراض ارتشاحية للأمعاء الدقيقة e. منافسة بالطفيليات: بودة شريطية f. imerslund-Grasbeck Syn g. أدوية (كولشيئين-PAS-يوميسين) h. نقص الترانسكوبالامين II i. ثنوي لفقر الدم العرطل	◀ زيادة الحاجات:	٣-ثنوي لـ HIV OTHERS.B ١-فقر دم يستجيب للثيامين ٢-البثع ٣-فقر دم يستجيب للبيريدوكسين
	الكحولية-الحمى- الإرضاع-فقر دم انحلاي- فرط درق-مضادات الاحتلاج-متلازمة ليش نيهان	

● سبب غذائي :

- ١- الخضراوين .  
٢- النقص الوالدي بسبب النقص لدى الجنين أو الرضيع  
١- سلفونات  
٢- مضادات الفولات (مثل: ميتوتريكسات تري ميتوبريم )

● عيوب في النقل :

- نقص الترانسكوبالامين II  
● استقلابي :  
@استنشاق أوكسيد النتريت  
@أخطاء وراثية  
١- ميتيلين  
٢- ترايهدروفولات  
ديبيدوجيناز  
Methionin-٢  
CblE-synthase  
( CblG  
Others-٣  
(cblC.cblD.cblE.cblF.cblG)

ينجم فقر الدم العرطل عن نقص في الفولات أو الكوبالامين . ويمكن مشاهدة التغيرات الشكلية من خلال عوامل سمية للنقي أو فيروسات معينة أو في مرضى نقص التنسج النقوي أو ابيضاض دم حاد.

@ الوصف من الناحية الدموية *Hematology Description* :

-يكون نقي العظم مفرط الفعالية ، محرضاً عبر الأريثروبيوتين الذي يعمل على مستوى الخلايا الجذعية الحمراء ( وهي عبارة عن مستعمرات مشكلة لوحدة الحمرة [CFU-E]).  
-الخلايا الحمراء الأرومية العرطلة الناضجة أكثر قابلية للتدمير أو الموت خلال النضج من الخلايا الأرومية الطبيعية ، لذلك فإن نسبة الخلايا الحمراء الفتية في نقي العظم أكثر من الطبيعي . إن هذا التكون غير الفعال للكريات الحمراء هو سبب المستويات المرتفعة لـ لاكتات ديهيدروجينات ( LDH ) والحديد في البلازما ( ناجمة عن موت طلائع الحمرة ).  
-بشكل نموذجي ، الكريات الحمراء الناضجة لها أشكال غير طبيعية و حجوم متنوعة ، حجم الكرية الوسطي MCV أكبر من الطبيعي، والكريات الحمراء لها خلل على مستوى الغشاء متضمنة نقصاً في الكولين أستراز الغشائي.

- غالباً يكون للكريات الحمراء الأرومية العرطلة الناضجة التي تدخل الدوران الدموي فترة حياة قصيرة . يجب ملاحظة أن مستوى LDH بالبلازما عادة لا يرتفع في حالات

التغيرات العرطلة التي يمكن مشاهدتها في الاضطرابات النسائية لنقي العظم (مثل نقص تنسج نقوي ابيضاض دم).

-تحتوي طلائع الحمر الناضجة في فقر الدم العرطل كمية أقل من الـ DNA بالمقارنة مع الـ RNA وهي أكبر من الخلايا الطبيعية التي هي بنفس مستوى النضج . هذا يعني أنها تحوي مكونات طبيعية من الـ DNA لكن هناك زيادة في مكونات RNA بالخلية . تظهر أشكال أنوية هذه الطلائع ، اصطبغ أقل من الطبيعي على اللطاخات المصبوغة، معطية مظهراً خاصاً للأرومة العرطلة . بالإضافة إلى أنه غالباً ما تظهر النواة أقل نضجاً من السيتوبلازما، لذلك فإن الأرومات الحمراء مع تراكم واضح للهيموغلوبين بالسيتوبلازما (أرومات حمر متعدد الأصبغة ) ربما تملك أنوية غير ناضجة مفتوحة ، نفاطية (حويصلية )، والأرومات الحمر سوية الصباغ (تكون السيتوبلازما مصطبغة بالأحمر ) قد تحوي أنوية لكنها ليست صغيرة أو كثيفة أو مصطبغة باللون الأرجواني مثل أنوية الخلايا سوية الصباغ . يميز الخبراء عادة تشكل الكريات الأرومية الحمر العرطلة عبر ملاحظة الأنوية المفتوحة والحويصلية في الأرومات الحمر البدئية (ما قبل الأرومات الحمر Pro erythroblasts وكذلك الأرومات الحمر المخبة للأساس . Basophilic erythroblast

-لحد ما طلائع الخلايا النقية في نقي العظم هي أكبر من الطبيعي، لكن اللافت للنظر هو التراكم غير الطبيعي للخلايا سليفة النقية Metamyelocytes العرطلة وكذلك الأشرطة في الأرومات العرطلة في نقي العظم . الخلايا سليفة النقية Metamyelocytes وكذلك الأشرطة العرطلة ربما تبقى موجودة في النقي لفترة ١٠-٤٠ يوماً بعد المعالجة لفقر الدم العرطل.

