



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الفرات الاوسط التقنية
المعهد التقني / الديوانية
قسم تقنيات صحة المجتمع / الدراسة الصباحية

دراسة مرض التلاسيميا

بحث مقدم الى مجلس المعهد التقني الديوانية - قسم تقنيات صحة المجتمع وهو
جزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم - صحة المجتمع

إعداد

مرتضى هاتف جبار مريم جهاد كاظم
مريم شهيد حسين مريم علي راشد
مصطفى سالم رحم

إشراف

د. رغدة سعد محمد

1442 هـ

2022 م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2)
اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا
لَمْ يَعْلَمْ (5)

صدق الله العلي العظيم

سورة العلق (1-5)

الإهداء

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله ومن وفي أما بعد : الحمد لله الذي وفقنا لتثمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية بمذكرتنا هذه ثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى مهداة إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله وأدامها نورا لدربي

لكل العائلة الكريمة التي ساندتني ولا تزال من إخوة وأخوات إلى رفيقات المشوار اللاتي قاسمنني لحظاته رعاه الله ووفقهم .

إلى كل من كان لهم أثر على حياتي ، وإلى كل من أحبهم قلبي ونسيهم قلبي . أحلام و
امينة ..

الشكر و التقدير

الحمد والشكر لله رب العالمين والصلاة والسلام على رسول رب العالمين محمد الصادق الأمين وعلى اله وصحبه الطيبين الطاهرين. يطيب لي وقد اشرفت على اتمام رسالتي بإذن الله أن أتقدم بجزيل شكري وامتناني الى استاذتي الفاضلة الاستاذة الدكتورة (رعدة سعد محمد) لتفضلها علي بإقتراح موضوع البحث والاشراف عليه ولتوجيهاتها النيرة وارشاداتها السديدة التي قدمتها طوال مدة البحث وكتابة الرسالة فكانت خير مثال يحتذى به في البحث العلمي .

المحتويات

6	الفصل الاول/ المقدمة.....
	الفصل الثاني استعراض المراجع..... خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
2	(١-٢) نبذة تاريخية عن مرض الثلاسيميا
3	(2-2) التوزيع الجغرافي للمرض.....
4	(2-3) (التركيب الطبيعي لخضاب الدم) (Hemoglobin).....
6	(4-2) الأسباب الوراثية للمرض.....
9	(5-2) أنواع الثلاسيميا Types of thalassemia
11	(6-2) أعراض المرض.....
11	(2-7) طرق الوقاية من المرض
13	(٢-٨) تشخيص الثلاسيميا.....
15	(9-2) العلاج :
19	الفصل الثالث/ النتائج و المناقشة.....
23	الفصل الرابع / المصادر و المراجع

الفصل الاول

المقدمة

1- المقدمة Introduction

تعد الاضطرابات الوراثية في خضاب الدم البشري التي تقع ضمن اضطرابات الجين المفرد (Single gene disorder) من الاضطرابات الشائعة التي تصيب حوالي 5% من مجموع سكان العالم الذين يحملون واحدة أو أكثر من الطفرات في الجينات المسؤولة عن تصنيع خضاب الدم في الجسم (Jord *et al.*، 2000). وتعد التلاسيميا (فقر دم البحر الأبيض المتوسط) من أهم اضطرابات الدم الوراثية التي تؤثر في جسم الإنسان، لأن خضاب الدم يتألف أساساً من نوعين مختلفين من البروتين هما ألفاغلوبين (alpha globin) وبيتاغلوبين (beta globin) اللذان يرتبطان مع صبغة الهيم لتكوين الجزيء الكامل لخضاب الدم. وإن أي خلل وراثي يعيق إنتاج هذه البروتينات في الجسم بصورة كافية لأحد أو كلا البروتينين سيؤدي إلى أن خلايا الدم سب غير قادرة على نقل الاوكسجين الكافي لينتج عن ذلك فقر الدم (anemia) التي تحصل الطفولة المبكرة وتستمر خلال الحياة (Patrinis *et al* 2004)

ان السبب في حدوث التلاسيميا يعود إلى اختزال نسبة تصنيع واحدة أو أكثر من السلاسل المتعددة الببتيد لغلوبين الدم الذي يمثل تغيرات كمية غير طبيعية في تصنيع خضاب الدم لذا فهو يختلف عن الأعتلالات الخضابية (Haemoglobiopathic) التي تمثل اضطرابات نوعية لخضاب الدم (Mohan، 2000). وإعتماد على نوع الخلل الوراثي ونوع الجين المتضرر، يمكن أن تكون هناك عدة أنواع من التلاسيميا ومن أكثر الأنواع المهمة سريريا والشائعة هي (ألفاء تلاسيميا) و(بيتا ومن خلال دراسة توزيع مرض التلاسيميا في العالم يظهر إنه بالإضافة إلى مدن البحر الأبيض المتوسط التي سجلت فيها الإصابات بالتلاسيميا في بادئ الأمر وسمي المرض باسمها، يلاحظ إن المرض منتشر في معظم بقاع العالم بما فيها وطننا العربي، بالإضافة إلى الهجرة المستمرة لبعض المجتمعات البشرية من منطقة إلى أخرى في العالم مما يساعد في انتشار المرض (Vullo *et al.*, 1995; AL Akawi *et al.*, 2009). أما في العراق فالمرض منتشر في أغلب محافظات حيث سجلت أكثر الأعداد في بغداد والبصرة والموصل و سجلت أعداد إصابات في محافظات أخرى كالنجف و كربلاء والديوانية وغيرها، وان هذه الأعداد، أخذت بالازدياد سنوياً حتى وصل العدد عام ٢٠٠٩ م حوالي (١٢٠٠٠ مريض) وذلك يعود لعدة عوامل مختلفة أهمها شيوع زواج الأقارب، وقلة الوعي الصحي إضافة إلى نقص في العناية الطبية وتوفير مستلزمات العلاج مثل دواء أكسجيد (exjade) وهو عبارة عن حبوب بديلة للحقن المؤلم للديسفيرال لاسيما ان اغلب المرضى من عوائل فقيرة لا تقوى على تحبل تكاليف العلاج. (AL- Assadi, 2007) لذلك هدفت الدراسة الحالية الى دراسة احصائية لمرض التلاسيميا في مدينة الديوانية.

2- استعراض المراجع

(١-٢) نبذة تاريخية عن مرض الثلاسيميا

اشتق مصطلح (Thalassemia) من الكلمة الإغريقية (Thalassa) وتعني البحر ومن كلمة (aemia) وتعني فقر الدم للتعبير عن الحالات التي تعاني من فقر الدم في المدن القريبة من ساحل البحر الأبيض المتوسط لذلك كان الاعتقاد السائد هو أن هذا المرض يصيب سكان المدن الساحلية فقط ولذلك سمي بفقر دم البحر الأبيض المتوسط وأول من استعمل هذا المصطلح هما الباحثان Whipple and Bredford في عام 1936م؛ Weatherall & Clegg، 1972 (Jord et al., 2000) وفي عام ١٩٢5م وصف طبيب الأطفال (Thomas Cooley) النوع الخطر لفقر الدم في الأطفال الإيطاليين الأصل، وسميت لاحقاً الحالات الشديدة من الثلاسيميا بأسمه (Coolye's anemia) (Kiss et al., 2000)

بحثت الطبيعة الوراثية للمرض أو من قبل Mintrobem وزملائه في عام 1940م حيث وصفوا فقر الدم الخضابي غير الاعتيادي في مجموعة من المرضى الإيطاليين وفي عام 1949م اصبح واضحا Cooleys anemia هو الحالة متجانسة الزيجة (homozygouctate) لجيل مندلي سائد جزئياً. (WOIT). (& Ingator ., 1963; ELenumeriou, 2003)

وفي عام 1957م اكتشف KunkeL مكون الخضاب الصغير الطبيعي (hemoglobin A 2) ووجد أنه مرتفع في الشخص المصاب بالثلاسيميا الصغرى (Thalassemia Minor). وفي عام 1959م وجد الباحثان Ingram، Stretton إن هناك نوعين رئيسيين من (Thalassemia) وهما ألفا وبيتا (Ingram، 1959) وفيما بعد تركزت الأبحاث في علم أمراض الخلية (cytopathology) على دراسة حالات ثلاسيميا بيتا باستعمال تقنيات لقياس تصنيع سلسلة الغلوبين في كل المتلازمات الثلاسيمية (Thalassemia disorders). إضافة الى أن التكنولوجيا الحيوية الجزيئية أصبحت الآن قادرة على مساعدة المرضى عندما يتم التعرف على الأخطاء الوراثية وطبيعة الطفرات وتوزيعها في مجتمع العالم (Kayisli et al., 2005)

(2-2) التوزيع الجغرافي للمرض

على الرغم من أن التلاسيميا شائعة في الدول المحيطة بالبحر الأبيض المتوسط لاسيما إيطاليا واليونان إلا إنه يكون موجودة في أي منطقة يكون فيها مرض الملاريا مستوطنة (الشرق الأوسط ، الهند وشمال شرق آسيا) لأن الحالة متباين الزيجة (heterozygous) التلاسيميا تجهز تأثير وقائية ضد الملاريا (Rubin & Reisner، 2009) .

