بسم الله الرحمن الرحيم

# Physiology

﴿وَقُل رَّبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَل لِّي مِن لَّدُنكَ سُلْطَانًا نَّصِيرًا﴾

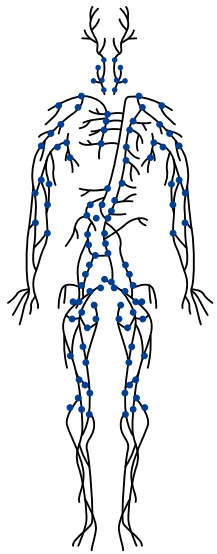
ربنا آتنا من لدنك رحمة وهيئ لنا من أمرنا رشدًا

MID | Lecture 2

# Introduction: Red Blood Cells, Anemia and polycythemia (Pt.2)


Written by: Tala Assaf
Dema Aljaabari

Reviewed by: Salwa Alawi



هذه الصورة تشرح بعض المفاهيم المتعلقة بالهيموغلوبين والهيماتوكريت في الدم. إليك أبرز النقاط

# Hemoglobin and Hematocrit

- **280 million /RBC**
- **Normal hemoglobin concentration is 34 g per 100 ml of packed cells**
- **Hemoglobin constitutes 33% of RBC weight** الهيموغلوبين يشكل 33% من وزن الخلية الحمراء

1.تركيز الهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء (RBC):
280 مليون جزيء هيموغلوبين في كل خلية دم حمراء.
تركيز الهيموغلوبين الطبيعي هو 34 جرام لكل 100 مل من الخلايا المعبأة

- **Normal hematocrit ("packed cell volume") is 40-45% (slightly lower in women)**
- **Thus normal hemoglobin is 14-15 g per 100 ml of blood**

2.الهيماتوكريت (حجم الخلايا المعبأة):
•الهيماتوكريت يتراوح من 40% إلى 45% (ويكون أقل قليلاً في النساء).
•بالتالي، الهيموغلوبين الطبيعي في 100 مل من الدم هو 14-15 جرام

- **When hemoglobin is measured in 100 ml packed cells only (RBCs) it's condensed, but if it's measured per 100 ml of whole blood then the number will be almost the half (because the hematocrit is 40-45%)**

3.الفرق بين القياس في خلايا الدم الحمراء فقط وفي الدم الكامل:
•عند قياس الهيموغلوبين في 100 مل من الخلايا المعبأة فقط، سيكون الرقم أعلى.
•عند قياسه في 100 مل من الدم الكامل (الذي يحتوي على خلايا الدم الحمراء والبلازما)، سيكون الرقم تقريباً نصفه بسبب أن الهيماتوكريت يمثل 40-45%

- **$O_2$ carrying capacity is 1.34 ml / g Hgb, or 19-20 ml $O_2$ / 100 ml blood**

4.قدرة نقل الأوكسجين:
•قدرة الهيموغلوبين على حمل الأوكسجين هي 1.34 مل من الأوكسجين لكل جرام من الهيموغلوبين.
•أو يمكن القول أن الهيموغلوبين يحمل حوالي 19-20 مل من الأوكسجين لكل 100 مل من الدم

- **transports 25% CO2**

5.نقل ثاني أكسيد الكربون:
•الهيموغلوبين ينقل حوالي 25% من ثاني أكسيد الكربون في الدم

The doctor said that we need to identify different units
You don't have to memorize numbers but you should be able to answer questions when you're given the normal values

تشرح هذه الصورة مواقع عملية تكوّن كريات الدم الحمراء (Erythropoiesis)، والتي هي عملية إنتاج خلايا الدم الحمراء. إليك النقاط الرئيسية

# Sites of Erythropoiesis

1.الدموية (Hematopoiesis): هي عملية إنتاج جميع أنواع خلايا الدم في نخاع العظم

- **Hematopoiesis: production of all blood cell types in the bone marrow.**

2.التكوّن الأحمر (Erythropoiesis): هي عملية إنتاج كريات الدم الحمراء (RBCs)، وهي عملية مستمرة تبدأ قبل الولادة وتستمر حتى الموت. كريات الدم الحمراء تتحطم بشكل مستمر لأنها ذات عمر محدود، وبالتالي يجب أن تُستبدل باستمرار

- **Erythropoiesis: production of erythrocytes, it's a continuous process that starts before we are born until death, with continuous destruction because they have limited lifespan (so they have to be continuously replaced).**

3.مراحل تكوّن كريات الدم الحمراء عبر الحياة:

- في الأسابيع الأولى من الحمل: يحدث إنتاج كريات الدم الحمراء في الكيس المحي (Yolk sac)

- **First few weeks of gestation – RBCs production takes place in the yolk sac**

في منتصف الحمل: يحدث إنتاج كريات الدم الحمراء بشكل رئيسي في الكبد، مع مساهمة الطحال والعقد اللمفاوية

- **Mid-trimester – mainly in the Liver (+ spleen, lymph nodes)**

في الشهر الأخير من الحمل وحتى البلوغ: يصبح إنتاج كريات الدم الحمراء يحدث بشكل رئيسي في نخاع العظم

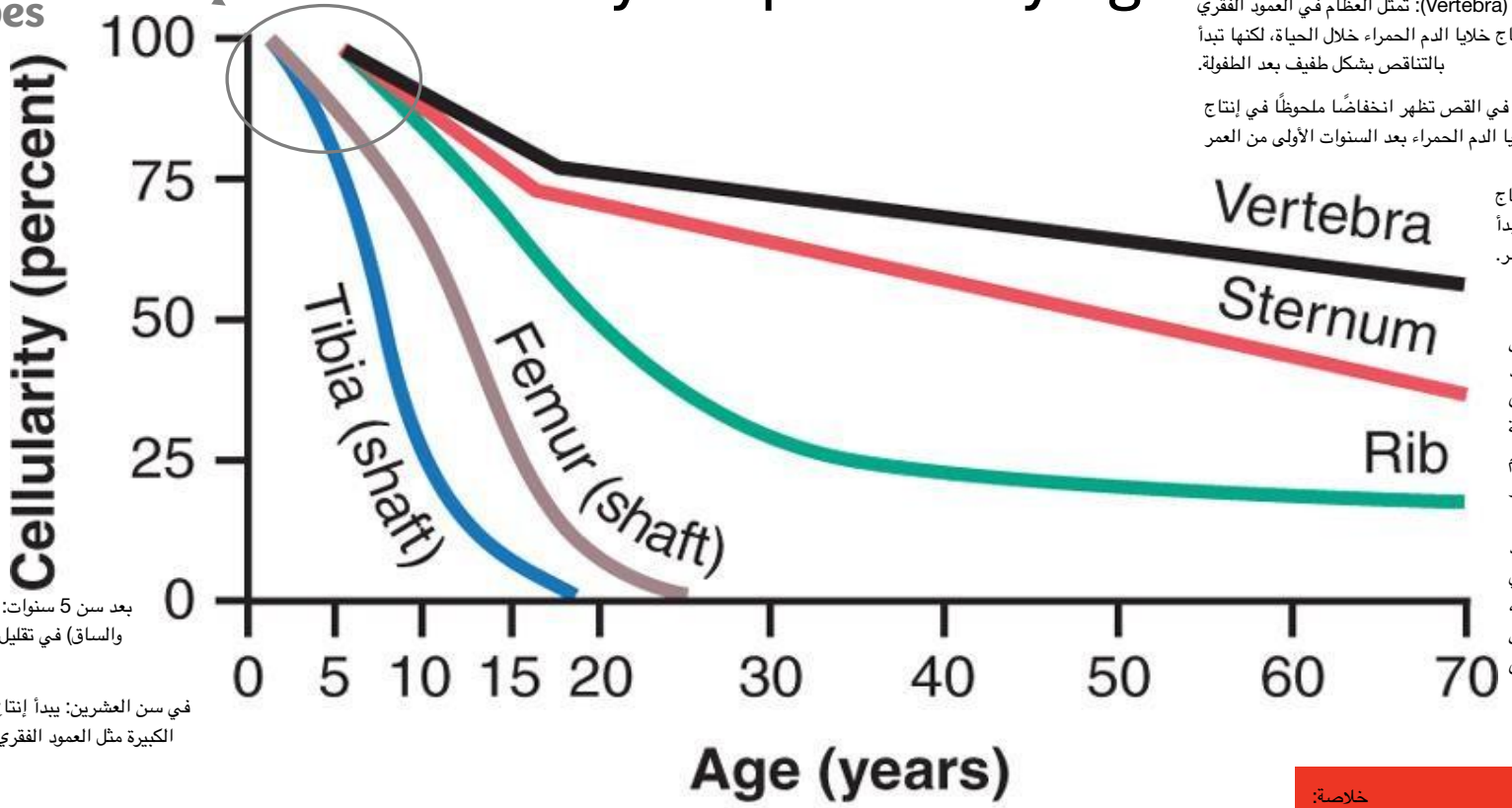
- **Last month of gestation through adulthood – mainly in the Bone marrow**

إجمالًا، عملية تكوّن كريات الدم الحمراء تبدأ في مواقع مختلفة خلال تطور الجنين، ثم تنتقل إلى نخاع العظم بعد الولادة

توضح هذه الصورة تطور عملية تكوّن كريات الدم الحمراء (Erythropoiesis) حسب الأعمار المختلفة، وتتناول التغيرات في الخلية النخاعية في العظام (Cellularity) مع تقدم العمر. تمثل المنحنيات المختلفة العظام التي تشارك في إنتاج خلايا الدم الحمراء في مراحل عمرية مختلفة. إليك الشرح التفصيلي

**From 0–5 years almost 100% cellularity in all bone types**

# Sites of Erythropoiesis by Age




Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

المنحنيات في الرسم:
•العمود الفقري (Vertebra): تمثل العظام في العمود الفقري وتبقى بمعدل عالٍ من إنتاج خلايا الدم الحمراء خلال الحياة، لكنها تبدأ بالتناقص بشكل طفيف بعد الطفولة.

القص (Sternum): العظام في القص تظهر انخفاضًا ملحوظًا في إنتاج خلايا الدم الحمراء بعد السنوات الأولى من العمر

الأضلاع (Rib): تشارك الأضلاع في إنتاج خلايا الدم الحمراء عند الأطفال، ولكنها تبدأ بالتناقص بشكل ملحوظ مع تقدم العمر.

عظمة الفخذ (Femur - Shaft): تعكس العظمة في الجزء الأوسط للفخذ انخفاضًا تدريجيًا في النشاط الدموي مع التقدم في العمر، حيث تكون نسبة الخلايا النخاعية مرتفعة في الطفولة ثم تتناقص بشكل كبير

عظمة الساق (Tibia - Shaft): تشهد عظمة الساق نفس الانخفاض التدريجي في إنتاج الخلايا الدموية مع التقدم في العمر، لكن هذا الانخفاض يكون أقل حدة من بعض العظام الأخرى

الملاحظات الرئيسية:
•من الولادة إلى 5 سنوات: يتم إنتاج خلايا الدم الحمراء بشكل شبه كامل في جميع العظام بنسبة 100% تقريبًا. وهذا يعني أن نخاع العظم في كل عظمة تقريبًا يعمل على إنتاج خلايا الدم الحمراء

بعد سن 5 سنوات: تبدأ العظام الأخرى (مثل الفخذ والساق) في تقليل إنتاج خلايا الدم الحمراء بشكل تدريجي.

في سن العشرين: يبدأ إنتاج خلايا الدم الحمراء في العظام الكبيرة مثل العمود الفقري والقص (التي تستمر في إنتاج الخلايا بنسبة أقل)

مع التقدم في العمر: يتركز إنتاج خلايا الدم الحمراء بشكل أكبر في نخاع العظم، حيث يقتصر على العظام المسطحة مثل العمود الفقري والأضلاع

**See the next slide for further explanation**

خلاصة:
•من الولادة حتى 5 سنوات، يكون النشاط الدموي في نخاع العظام في جميع العظام تقريبا.
•مع التقدم في العمر، يبدأ نخاع العظم في العظام الطويلة (مثل الفخذ والساق) في تقليل إنتاج خلايا الدم الحمراء، ويتركز النشاط في العظام المسطحة

توضح هذه الصورة شرحًا إضافيًا للرسمة السابقة المتعلقة بتكوّن خلايا الدم الحمراء (Erythropoiesis) في نخاع العظام حسب الأعمار المختلفة. إليك الشرح التفصيلي للنقاط التي تم تناولها

# Further explanation of the previous slide

شرح الخلايا النخاعية (Cellularity) في الصورة السابقة
محور x في الرسم: يمثل العمر بالسنوات.
محور y في الرسم: يمثل نسبة الخلايا النخاعية (Cellularity) في العظام، وهي مقياس يشير إلى نسبة الخلايا التي تنتج كريات الدم الحمراء في نخاع العظام

**In the graph, we have the age in years on the x-axis & the cellularity on the y-axis.**

ما هو مقياس الخلايا النخاعية؟
•Cellularity يشير إلى كمية الخلايا المنتجة لكريات الدم الحمراء في نخاع العظام. كلما كانت الخلايا النخاعية أعلى، زادت نسبة النشاط في تكوين كريات الدم الحمراء.