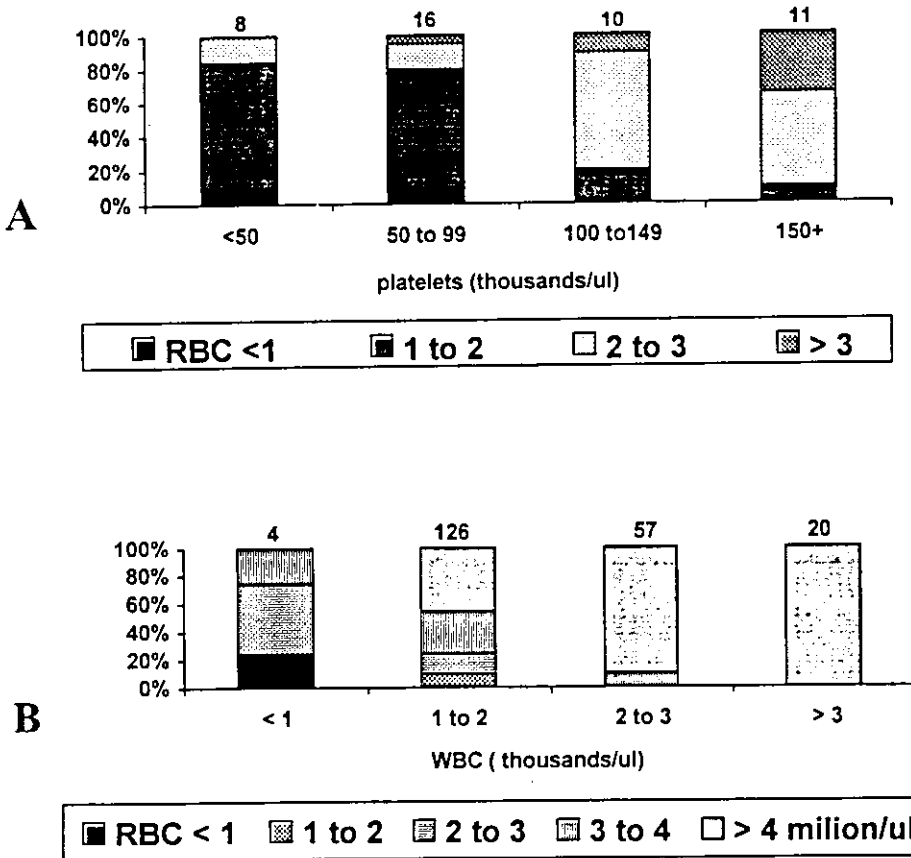
-بالرغم أن المعدلات ذات الأشرطة العرطلة والخلايا سليفة النقية المتأخر late metamyelocyte، تعتبر من مميزات فقر الدم العرطل ، فإنها عادة لا تشاهد في نقي العظم ذي التغير الشبيه بالعرطل عند مرضى الابيضاض ونقص التنسج النقوي .

-من المحتمل أن تشاهد شذوذات مشابهة على طلائع سلاسل الخلايا العرطلة لكن أقل من أن يتم تحديدها .

- في الدم المحيطي ، تشاهد المعدلات متعددة الفصوص multilobed neutrophils . لقد تم تمييز واحد أو أكثر من المعدلات سداسية الفصوص أو خمسة أو أكثر من

المعدلات خماسية الفصوص أو أكثر المنفصلة، وجدت ضمن ١٠٠ من المعدلات المفصصة. يجب ملاحظة أن وجود خمسة أو أكثر من المعدلات متعددة الفصوص لكل ١٠٠ من المعدلات المفصصة يشير إلى أن مثل هذه الخلايا تمثل أكثر من ٥ % من المعدلات (  $P < 0,05$  ) لكن الفشل في إيجاد خمسة خلايا من ١٠٠ خلية لا يمنع وجود معدلات متعددة الفصوص.

- نقص المعدلات + نقص الصفائح أكثر شيوعاً في الأطفال ذوي فقر الدم الشديد المترافق مع تغيرات عرطلة في نقي العظم منه عند أولئك ذوي المرض المتوسط لكن نقص المعدلات الصفائح قد تحدث عند أي حالة فقر دم غير نوعية .



المخطط رقم (١) : علاقة قيم الخضاب مع المعدلات والصفائح

Figure 1. The proportion of patients with platelet counts (B) or neutrophils (A) in the range indicated on the horizontal axis is compared with their degree of anemia illustrated vertically. Note that neutropenia and thrombocytopenia were more common in, but not restricted to, patients with severe anemia.