واصبحت التلاسيميا عالمية الانتشار نتيجة الهجرة من مناطق اكتشافها الأولى : اليونان ، إيطاليا ، ساردينيا ، قبرص ، تركيا .(Vullo *et al.*، 1995) و أوضحت الدراسات أن تكرار الجين (gene frequency) للتلاسيميا بينا في تلك المدن يكون بحدود (5 - 25%) (AI - Awamy, 2000) و اظهرت الدراسات انتشار المرض في العديد من بلدان العالم منها ماليزيا (Tan *et al.*، 2001) وألمانيا (Cario *et al.*، 1999) وإيران . (Rahimi *et al.*، 2006) (Fakher *et al.*، 2007) و المملكة المتحدة (Karnon *et al.*، 1999) و الولايات المتحدة (loney، 2000) .

أما في البلدان العربية فان المرض مسجل في المدن العربية التي تقع على حوض البحر الأبيض المتوسط فضلا عن العديد من البلدان العربية الأخرى منها السعودية ، الأردن، مصر ، لبنان ، اليمن (Awad 1999; Al-Akawi *et al.*، 2009) . أما في العراق فقد ذكرت الدراسات انتشار المرض في عدد من محافظات القطر ويشكل انتشارها (5- 5,4%) من مجموع المجتمع العراقي (Awqati ,1998;AL-ALassadi, 2007; Net .2) وتكون هذه الاضطرابات أكثر شيوعا في مجاميع عرقية محددة مما يظهر تأثير العرق من خلال تقصي المجتمعات (Weatherall , 1997; Davies *et al.*، 2000)

والجدول التي يوضح المجتمعات التي يزداد فيها خطر التلاسيميا :-

جدول رقم (٢-١)

التوزيع الجغرافي للمجتمعات العرقية التي يزداد فيها خطر الثلاسيميا

Thalassemia	مناطق الأصل
20 %	. شمال أفريقيا
16%	• مناطق البحر الأبيض المتوسط مثل سردينيا ، إيطاليا ، إسبانيا ، البرتغال ، اليونان ، قبرص ، تركيا ، مصر ، الجزائر ، ليبيا، تونس، مراکش ، مالطا
10%	• الشرق الأوسط مثل : إيران ، العراق ، سوريا، الأردن العربية السعودية ، دول الخليج العربي ، لبنان ، فلسطين، (العرب ، اليهود إسرائيل)) الكويت و شرق آسيا مثل الهند ، افغانستان ، الباكستان
5 %	. الصين ، فيتنام ، الفلبين ، ماليزيا ، كمبوديا ، لاوس
3%	• البلدان الكاريبية
1%	• بلدان أمريكا الشمالية

Gynaecologists of Canada and (CCMG) The Canadian College of Medical Geneticists, 2008.

(2-3) (التركيب الطبيعي لخضاب الدم) (Hemoglobin)

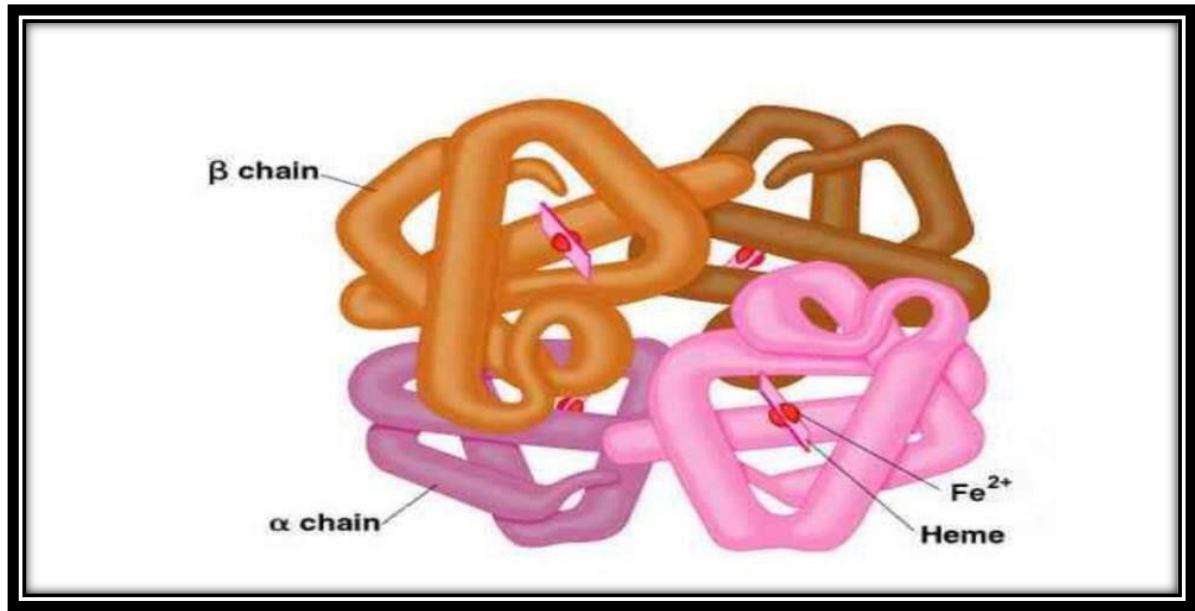
يعد خضاب الدم Hemoglobin (الهيموغلوبين) من البروتينات الناقلة في بلازما الدم تقوم بالأرتباط الجزيئات أو الأيونات وحملها من عضو إلى آخر فضلا عن قيامها بنقل المركبات الوسطية بين الأعضاء والأنسجة ، وخضاب الدم يرتبط في خلايا الدم الحمراء بالأوكسجين عندما يمر الدم خلال الرئتين ويحمله إلى الأنسجة المحيطة حيث هناك يتحرر الأوكسجين ليقوم بأكسدة المواد الغذائية لتوليد الطاقة (المظفر ، ٢٠٠٠).

يتألف خضاب الدم من جزئين :- الأول يدعى هيم الذي يضم إضافة إلى الحديد حلقة البيروول الرباعية

التي تتكون من حامض السكسينك والغلايسين بفضل انزيم Amino laevulinic acid dehydrase
أما الجزء الثاني فهو بروتين يدعى الغلوبين الذي يضم سلسلتين أحدهما ألفا وتتألف من 141 حامض
أمينية . والثانية تدعى بيتا وتتألف من 146 حامض أمينية يشكل حديد خضاب الدم ثلثي حديد الجسم أما
الباقي فهو حديد جاهز للاستقلاب .

وتحصل الكرية الحمراء غير الناضجة على الحديد من الترانسفيرين أو بطريقة مباشرة من الخلايا
الشبكية بطريقة تدعى Rapheocytosis وإن ارتباط سلسلتي الغلوبين مع مجموعة الهيم التي تحوي ذرة
الحديد و التي ترتبط مع الاوكسجين يسمح لجزيء الخضاب بإنجاز الوظيفة الحيوية لنقل الأوكسجين
بواسطة الكريات الدموية الحمراء إلى كافة أنحاء الجسم (بازرباشي، ١٩٩٠،) . ويوضح الشكل رقم (2- 1

(تركيب خضاب الدم .



شكل (2- 1) يبين تركيب خضاب الدم (Klug& Cummings،2002).