**Cellularity of the bone marrow: indicates the proportion of RBC-producing cells in the BM so it's a reflection of the activity of erythropoiesis, the higher the cellularity the higher the activity will be.**

التفسير بناءً على العمر:
1.قبل سن الخامسة:
•في هذه المرحلة، يتم إنتاج كريات الدم الحمراء في نخاع العظام لجميع العظام، سواء كانت عظام طويلة (مثل الفخذ) أو قصيرة (مثل الأضلاع). وهذا يشير إلى أن نخاع العظام في جميع العظام يعمل بشكل نشط على إنتاج كريات الدم الحمراء

- **Before the age of 5**

**The marrow of all bones (long & short) produces RBCs .**

2.بعد سن الخامسة:
•تبدأ إنتاج خلايا الدم الحمراء بالتناقص في نخاع العظام للعظام الطويلة (مثل الفخذ والساق)، ولكن تبقى الخلايا النخاعية محفوظة في رؤوس العظام (مثل رأس الفخذ). بمعنى آخر، يبدأ النشاط في نخاع العظام في التراجع في العظام الطويلة مع الحفاظ على الخلايا النخاعية في أجزاء معينة

- **After the age of 5**

**There is a decline in the production (& cellularity) of RBCs in the marrow of long bones (tibia & femur shafts with preserved cellularity in their heads) until the age of 20 .**

3.بعد سن العشرين:
•يصبح إنتاج كريات الدم الحمراء مقتصرًا فقط على نخاع العظام في العظام المسطحة مثل العمود الفقري، القص، والأضلاع (العظام القصيرة). في هذه المرحلة، لا يتم إنتاج كريات الدم الحمراء في العظام الطويلة، حيث يتم استبدال خلايا الدم المنتجة بكريات الدم الحمراء بخلايا دهنية غير نشطة

- **After the age of 20**

**RBCs production takes place only in the marrow of short membranous bones (vertebra, sternum, ribs, ilia...) which become the main sites for erythropoiesis.**

**While in the long bones, RBCs-producing cells are replaced by fat cells so they don't have active production of RBCs.**

في الكبار، العظام المسطحة مثل العمود الفقري تبقى هي المواقع الأساسية لإنتاج كريات الدم الحمراء، بينما يتم استبدال الخلايا المنتجة لكريات الدم الحمراء في العظام الطويلة بالخلايا الدهنية، مما يقلل من قدرة نخاع العظم في تلك العظام على إنتاج الخلايا الدموية

بشكل عام، التخزين الخلوي (Cellularity) يقل مع تقدم العمر في جميع أنواع العظام. لكن هذا لا يعني أننا لن نكون قادرين على إنتاج كريات الدم الحمراء؛ بل يعني أن الأماكن التي يتم فيها إنتاج كريات الدم الحمراء تتغير مع تقدم العمر.

خلاصة:
•في سن مبكرة (قبل الخامسة)، يتم إنتاج خلايا الدم الحمراء في جميع العظام.
•بعد الخامسة، يبدأ التناقص التدريجي في إنتاج خلايا الدم الحمراء في العظام الطويلة، مع استمرار النشاط في العظام القصيرة.
•بعد العشرين، يتم تركز إنتاج خلايا الدم الحمراء في العظام المسطحة مثل العمود الفقري والأضلاع، بينما يتم استبدال خلايا النخاع المنتجة في العظام الطويلة بخلايا دهنية

**Generally, cellularity decreases with age in all bone types but that doesn't mean that we won't be able to produce RBCs (this is just a measure of cellularity).**

# Hematopoiesis

توضح هذه الصورة تفاصيل عملية تكوين خلايا الدم (Hematopoiesis)، التي تبدأ من الخلايا الجذعية في نخاع العظم وتنتقل إلى الخلايا المتخصصة في الدم. إليك الشرح التفصيلي

خلاصة:
•تبدأ عملية التكوّن الهماتوبويتي في نخاع العظم من خلايا جذعية غير متمايزة (Pluripotent Hematopoietic Stem Cells)، ثم تتمايز هذه الخلايا لتصبح خلايا دم متخصصة.
•محفزات النمو تزيد من عدد الخلايا، بينما محفزات التمايز تجعل الخلايا أكثر تخصصًا في نوعها.
•يتم التحكم في معدل التكوّن الهماتوبويتي بناءً على الظروف المختلفة مثل مستويات الأوكسجين ووجود العدوى أو الالتهاب في الجسم

أنواع الخلايا الجذعية:
1.الخلايا الجذعية الهماتوبويتية متعددة القدرات (Pluripotent Hematopoietic Stem Cells):
•هذه الخلايا موجودة في نخاع العظم بعد الولادة

- **Pluripotent hematopoietic stem cells (they're present in the bone marrow after birth) give rise sequentially to committed stem cells and mature cells.**

تكون غير متميزة، مما يعني أنها لا تملك هوية معينة في البداية. يمكن لهذه الخلايا أن تتمايز إلى جميع أنواع خلايا الدم (مثل خلايا الدم الحمراء، خلايا الدم البيضاء، الصفائح الدموية) حسب الحاجة.
•عندما تتكاثر هذه الخلايا وتتمايز بشكل أكبر، تصبح خلايا جذعية مخصصة

- **Pluripotent hematopoietic stem cells are undifferentiated & have no identity so they can differentiate to all blood cell types, but when they further proliferate & differentiate they become committed .**
- **Committed stem cells: they are still stem cells (have no identity) but they are committed to produce certain type of blood cells (if they are cultured they give their specific line).**

2.الخلايا الجذعية المخصصة (Committed Stem Cells):
•على الرغم من كونها لا تزال خلايا جذعية (مما يعني أنها غير متخصصة بشكل كامل)، فإن هذه الخلايا الجذعية تتخصص تدريجيًا في إنتاج نوع معين من خلايا الدم.
•عندما يتم زراعتها، تقوم هذه الخلايا بإنتاج نوع معين من خلايا الدم بشكل دقيق، مثل خلايا الدم الحمراء أو البيضاء حسب الحاجة

- **Driven by**

العوامل المحفزة لعملية التمايز والنمو:
•محفزات النمو (Growth Inducers):
•هي عوامل (مثل إنترلوكين-3) التي تحفز زيادة الحجم أو العدد للخلايا الجذعية أو الخلايا المتمايزة.
•تحفز هذه العوامل الخلايا الجذعية على التوسع أو التكاثر بسرعة أكبر في نخاع العظم

  - **Growth inducers ( factors; e.g. *interleukin-3* ): they induce increase in size or number.**
  - **Differentiation inducers: they induce cell differentiation to become more specific to its final mature cell (through the expression of certain genes & producing certain proteins & organelles required to perform the cellular functions).**

محفزات التمايز (Differentiation Inducers):
•هذه المحفزات تحفز الخلايا على التمييز لكي تصبح أكثر تخصصًا في نوعها النهائي. أي أنها تقود الخلايا الجذعية نحو تمايزها لتصبح خلايا دم متخصصة.
•يتم هذا التمايز عبر تنشيط الجينات الخاصة التي تؤدي إلى إنتاج بروتينات وأعضاء خلوية معينة تساعد في أداء وظائف الخلية النهائية

معدل التكوّن الهماتوبويتي (Hematopoiesis):
استجابة لمستويات الأوكسجين المنخفضة (Hypoxia):
•عندما تكون مستويات الأوكسجين في الأنسجة منخفضة (حالة تعرف باسم نقص الأوكسجين)، يحدث زيادة في معدل إنتاج خلايا الدم الحمراء. هذه الزيادة تحدث لموازنة مستويات الأوكسجين في الجسم.
•الهدف من هذه الاستجابة هو تعزيز إنتاج خلايا الدم الحمراء لتعويض النقص في الأوكسجين

- **Rate of Hematopoiesis responds to changing conditions including;**
  - **Hypoxia (low tissue oxygen level): increases the rate of erythropoiesis (in order to compensate this low oxygen level).**
  - **Infection / inflammation: WBC production (some infections may increase the production of a certain line of WBCs).**

العدوى أو الالتهاب (Infection/Inflammation):
•في حالة حدوث عدوى أو التهاب، يمكن أن يؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج خلايا الدم البيضاء (WBCs). بعض أنواع العدوى قد تحفز إنتاج نوع معين من خلايا الدم البيضاء لمكافحة العدوى

# Blood Cell Lineages

توضح هذه الصورة كيف تتمايز الخلايا الجذعية الهماتوبويتية (Hematopoietic Stem Cells) إلى أنواع مختلفة من خلايا الدم. كل نوع من الخلايا الجذعية يتمايز وينتج أنواعًا معينة من خلايا الدم المتخصصة مثل خلايا الدم الحمراء أو البيضاء أو الصفائح الدموية. إليك الشرح التفصيلي

**This figure explains the different cell lines that are derived from the original hematopoietic stem cell (MHSC)**

**1. MHSC: will further differentiate into two main stem cells (more committed stem cells; CFU-S & LSC).**

**2. CFU-S: called colony-forming unit because it proliferates to high number of same cells, also called myeloid stem cell, it will only give rise to one of three cell types (CFU-B, CFU-GM & CFU-M).**

**3. CFU-B: will further differentiate into CFU-E that will finally give rise to a mature erythrocyte.**

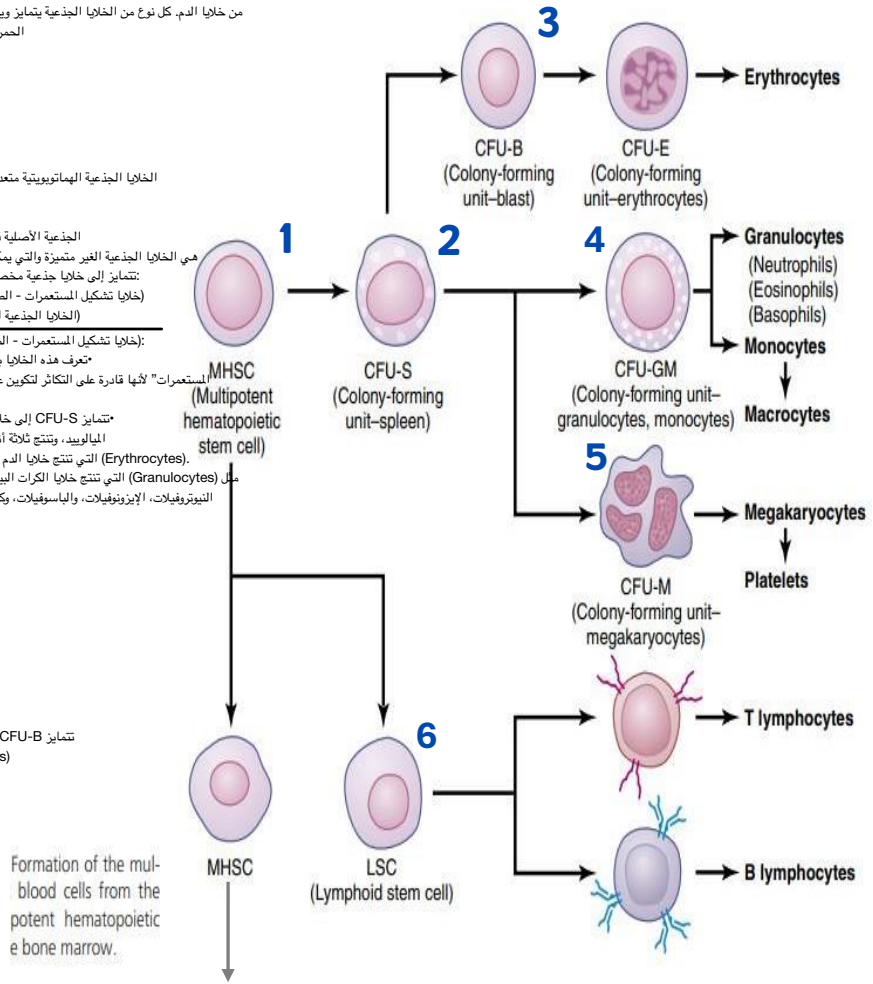
**4. CFU-GM: (another committed stem cell) this will either give granulocytes (neutrophils, eosinophils or basophils) or monocyte that will be a mature macrophage later on.**