## @ النسيج الأخرى *Other Tissues* :

-لقد سجلت كبر حجم الخلايا ضمن الخلايا الشدقية ( الخد ) في المرضى المصابين بفقر الدم العرطل ، وصفت شدوذات مشابهة في خلايا اللسان ، ظهارية المهبل ، الطريق البولي ، ظهارية الأنف والنسج البطانية الأخرى . كما وصف نقص ارتفاع الخلايا المعدية والخلايا المعوية . هذه التغيرات تزول بعد المعالجة لفقر الدم العرطل كما أنها لا توجد لدى كل المرضى .

## الفيتامين B<sub>12</sub> : VITAMIN B<sub>12</sub>

### المصادر التغذوية والمتطلبات :

#### • المصادر:

الكوبالامين ، الذي تصنعه البكتريا والفطور ، تحتاجه الحيوانات كفيتامين لكن لا تحتاجه النباتات العليا . وبالتالي فالأخير (أي النباتات) لا تحوي الكوبالامين بشكل مركز ولا يقدمه للغذاء بصورة كافية . وجوده في المياه الأرضية يعتبر كمشعر على التلوث البرازي . انه الآن يصنع للاستعمال التجاري .

#### • الحاجات الغذائية:

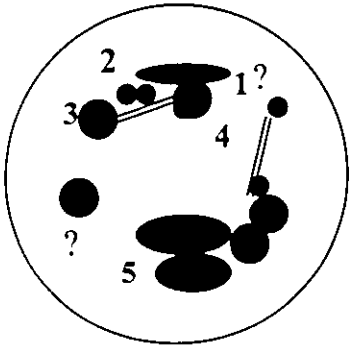
إن الوارد الغذائي غير الكافي من VIT B<sub>12</sub> والفولات ربما يؤدي للنقص . لم يحدد بشكل جيد الحاجات الغذائية ( القوتية ) ولا النقص التغذوي المتكرر في تجمع مختلف من السكان ، لكن من المحتمل أن تكون بعض الاستنتاجات موضوعة على أساس تقارير منشورة . في الهند، حيث يوجد و بشكل شائع أناس يعتمدون على الخضراوات في غذائهم ، ومن بين هؤلاء الذين يعتمدون على الخضراوات بشكل تام ( يطلق عليهم vegans ) يكون تركيز vitB<sub>12</sub> في المصل والنسج منخفضاً و يكون لديهم فقر دم عرطل سببه نقص الوارد ، في الـ vegan ، تم وصف المرض العصبي ( التتكس المشترك تحت الحاد للحبل الشوكي ) ، لكن يظهر أن تكرار حدوثه يكون منخفضاً بشكل شديد بين الخضراوين التامين الذين لا يتناولون منتجات حيوانية أو مركبات vitB<sub>12</sub> ، انه من غير المعروف فيما إذا كان هذا الانخفاض في نسبة حدوث المرض العصبي عند



المرضى ذوي المستويات البلازمية المنخفضة من الكوبالامين يعكس عدم المطاوعة الخفية مع الحالة الخضراوية المقررة (المعترف بها).

-تتطلب دراسة مستويات الهوموستتين وميثيل مانوليك أسيد عند مجتمعات Vegans تحديد تكرار النقص الحيوي ومقارنته مع تكرار حدوث المرض العصبي ، منظمة الصحة العالمية WHO حددت الحاجات اليومية من الكوبالامين : البالغين (١) ملغ/يوم، يزداد عليها 0.3-0.4 ملغ للمرضعات والحوامل . الرضع ٠،١ ملغ/يوم ، على أساس المعرفة بفيزيولوجية وتحول الكوبالامين ، الحاجات النوعية لمعالجة النقص ، و عوامل أخرى متنوعة .

### من الناحية الكيميائية :



البنية الكيماوية للكوبالامين موضحة بالشكل المجاور يوجد حبيبات corrins التي لها بنية مشابهة للبورفيرينات ، وبهذا الشكل فإن vitB<sub>12</sub> و الكوبالامين ستستعملان بالتبادل من أجل الكوبالامينات التي لها إما فعالية تميم أنزيم داخل الخلايا أو أن تتحول إلى تحت مواد عندما تتواجد في الخلايا الثديية.

### من الناحية الفيزيولوجية:

#### • النقل Transport:

وجد في خلايا من نوع (nM) من الخلايا الثديية Mammalian أن النقل الغشائي الفعال للكوبالامين مع مستويات منخفضة من الكوبالامين يتطلب دائماً التوسط بـ بروتين رابط للكوبالامين يتفاعل مع المستقبل الموجود على سطح الخلية ، في بعض العضويات أحاديات الخلية يكون تمثل الكوبالامين تبعاً لارتباط الكوبالامين الحر مع المستقبل السطحي . والنظام الآخر، المعروف بشكل كامل تقريباً في طافرات Ecoli يستلزم وجود رابط الكوبالامين على الغشاء الخارجي ، يتطلب منتج المورثة تحرير الكوبالامين المرتبط بالغشاء من الغشاء الخارجي إلى الفراغ المحيط بالبلازما ، ورابط الكوبالامين المحتمل في الفراغ البلازمي المحيطي واثنين من منتجات الجينات المختلفة على الغشاء الخلوي الداخلي أيضاً والتي يمكن أن تنقل الكوبالامين حول البلازما إلى داخل السيتوبلازما ، هذه الآلية غير المشابهة لنظام النقل في الخلايا سوية النوى ، والتي تسمح

بدخول مقدار صغير من الكوبالامين عندما يكون تركيز الكوبالامين خارج الخلية مرتفعاً جداً.