يتكون (hemoglobin A) في البالغين والذي يكون رباعي الأبعاد (Tetramer) من سلسلتي ألفا
وسلسلتي بيتا (Alfa2 , Beta2) ويشكل نسبة ٩٧ % أما الكميات الصغيرة من خضاب الدم الجنيني
(HbF) مؤلفة من سلسلتي غاما وسلسلتي ألفا (Gama2, ALFA2) فيشكل نسبة اقل من 1% أما في القوع

HbA2 المؤلف من سلسلتي ألفا وسلسلتي دلتا (Alfa2،delta2) فيشكل نسبة (2,5%) (levison et al.، 2008).

(4-2) الأسباب الوراثية للمرض

(2-4-1) يمكن تقسيم اضطرابات خضاب الدم إلى قسمين :-

(2-4-1-1) Structural abnormalities:- وهي اضطرابات غير طبيعية تركيبية تمثل تغيراً في جزيئة خضاب الدم

(2-4-2) Thalasseмии :- هي مجموعة من الحالات التي يكون فيها خضاب الدم طبيعية تركيبياً لكنه يختزل في كميته (Jord et al.، 2000)، الثلاسيميا متلازمة الجين المفرد (Single gene disorder) التي تعبر من خلال الأبوين إلى الأبناء بواسطة ما يسمى بالطراز المتنحي الذاتي الوراثي (autosomal recessive) و (autosomal disease) الذي يؤثر على الرجال والنساء على حد سواء ، فالأفراد الذين يرثون الجين الناقص من الاب و الأم يصابون بالثلاسيميا ذات الأعراض السريرية وفي حالة الثلاسيميا بيتا يشار إلى المرض بـ (homozygous Beta- thalasseμία) الذي يشير إلى Thalasseμία Major أو فقر دم البحر الأبيض المتوسط أو فقر دم كولي. أما الأفراد الذين يرثون جيناً طبيعياً من أحد الأبوين وجينة ناقصة من الآخر فالحالة هنا تسمى (heterozygous B-thalasseμία) ويشار إلى المرض بهذه الحالة بمصطلحات أخرى مثل thalasseμία trait أو thalasseμία minor تكون الأعراض أقل ظهوراً في هذه الحالة.

وهناك أكثر من ٢٠٠ طفرة تؤثر على الوظيفة الطبيعية لجين Beta - globin وهي قابلة الفحص ويتأثر تصنيع الغلوبين بنوع الطفرة بدرجة كبيرة مما يؤدي إلى تدرج خطورة مرض الثلاسيميا ، (Davies et al, 2000; Weatherall & clegg ., 2001; ELeftheriou, 2003; Rubin & Resiner ، 2009) وفيما يخص الاسباب الوراثية لنوعي المرض الفا وبيتا:

أ- الثلاسيميا ألفا Alfa Thalasseмии : تقوم أربعة جينات موجودة على الكروموسوم رقم 16 بتكوين سلسلتي ألفا لجزيئة خضاب الدم ، مما يعني قيام كبتكوين 25% من السلسلتين و ان أي خلل وراثي ينتج عنه حذف احد هذه او كلها يؤدي الى ما يسمى بالثلاسيميا ألفا والجدول رقم (٢-٢) يوضح العلاقة بين الجينات ونسبة إنتاج السلاسل ألفا من غلوبين الدم والحالة المرضية الناتجة عنها.

جدول رقم (٢-٢) يوضح العلاقة بين الجينات ونسبة إنتاج السلاسل الفا من غلوبين الدم والحالة المرضية الناتجة عنها .

الجين	أنتاج سلسلة الفا (%)	والحالة المرضية للفرد
ألفا ألفا / ألفا ألفا	100	طبيعي
- ألفا/ ألفا ألفا	75	حامل للمرض
--/ألفا ألفا (-- / ألفا ألفا)	25	حامل للمرض مصاب بفقر دم خفيف وزيادة طفيفة في كريات الدم الحمراء.
--/الفا	25	مصاب بالمرض / انيميا حادة
--/ -	0	مमित للأجنة في الشهور الأولمن الحمل

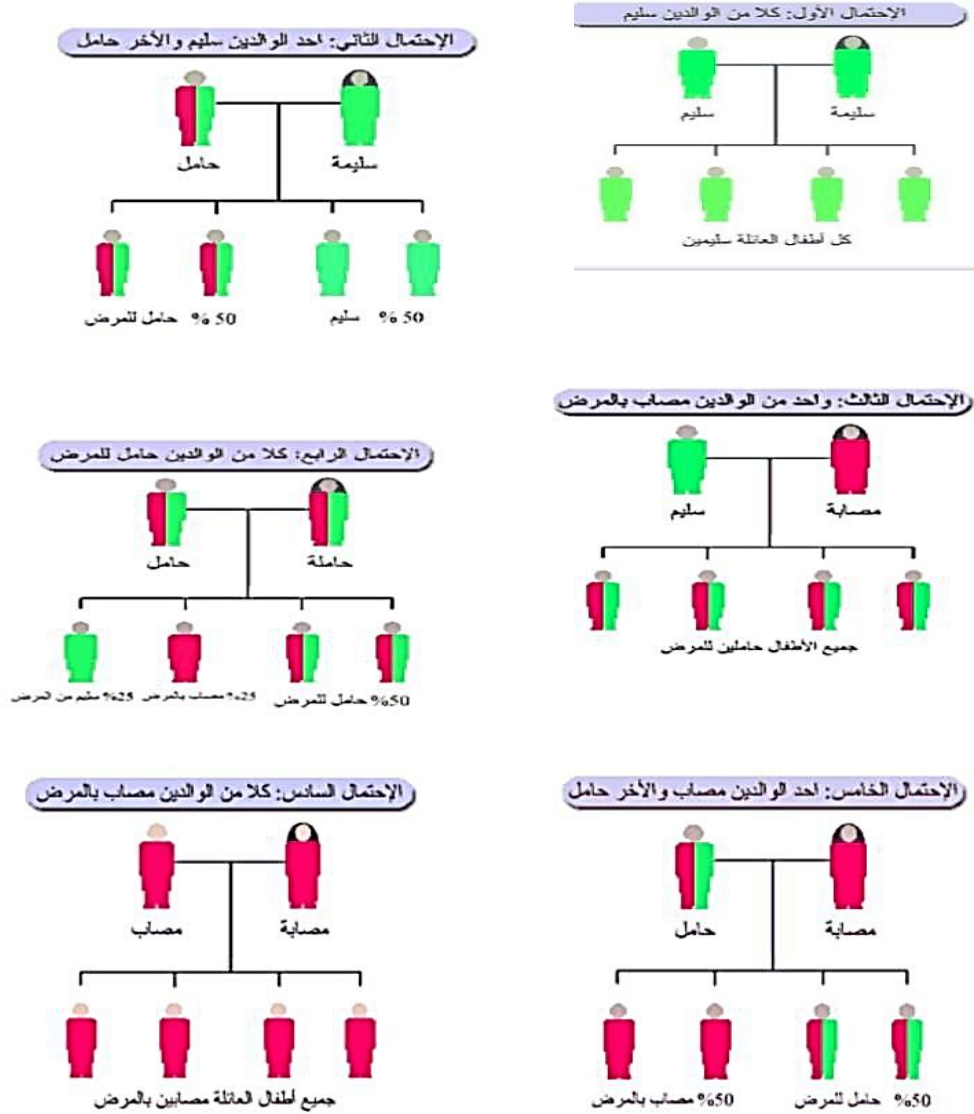
(شكارة ، ٢٠٠٢)

ب. الثلاسيميا بيتا Beta- thalassemia :- يعد هذا النوع أكثر خطورة وانتشارا من الثلاسيميا ألفا لأن إنتاج السلاسل بيتا يكون من جينين فقط يوجدان على الكروموسوم رقم ١١ وأن أي خلل وراثي في أحد هذين الجينين أو كليهما تنتج عنه حالات مرضية بدرجات متفاوتة من الخطورة من الثلاسيميا - بيتا ، ينتج النقص في الجين من التغيرات المفردة في الزوج القاعدي (الطفرة النقطية point mutation) التي تكون بسبب فقدان قطع من الجين أو حدوث حذف (deletion) ويكون موقع الطفرة في منطقة الحفاز (promoter) من الجين أو مناطق مشفرة اخرى وقد تؤدي الطفرات الى خلق شفرة إنهاء غير ملائمة مما ينتج عنه نقص في الاستنساخ للجين كليا (Beta) أو جزئيا (Beta) و أحيانا تؤثر الطفرة في جين-Delta globin المجاور مما يسبب الحالة Beta - Delta thalassemia.