1. MHSC (الخلايا الجذعية الهماتوبويتية متعددة القدرات):
هذه هي الخلايا الجذعية الأصلية في نخاع العظم.
•MHSC هي الخلايا الجذعية الغير متميزة والتي يمكن أن تتمايز إلى خلايا جذعية مخصصة أخرى، مثل:
•CFU-S (خلايا تشكيل المستعمرات - الطحال)
•LSC (الخلايا الجذعية اللمفاوية)

2. CFU-S (خلايا تشكيل المستعمرات - الطحال):
•تعرف هذه الخلايا باسم "خلايا تشكيل المستعمرات" لأنها قادرة على التكاثر لتكوين عدد كبير من الخلايا المتشابهة.
•تتمايز CFU-S إلى خلايا جذعية من النوع الميالويد، وتنتج ثلاثة أنواع من خلايا الدم:
•CFU-B: التي تنتج خلايا الدم الحمراء (Erythrocytes).
•CFU-GM: التي تنتج خلايا الكرات البيضاء (Granulocytes) مثل النيوتروفيلات، الإيزونوفيلات، والباسوفيلات، وكذلك للخلايا الوحيدة

3. CFU-B (خلايا تشكيل المستعمرات - خلايا الدم الحمراء):
تتمايز CFU-B إلى CFU-E (خلايا تشكيل المستعمرات - خلايا الدم الحمراء الناضجة).
•CFU-E تتمايز أخيرًا إلى خلايا الدم الحمراء الناضجة (Erythrocytes)

4. CFU-GM (خلايا تشكيل المستعمرات - الكريات البيضاء، الوحيدات، الخلايا الكبيرة):
•هذه الخلايا تتمايز إلى الخلايا البيضاء المتعددة مثل:
•Granulocytes: مثل النيوتروفيلات، الإيزونوفيلات، والباسوفيلات.
•Monocytes: التي تتمايز في وقت لاحق إلى Macrophages (الخلايا الكبيرة).




Please refer to the figure while going through the text

As these cells reproduce, a small portion of them remains exactly like the original MHSCs & is retained in the bone marrow to maintain their supply

تستكمل هذه الصورة شرحًا تفصيليًا لخطوط الخلايا الدموية (Blood Cell Lineages) وتعرض مراحل تطور الخلايا الجذعية في نخاع العظم وتمايزها إلى أنواع خلايا الدم المختلفة. إليك التفاصيل حول المراحل المتبقية

# Blood Cell Lineages

5. CFU-M (خلايا تشكيل المستعمرات - الميجاكاريوسايت):
•CFU-M هي خلية جذعية مخصصة تتمايز إلى ميجاكاريوسايت (Megakaryocyte). الميجاكاريوسايت هي خلية ناضجة كبيرة الحجم تتكسر إلى صفائح دموية (Platelets). الصفائح الدموية هي الخلايا المسؤولة عن تجلط الدم.

**5. CFU-M: this gives rise to megakaryocyte (mature cell that undergoes fragmentation & gives rise to platelets).**

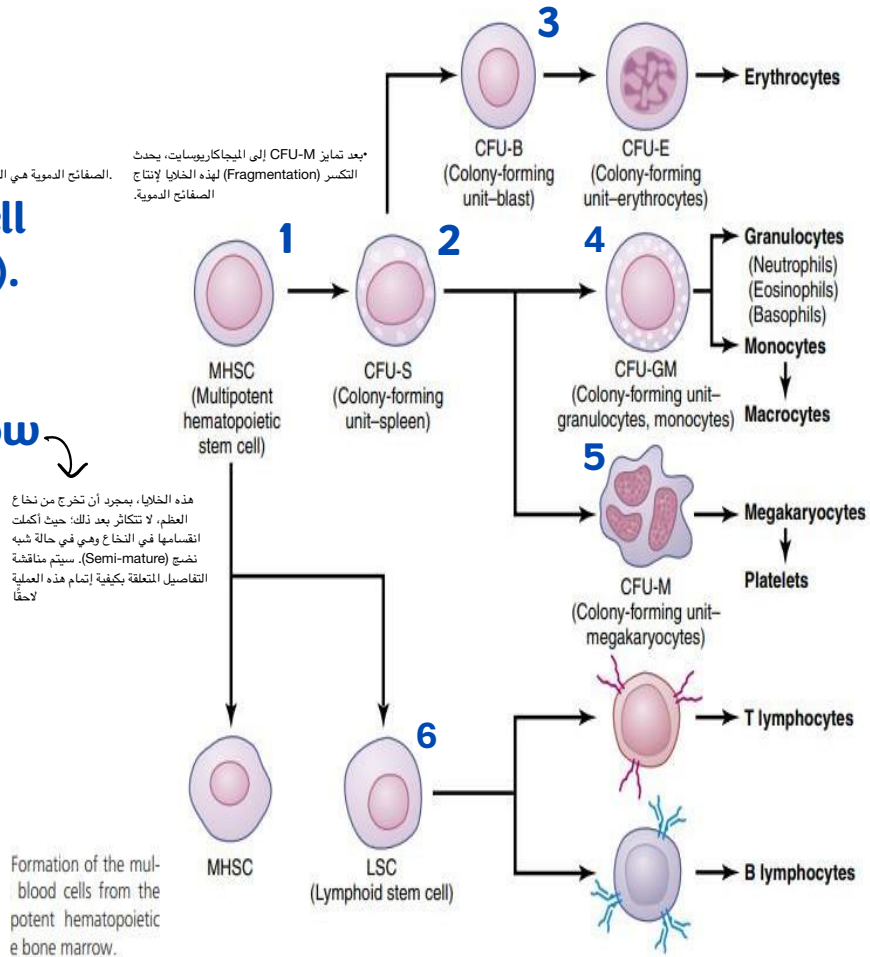
ملاحظة مهمة حول الخلايا CFU-S إلى CFU-M:
•جميع الخلايا من CFU-B إلى CFU-M تنشأ من خلايا الجذعية الميلويبدية (Myeloid Stem Cells).

*** The previous cells (3-5) originate from the myeloid stem cell (CFU-S), once they get out of the bone marrow they don't divide (they completed their division in the BM) & they are semi-mature (will be discussed later).**

هذه الخلايا، بمجرد أن تخرج من نخاع العظم، لا تتكاثر بعد ذلك؛ حيث أكملت انقسامها في النخاع وهي في حالة شبه نضج (Semi-mature). سيتم مناقشة التفاصيل المتعلقة بكيفية إتمام هذه العملية لاحقًا

**6. LSC: it gives rise to B & T lymphocytes & <u>unlike myeloid-derived cells, lymphocytes can proliferate outside the bone marrow</u> (in the lymphoid tissues).**

6. LSC (الخلايا الجذعية اللمفاوية):
•LSC هي خلية جذعية أخرى تتمايز إلى خلايا لمفاوية مثل:
•الخلايا التائية (T Lymphocytes).
•الخلايا البائية (B Lymphocytes).
•على عكس الخلايا الميلويبدية التي تتمايز داخل نخاع العظم، الخلايا اللمفاوية يمكنها أن تتكاثر خارج نخاع العظم، في الأنسجة اللمفاوية مثل الغدد اللمفاوية و الطحال.




**Please refer to the figure while going through the text**

ملاحظات إضافية:
•الخلايا الجذعية الهماتويويتية متعددة القدرات (MHSC) تبدأ العملية ثم تنقسم إلى خلايا جذعية مخصصة مثل CFU-S (التي تنتج الخلايا الميلويبدية) و LSC (التي تنتج الخلايا اللمفاوية).
•عملية تمايز هذه الخلايا تبدأ في نخاع العظم، ثم تنتقل بعض الخلايا مثل الخلايا اللمفاوية إلى الأنسجة اللمفاوية حيث يمكن أن تتكاثر.
•CFU-S (خلايا تشكيل المستعمرات) تتمايز إلى CFU-B (التي تُنتج خلايا الدم البيضاء مثل النيوتروفيلات، الإيزونوفيلات، والباسوفيلات) و CFU-GM (التي تُنتج خلايا الدم الحمراء)

خلاصة:
•CFU-M تنتج الميجاكاريوسايت التي تُنتج الصفائح الدموية.
•LSC تنتج الخلايا التائية و الخلايا البائية التي تشارك في الاستجابة المناعية.
•بعد التمايز، الخلايا الميلويبدية لا تتكاثر مجددًا، بينما الخلايا اللمفاوية يمكن أن تتكاثر في الأنسجة اللمفاوية مثل الطحال والغدد اللمفاوية.

توضح هذه الصورة تكوّن خلايا الدم الحمراء (Erythropoiesis) وأنواع مختلفة من فقر الدم (Anemia) من خلال مراحل تطور الخلايا وخصائصها في حالات مرضية معينة. إليك التفاصيل

# Erythropoiesis and Anemia

① تكوّن خلايا الدم الحمراء (Erythropoiesis):

1.Proerythroblast (الخلايا الهماتوبويتية السابقة):
•هي الخلايا الأولية في تكوين خلايا الدم الحمراء.

2.Basophil Erythroblast (الخلايا الهماتوبويتية القاعدية):
•تبدأ الخلايا في التمايز وتكون قادرة على التصنيع الخلوي، مع وجود بنية قاعدية في السيتوبلازم.

3.Polychromatophil Erythroblast (الخلايا الهماتوبويتية متعددة الألوان):
•تصبح الخلايا أكثر تحديدًا حيث يبدأ اللون البنفسجي في السيتوبلازم بالتغير مع التقدم في التمايز.

4.Orthochromatic Erythroblast (الخلايا الهماتوبويتية المتماثلة):
•تكون الخلايا شبه ناضجة، وتبدأ بتقليص نواتها استعدادًا للتحول إلى خلايا دم حمراء ناضجة.

5.Reticulocyte (الخلايا الشبكية):
•هي خلايا دم حمراء شبه ناضجة، تحتوي على بقايا السيتوبلازم، وتنتقل إلى الدم بعد تمايزها في نخاع العظم.

6.Erythrocytes (خلايا الدم الحمراء الناضجة):
•هذه هي خلايا الدم الحمراء الناضجة التي تقوم بنقل الأيكسجين في الدم

② أنواع فقر الدم:

•Microcytic Hypochromic Anemia (فقر الدم صغير الخلايا ناقص اللون):
•في هذا النوع من فقر الدم، تكون خلايا الدم الحمراء أصغر من الطبيعي وأقل لونًا بسبب نقص الهيموغلوبين. قد يحدث نتيجة نقص الحديد أو اضطرابات في تصنيع الهيموغلوبين.

•Sickle Cell Anemia (فقر الدم المنجلي):
•في هذا النوع، تأخذ خلايا الدم الحمراء شكلاً منجليًا بسبب وجود الهيموغلوبين غير الطبيعي (الهيموغلوبين S). يؤدي هذا إلى صعوبة في تدفق الدم ويسبب انسداد الأوعية الدموية.

•Megaloblastic Anemia (فقر الدم الكبير الأرومات):
•يتميز هذا النوع بوجود خلايا دم حمراء كبيرة الحجم وغير ناضجة، وعادةً ما يكون بسبب نقص الفيتامينات مثل فيتامين ب12 أو حمض الفوليك.