• البروتينات الرابطة للكوبالامين: **Cobalamin Binding protein** :

(١) **الترانسكوبولامين II** : يتوسط دخول الكوبالامين البلازمي إلى داخل الخلايا ، و يوجد في البلازما ، و CSF ، والسائل المنوي ، والرشاحات .

يتم تصنيعه في خلايا متنوعة تشمل : مولدات اللبف، والبالعات الكبيرة، والخلايا المعدية، والخلايا الكلوية، والكبدية، والطحال، والقلب، والمخاطية الهضمية ، والبطانة الوعائية.

هو عبارة عن بروتين غير غليكوزيدي nonglycosylated مع فترة حياة قصيرة بالبلازما ، له وزن جزيئي ٤٣،٠٠٠ ، يخترق بسرعة السائل ECF ويتبلر ( يتكوثر ) مع نفسه أو مع بروتين آخر عندما يرتبط مع الكوبالامين، التحول البلازمي للترانسكوبالامين II سريع . إنه يربط الكوبالامين بشدة ( $K_d = 5 \text{ to } 18 \text{ pM}$ ) ولديه ألفة أقل للحبيبات بدون فعالية vitB<sub>12</sub> . تم وصف الـ DNA للترانسكوبولامين ( cDNA ) .

(٢) **الهابتوكورين Haptocorrin**: الهابتوكورين ( ترانسكوبولامين ٠، ١، ٣، الرابط R ، الكوبالوفلن ) هو من طائفة البروتينات ذات البنية المتشابهة لكن تختلف من الناحية الغليكوزيدية ( السكرينية ) glycosylated ، هذه البروتينات يتم تصنيعها من قبل الخلايا النخوية والعديد من الخلايا الأخرى . يوجد الهابتوكورين في مفرزات متعددة تشمل البلازما ، والصفراء ، واللعاب ، والدموع ، وحليب الثدي ، والسائل الأمينوسي ، والسائل المنوي وفي عصارات الخلايا المحببة ، والغدد اللعابية ، والصفائح ، وخلايا الكبد ، وأورام الثدي.

الهابتوكورين الغليكوزيدي كاملاً مع انخفاض نقطة سوية الكهرب ( Pi ) ، التي توجد في البلازما، لديه نصف عمر ٩ أيام ، هؤلاء مع ( Pis ) عالي يتم إزالتها بسرعة من البلازما إلى الصفراء عبر الخلايا الكبدية ، ٧٠-٩٠% من الكوبالامين بالبلازما مرتبط إلى الهابتوكورين والباقي مرتبطة بالترانسكوبالامين II ، الهابتوكورين لديه ألفة كبيرة لحبيبات corrins كل البروتينات الرابطة لـ B<sub>12</sub> ( $K_d = 3 \text{ to } 7 \text{ pM}$ ) لكن لديه ربط كبيرة للكوبالامينات والحبيبات corrins الأخرى بدون فعالية

vitB<sub>12</sub> . عمل الهابتوكورين في الجسم الحي غير واضح. وبسبب الألفة الكبيرة للكوبالامينات وأيضاً الـ corrins بدون فعالية vitB<sub>12</sub> ، يشير ذلك إلى أن وظائف الهابتوكورين هي الارتباط وطرح مشابهاً لـ B<sub>12</sub> داخل الصفراء عبر ربطها إلى مستقبلات الغالاكتوز على سطح خلايا الكبد.

٥٧٧٩٤٥

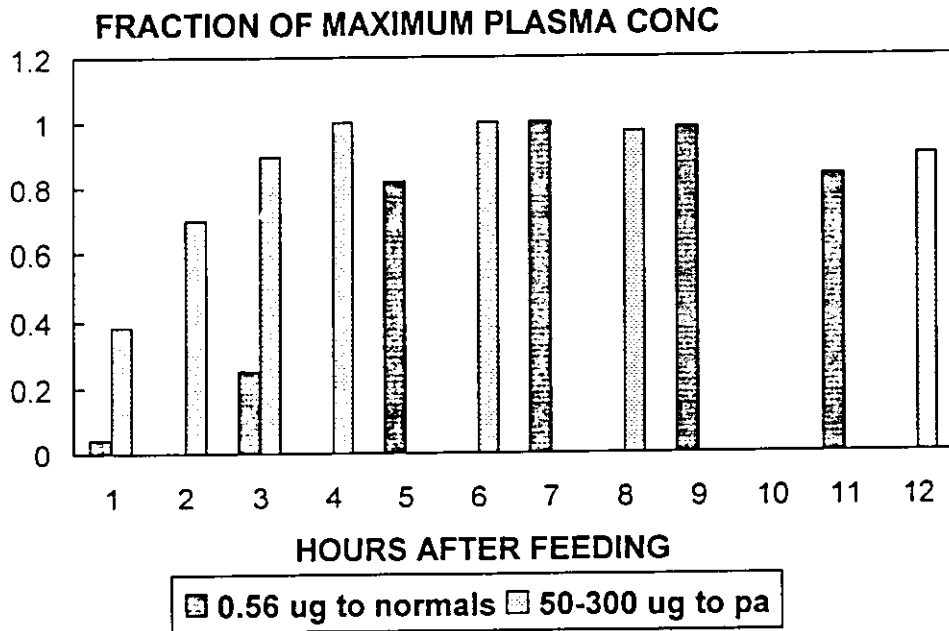
روابط الكوبالامين في العصارة المعدية تتضمن الهابتوكورين الذي من المحتمل أنه ينشأ من اللعاب وربما من الخلايا الجدارية المعدية ، والعامل الداخلي (IF).