(Afifi , 1985; Cao et al., 1989; Fattoum et al., 1991; Ngo & lee , 1994؛ Pearson et al., 1996; Perrotta et al., 2000; Ledingham et al., 2000؛ Eleftheriou ., 2003 ; Rahemi et al., 2006; Rubin & Reisner, 2009)

(٢-٤-٢) الاحتمالات الوراثية للمرض

يوضح الشكل (٢-٣) الأتي الاحتمالات الوراثية لحدوث المرض



شكل (٢-٣) يوضح الاحتمالات الوراثية لحدوث المرض

(5-2) أنواع الثلاسيميا Types of thalassemia

الثلاسيميا تقسم إلى :-

1- الثلاسيميا ألفا التي يكون فيها نقص في إنتاج الغلوبين- ألفا

2- الثلاسيميا بيتا التي يكون فيها نقص في إنتاج الغلوبين - بيتا؛ (El-Hazmi، 1992)

(Hoffbrand et al; 1999;Ledingham et al, 2000; Eleftheriou, 2003 .

(1-5-2) الثلاسيميا - ألفا

يصاب الإنسان بهذا النوع من الثلاسيميا إذا حدث العطب (الطفرة) في أحد جينات الغلوبين ألفا ويحسب عدد المورثات المصابة بالعطب تلاحظ أنواع متعددة من الثلاسيميا ألفا :-
carrier Alfa - Thalassemia - تحدث هذه الحالة عندما يكون الخلل في جين واحد وفيها لا تظهر على المريض أعراض سريرية .

ب- Alfa - Thalassemia trait

تحدث هذه الحالة عندما يكون الخلل في جينين وفيها يحدث فقر دم ناقص الصباغ المعتدل (hypochromic anemia)

ج- Hemoglobin H

تحدث هذه الحالة عندما يكون الخلل في ثلاث من الجينات الأربعة وفيها يصاب المرضى بفقر دم شديد أحيانا يتطلب نقل الدم لهم ، و تكون كريات الدم صغيرة لاتظهر بأشكال محددة .

د- Hydrops Fetalis

تحدث هذه الحالة عندما يكون الخلل في الجينات الأربعة السلاسل الغلوبين ألفا ويكون الطفل مصابا بها منذ الولادة مع فقر دم خطير وقد يموت الجنين في الرحم (piomelli & Loew

، 1991؛ 1995؛ Rund& Rachmilewitz., 1992; Gardinia & Hilgartner.,

؛ 2009؛ Rubin & Reisner., 1999; Haslett *et al.*,

(2-5-2) الثلاسيميا - بيتا

يعد هذا النوع أكثر خطورة من سابقه وتصنف الثلاسيميا بيتا اعتمادا على درجة خطورتها إلى :

أ- الثلاسيميا الصغرى أو سجية الثلاسيميا Thalassemia minor or thalassemia trait

في هذا النوع من الثلاسيميا بيتا لا يكون النقص في بروتين بيتا كبيرا بحيث يؤدي الى مشاكل في الوظيفة الطبيعية لخضاب الدم ، والشخص المريض في هذه الحالة يحمل سجية وراثية (genetic anemia)

للثلاسيميا وهو عادة لايعاني من مشاكل صحية لكنه قد يعاني من فقر دم معتدل كما في ثالاسيميا ألفا المعتدلة و غالبا ما يخطأ الطبيب في تشخيص هذا المرض لتشابهة مع فقر دم نقص الحديد Iron deficiency anemia في شكل خلايا الدم الحمراء الصغيرة. 1995, Rund & piamelli & loew, 1991; Rachmilewitz).

ب- الثلاسيميا بيتا الوسطى Beta- Thalassemia Intermedia وهو نوع معتدل الخطورة إذ يمكن أن يصنف بين النوعين الأول والنوع الثالث من حيث الخطورة ويبقى المريض بالثلاسيميا المتوسطة على قيد الحياة من دون أن ينقل اليه الدم، ويكون أغلب المرضى بصحة جيدة تماما حتى بعد سنتين من العمر ثم يظهر عندهم بعد ذلك فقر دم معتدل و يصبح خطرا فيما بعد (Rabin & Ngo et al., 1994; quin; pearson et al., 1996; & Rachmilewitz, 1995; Reisner, 2009).

ج- الثلاسيميا الكبرى أو فقر دم كولي Beta- Thalassemia Major or Cooley's anemia . و يمثل هذا النوع الحالة الخطرة من الثلاسيميا حيث يحدث فيه نقص كامل لبروتين سلاسل الغلوبين بيتا في خضاب الدم ويتسبب في فقر دم خطير مهدد للحياة ومعتمد على نقل الدم ويتسبب أيضا في تضخم الطحال وتشوه العظم و تظهر كريات الدم ناقصة الصباغ (hypochromic Macrocytosis) وتظهر خلايا دم حمراء صغيرة نتيجة لفقر الدم كما تظهر حالة تعدد الاصطباغ او الحؤول اللوني (polychromia) وتظهر أحيانا كريات دم بيضاء غير ناضجة. immature leukocytes. Rachmilewitz., & piomell& loew, 1991; Giardina & Hilgartnerm, 1992; Rund 1995; Vullo et al., 1995; Ledingham et al., 2000; بالإضافة إلى (الثلاسيميا ألفا وبيتا) هناك اضطرابات أخرى وهي تحدث عندما يكون جين (الثلاسيميا ألفا وبيتا) مع جين طافر أو غير طبيعي وهي :-

E-beta thalassemia(3-5-2)

خضاب الدم E (HbE) هو من أكثر أنواع خضاب الدم غير الطبيعي الشائعة ويوجد عادة في مجتمعات شرق الولايات المتحدة مثل جورجيا الاباما . وهذه الحالة ناتجة من اتحاد beta thalassemia وخضاب الدم E فينتج عن ذلك E- beta thalassemia و هو فقر دم معتدل الخطورة و اعراض هذه الحالة مشابهة لـ beta thalassemia intermediai

Sickle beta thalassemia (4-5-2)

هذه الحالة ناتجة من اتحاد خضاب الدم 5 (Hbs) مع Bela –thalassemia ويكون خضاب الدم غير طبيعي ويوجد في المصابين بفقر الدم المنخلي Sickle Cell disease ويوجد هذا النوع في دول البحر الأبيض المتوسط مثل إيطاليا وتركيا (Atwen & forget., 1987; Waye et al., 1991; Olivieri., 1999. Mentzer & Khan ., 2001 ; AL- Akawi et al., 2009)

(6-2) أعراض المرض

يعاني المرضى من فقر دم خطر في المدة بين الشهر الثالث والشهر السادس الأولى من العمر ، ويلاحظ فيهم أيضاً تضخم الكبد والطحال (hepatosplenomegaly) بسبب (haemopocisis) وتوسع عظام الوجه بسبب زيادة غير طبيعية في عدد الخلايا في نخاع (marrow hyperplasia) مع ضعف وشحوب غير طبيعي ويحصل عندهم عبء اضافي من الحديد (Iron over load) يسبب نقل الدم المتكرر وبالإضافة الى ان هؤلاء المرضى يعانون من مشاكل قلبية كبرى تسبب الموت في المصابين بالثلاسيميا الكبرى منهم

(Khider., 1990; Vullo et al., 1995; Haslett et al., 1999; Awad ., 1999؛Bartfay ., 2000; Hahalis et al., 2001 ; Nahla ., 2001; Levison et al .2008)

أن تأثير فقر الدم على المريض يحدث نتيجة لنقص قدرة الدم على حمل الأوكسجين وتتناسب شدة هذه الأعراض مع مستوى الخضاب وسرعة فقر الدم ، ويؤثر ذلك في كافة الأجهزة في الجسم مثل جهاز الدوران ، جهاز الهضم ، جهاز العصبي ، جهاز التناسلي ، جهاز التنفس (بازرباشي ، ١٩٩٠).