•Erythroblastosis Fetalis (الارتيخاب الفتوي):
•هو نوع نادر من فقر الدم يحدث عند وجود تفاعل مناعي بين دم الجنين والأم، مما يؤدي إلى تدمير خلايا الدم الحمراء للجنين. يحدث غالبًا نتيجة لمشاكل فصيلة الدم بين الأم والطفل

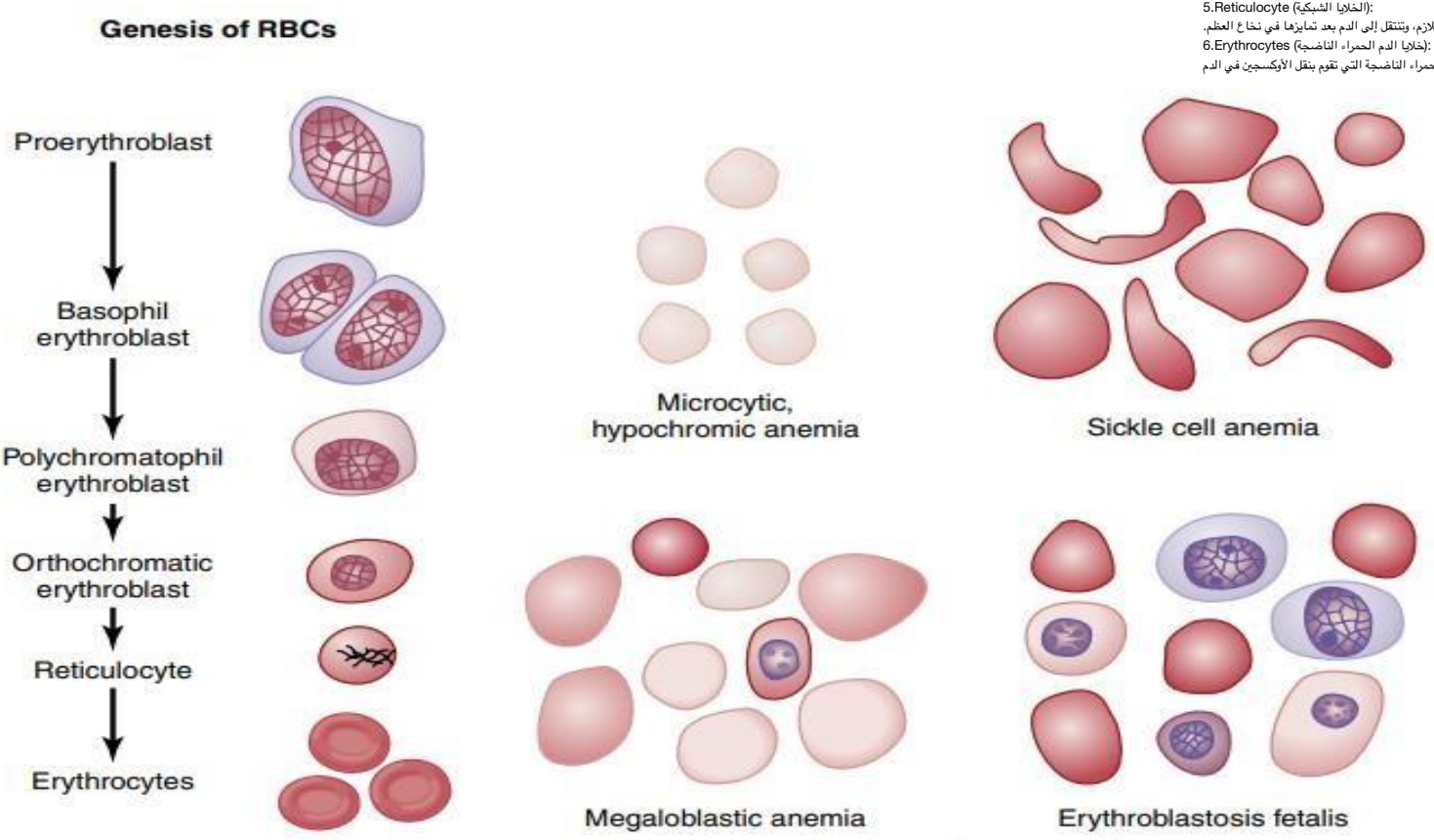



**Figure 33-3.** Genesis of normal red blood cells (RBCs) and characteristics of RBCs in different types of anemias.

خلاصة:
•تكوين خلايا الدم الحمراء يبدأ من الخلايا الجذعية الهماتوبويتية ويتطور عبر عدة مراحل حتى تصبح خلايا الدم الحمراء الناضجة.
•فقر الدم يمكن أن يتنوع حسب الأسباب مثل نقص الحديد، نقص الفيتامينات، أو الأمراض الوراثية مثل فقر الدم المنجلي

See the next slide for further explanation

توضح هذه الصورة مزيدًا من التفصيل حول مراحل تطور خلايا الدم الحمراء من CFU-E (خلايا تشكيل المستعمرات - خلايا الدم الحمراء) حتى وصولها إلى الخلايا الحمراء الناضجة. إليك الشرح التفصيلي

# Further explanation of the previous slide

## There are several stages from CFU-E until we reach the final mature erythrocyte.

1.Proerythroblast (الخلايا الهماتوبويتية السابقة):
•Proerythroblast هي الخلية الأولى في سلسلة تكوين خلايا الدم الحمراء. لا تزال تحتوي على نواة واضحة وسيتوبلازم قاعدي (يعني يحتوي على صبغة قاعدية). تكون هذه الخلية قابلة للانقسام وتستطيع التكاثر بشكل غير محدود في المرحلة الأولى.

➢ Proerythroblast is still nucleated with a basophilic cytoplasm, since it's blast it can divide & increase in number.

2.Polychromatophil Erythroblast (الخلايا الهماتوبويتية متعددة الألوان):
•عندما تبدأ الخلايا في التحول إلى اللون الأحمر بسبب ظهور الهيموغلوبين، تسمى Polychromatophil Erythroblast (أي الخلايا التي تحتوي على أكثر من صبغة واحدة، حيث يظهر الهيموغلوبين). هذه هي الخلايا التي يبدأ فيها إنتاج الهيموغلوبين بشكل تدريجي.

➢ When it starts to have red color it's called polychromatophil erythroblast (polychromatic: more than one stain), this is the first cell where hemoglobin starts to appear.

3.انكماش النواة (Atrophy):
•مع تقدم الخلايا نحو النضج، تبدأ النواة في التقلص (Atrophy)، كما أن السيتوبلازم يبدأ في أن يصبح أكثر حمضيًا (Eosinophilic)، مما يعني أن الهيموغلوبين يملأ الخلية. تبدأ العضيات في الانكماش والاختفاء مثل جهاز جولجي والشبكة الإندوبلازمية

➢ Nucleus decrease in size (atrophy) & the cytoplasm becomes more eosinophilic (more hemoglobin) & some of the organelles will start to be reabsorbed & the nucleus will be extruded, in the reticulocyte stage we only have remnants Golgi & ER, now reticulocytes are ready to leave BM to the circulation by diapedesis through the sinusoids in the BM.

4.Reticulocyte (الخلايا الشبكية):
•الخلايا التي تخرج من نخاع العظم تكون شبكية (Reticulocyte)، وهي الخلايا شبه ناضجة. لا تحتوي على نواة، ولكنها لا تزال تحمل بعض العضيات الصغيرة.
•في هذه المرحلة، تكون الخلايا جاهزة للانتقال إلى الدورة الدموية عبر التنقل عبر الجيوب الوعائية في نخاع العظم (diapedesis)

5.المدة الزمنية للوصول إلى النضج الكامل:
•الخلايا الشبكية تحتاج حوالي 1-2 يومًا للوصول إلى الشكل النهائي للنضج والخلايا الحمراء الدموية الناضجة (Erythrocytes)

➢ These reticulocytes aren't considered fully mature so they require about 1-2 days until they reach the final normal shape of erythrocytes.

6.نسبة الخلايا الشبكية في الدم:
•تمثل الخلايا الشبكية 1-2% من جميع خلايا الدم الحمراء في الدم.
•زيادة نسبة الخلايا الشبكية تعكس استجابة نخاع العظم للتنبيه مثل فقر الدم أو النزيف. هذا يشير إلى أن نخاع العظم في حالة نشاط واستجابة للحاجة إلى خلايا دم حمراء جديدة

➢ The percentage of reticulocytes represents 1-2% of all RBCs in the blood & they reflect the newly produced RBCs (within two days they mature), this percentage is clinically important because it reflects the activity of the BM especially in cases of BM stimulation like anemia or haemorrhage, if this percentage is increased this indicates that the BM is active & is responding to the stimulus .

إذا كانت النسبة منخفضة رغم وجود فقر الدم أو النزيف، فهذا قد يشير إلى وجود مشكلة في نخاع العظم وعدم استجابته الكافية

But if the percentage is low despite having anemia or haemorrhage this indicates a problem in the BM, erythropoietin or any step of erythropoiesis .

خلاصة:
•Proerythroblast هي الخلية الجذعية الأولى في تكوين خلايا الدم الحمراء.
•تتحول الخلايا إلى Polychromatophil Erythroblast، ثم تتكمش النواة وتصبح الخلايا Reticulocytes شبه ناضجة.
•الخلايا الشبكية تحتاج إلى 1-2 يومًا للوصول إلى الشكل الناضج النهائي.
•نسبة الخلايا الشبكية في الدم تعكس نشاط نخاع العظم وحالته الصحية.

توضح هذه الصورة أنواعًا مختلفة من فقر الدم (Anemia) وكيفية تأثيرها على خلايا الدم الحمراء (RBCs). إليك شرحًا تفصيليًا لكل نوع:

# Erythropoiesis and Anemia

**These different forms of RBCs can indicate certain diseases:**

**Microcytic hypochromic anemia: small & pale red RBCs can indicate low content of Hgb & this reflects low iron level.**

**Megaloblastic anemia: RBCs are large & they have abnormal nucleus also they're more fragile than the normal RBCs, this anemia results from vitamin B12 & folate deficiency which are important for RBCs maturation of the DNA & the nucleus (which can lead to abnormal division).**

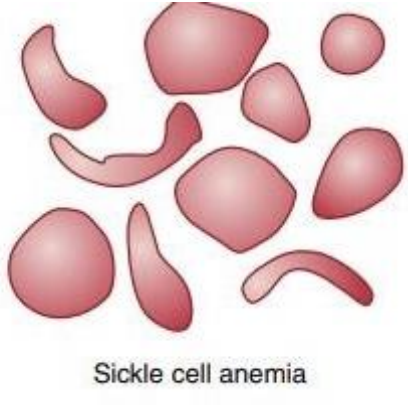
**Sickle cell anemia: Malformation of hemoglobin due to a genetic disease.**

**Erythroblastosis fetalis: Will be discussed later.**

أنواع فقر الدم:

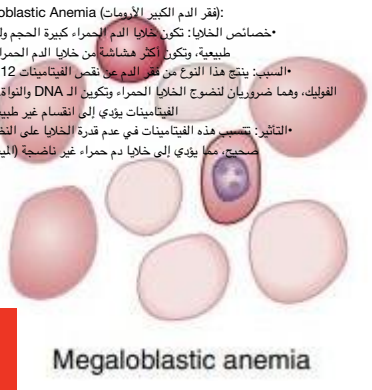
1.Microcytic Hypochromic Anemia (فقر الدم صغير الخلايا ناقص اللون):
- خصائص الخلايا: تكون خلايا الدم الحمراء صغيرة الحجم وأفتح لونًا من الطبيعي.
- السبب: يشير هذا النوع إلى نقص في الهيموغلوبين (Hgb)، مما يعكس انخفاض مستويات الحديد في الجسم.
- التأثير: بسبب انخفاض مستوى الحديد، لا يمكن إنتاج الهيموغلوبين بشكل كافٍ، مما يؤدي إلى ظهور خلايا دم حمراء صغيرة وأقل قدرة على حمل الأوكسجين

Microcytic, hypochromic anemia

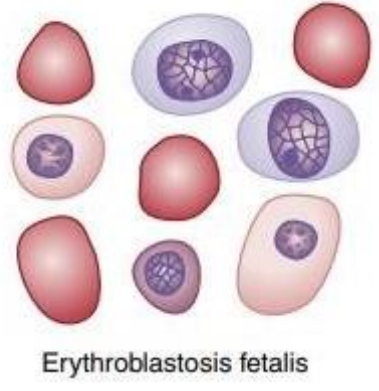


Sickle cell anemia

2.Megaloblastic Anemia (فقر الدم الكبير الأرومات):
- خصائص الخلايا: تكون خلايا الدم الحمراء كبيرة الحجم ولها نواة غير طبيعية، وتكون أكثر هشاشة من خلايا الدم الحمراء الطبيعية.
- السبب: ينتج هذا النوع من فقر الدم عن نقص الفيتامينات B12 و حمض الفوليك، وهما ضروريان لنضوج الخلايا الحمراء وتكوين الـ DNA والنواة. نقص هذه الفيتامينات يؤدي إلى انقسام غير طبيعي للخلايا.
- التأثير: تتسبب هذه الفيتامينات في عدم قدرة الخلايا على النضوج بشكل صحيح، مما يؤدي إلى خلايا دم حمراء غير ناضجة (الميغالوبلاست)



Megaloblastic anemia



Erythroblastosis fetalis

3.Sickle Cell Anemia (فقر الدم المنجلي):
- خصائص الخلايا: في هذا النوع من فقر الدم، تأخذ خلايا الدم الحمراء شكلاً منجليًا غير طبيعي.
- السبب: يحدث ذلك بسبب تشوه في الهيموغلوبين، وهو مرض وراثي يؤدي إلى تغيير شكل الهيموغلوبين.
- التأثير: خلايا الدم الحمراء المنجلية تكون هشة وتسبب انسداد الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى مشاكل في تدفق الدم والأوكسجين في الجسم

4.Erythroblastosis Fetalis (الارتيخاب الفتوي):
- خصائص الخلايا: تظهر خلايا الدم الحمراء بخصائص غير طبيعية في الجنين.
- السبب: يحدث نتيجة لتفاعل مناعي بين دم الأم ودم الجنين، مما يؤدي إلى تدمير خلايا الدم الحمراء للجنين.
- التأثير: غالبًا ما يحدث بسبب وجود اختلاف في فصيلة الدم بين الأم والطفل.