**(٣) العامل الداخلي Intrinsic Factor :** يتم تصنيع هذا البروتين السكري في الخلايا الجدارية عند الإنسان ، خنزير غينيا ، والخلايا الرئيسية (الببسينوجين ) في معدة الفأر ، وربما يفرز من خلايا البنكرياس عند الكلاب، يتم هضمه عبر الببسين وليس التربسين، يرتبط الكوبالامين بسهولة إلى العامل الداخلي في لمعة الأمعاء من أجل الامتصاص ، العامل الداخلي لا يمتص من الأمعاء وهكذا لا يعاد استخدامه . ارتباط IF مع الكوبالامينات أقل شدة" من الترانسكوبالامينات ( $K_d = 0.1 \text{ to } 1 \text{ nM}$ ) لكن يرتبط فقط الكوبالامينات مع فعالية vitB<sub>12</sub> .

#### • الامتصاص من الأمعاء *Absorption from the Gut* :

يرتبط الكوبالامين بسهولة إلى الأنزيمات داخل الخلوية في الطعام متحرراً من عملية المضغ والطبخ ويرتبط إلى الهابتوكورين المتشكل من اللعاب أو من النسيج الحيواني . هذا المزيج من الحبيبات corrins يدخل الأمعاء ، بينما الهابتوكورين يهضم بالتربسين ، سامحاً بالارتباط للكوبالامين إلى العامل الداخلي ، إن معقد IF - vitB<sub>12</sub> يرتبط إلى مستقبلات في اللغائفي، حيث يدخل الكوبالامين ببطء إلى الوريد البابي عبر الارتباط بالترانسكوبالامين II . بينما السرعة العظمى للتواجد داخل الوريد البابي بعد إطعام كميات كبيرة من الكوبالامين بدون عامل داخلي هي ساعة بعد الإطعام ، وذلك بسبب أن ارتباط الكوبالامين إلى العامل الداخلي يتم بعد ١٢ ساعة من الطعام، و ٨-١٢ ساعة بعد الوصول إلى لمعة اللغائفي .

**Figure 2.** Absorption of labeled cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) using the intrinsic factor mechanism (black bars) or without in-trinsic factor (shad-ed bars).



ربما يكون تصنيع الترانسكوبالامين II عبر الخلايا اللفائفية مطلوباً من أجل النقل. يوجد المستقبل للمعدن الكوبالامين - IF على الحافة الفرغونية من الخلايا المعوية اللفائفية ، كما تنتشر هذه المستقبلات في مناطق مختلفة . عند البعض ، إزالة جزء صغير من اللفائفي يزال معه سطح امتصاص كبير ويسبب ذلك سوء امتصاص لـ vitB<sub>12</sub> ; من نواح أخرى تزداد آليات الامتصاص من خلال بروتين معين في اللفائفي. يبدو أن المستقبل يختفي من سطح الخلايا المعوية خلال امتصاص الكوبالامين المرتبط مع العامل الداخلي . إن الكمية العظمى من الكوبالامين-العامل الداخلي التي يمكن أن ترتبط بالمستقبل هو حوالي ١,٥ مكغ ، جرعات أكثر من الكوبالامين ، حتى عندما ترتبط مع IF ، من المحتمل أنها لا تمتص بهذه الآلية . مع ذلك ، تظهر فعالية المستقبل بسرعة بعد امتصاص الكوبالامين ، لذلك البلعة الثانية يمكن أن تمتص بعد ذلك حالاً". عندما تعطى كميات كبيرة من الكوبالامين (١٠٠-١٠٠٠ مكغ ) إلى المرضى بدون عامل داخلي في الأمعاء فإن نسبة صغيرة ( 0.1 to 1 per cent ) تمتص من الصائم .