(2-7) طرق الوقاية من المرض

(1-7-2) فحوصات قبل الولادة

إذا كان الوالدان يحملان صفة الثلاسيميا بيتا فمن الممكن أن يتم فحص الجنين للتأكد من سلامته من المرض خلال الأسبوعين العاشر والحادي عشر من الحمل . ويتم الفحص بأخذ عينة من المشيمة (chronic villous) وتحليلها بواسطة فحص الحامض النووي DNA لمعرفة إذا ما كان الجنين مصابة بالثلاسيميا أم لا، وكذلك يجب معرفة نوع الطفرة الموجودة في العائلة يستطيع الأطباء الكشف عنها . وكما هو الحال في جميع الفحوصات الطبية فقد تكون هناك بعض المضاعفات و احتمال الإجهاض من جراء سحب العينة بنسبة (1%) من المشيمة أو عن طريق سحب السائل الأمنيوني الموجود حول الجنين والذي يؤخذ في المدة بين

الأسبوعين (14- 17) من الحمل ويكون احتمال الإجهاض في هذه الحالة 0,5% . (Cheng et al, 2003)
(;Eleftherio, 2003

(2-7-2) فحوصات قبل الزواج

يمكن الكشف عن أي شخص لمعرفة ما اذا كان حاملا للمرض بطريقة سهلة حيث ينصح بأجراء تحليل لكل من له أصول عرقية من منطقة الخليج العربي وجنوب السعودية واليمن والمناطق الشمالية من السعودية ومناطق حول البحر الأبيض المتوسط وان كان من الأفضل أن يجري هذا التحليل لكل من يريد الزواج بغض النظر عن أصوله العرقية لمعرفة سلامته من الإصابة بالثلاسيميا .

(2-7-3) منع زواج الأقارب

كلما زادت نسبة زواج الاقارب زادت نسبة الاصابة بالمرض و قد اتفقت على هذا الامر كل الدراسات التي جريت و تنتشر هذه الزيجات في الحضر و الريف منذ زمن بعيد لاسيما زواج الاقارب المبكر بصرف النظر عن النواحي الصحية ذلك ان سببه الاول في الريف المحافظة على الإرث والأرض والمواشي أي أنها أسباب اقتصادية بحتة أما أسبابه المدنية فهي المحافظة على المستوى الاجتماعي للأسرة لاسيما في المجتمعات الغنية وان كانت الأرقام تظهر أن نسبة زواج الاقارب في المجتمع الحضري اقل مما هي عليه في المجتمع الريفي ومن ثم فان ضحاياه اقل لذلك فان من الضروري أن تكون هناك استشارات وراثية عند الزواج أو قبل الحمل بشكل خاص عندما تزداد درجة القرابة (السيد و كوثراني ، ٢٠٠٧).

(2-7-4) تقنية إختبار الأجنة وراثية

يمكن الوقاية من هذا المرض باستخدام هذه التقنية قبل الحمل حيث تمكن العديد من الأباء والأمهات حاملي الصفات الوراثية المتنحية من إنجاب أطفال أصحاء خالين من مرض الثلاسيميا ، وذلك بعمل الاختبار الوراثي المبكر للأجنة قبل ترجيعها التعلق بالرحم من خلال برنامج طفل الأنبوب والتخصيب المجهري ، حيث بعد تخصيب البويضة بالحيوانات المنوية ينقسم الجنين بطبيعته إلى عدد من الخلايا المستقلة كل واحدة تشبه الأخرى . ولذا يمكن اختبار خلية واحدة وراثيا لتعكس التركيبة الوراثية الكاملة لجنين كوحدة واحدة ولهذا يتم الاختبار على واحدة من العلقة تؤخذ بمساعدة الأجهزة الدقيقة الميكروسكوبية بدون أحداث أي ضعز الجنين ثم يبدأ تحليل مكونات نواة الخلية لاكتشاف عيوب الكروموسومات المعيبة بطريقة مسح دقيقة للأمراض الوراثية ومن ضمنها الثلاسيميا (صاحب، ٢٠٠٥).

(٢-٨) تشخيص الثلاسيميا

الثلاسيميا كأي مرض آخر يحتاج في تشخيصه إلى عدة مراحل مهمة في تاريخ المرض والأعراض ، الفحص السريري ، الفحوص المختبرية .

(٢- 8-1) الفحوصات السريرية Clinical Examination

تعتمد الفحوصات السريرية على نوع الثلاسيميا فإذا كانت من النوع البسيط (الثلاسيميا الصغرى) فقد لا تظهر لدى المريض أية أعراض أو قد تظهر علامات شحوب بسيطة عليه بسبب فقر دم بسيط وذلك خلال السنة الأولى من العمر . إما الثلاسيميا المتوسطة فإن المصاب تظهر عليه علامات فقر دم في أوقات متأخر قد تصل إلى العقب الثاني من العمر .

أما الثلاسيميا الكبرى فينتج عنها فقر دم شدي يعتمد على نقل الدم المنتظم بصورة أساسية وبخلاف ذلك يكون الموت هو مصير المريض إضافة إلى أعراض أخرى مثل التغير في شكل العظام وخصوصا عظام الوجه والوجنتين حيث تصبح ملامح الوجه مميزة لهذا المرض كما يحدث ضعف في الشبكية وتأخر في النمو وإصابات متكررة بالالتهابات وضعف عام وتضخم الكبد والطحال التي يمكن تحديدها من خلال الفحص السريري .

(Rund & piomelli & loew, 1991 ; Gardinia & Hilgartne; Rachmilewitz., 1992؛
1995; Haslett et al., 1999; Awad, 1999; Nahla , 2001؛ Tyagi et al., 2003)

(2-8-2) الفحوصات المختبرية

(1-2-8-2) Hematological Examination الفحوصات الدموية

يتضمن الإختبار الإبتدائي عد خلايا الدم الكامل (CBC) Compleat blood count إختبارات الذويانية والتقدير الكمي Hbf , HbA2 فاذا كان خضاب الدم غير طبيعي يتم تشخيصه باستخدام تقنيات تتضمن يوصى بها لهذا الغرض و هذه التقنيات تتضمن ترحيل كهربائي في اس هيدروجيني (6- 2، 6) وفصل سلاسل الغلوبين و (IEF) Iso Electric Focusing إضافة إلى الإختبارات المتضمنة إختبارات الثباتية والحرارة التي يوصى بها لفحص Hbs غير المستقر أو Hbs مع تغير ألفة الأوكسجين

(Oucn & Rognerud., 1993 ; Papadea & Cate., 1996; Eastman et al 1996، Mario et al., 1997; Fisher et al., 1997; Fucharoen et al., 1998؛ Rioux et al., 1999; Campbell et al., 1999)

عد خلايا الدم الكامل (CBC) Complete Blood Count

يتضمن فحص (CBC) :- تقدير نسبة خضاب الدم عد الخلايا الدموية الحمراء (RBC) (RDW)

(4-2-8-2) فحوصات الوراثة الجزيئية Molecular genetics Examination

أ- الفحوصات الجزيئية المعتمدة على تقنية PCR .