خلاصة:
- فقر الدم صغير الخلايا ناقص اللون ينتج عن نقص الحديد.
- فقر الدم الكبير الأرومات يحدث بسبب نقص الفيتامينات B12 و حمض الفوليك.
- فقر الدم المنجلي هو اضطراب وراثي في الهيموغلوبين.
- الارتيخاب الفتوي هو اضطراب مناعي يحدث بين الأم والطفل بسبب اختلاف فصيلة الدم.

هذه الأنواع تعكس تأثيرات نقص المغذيات أو الطفرات الجينية على خلايا الدم الحمراء، مما يسبب فقر الدم وحالات صحية مرتبطة بها

توضح هذه الصورة تنظيم عملية إنتاج خلايا الدم الحمراء وكيفية الحفاظ على التوازن في الجسم. إليك الشرح التفصيلي للمحتوى

تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء:

# Regulation of Red Cell Production

**We can't produce higher than what we need of RBCs**

1.لا يمكن إنتاج عدد أكبر من خلايا الدم الحمراء مما نحتاجه:
•لماذا؟: يوجد فقط عدد معين من خلايا الدم الحمراء التي يمكن أن تغطي احتياجات الجسم. إنتاج خلايا الدم الحمراء يجب أن يكون في الحد المناسب: لا أكثر ولا أقل

**Why? There is only enough number of RBCs that can cover our need, not higher, not lower**

2.تنظيم الكتلة الحمراء (الهيماتوكريت):
•يتم تنظيم كتلة خلايا الدم الحمراء (الهيماتوكريت) ضمن نطاق ضيق نسبيًا لضمان التوازن في وظائف الجسم.
•الهيماتوكريت هو مقياس لحجم خلايا الدم الحمراء في الدم ويجب أن يبقى ضمن مستوى مناسب

- **So Red blood cell mass (hematocrit) is regulated within a relatively narrow range to:**

أهداف تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء:
•الحفاظ على قدرة الأوكسجين الكافية:

- **Maintain adequate oxygen carrying capacity**

•الهدف الأول هو ضمان نقل الأوكسجين الكافي إلى الأنسجة. خلايا الدم الحمراء هي المسؤولة عن حمل الأوكسجين في الدم، وإذا كانت هناك زيادة أو نقصان في عددها، قد يتأثر نقل الأوكسجين

تجنب زيادة لزوجة الدم:
•إذا كانت إنتاج خلايا الدم الحمراء مرتفعًا جدًا (مثلما يحدث في البوليسيثيميا)، فإن ذلك سيؤدي إلى زيادة لزوجة الدم.
•زيادة لزوجة الدم تعني أن الدم يصبح أكثر سمكًا، مما يؤدي إلى زيادة المقاومة في الأوعية الدموية ويُعيق تدفق الدم بشكل طبيعي، مما قد يسبب تدفق دم أبطأ (تدفق دم بطيء)

- **Avoid excessive blood viscosity, if the production increases (polycythemia) , that may lead to increased resistance and impede blood flow (more sluggish blood flow)**

الحالات التي قد تتطلب إنتاج خلايا دم حمراء إضافية:
•عند تلف نخاع العظم:
•إذا تم تلف نخاع العظم بسبب العلاج الكيميائي أو الإشعاعي، أو إذا كان الطلب على تكوين خلايا الدم الحمراء مرتفعًا للغاية (مثلما يحدث بسبب نقص الأوكسجين في الأنسجة - الـ Hypoxia)، فإن أجزاء أخرى من النخاع العظمي قد تصبح فرط تكاثرية.
•فرط تكاثر نخاع العظم يعني أن نخاع العظم في مناطق معينة يزداد في العدد بشكل غير طبيعي. في هذه الحالة، قد يحدث تكوين خلايا دم حمراء خارج نخاع العظم

- **If the bone marrow is damaged (due to chemotherapy or radiotherapy) or if demand for erythropoiesis is extreme (due to hypoxia) , other parts of the bone marrow may become hyperplastic (increase in number in a contained space) , or *extramedullary hematopoiesis* may occur.**

إنتاج خلايا الدم الحمراء خارج نخاع العظم (إنتاج الخلايا في أماكن أخرى - Extramedullary Hematopoiesis):
•في حالة حدوث تلف في نخاع العظم أو زيادة الحاجة لإنتاج خلايا دم حمراء، قد تحدث عملية تكوّن خلايا الدم الحمراء خارج نخاع العظم.
•مواقع تكوّن خلايا الدم الحمراء خارج نخاع العظم تشمل الكبد و الأعضاء اللمفاوية (مثل الطحال).
•هذا يحدث في حالات معينة مثل الـ Hypoxia (نقص الأوكسجين في الأنسجة) أو عندما يواجه الجسم صعوبة في إنتاج خلايا دم حمراء في نخاع العظم بسبب مرض أو علاج.

- **Extramedullary hematopoiesis: RBCs formation in sites outsides the BM, like the liver or lyphmatic tissues (sites of early stages of hematopoiesis) .**

خلاصة:
•إنتاج خلايا الدم الحمراء يجب أن يبقى في الحد الذي يغطي احتياجات الجسم فقط، حيث أن الزيادة في العدد تؤدي إلى زيادة لزوجة الدم مما يعوق تدفقه.
•إذا كان نخاع العظم تالفًا أو في حالات نقص الأوكسجين الشديد، يمكن أن يحدث تكوّن خلايا دم حمراء في أماكن أخرى غير نخاع العظم مثل الكبد أو الطحال

توضح هذه الصورة كيفية تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء استجابة لانخفاض أوكسجين الأنسجة (Tissue Oxygenation). في حالة انخفاض الأوكسجين في الأنسجة، يقوم الجسم بتحفيز عملية إنتاج خلايا الدم الحمراء لتعويض النقص في الأوكسجين. إليك الشرح التفصيلي

# Tissue O2 and Erythropoietin

آلية تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء:

1.التحفيز بواسطة الكلى:

•الكلى هي العضو المسؤول عن الكشف عن مستويات الأوكسجين في الدم.

•عندما تنخفض مستويات الأوكسجين في الأنسجة (مثلما يحدث في حالات فقر الدم أو انخفاض تدفق الدم)، الكلى تبدأ بإفراز هرمون الإريثروبويتين (Erythropoietin)

2.إفراز الإريثروبويتين:

•الإريثروبويتين هو هرمون يتم إفرازه من الكلى ويحفز الخلايا الجذعية الهماتوبويتية (Hematopoietic stem cells) في نخاع العظم على التمايز والنضوج لتكوين خلايا الدم الحمراء

3.زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء:

•الخلايا الجذعية الهماتوبويتية تتحول إلى Proerythroblasts، وهي الخلايا الأولية لتكوين خلايا الدم الحمراء.

•هذه الخلايا تتطور بشكل تدريجي لتصبح خلايا دم حمراء ناضجة (Erythrocytes)، مما يساعد في زيادة قدرة الدم على حمل الأوكسجين

هذه الخلايا تتطور بشكل تدريجي لتصبح خلايا دم حمراء ناضجة (Erythrocytes)، مما يساعد في زيادة قدرة الدم على حمل الأوكسجين

العوامل التي تؤدي إلى انخفاض الأوكسجين في الأنسجة:

•انخفاض حجم الدم: إذا كان حجم الدم قليلًا، فإن كمية الأوكسجين المنقولة ستكون أقل.

•فقر الدم (Anemia): في حالة فقر الدم، يكون عدد خلايا الدم الحمراء منخفضًا، مما يقلل من قدرة الدم على حمل الأوكسجين.

•انخفاض مستوى الهيموغلوبين: الهيموغلوبين هو البروتين المسؤول عن نقل الأوكسجين في خلايا الدم الحمراء، فإذا كانت مستوياته منخفضة، ستكون قدرة الدم على حمل الأوكسجين أقل.

•انخفاض تدفق الدم: قلة تدفق الدم (مثلما يحدث في حالات انخفاض ضغط الدم أو مشاكل الأوعية الدموية) تؤدي إلى نقص في الأوكسجين في الأنسجة.

•أمراض الرئة: مثل الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، التي تؤثر على قدرة الرئتين في نقل الأوكسجين إلى الدم

خلاصة:

•في حال انخفاض الأوكسجين في الأنسجة، الكلى تفرز إريثروبويتين لتحفيز نخاع العظم لإنتاج خلايا الدم الحمراء، وذلك لتحسين قدرة الدم على نقل الأوكسجين.

•العديد من العوامل مثل فقر الدم، انخفاض حجم الدم، أمراض الرئة، وغيرها قد تؤدي إلى انخفاض الأوكسجين في الأنسجة، مما يتسبب في تحفيز هذه الآلية

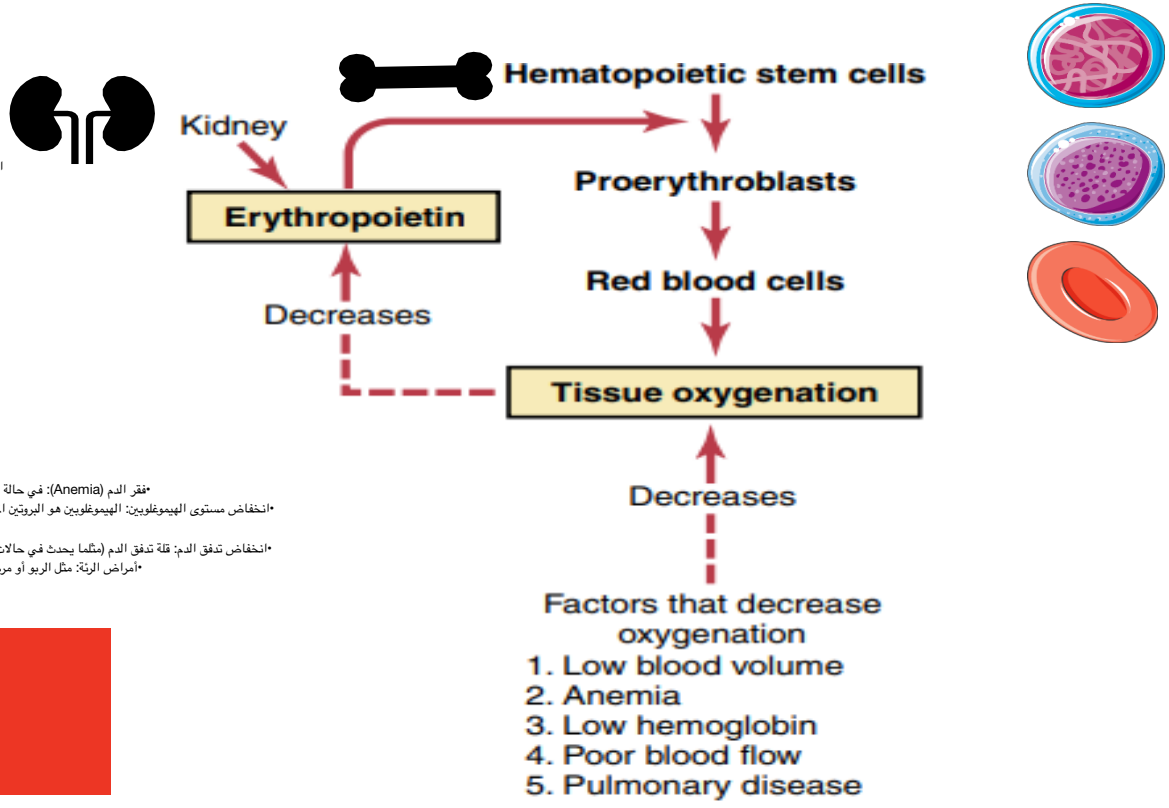



**Figure 33-4.** Function of the erythropoietin mechanism to increase production of red blood cells when tissue oxygenation decreases.