يشكل سوء امتصاص الكوبالامين الناجم عن المنافسة للكوبالامين في لمعة الأمعاء بعض أهم الدراسات الغربية في هذا الحقل . إن إظهار أن بعض مرضى فنلندا المصابين بفقر الدم ذي التغيرات العرطلة يمكن أن يصحح عبر إزالة كميات كبيرة من الإصابة بالدودة

الشريطية (*diphyllo bohrium latum*) أدى إلى كشف أن الدودة لديها قدرة على استخلاص الكوبالامين من العامل الداخلي واستهلاكه. على الرغم من توثيق هذه المنافسة على طول (١٠٠ م) من الدودة، إنه لمن الواضح أن نقص الكوبالامين الناجم عن الدودة يحدث فقط في المرضى ذوي الحد الأدنى من إفراز العامل الداخلي ولا يشاهد في الفئات ذوي الإفراز المعدي الطبيعي. حديثاً ضمن بعض المجتمعات إن الزيادة في أكل السمك النيئ سوف يؤدي وبشكل واضح لظهور حالات جديدة من المرض المنقرض. تمت ملاحظة سوء امتصاص الكوبالامين في بعض المرضى ذوي العرى المعوية العمياء أو المناطق المتضيقة في الأمعاء الدقيقة، وتحسن الامتصاص بعد المعالجة ببعض المضادات الحيوية (تتراسكلينات). يبدو أن سوء الامتصاص هذا للكوبالامين ناجم عن استهلاك الكوبالامين من قبل البكتيريا في المناطق المعوية الراكدة لكن فيزيولوجياً ذلك تبقى غير واضحة. في العديد من هؤلاء المرضى تزداد الفولات بالمصل أكثر من الطبيعي بشكل ملحوظ بسبب تشكيل الفولات من قبل البكتيريا المعوية. عملية نقل الكوبالامين داخل الخلية اللفائفية غير معروفة. هناك دليل غير مباشر يشير أن العملية ربما تكون عبر التقام خلوي بهضم الكوبالامين الحر من IF في الجسيمات الحالة. يبدو أن النقل اللاحق للفيتامين بحاجة إلى تصحيح الشكل الكيميائي في الكوبالامين ومن المحتمل أن يستلزم ربطاً خاصاً للكوبالامين مع الناقل، الذي يمكن أن يكون ترانسكوبولامين II. التحويل الكيميائي للكوبالامين الممتص غير مطلوب من أجل الامتصاص، رغم أنه عندما يدخل الكوبالامين الخلايا اللفائفية، ربما يستقلب إلى تميمات أنزيم (co-enzymes)، كما ذكر مؤخرًا.

#### • دخول الكوبالامين داخل الخلايا *Entry of Cobalamin into Cells* :

يدخل الكوبالامين المرتبط بـ TC. II الخلايا بطريقة الإلتقام الخلوي endocytosis بعد أن يرتبط المعقد مع المستقبلات على سطح الخلية. تتلقى المستقبلات ويدخل الكوبالامين السيتوبلازما دون أي تغيير في الشكل الكيماوي المطلوب للنقل. من المحتمل أن الدخول إلى السيتوبلازما يتم عبر الجسيمات الحالة ويتطلب توسط جسيم حال لهضم ناقل الكوبالامين قبل أن يقوم الكوبالامين الحر بالاندخال داخل الخلية. يتم منع الدخول لداخل السيتوبلازما عبر معالجة الخلايا بعوامل موجهة ضد الجسيمات الخالة Lysosomotropic (مثال: الكلوروكين، الأمونيا) والتي تمنع تشكيل pH المنخفض

داخل الجسيمات الداخلية (Endosomes) ومن المحتمل أنها تمنع تشكيل الجسيمات الحالة . في هذه الأحوال يتجمع TC-II في داخل الجسيمات الداخلية (Endosomes) . يبدو أن اندخال الكوبالامين الحر من الجسيم الحال لداخل السيتوبلازما يحتاج لجهاز نقل، جهاز النقل هذا وجد أنه ناقص عند مريضين مصابين بمرض الكوبالامين F (CbIF) .

### فقـر الدم الخبيث Pernicious Anemia

هو مرض يتميز بعدم امتصاص vitB<sub>12</sub> بسبب النقص في وظيفة IF ، عادة المرضى الذين تمت إزالة المعدة لديهم يكون لديهم إنتاج منخفض من IF ولا يصنفون ضمن فقر الدم الخبيث، أعداد قليلة جداً من الحالات سببها وراثي ناجم عن عدم إنتاج IF أو IF ناقص، أما الحالات الباقية سببها تحطيم الخلايا المعدية الجدارية عبر الفعالية المناعية المتوسطة للخلايا للمفاوية .