عند إجراء الفحوصات المهمة في تشخيص الثلاسيميا ، يكون الهدف هو التعرف على نوع الطفرة أو الحنف الموجودين في الجين المسؤول عن إنتاج بروتين الغلوبين (globin gene) وذلك من خلال الحصول على عينات DNA من خلايا الدم البيضاء أو النخبط بالسحب من المشيمة أو من أي نسيج يمكن استخدامه للتشخيص ، والطفرة التي يبحث عنها والتي تسبب متلازمات الثلاسيميا - ألفا أوبيتا هي الطفرات النقطية بصورة أساسية وقد استعملت تقنية تفاعل السلسلة للبولىميريز (Polymerase chain reaction PCR) بشكل واسع باستعمال مجسات خاصة (allele specific probes) وبواديء خاصة allele specific Primers تشخيص الطفرات التي تتضمن غالبا حذف سلاسل الغلوبين المتضمنه HbD, HbE, HbS ، والثلاسيميا بيتا وألفا

(Newton et al., 1989; Najmabadi et al., 2001 Karimi et al., 2002؛ Kham et al., 2004; Fakher et al., 20 AL-Akawi et al., 2009؛ sirichotiyakultal 2009

و استخدمت تقنية (PCR) لتضخيم تتابعات DNA في عام 1986م لعينات DNA البكتريا Mycobacterium tuberculosis المسببة لمرض السل عندما عزلت من الرئة والنسيج اللمفي لأحدى المريضات وكان هذا أول استخدام لهذه التقنية حيث سمحت لقطع DNA أن تتضخم بساعات قليلة وبكميات صغيرة جدا . وقد أحدثت هذه التقنية تغيرا ملموسا في علم البيولوجي الجزيئي والآن هي أهم تقنيات الوراثة الجزيئية المستخدمة (Yan et al .، 2000)

أن الأساس في عمل (PCR) هو التفاعل المحفز بواسطة إنزيم DNA polymerase الذي يعمل بوجود :-

1- قالب DNA مفرد الشريط يستنسخ منه شريط DNA الجديد

٢- باديء حاوي على المجموعة الحرة (3-OH) التي تستقبل النيوكليوتيدات الجديدة .

والبواديء المستخدمة في تقنية (PCR) هي قطع قصيرة يتراوح طولها بين (١٧ - ٢٥) نيوكليوتيد التي تكون مكتملة للتتابع المعروف على القالب والمحلول الحاوي على الحامض النووي الهدف يجب أن يحتوي

على أنزيم (dNTPs DNA polymeras وأيونات المغنسيوم والأملاح الأخرى الضرورية التفاعل في تقنية PCR وتعمل هذه التقنية بعدد من الخطوات المتسلسلة معتمدة على تغير درجة الحرارة

(Hartl&Jones ,1998; Connell , 2002: Crocker & Murray (AI - Akawi et al., 2003؛ 2009)

ولهذه التقنية استخداماتها الكثيرة في تشخيص الطفرات وفي معرفة الأساس الجزيئي لها وإيجاد الجين أو أي تتابع معين لذلك كان لها دور مهم في الطب في مجال تشخيص الأمراض .

(Tsuchihashi & Dracopoli, 2002; Bhardwaj et al., 2003; Kham et al .، 2004Sirichotiyakul et al., 2009)

(9-2) العلاج :

العلاج المستخدم يتضمن :

(9-1 - ٢) نقل الدم Blood transfusion

يعد نقل الدم المعبأ المنتظم ضرورية للمحافظة على مستوى خضاب الدم بمعدل (١٢) g/dl حيث ينقل الدم لمنع الموت المتسبب عن فقر الدم في الطفولة ويسمح بنمو طبيعي وتطور خلال مرحلة الطفولة (Eleftheriou, 2003 ;Cappellini et al., 2003) و ترافق عملية نقل الدم أحيانا بعض المخاطر منها:-

أ. الفايروسات مثل فايروسات hepatitis B and C، فايروس العوز المناعي (HIV)

ب. البكتريا أما من دم الواهب ، مثل Treponema pallidum أو تلوث الدم خلال الجمع من الواهب .

ج. الابتدائيات (protozoa) مثل plasmodium spp

د- تراكم الحديد (Iron over load) يواجه المريض خطر تراكم الحديد الذي يجعله عرضة للإصابات البكتيرية مثل Salmonella spp . لذلك يجب أن يفحص الطفل بواسطة (Bacteria

culture, Blood film) ويستخدم علاج مضاد للميكروبات مثل gentamicine رمضادات أخرى

(Busch et al., 2003; Frank& Berkowitz) .(٢٠٠٧)

٢-٩-٢)العلاجات الساندة Supportive treatment

أ- العلاج بالديسفيرال وحامض الاسكوربيك Desferrioxamin

لعدم وجود طريقة طبيعية للتخلص من الحديد في الجسم يستخدم هذا العلاج ، إذ يزداد الحديد في خلايا الدم فيسبب (Iron over load) فيصبح عنصراً سميماً للأنسجة والأعضاء لاسيما الكبد والقلب لان الفائض من الحديد ينتج عنه الموت المبكر للمريض من جراء فشل عضوي ، الكبد والقلب لان الفائض من الحديد ينتج عنه الموت المبكر للمريض من جراء فشل عضوي ، وللمساعدة في إزالة الحديد الفائض يعطى المريض (Iron chelation therapy) وهو دواء يقدم للجسم يرتبط مع الحديد الفائض ويزيله من خلال البول أو الغائط .

وقبل عدة سنوات فقط إنفقت إدارة الغذاء والدواء (FDA) (Food and Drug administrator) على استعمال العقار الكيماوي ألكلابي (Desferal) الذي يكون حقنه مؤلماً وصعباً لذا تستعمل محقنة خاصة وفي تشرين الثاني ٢٠٠٠م وافقت (FDA) على عقار فموي (Exjade) و هو حبة أو كبسولة تذوب في الماء تعطى عن طريق الفم . (pearson et al., 1996) ثم أنتج منتج لأفراز الحديد عن طريق الجهاز البولي وهو (١٠٠) ملغم من Ascorbic acid تعطى للمريض علماً إن الجرعات الكبيرة من Ascorbic acid تنتج سمية العديد من المرضى الذين يحدث لهم (Aydinok (over load (et al., 1999 pearsor 1996).

ب. حامض الفوليك Folic acid

يعطى حامض الفوليك للأطفال المصابين بـ (Thalassemia major) للزيادة في فعالية تكوين كريات الدم الحمر (Erythropoiesis) ، إذ أن نقص Folic acid و Vit B12 في الثلاسيميا بيتا يكون موجودة و ينصح بالإضافات (Supplements) مع Folic acid و VitB12. (Sarya et al.,1984) ، في حين أن مرضى الثلاسيميا الذين لاينقل لهم الدم بصورة منتظمة تحدث لهم زيادة في استهلاك الفولات (Folates) لذا تعطى لهم (Supplements) بكمية 1 (Mg/dmy) إذا حدث النقص (cappellini et al., 2003)

(٢-3-٩) التداخل الجراحي

استئصال الطحال Splenectomy

أغلب المرضى بالثلاسيميا بيتا (homozygous) يستلزم أن يجرى لهم استئصال الطحال في أوقات من حياتهم (Pearson et al, 1996 ; AL hashimy ، 2002) . والسبب الرئيسي لاستئصال الطحال هو إختزال متطلبات الدم التي تزداد بوجود فرط الطحالية (hypersplenism). إن استئصال الطحال ضروري أيضاً عندما يتضخم الطحال الذي يمثل السبب في الإرهاق الجسمي ووينتج من فرط

الطحالية حالات مرضية عديدة منها النقص غير الطبيعي في عدد الصفائح في الدم الجاري في الجسم (Thrombocytopenia) و قلة العدلات. (Jassim, 1989; Al- hashimny, 2002). و يكون استئصال الطحال بعد خمس سنوات من العمر وبعد العملية الجراحية للأطفال يستمر إعطائهم عقارات واقية من المرض مثل (Penicillin) (Puenmococcal Vaccine). (Pinna et al., 1996). (1988; Weatherall et al).

ويجب أن ترافق المضادات الحيوية للمريض دائمة لعلاج في الوقت المحدد في حالة الحمى أو الخمج أو عضة حيوان ، كما يجب على المريض عدم الانتقال في أماكن انتشار الملاريا لأن هذا المرض يمنح قوة لفرط الطحالية . (Cappellini et al., 2003)

(4-9-2) زرع نخاع العظم (BMR) Bone marrow ransplantation

وهو أحد طرق العلاج المستخدمة لعلاج حالات الثلاسيميا الكبرى بعد التشخيص المبكر للمرض (Barth, 2000;Read, 2000;Mentzer&clegy،2000) .