See the next slide for further explanation

توضح هذه الصورة آلية تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء (Erythropoiesis) استجابة لنقص أوكسجين الأنسجة (hypoxia) وكيفية تأثير الإريثروبويتين في هذه العملية. إليك الشرح التفصيلي

# Further explanation of the previous slide

## Feedback mechanism of regulating RBCs production:

✓ The key factors are hypoxia & erythropoietin.

آلية تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء:
•العوامل الرئيسية التي تنظم إنتاج خلايا الدم الحمراء هي نقص الأوكسجين (Hypoxia) و الإريثروبويتين (Erythropoietin)

1.الإريثروبويتين (Erythropoietin):
•هو هرمون يُنتج في الكلى، ويتم إنتاجه في الخلايا اللمفاوية أو الخلايا الظهارية الأنبوبيّة في الكلى.
•يُستجيب الإريثروبويتين لـ نقص الأوكسجين في الأنسجة عن طريق زيادة إنتاج الإريثروبويتين في الدورة الدموية.
•يعمل الإريثروبويتين على تحفيز الخلايا الجذعية الهماتوبويتية (Hematopoietic stem cells) في نخاع العظم، حيث يثير إنتاج Proerythroblasts (الخلايا الأولية لتكوين خلايا الدم الحمراء).
•الإريثروبويتين يحفز أيضًا الانقسام والتمايز لهذه الخلايا، مما يؤدي إلى زيادة عدد خلايا الدم الحمراء

Erythropoietin: a hormone is mainly produced by the kidney (in fibroblasts or epithelial tubular cells), that is responsible for regulating the rate of RBCs production, kidney cells respond to hypoxia by increasing the production of erythropoietin into the circulation where it can affect the sites of erythropoiesis the BM, stimulating the production of proerythroblast from the hematopoietic stem cells & increasing their rate of proliferation & differentiation and thus increasing the number of RBCs.

Any condition that decreases tissue oxygenation will be sensed by kidney cells to increase erythropoietin production , these conditions can be:

1. Low blood volume : due to hemorrhage (blood loss)
2. Anemia: insufficient RBCs or Hgb
3. Low hemoglobin: insufficient transportation of O2
4. Poor blood flow : due to stenosis , thrombosis, heart failure...
5. Pulmonary Disease : decreases normal tissue oxygenation

العوامل التي تؤدي إلى انخفاض الأوكسجين في الأنسجة:
1.انخفاض حجم الدم: يحدث نتيجة النزيف (فقدان الدم)، مما يقلل كمية الدم في الجسم ويؤدي إلى انخفاض الأوكسجين في الأنسجة.
2.فقر الدم (Anemia): عندما يكون هناك نقص في خلايا الدم الحمراء أو الهيموغلوبين (Hgb)، مما يقلل قدرة الدم على حمل الأوكسجين.
3.انخفاض مستوى الهيموغلوبين: في حالة نقص الهيموغلوبين، تقل قدرة الدم على نقل الأوكسجين إلى الأنسجة.
4.ضعف تدفق الدم: مثلما يحدث في حالات الانسداد (Stenosis) أو الخثار (Thrombosis) أو فشل القلب، حيث يقل تدفق الدم للأعضاء مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الأنسجة.
5.أمراض الرئة: مثل الربو أو أمراض الرئة المزمنة، التي تؤثر على قدرة الرئتين في نقل الأوكسجين إلى الدم

خلاصة:
•نقص الأوكسجين في الأنسجة يؤدي إلى زيادة إفراز الإريثروبويتين من الكلى، مما يحفز نخاع العظم لإنتاج خلايا دم حمراء جديدة.
•العديد من الحالات مثل فقر الدم و انخفاض حجم الدم و أمراض الرئة تؤدي إلى نقص الأوكسجين، مما يرفع مستوى الإريثروبويتين ويساعد في زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء لتعويض النقص في الأوكسجين

مثال عملي:
•المرضى المصابون بالربو أو أمراض التنفسية الأخرى، يعانون من نقص الأوكسجين في الأنسجة، وبالتالي يتعرضون لزيادة في إنتاج خلايا الدم الحمراء نتيجة لزيادة إنتاج الإريثروبويتين استجابة لهذا النقص

- For example: patients with asthma or any respiratory disease will have higher RBCs level (don't forget the relationship between these conditions & erythropoiesis).

توضح هذه الصورة مفهوم البوليسيثيميا التعويضية (Compensatory Polycythemia)، وهي نوع من فقر الدم الذي ينتج عن نقص الأوكسجين المزمن في الأنسجة. إليك الشرح التفصيلي

Clinical Perspective

# Compensatory Polycythemia

## =Secondary polycythemia

البوليسيثيميا التعويضية (Secondary Polycythemia):

•البوليسيثيميا التعويضية هي حالة حيث يزداد عدد خلايا الدم الحمراء في الدم بشكل أكبر من المعتاد نتيجة نقص الأوكسجين المزمن.

- **Sustained hypoxia can result in red cell mass above the usual normal range…**

- **Causes of polycythemia :**

السبب الأساسي لهذا النوع من البوليسيثيميا هو نقص الأوكسجين المستمر في الأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة إفراز الإريثروبويتين (Erythropoietin) من الكلى، وبالتالي يحفز نخاع العظم على إنتاج المزيد من خلايا الدم الحمراء لتعويض النقص في الأوكسجين

العوامل التي تؤدي إلى نقص الأوكسجين المستمر:

1.البقاء لفترة طويلة في المرتفعات العالية (الارتفاعات):

•في الأماكن ذات الأوكسجين المنخفض مثل الارتفاعات العالية، ينخفض مستوى الأوكسجين في الجو مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الأنسجة.

لاستجابة الفسيولوجية لهذا النقص هي زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء (البوليسيثيميا) لتحسين قدرة الدم على حمل الأوكسجين

- **Prolonged stay at high altitude (physiological) , lower atmospheric oxygen levels will lead to hypoxia and thus more RBCs production.**

- **Lung disease like chronic asthma.**

2.أمراض الرئة المزمنة:

•أمراض مثل الربو المزمن أو مرض الرئة الانسدادي المزمن (COPD)، حيث تكون هناك صعوبة في نقل الأوكسجين من الرئتين إلى الدم، مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الأنسجة.

•استجابة الجسم لهذه الحالة هي زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء لتعويض نقص الأوكسجين

- **Heart failure: low O2 thus compensation occurs to increase the number of RBCs.**

3.فشل القلب:

•في حالات فشل القلب، يتعذر على القلب ضخ كمية كافية من الدم، مما يقلل من قدرة الدم على حمل الأوكسجين ويؤدي إلى نقص الأوكسجين في الأنسجة.

•كاستجابة لهذا النقص، يتم إنتاج المزيد من خلايا الدم الحمراء

الآلية الفسيولوجية:

•نقص الأوكسجين المستمر في الأنسجة يتم استشعاره من قبل الكلى، مما يؤدي إلى إفراز الإريثروبويتين. هذا الهرمون يحفز الخلايا الجذعية الهماتوبويتية في نخاع العظم لإنتاج المزيد من خلايا الدم الحمراء.

•زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء تساعد في تحسين قدرة الدم على نقل الأوكسجين في الحالات التي يكون فيها الأوكسجين منخفضًا في الأنسجة

خلاصة:

•البوليسيثيميا التعويضية هي حالة تحدث بسبب نقص الأوكسجين المزمن في الأنسجة نتيجة لحالات مثل البقاء في المرتفعات أو أمراض الرئة المزمنة أو فشل القلب.

•هذه الحالة تؤدي إلى زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء لتحسين قدرة الدم على نقل الأوكسجين إلى الأنسجة

توضح هذه الصورة دور الإريثروبويتين (Erythropoietin - EPO) في تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء، بالإضافة إلى آلية تحفيز إنتاجه في الجسم استجابة لنقص الأوكسجين (hypoxia). إليك شرحًا تفصيليًا

# Erythropoietin (EPO)

الإريثروبويتين (EPO):
•الإريثروبويتين هو هرمون يتدفق في الدورة الدموية ويُعتبر أساسيًا لتحفيز تكوين خلايا الدم الحمراء استجابة لنقص الأوكسجين (Erythropoiesis)

- **Circulating hormone, mw ~34,000 kDalton**
- **Necessary for erythropoiesis in response to hypoxia, when there is a hypoxia there will be increase in production of erythropoietin.**
- **~90% made in the kidney mainly**
- **10% of erythropoietin can arise from the liver**
- **Cells of origin not established.**
- **The signaling that is responsible for stimulating erythropoietin transcription is hypoxia.**

الاستجابة لنقص الأوكسجين (Hypoxia):
•عندما ينخفض الأوكسجين في الأنسجة (وهو ما يعرف بـ Hypoxia)، تبدأ الكلى في زيادة إنتاج الإريثروبويتين.
•هذا الهرمون ينتقل عبر الدورة الدموية إلى نخاع العظم لتحفيز الخلايا الجذعية الهماتوبويتية على تكوين خلايا دم حمراء جديدة لتعويض النقص في الأوكسجين.

مكان إنتاج الإريثروبويتين:
1.الكلى:
90% من الإريثروبويتين يتم تصنيعه في الكلى، وبالأخص في الخلايا اللمفاوية أو الخلايا الظهارية الأنبوبيّة.
2.الكبد:
•حوالي 10% من الإريثروبويتين يتم إنتاجه في الكبد، لكن هذا الإنتاج يكون أقل مقارنة بالكلى

التنظيم الجيني لإنتاج الإريثروبويتين:
•HIF-1 (عامل تحفيز نقص الأوكسجين 1) هو مروج التعبير الجيني الذي ينشط إنتاج الإريثروبويتين في استجابة لنقص الأوكسجين.
•HIF-1 يرتبط بـ عنصر استجابة نقص الأوكسجين (Hypoxia Response Element) الموجود في الجين المسؤول عن إنتاج الإريثروبويتين.
•عندما يكون مستوى الأوكسجين منخفضًا، يقوم HIF-1 بالارتباط بـ عنصر استجابة نقص الأوكسجين، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الإريثروبويتين.

أهمية الإريثروبويتين في إنتاج خلايا الدم الحمراء:
•بدون الإريثروبويتين، يتم إنتاج عدد قليل جدًا من خلايا الدم الحمراء. لذلك، مستوى أساسي من الإريثروبويتين مطلوب دائمًا، حتى في غياب نقص الأوكسجين (hypoxia) بسبب التدمير المستمر للخلايا الحمراء

**Hypoxia → *HIF-1* → binds hypoxia response element → *EPO* transcription**

***HIF-1: hypoxia inducable factor , it's a gene expression promoter.**

➢ **Without erythropoietin, only few RBCs are produced, so a basal level of erythropoietin is required even if no hypoxia (because of the continuous destruction).**

خلاصة:
•الإريثروبويتين (EPO) هو الهرمون الرئيسي في تنظيم إنتاج خلايا الدم الحمراء استجابة لنقص الأوكسجين في الأنسجة.
•يتم إنتاجه بشكل رئيسي في الكلى، ويزيد إنتاجه عندما تكون هناك حاجة لتكوين خلايا دم حمراء إضافية لتعويض نقص الأوكسجين.
•HIF-1 هو المروج الجيني المسؤول عن تنشيط إنتاج الإريثروبويتين في استجابة لنقص الأوكسجين.
•حتى في غياب نقص الأوكسجين، مستوى أساسي من الإريثروبويتين ضروري للحفاظ على إنتاج خلايا الدم الحمراء في الجسم

توضح هذه الصورة كيفية تأثير فشل الكلى أو إزالة الكلى على إنتاج الإريثروبويتين (EPO)، والآليات البديلة لتحفيز إنتاج خلايا الدم الحمراء في حالات معينة مثل نقص الأوكسجين خارج الكلى. إليك الشرح التفصيلي

# Erythropoietin (cont'd)

خلاصة:

- عندما يحدث فشل الكلى أو إزالة الكلى، لا يستطيع الجسم إنتاج الإريثروبويتين بشكل كافٍ لدعم إنتاج خلايا الدم الحمراء.
- الكبد يستطيع إنتاج كمية صغيرة من الإريثروبويتين (حوالي 10%)، لكنه لا يكفي لدعم إنتاج خلايا الدم الحمراء بشكل كافٍ.
- في حالات نقص الأوكسجين خارج الكلى، يمكن للأعضاء الأخرى تحفيز إنتاج الإريثروبويتين.
- في الأشخاص الذين يعانون من فشل الكلى، يحتاجون إلى إعطاء الإريثروبويتين لتعويض نقص الإنتاج وتحسين مستوى خلايا الدم

الإريثروبويتين في حالات فشل الكلى:

1.إزالة الكلى أو تلف الكلى:

•إذا تم إزالة الكلى بسبب عملية استئصال الكلى (nephrectomy) أو نتيجة لتلف الكلى بسبب الأمراض المزمنة مثل السرطان أو فشل الكلى، فإن الجسم لن يكون لديه القدرة الكافية على إنتاج الإريثروبويتين من الكلى.