-العمر و الجنس: تزداد حالات فقر الدم الخبيث مع العمر ، وتكشف أغلب الحالات في العقد الخامس إلى السابع ، نسبة الإصابة في أغلب الحالات يتساوى فيها الذكور و الإناث ، لكن في عام ١٩٦٨ بالسويد كانت نسبة إصابة + مرتين أكثر من > بعمر ٥٠ سنة، نسبة حدوث المرض سجلت بمعدل ١٠٠-١٣٠ حالة / ١٠٠٠٠٠٠ نسمة من السكان ( في بعض الدراسات بالسويد والدانمارك إنكلترا بين عامي ١٩٤٢-١٩٦٨ ) تزداد نسبة الحدوث مع العمر لذلك مع الحالات المتقدمة من العمر لسكان ويسترن western فإن نسبة الحدوث هي أكثر من الحالات المسجلة ، نسبة الحدوث في العقد السابع تتراوح بين ٢٥٠-٥٠٠ حالة لكل ١٠٠ ألف نسمة .

-العرق: المرض مسيطر لدى البيض ويكون أقل شيوعاً عند السود (تظهر بأعمار مبكرة أكثر من البيض) والهنود الشرقيين و نادراً جداً لدى الآسيويين، بين البيض يلاحظ أن المرض أكثر شيوعاً عند ذوي الأصل الأوربي الشمالي مقارنة مع مناطق البحر الأبيض المتوسط وقد سجلت مثل هذه الحالات المنحدرة من الشمال والجنوب في إنكلترا وهولندا.

-الوراثة: الوراثة غير معروفة فهناك محاولات عديدة لربط فقر الدم الخبيث مع زمر التوافق النسيجي HLA لم تظهر أية علاقة حقيقية لكن لوحظ وجود زيادة خطر حدوث فقر الدم الخبيث في التوائم الحقيقية.

## التظاهرات السريرية:

- فقر الدم العرطل: تظاهرات فقر الدم العرطل وصفت سابقاً وتتضمن فقر دم، أعراض هضمية، أعراض وعلامات عصبية.

- الإصابة العصبية: قد يصاب معظم المرضى بتناقص حس الاهتزاز مع خدر ونمل في الساقين في حالات فقر الدم الخبيث العرضية، ولكن التتس تحت الحاد في النخاع الشوكي SCDSC لا يصيب أكثر من ٣٠% من الحالات، في بعض الحالات لوحظ الخدر والنمل بنسبة ٣٠% بينما وجد SCDSC بنسبة ٦-٩% فقط من المرضى.

تتضمن المتلازمة العصبية SCDSC :

١- تتكس العمود الخلفي من النخاع الشوكي مما يسبب نقص حس الاهتزاز تحت مستوى العرف الحرقفي ( ٤٨% من الحالات ) وأقل شيوعاً فقد حس الوضع في القدمين (٤٢%) والرسغ (٦٤%).

٢- تتكس المسار الهرمي مؤدياً إلى منعكس بابينسكي إيجابي (٥٦% من الحالات).

٣- اعتلال عصبي محيطي مع أعراض قاصية (خدر ونمل، ضعف عضلي).

٤- العته ، داء الزهايمر .

٥- ضمور العصب البصري ، نادر جداً في فقر الدم الخبيث.

٦- الاكتئاب وبعض العته ، أغلب المرضى العرضيين لديهم اكتئاب (٩٠% من الحالات). هذه الشذوذات تكون ثانوية لعوز الكوبالامين وقد تتضمن كل ما سبق .

- الموجودات السريرية : تسيطر أربع متلازمات سريرية :

(١) فقر دم شديد ، كما ذكر سابقاً ، والمتوافق مع قصور قلبي وينتشارك عادةً مع نقص محبيبات، نقص صفيحات ، بعض الأعراض والعلامات العصبية، التهاب لسان، أحياناً نقص الغلوبولينات المناعية.

(٢) التظاهرات الهضمية : عادة تسيطر الأعراض الهضمية حيث يوجد التهاب اللسان مع فقر دم متوسط والذي يكون عرطل الخلايا مع أرومات عرطلة في نقي العظم، قد تتواجد بعض العلامات والأعراض العصبية لكن عادة لا يوجد نقص محبيبات أو نقص صفيحات أو اضطراب في الغلوبولينات المناعية.

(٣) إصابة عصبية بدئية مع فقر دم خفيف . في العديد من هؤلاء المرضى، يزداد MCV، لكن في المرضى الذين ليس لديهم فقر دم لكن هناك غلبة للتظاهرات العصبية ،

وهنا يكون مستوى الكوبالامين المصلي أعلى من مستوى النقص ، فإنه يجب عدم نفي تشخيص نقص الكوبالامين اعتماداً على مستوى الكوبالامين المصلي وحده.

(٤) الآن غالبية المرضى الذين لديهم فقر دم خبيث يراجعون العيادات الطبية بسبب كشف زيادة في حجم الكرية الحمراء أثناء فحص دم روتيني .

- قد لا توجد تظاهرات سريرية مكشوفة لعوز vitB<sub>12</sub>، لكن العديد من المرضى المصابين بعوز vitB<sub>12</sub> يظهرون تحسناً أثناء علاجهم. قد تتضمن الشكايات المتعلقة بعوز الكوبالامين عند البالغين و الأطفال الكبار ضعف عام ، ضعف وقصور تنفسي تالٍ لفقر الدم ، تظاهرات هضمية مثل فقد الشهية مع نقص وزن خفيف ( ٥-١٠% من وزن الجسم )، غثيان ، غالباً بدون إقياء ، إمساك ، أحياناً إسهال ، ألم في اللسان أو قرحات لسان تتفاقم بتناول التوابل و الأطعمة الحامضة مع مشاكل عصبية تتضمن وبشكل نادر عتسه شلخي أو داء الزهايمر .