كما أن هذه الطريقة يمكن أن توفر نسبة شفاء تتجاوز 80% من الحالات. (Simone et al., 2001). وبدأت المحاولات لعلاج الثلاسيميا بهذه الطريقة عام 1981 م مع أكثر من 1500 حالة وهذه الطريقة تتضمن أخذ نخاع العظم من الأفراد الأصحاء (الواهبون) الذين يهبون نخاعهم إلى المرضى (المستلمون) ، ويدمر نخاع المرضى أولاً بواسطة الأدوية أو بالإشعاع بعملية تدعى التكيف conditioning ويؤخذ النخاع الصالح عادة من عظم الورك للواهب ثم يعطى كسائل في مجرى الدم للمرضى بطريقة مشابهة لنقل الدم المنتظم للمرضى و يعالج (BMT) نخاع العظم في المرضى بينما تبقى الجينات المتأثرة للثلاسيميا متوارثة في الأبناء. (Eleftheriou، 2003) وحاليا يتم توليد Induced pluripotent stem cell (ips) من خلايا الأرومة الليفية للإنسان المصاب بالثلاسيميا بيتا وبعد توليدها تصبح ذات قوة علاجية فائقة اذا ما استخدمت في العلاج (BMT) المرضى Thalassmia Major. (Takahoshi et al., 2007) ، وذلك يتم بالحث المباشر لعدة عوامل استنساخ في خلايا المعدة المتميزة للإنسان المصاب بالثلاسيميا بيتا حيث تظهر هذه الخلايا تشابه كبيراً لخلايا (ES) embryo- derived (Takahoshi et al., 2007;Park et al 2008) وتجعل هذه الخلايا حياة المصاب بالثلاسيميا أقرب ما تكون إلى الطبيعية وتتم عملية التوليد بالخلايا (ips) على وفق بروتوكول متقدم (Okita et al., 2007) .

(5-9-2) حث خضاب الدم الجنيني HbF induction

وتعتمد على مبدأ التقليل من حالة اللاتوازن في سلاسل الغلوبين مثل الأدوية التي تزيد من إنتاج سلسلة كاما وكذلك تقليل سلسلة ألفا الحرة لأن تلك الأدوية تكبت الفعالية لنخاع العظم وتحفز إنتاج سلسلة كاما ومن

هذه الأدوية 5-azacytidine و hydroxyuria ومشتقات putyric acid وتستخدم هذه الأدوية في حالة الثلاسيميا الكبرى لاطالة المدة بين عدد مرات نقل الدم للمرضى اما في الثلاسيميا المتوسطة فيكون دورها هو تأجيل الحاجة الى نقل الدم و التقليل من الم العظام و تضخمها (2008، .; ELefttheriou, 2003). (Migliaccio et al

(2-9-6) المعالجة الجينية Gene therapy

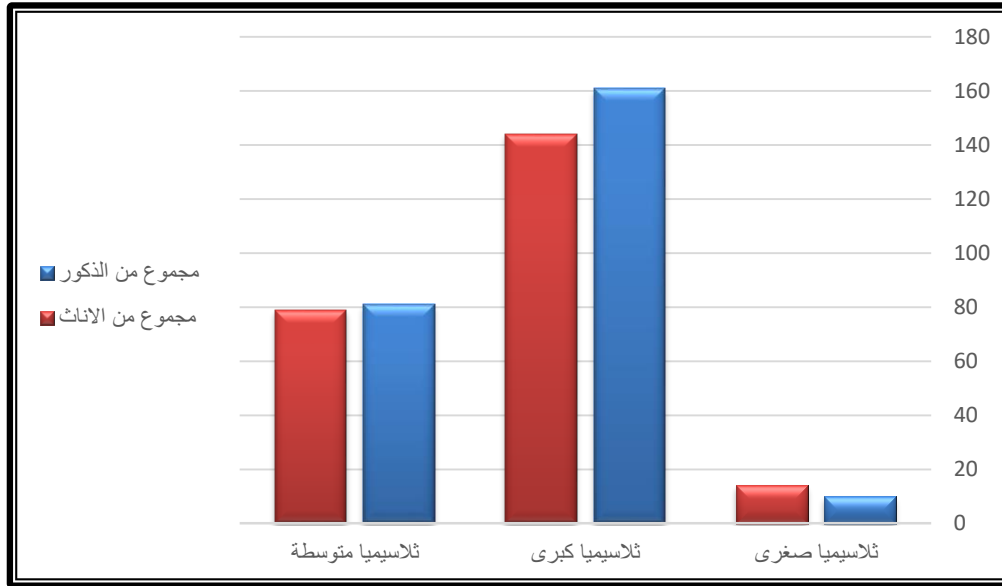
يعد العلاج الجيني هو الحل النهائي للثلاسيميا الكبرى ويتضمن هذا العلاج نقل الجينات صحيحة إلى الخلايا الجذعية في نخاع العظم؛ (2000، .; Yan et al., 1997; Ellis et al., 2001; persons et al., 2003; cappellini, 2003; Eleftheriou, 2003; Malik & Arumugam et al., 2005) وكان الاستعمال الحقيقي للعلاج الجيني في عام ١٩٩٠ وذلك بمعالجة الطفل الذي يعاني من مرض نقص المناعة الوراثي نادر الوجود (genetic immuno deficiency disease) الذي يسبب نقص الأنزيم Adenosinedeaminase (ADA) والذي يسبب خطر الإصابة بالسرطان المبكر والبعض منه قد يؤدي إلى الموت في الأشهر الأولى من الحياة) Joseph، (1997). يتم الاختبار للعلاج الجيني للثلاسيميا بواسطة نماذج الفئران المريضة بالثلاسيميا بيتا الخفرة . وذلك عن طريق نقل (HSCs) hematopoietic stem cells

3-النتائج والمناقشة Results and Discussion

لغرض دراسة مرض الثلاسيميا تم جمع احصائية من مركز امراض الدم الوراثية في مدينة الديوانية حيث وجد عدد المرض الجدد المسجلين خلال عام 2020 (23 مريض) بينما المرضى الجدد المسجلين خلال شهر تشرين الثاني 2021 (2مريض) بينما الجدول (1-3) والشكل (1-3) يوضع اعداد المرضى المسجلين للسنوات السابقة

جدول (1-3) يوضع العدد الكلي للمرضى المصابين بامراض الدم الوراثي

المرض	العدد الكلي	الذكور	الاناث
ثلاسيميا كبرى	305	161	144
ثلاسيميا متوسطة	160	81	79
ثلاسيميا صغرى	24	10	14
المجموع الكلي	489	252	234



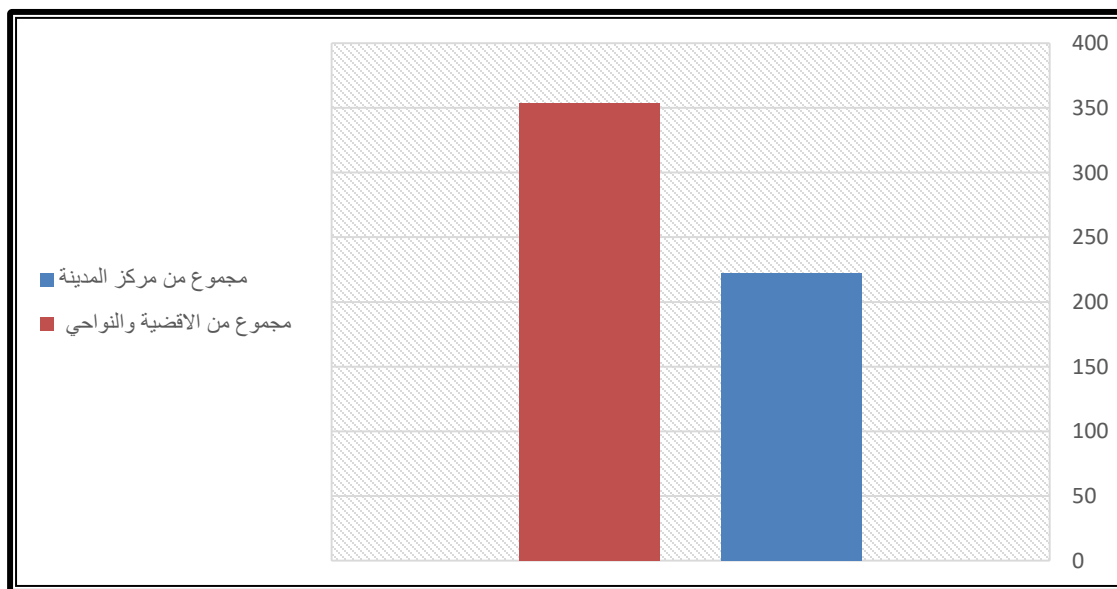
شكل (1-3) يوضع العدد الكلي للمرضى المصابين بامراض الدم الوراثي

حيث وجد الثالاسيميا الكبرى والمتوسطة اعلى في الذكور مقارنةً بالإناث بينما الثالاسيميا الصغرى اعلى في الاناث من الذكور كما في جدول (3-1) وبين التحليل الاحصائية عدم وجود فروق معنوية بين الاصابة بمرض الثالاسيميا والجنس وهذا يتفق مع ما توصل اليه (Helen,2002;Eleftheriou,2003) في ان المرض غير مرتبط بالجنس .