•في هذه الحالة، الكبد يصبح المصدر الرئيسي للإريثروبويتين، لكن إنتاج الكبد للإريثروبويتين لا يكفي لدعم إنتاج خلايا الدم الحمراء في الجسم بشكل كافٍ

➢ **If the kidney is removed by nephrectomy or other reasons like cancer or kidney failure due to damage, so the body will mainly have only the liver erythropoietin, this isn't enough to support the normal RBCs production.**

2.نقص الأوكسجين خارج الكلى (Extra-renal Hypoxia):

•في حال حدوث نقص الأوكسجين خارج الكلى (كما في بعض الأعضاء الأخرى)، يمكن تحفيز إنتاج الإريثروبويتين من الكبد أو من أنسجة أخرى

- **Extra-renal hypoxia (hypoxia outside the kidney, like certain organ) can stimulate EPO production from the kidney.**
  - **Some factors (hormones) are activated and stimulated in that organ including, epinephrine, norepinephrine, and some prostaglandins can promote EPO production in the kidney.**

الأعضاء الأخرى مثل الأوعية الدموية أو الرئتين قد تفرز هرمونات مثل الإبينفرين و النور إبينفرين وبعض البروستاجلاندينات التي يمكن أن تحفز إنتاج الإريثروبويتين

3.في حالة الفشل الكلوي أو نقص الأوكسجين الحاد:

•في حالة فشل الكلى أو في الحالات التي يوجد فيها نقص الأوكسجين المزمن، قد يعاني المريض من فقر الدم الشديد (Severe Anemia). وهذا يحدث بسبب الضعف العام في إنتاج الإريثروبويتين من الكلى

- **In anephric or in kidney failure; severe anemia ????**

4.الإنتاج المتبقي للإريثروبويتين في حالة الفشل الكلوي:

•في الأفراد الذين يعانون من فشل الكلى (Anephric)، لا تتمكن الكلى من إنتاج الإريثروبويتين بشكل كافٍ. 10% من الإريثروبويتين المتبقي يتم إنتاجه من الكبد، ولكن هذا الإنتاج لا يكفي لتعويض الحاجة لإنتاج خلايا الدم الحمراء في الحالات التي تتطلب زيادة كبيرة في إنتاجها. في هذه الحالة، إنتاج خلايا الدم الحمراء في الدم يكون غير كافٍ، ويحتاج المرضى إلى الإريثروبويتين التعويضي

- **In anephric individuals, 10% residual Epo (mainly from liver), supports 30-50% needed RBC production…**
- **Hematocrit (packed cell volume) ~23-25% rather than 40- 45%, this isn't enough, we need to replace it with erythropoietin for patient with kidney failure.**

5.الهيماتوكريت (Hematocrit):

•الهيماتوكريت (حجم الخلايا المعبأة) هو المقياس الذي يعكس كمية خلايا الدم الحمراء في الدم

في الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي، قد يكون الهيماتوكريت حوالي 23-25% بدلًا من 40-45%، وهو مستوى غير كافٍ. هذا يعني أن المرضى الذين يعانون من فشل الكلى يحتاجون إلى إعطاء الإريثروبويتين لتعويض النقص في خلايا الدم الحمراء

يوضّح هذا السلايد كيف يستجيب الجسم لنقص الأكسجة (Hypoxia) عبر هرمون الإرثروبويتين EPO

# Response to Hypoxia

ما الذي يحدث ومتى؟

- خلال دقائق إلى ساعات من بدء نقص الأكسجة → يرتفع إفراز EPO (أساسًا من الكلية)

- **Within Minutes to hours of hypoxia, it will lead to ↑Erythropoietin**

خلايا شبكية جديدة (Reticulocytes) تبدأ بالظهور في الدم بعد 3–5 أيام.

- عدد كريات الدم الحمراء (RBCs) لا يرتفع فورًا؛ يحتاج ≤5 أيام حتى يظهر ازدياد العدّ، بينما ارتفاع EPO يبدأ من اليوم الأول.

- **New circulating reticulocyte (new RBCs) will appear from (3-5) days.**

**(RBCs number won't increase for at least 5 days until the final increase in number of RBCs counts appears, but erythropoietin increases from first day).**

- **Erythropoietin is important because it :**

لماذا الـ EPO مهم؟

- يدفع تمايز الخلايا الجذعية الدموية HSCs لتكوين Proerythroblasts (بذور سلسلة الحمر).
- يسرّع النضج إلى RBCs (يزيد النمو والتمايز معًا)

  - **drives production of proerythroblasts from HSCs (Hematopoietic Stem Cells).**
  - **accelerates their maturation into RBCs, both growth & differentiation .**

قوة التأثير

- يمكن لـ EPO أن يرفع إنتاج كريات الدم الحمراء حتى 10 أضعاف ⇒ عامل شديد القوة في تحريض تكون الحمر

- **EPO can increase RBC production up to 10-fold, so it is considered very powerful .**

آلية الإغلاق (التغذية الراجعة)

- يبقى EPO مرتفعًا إلى أن تعود أكسجة الأنسجة إلى الطبيعي.
- عند تحسّن الأكسجة يحدث تثبيط راجع سلبي فينخفض مستوى EPO لأن الجسم لا يحتاج أكثر من اللازم.

- **Erythropoietin remains high until normal tissue oxygenation is restored, due to negative feedback. When oxygenation is normal, the EPO level decreases because we don't need more than necessary.**

لقطات سريرية سريعة

- بعد نزف حاد أو تفاقم فقر الدم تتوقع ارتفاع الشبكيات بعد 3–5 أيام (وليس فورًا).
- في الفشل الكلوي تكون استجابة الشبكيات ضعيفة لأن إنتاج EPO ناقص

هذي الشريحة تلخّص ليش فيتامين B12 وحمض الفوليك (Folate) أساسيَّين لتكوين كريات الدم الحمراء، وإيش يصير لو نقصوا

# Vitamin $B_{12}$ and Folic Acid

## Requirements of RBCs production

They are also important during early pregnancy.

1.تكاثر خلوي سريع يحتاج تغذية مثالية
تكوّن كريات الدم الحمراء عملية انقسام سريع وكبير للخلايا، لذلك تعتمد على توفر عناصر غذائية كافية

- **Rapid, large-scale cellular proliferation requires optimal nutrition**

2.أي تكاثر خلوي ⇒ يحتاج نسخ DNA
وللحصول على نسخ DNA طبيعي يلزم مستوى طبيعي من فيتامين B12 وحمض الفوليك. إذا نقصا يحدث نسخ غير سليم للـDNA، فتتعطل الانقسامات الطبيعية

- **Cell proliferation requires DNA replication, and requires normal level of vitamin B12 and folic acid,if there is a lack of them, this will lead to abnormal DNA replication. Any cell needs to replication, it needs to replicate its DNA to get normal proliferation and division.**

3.لماذا B12 + فولات؟
كلاهما ضروريان لتكوين Thymidine triphosphate (dTMP)، وهو لبنة أساسية في تركيب الDNA

- **Vitamin $B_{12}$ and folate both are needed to make thymidine triphosphate (thus, DNA)**

5.معلومة مهمة عن هذه الخلايا الكبيرة
رغم كِبرها فهي ما زالت تحتوي هيموغلوبين وتستطيع حمل الأكسجين، لكن غشاؤها هش وعمرها قصير ⇒ ينتهي الأمر بـ فقر دم ميغالوبلاستي.
6.ملاحظة سريرية
والفولات مهمان جدًا أيضًا في بدايات الحمل بسبب سرعة انقسام خلايا الجنين. نقص الفولات يرتبط بعيوب الأنبوب العصبي B12.

4.إذا اختل نسخ الDNA
يحدث فشل نضج نووي وفشل انقسام خلوي → فتظهر خلايا حمراء كبيرة الحجم، غير منتظمة، وهشة تسمى Macrocytes/Megaloblasts

- **Abnormal DNA replication causes failure of nuclear maturation and cell division ➡ *maturation failure* ➡ *large, irregular, fragile, abnormal, bizarre shaped “<u>macrocytes</u>” , but the macrocyte still has hemoglobin and it can carry oxygen but its membrane is fragile, has a short life span, thus the person will have anemia “megaloblastic anemia “.***

Clinical Perspective

هذا السلايد يشرح فقر الدم الخبيث (Pernicious anemia) خطوة-بخطوة. باتباع ترتيب النقاط

# Pernicious Anemia

- **Failure to absorb vitamin $B_{12}$**

1.فشل امتصاص فيتامين B12
المشكلة الجوهرية هي عدم وصول B12 المتص من الطعام إلى الدم بكفاية، فينتج فقر دم ميغالوبلاستي

- **Atrophic gastric mucosa…**
  - **Failure to produce *intrinsic factor*, which is secreted from gastric secretion.**

2.ضمور مخاطية المعدة (Atrophic gastritis)
⇒ الضمور يصيب خلايا جدار المعدة (خصوصًا الخلايا الجدارية/Parietal cells)
فشل في إنتاج العامل الداخلي Intrinsic factor (IF) الذي تُفرزه المعدة طبيعيًا

- **Intrinsic factor binds to vitamin $B_{12}$, and facilitate its absorption.**
  - **Protects it from digestion**
  - **Binds to receptors in the ileum where the absorption occurs.**
  - **Mediates transport by pinocytosis**

3.دور العامل الداخلي (IF) في امتصاص B12
•يرتبط بالB12 في الاثني عشر ويحميه من الهضم.
•يرتبط بمستقبِلات خاصة في اللفائفي (Ileum)، وهو موضع الامتصاص.
•يُساعِد على نقل المعقّد B12-IF داخل الخلية بآلية Pinocytosis.
⇒ إذا غاب IF (كما في الضمور المناعي الذاتي)، لا يُمتص B12 مهما كانت الكمية الغذائية جيدة

4.خزن B12 في الجسم
•يُخزَّن بمعظمه في الكبد ويُحرَّر عند الحاجة.
•المخزون المعتاد: نحو 1–3 mg.
•الحاجة اليومية: فقط 1–3 µg.
•لذا يمكن أن تكفي المخازن 3–4 سنوات قبل أن يظهر فقر الدم؛ لذلك يبدأ المرض خفيًا ويتأخر ظهوره.