لا تشاهد هذه الأعراض لدى الأطفال والرضع ، فغالباً ما يسيطر فشل النمو وتأخر في التطور العقلي، تكرار أعراض وعلامات aforementioned لدى المرضى البالغين المصابين بفقر دم خبيث قد تغير خلال ٣٠ سنة الماضية، وفي دراسة نشرت عام ١٩٦١ بينت أن الضعف العام والزلة التنفسية تشاهد ضمن الشكاية بنسبة ٦٠% من المرضى، بينما يشكو ١٠-٣٠% من المرضى من أعراض هضمية، و ١-١٥% من المرضى لديهم أعراض عصبية ، ذكر Hall في تقاريره أن العلامات العصبية شوهدت في ٣٥% من المرضى . وفي دراسة نشرت عام ١٩٨٦ في كاليفورنيا وجدت الأعراض العصبية والعقلية في ٥٠% من الحالات . وحتى الآن لا توجد معلومات منشورة عن تغيرات محتملة في نسب الحدوث . لأنه من غير الواضح فيما إذا كان انتشار المرض قد تغير أو أنه أصبح بالإمكان كشف المرضى الذين لا يعانون من فقر الدم بسبب إمكانية قياس MCV و الكوبالامين بالمصل .

التكس العصبي ( SCDSC ) يتضمن تنكس العمود الخلفي والجانبى للحبل الشوكي وأفات عصبية محيطية ، تكون أشد في الأطراف السفلية ، تتميز بزوال النخاعين الذي قد يكون ثانوياً لتكس المحور . وغالباً يكون التظاهر الأول لهذا المرض هو تناقص حس الاهتزاز والوضعية ، مع علامات هرمية فيما بعد .



قد تكون العلامات الهرمية خفية بسبب ضعف المنعكسات الوترية الناجم عن اعتلال الأعصاب المحيطية ، كما قد تحدث أعراض دماغية وضمور عصب بصري . دون تفسير للآلية الإراضية لهذا التظاهر . هذه الأعراض قد تحدث لدى الإنسان والخنزير بعد التعرض المزمن لأوكسيد النترت والذي قد يسبب فقر دم عرطل لدى الإنسان ، وأوكسيد النترت يخترق الخلايا بسرعة ويؤكسد الكوبالامين المحمول على الميثيونين سنتاز ، مما يؤدي لنقل زمرة الميثل من الميثل كوبالامين إلى الهيموسستين ، وبعد نقل زمرة الميثل يصبح cob(I)alamin مؤكسداً بشكل لا عكوس بواسطة أوكسيد النترت ( NO<sub>2</sub> ) إلى Cabolamin Catabolites ، و تبقى محمولة إلى الأنزيم ، وهذه الشكل لا يحفز بشكل لا عكوس اصطناع الميثيونين . يمكن الوقاية من الإصابة العصبية لدى القرود والخنزير بواسطة مركبات الميثيونين . وآلية حدوث المرض العصبي نتيجة عدم تفعيل اصطناع الميثيونين وكيفية منع ذلك بإعطاء الميثيونين غير معروفة . لكن من المحتمل أن حدوث SCDSC قد يكون بنفس الآلية ، ويجب ملاحظة أن تركيز حمض الميثل مالونيك يزيد في CSF مقارنة مع البلازما .

### نقص vitB<sub>12</sub> عند الأطفال وعند الأمهات Maternal and Pediatric Vitamin

#### : B<sub>12</sub> Deficiency

عند الأشخاص جيدي التغذية يحتاج نقص vitB<sub>12</sub> للظهور عدة أشهر ، بسبب نصف العمر الطويل للكوبالامين ضمن الجسم (فقط ٠،٠٥-٠،٢ % يفقد كل يوم ) والمخازن الكبدية الكبيرة لهذا الفيتامين .

تبدو التظاهرات الأبر للنعص الوشيك ، عند مثل هؤلاء الأشخاص ، مرتبطة بفقدان IF المعدي في فقر الدم الخبيث ونقص القدرة على امتصاص vitB<sub>12</sub> من الغذاء ، في هذه المرحلة يوجد بعض الأدلة أن نسبة الكوبالامين في البلازما التي ترتبط بـ TC-II تنخفض إلى اقل من الطبيعي .

حديثي الولادة المولودون لأمهات لديهم نقص في الكوبالامين ربما يتطور لديهم نقص شديد في الأسابيع الأولى من الحياة، كما أن الأمهات ناقصات vitB<sub>12</sub> هم مصابون بالعقم، لكن أولئك الذين لديهم مستويات متدنية من مخازن الكوبالامين بسبب الغذاء أو فقر دم