- **Vitamin $B_{12}$ is largely stored in liver, released as needed**
- **Usual stores: 1 – 3 mg  Daily needs: 1 – 3 µg**
- **Thus normal stores are adequate for 3 – 4 years until anemia appears.**

هذا السلايد عن نقص حمض الفوليك. بشرح مرتب حسب النقاط، مع التفاصيل المهمة سريريًا

Clinical Perspective

# Folic Acid Deficiency

1.أماكن وجوده غذائيًا
يوجد في الخضار الورقية الخضراء (سبانخ، خس)، بعض الفواكه، ولحوم معيّنة وخصوصًا الكبد. امتصاصه يتم في اللفائفي القريب بعد تحويله إلى الشكل الفعّال (THF)

- **Folic acid is present in green vegetables, some fruits, and meats like liver.**

- **Destroyed during cooking**

2.يتخرب بالطبخ
حمض الفوليك حساس للحرارة والماء؛ السلق والطبخ المطوّل يسبّبان فقدًا كبيرًا. الأفضل التسوية الخفيفة/التبخير أو الأكل الطازج للحفاظ عليه

- **Subject to dietary deficiencies**

3.معرّض لنقص الوارد الغذائي
سوء التغذية، الحميات الفقيرة بالخضار، إدمان الكحول، وكبار السن قد يعانون نقص المدخول. أيضًا تزداد الحاجة في الحمل، الإرضاع، وفرط تكوّن الدم (انحلال دم مزمن)، ما قد يكشف النقص سريعًا لأن مخزون الفولات صغير (أسابيع–أشهر) مقارنةً بـ B12

- **May also be deficient in cases of intestinal malabsorption**

4.قد ينقص بسبب سوء الامتصاص المعوي
أمراض اللفائفي/الدقاق (مثل الداء البطني celiac، داء كرون، استئصال جزء من الأمعاء)، وفرط نمو جرثومي، وكذلك أدوية تعيق الاستقلاب مثل Methotrexate وTrimethoprim وPhenytoin

- **Maturation failure may reflect combined $B_{12}$ and folate deficiency**

5.فشل النضج قد يعكس نقصًا مشتركًا للفولات وB12
كلاهما لازم لتصنيع DNA → dTMP؛ نقصهما يعطي فقر دم ميغالوبلاستي (MCV مرتفع، خلايا كبيرة هشة).

فرق مهم:
•في نقص الفولات: لا توجد عادةً أعراض عصبية.
•في نقص B12: قد توجد أعراض عصبية (اعتلال نخاعي/اعتلال أعصاب).

التحاليل: هوموسيستئين مرتفع في الاثنين، لكن Methylmalonic acid طبيعي في نقص الفولات ويرتفع في نقص B12

الخلاصة السريرية والعلاج
•مظاهر نقص الفولات: تعب، شحوب، التهاب لسان + صورة ميغالوبلاستي مخبرية.
•عالج بالسبب + فولات 1 mg يوميًا (والحوامل 400–800 µg وقائيًا قبل الحمل وخلاله).
•تحذير: لا تعالج بالفولات وحده إذا كان هناك احتمال نقص B12: لأنه قد يُحسّن الدم ويُخفي المشكلة بينما تتفاقم الأعراض العصبية لنقص B12.
•نصيحة غذائية: أكثر من الخضار الورقية والفواكه الطازجة، وقلّل السلق/الطبخ الطويل

هذا السلايد يركّز على متى وكيف يُصنَّع الهيموغلوبين (Hb) أثناء تمايز السلسلة الحمر. بشرح مرتب وبالتفصيل

# Formation of Hemoglobin

- **Occurs from proerythroblast through reticulocyte stage**

- **Reticulocytes retain a small amount of endoplasmic reticulum and mRNA, supporting continued hemoglobin synthesis**

أولًا: متى يبدأ/ينتهي تصنيع Hb؟

1.Proerythroblast → Basophilic erythroblast

• بداية التعبير الجيني لسلاسل الغلوبين (α, β, γ, δ).

• السيتوبلازم قاعدي بسبب كثرة الريبوسومات → مناسب للترجمة.

2.Polychromatophilic erythroblast

• تَزاوُج اللون (أزرق + وردي) لأن الهيم (الذي يحوي الحديد) يبدأ بالتكوّن، فيختلط لون الغلوبين/الهيم مع قاعدية الريبوسومات.

• هنا يكون ظهور Hb واضحًا لأول مرة.

3.Orthochromatic erythroblast

• تراكم كبير للهيموغلوبين، تقل القاعدية، يطغى اللون الوردي.

• طرد النواة في نهاية هذه المرحلة.

4.Reticulocyte (الخليّة الشبكية)

• لم تعد تحوي نواة، لكنها تبقي قليلًا من الشبكة الإندوبلازمية والرنا المرسال (mRNA) والريبوسومات.

• لذلك تُكمِل تصنيع Hb لمدة 24–48 ساعة وهي في النخاع ثم في الدم المحيطي.

• بعد فقدان هذه البقايا تصبح Erythrocyte ناضجة لا تُصنّع بروتينات.

إذن: تصنيع Hb يبدأ من proerythroblast ويستمر حتى مرحلة الشبكية (كما يذكر السلايد).

ثانيًا: كيف يُصنَّع Hb (آليًا)؟

A) تصنيع سلاسل الغلوبين (Globin)

•نسخ جينات الغلوبين في النواة → ترجمة على الريبوسومات في السيتوسول.

•نوع السلاسل يتبدّل حسب العمر (جنينيًا γ ثم بعد الولادة β لتكوين $\alpha_2\beta_2$ = HbA).

B) تصنيع الهيم (Heme) – داخل الميتوكندريا والسيتوسول

1.Glycine + Succinyl-CoA → δ-ALA (إنزيم ALA synthase – يحتاج فيتامين B6).

2.سلسلة تفاعلات بورفيرينية → Protoporphyrin IX.

3.إدخال الحديد $Fe^{2+}$ بواسطة Ferrochelatase لتكوين Heme.

4.ينتقل الهيم إلى السيتوسول ليلتحم مع سلاسل الغلوبين.

C) التجميع النهائي

•اتحاد 4 تحت وحدات (2α + 2β) غالبًا → جزيء Hb.

•الحديد يُنقَل إلى الأرومة الحمراء عبر Transferrin ويُخزَّن كـ Ferritin داخلها حتى يُدمج في الهيم.

ثالثًا: متطلبات وضوابط مهمة

•EPO يرفع تصنيع Hb عبر زيادة عدد الأرومات الحمر وتسريع نضجها.

•الحديد أساسي للهيم؛ نقصه يُعطي microcytic hypochromic.

•Folate و B12 مهمان لتكاثر الخلية؛ نقصهما يُعطي megaloblastic.

•B6 لازم لخطوة ALA synthase.

رابعًا: نقاط سريرية سريعة

•ارتفاع نسبة الشبكيات بعد نزف/علاج أنيميا يعني استمرار صنع Hb خارج النواة لمدة 1–2 يوم.

•الكرية الحمراء الناضجة لا نواة ولا ميتوكندريا ⇒ لا تصنيع Hb لاحقًا

الخلاصة: تصنيع الهيموغلوبين يبدأ مبكرًا في الأرومة الحمر ويستمر حتى مرحلة الخليّة الشبكية؛ الشبكيات تحتفظ ببقايا rER وmRNA فتستمر في إنتاج مزيد من Hb قبل أن تصبح كرية حمراء ناضجة

# Shapes of RBC and Hemoglobin

(a) شكل كريات الدم الحمراء (RBC shape)
- القطر: حوالي 8 ميكرومتر (µm).
- الشكل: قرص مقعّر الوجهين (biconcave disc) — أي أن الوسط منخفض والحواف سميكة.
- الهدف من الشكل:
1. زيادة مساحة السطح لتسهيل تبادل الغازات ($O_2$ و$CO_2$).
2. مرونة عالية تمكّنها من المرور في الشعيرات الدموية الضيقة (أصغر من قطرها أحيانًا).
3. قصر مسافة الانتشار داخل الخلية، مما يجعل تبادل الأوكسجين سريعًا جدًا.
- لا تحتوي على نواة أو عضيات → هذا يعطيها مساحة أكبر للهيموغلوبين.

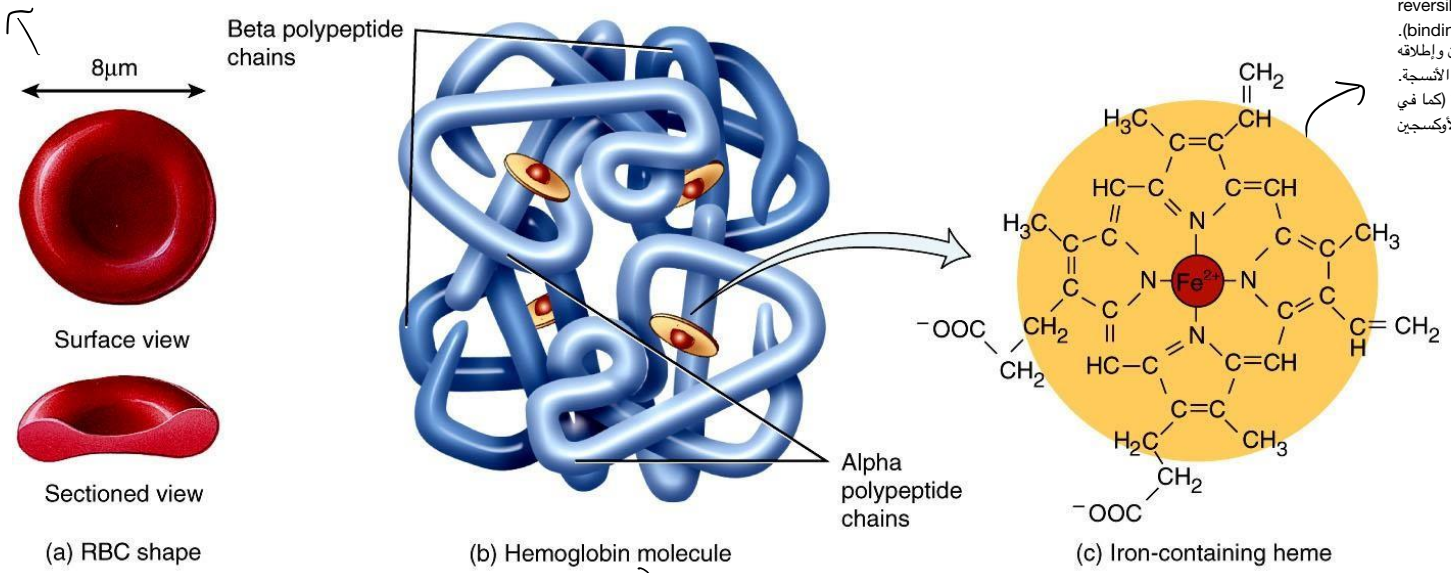



Figure 19.04 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

(b) جزيء الهيموغلوبين (Hemoglobin molecule)
- كل خلية دم حمراء تحتوي على حوالي 280 مليون جزيء هيموغلوبين!
- البنية:
- يتكون الهيموغلوبين من 4 سلاسل بروتينية (Globin chains):
- سلسلتان من نوع Alpha (α)
- سلسلتان من نوع Beta (β)
- كل سلسلة بروتينية تحتوي داخلها على مجموعة هيم (Heme group).
- الوظيفة: نقل الأوكسجين من الرئتين إلى الأنسجة، ونقل جزء من ثاني أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الرئتين.

(c) مجموعة الهيم (Iron-containing heme)
- هي الجزء الوظيفي الفعّال من الهيموغلوبين.
- تتكوّن من حلقة بورفيرين (porphyrin ring) تحتوي في مركزها على ذرة حديد ($Fe^{2+}$).
- دور الحديد:
- يرتبط بالأوكسجين ارتباطًا عكسيًا (reversible binding).
- هذا الارتباط المؤقت يسمح بنقل الأوكسجين وإطلاقه حسب الحاجة في الأنسجة.
- إذا تحول الحديد إلى الشكل $Fe^{3+}$ (كما في methemoglobin) يفقد القدرة على حمل الأوكسجين

خلاصة الصورة
1. RBC = وعاء مرن خالٍ من النواة مصمم خصيصًا لنقل الأوكسجين.
2. Hemoglobin = بروتين داخل الـ RBC مسؤول عن الارتباط بالأوكسجين.
3. Heme group ($Fe^{2+}$) = الجزء الذي يرتبط فعليًا بجزيء الأوكسجين.

العلاقة:
الـ RBC يحمل الهيموغلوبين، والهيموغلوبين يحمل الأوكسجين.
وهكذا تضمن الخلية الحمراء نقل الأوكسجين بكفاءة إلى جميع خلايا الجسم

# Physiology Quiz 2

QUIZ

# External Resources

1. Guyton & Hall textbook of medical physiology chapter 33 (p 439-443)
2. Blood cell lineages
3. Erythropoiesis

# For any feedback, scan the code or click on it.

Corrections from previous versions:

| Versions | Slide # and Place of Error | Before Correction | After Correction |
|---|---|---|---|
| V0 → V1 | | | |
| V1 → V2 | | | |