وتم توزيع المرضى حسب مناطق سكناهم كما في الجدول (3-2) و الشكل (3-2) حيث وجد عدد المرضى في مركز المدينة (222) بينما في الاقضية والنواحي وجد عدد المرضى (354) حيث وجد اعداد المصابين اكثر في مناطق الاقضية والنواحي .

جدول (3-2) توزيع المرضى حسب السكن

توزيع المرضى حسب السكن	
222	مركز المدينة
354	الاقضية والنواحي



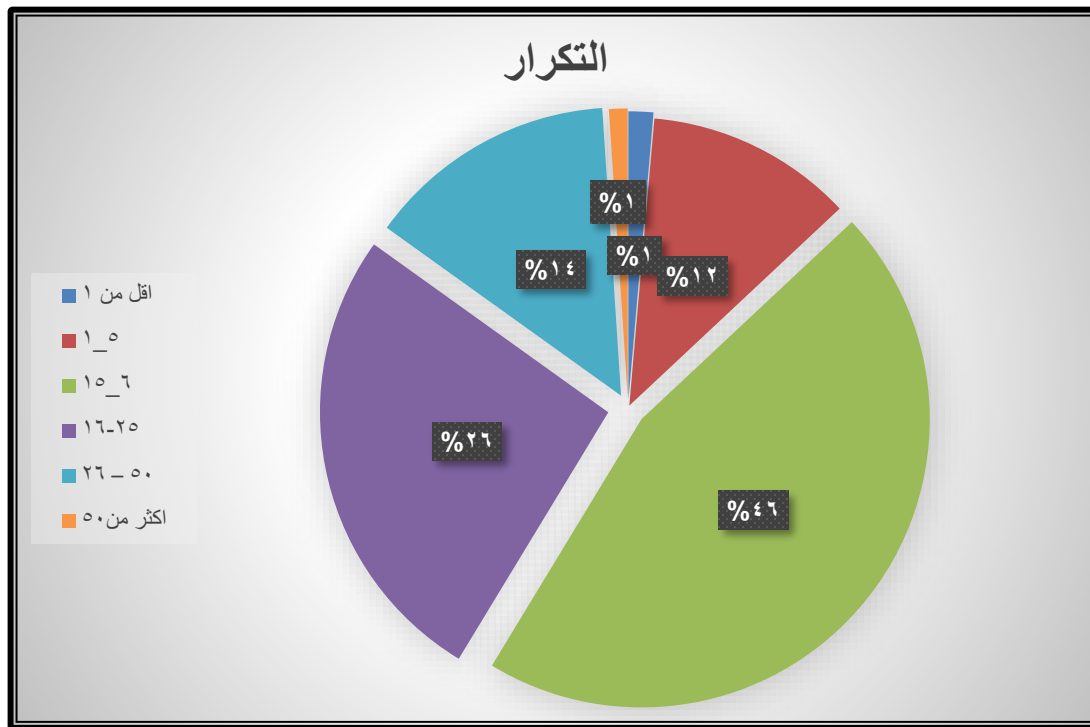
شكل (3-2) توزيع المرضى حسب السكن

تم دراسة العلاقة بين الفئات العمرية والمرضى حيث تم توزيع المرضى حسب الفئات العمرية كما في الجدول (3-3) و شكل (3-3) حيث اظهرت النتائج اعلى نسبة في الفئة العمرية 6-15 سنة و16-25 على التوالي مقارنة بالفئات الاخرى حيث كانت اقل . وهذا يعكس امكانية تشخيص المرض بعمر مبكر وقلّة اعداد

المرضى كلما تقدم العمر والذي قد يكون بسبب انتقال بعض المرضى الى محافظات اخرى او وفاة العديد منهم بسبب المضاعفات المرافقة للمرض والتي قد تكون بسبب التهاون وعدم الالتزام بالبرامج العلاجية المقررة .

جدول (3-3) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية

توزيع المرضى حسب الفئات العمرية (سنوات)					
اكثر من 50	26 – 50	16-25	6- 15	1-5	1 >
6	81	151	263	67	8

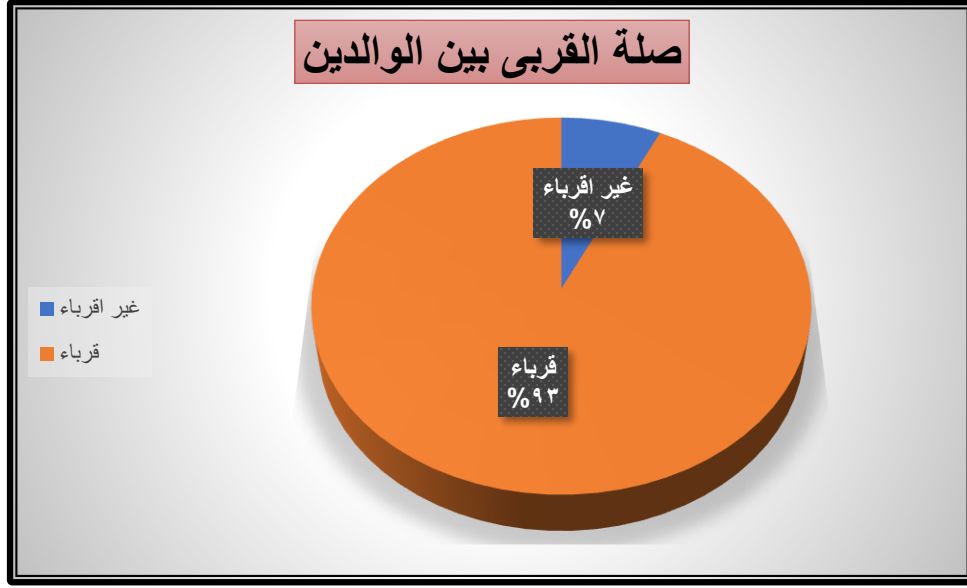


شكل (3-3) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية

وايضا تم دراسة العلاقة بين درجة القرابة للمرضى حيث تم تقسيم درجة القرابة حسب الجدول (3-3) و شكل (4-3) حيث اظهرت اعلى نسبة في درجة القرابة بين الوالدين اكثر من الغير اقارب وهذا يدل على تأثير درجة القرابة في زيادة حدوث المرض كما في دراسة (السيد وكوثراني، 2007).

جدول (4-3) صلة القرابة بين الوالدين

صلة القربى بين الوالدين	
قرباء	غير اقرباء
393	30



شكل (4-3) صلة القرابة بين الوالدين

4-المصادر و المراجع

المصادر باللغة العربية

- المظفر ، سامي . (2000 م .) . كيمياء البروتينات (الطبعة 1) ص : 72 العلوم / جامعة بغداد .
- صاحب ، سمير عباس 2005 (. م .) (تقنية اختبار الأجنة وراثيا تحول دون أمراض الأنيميا المنجلية والثلاسيميا مجلة اليوم الإلكتروني العدد) 11607 (الصفحة الطبية.
- شكاره ، مكرم ضياء 2002 (. م .) علم الوراثة . الطبعة الثانية . ص:80:
- السيد و كوثراني ، علي وسماح 2007 (. م .) (الأمراض الوراثية والإعاقة العقلية -99 والتشوهات العيوب الخلقية عند الأطفال وكيف نعالجها . الطبعة) 1 (ص 91 : بيروت – لبنان.
- بازرباشي ، محمد بديع 1990 (. م .) (الوجيز في أمراض الدم . ص 83 : جامعة العرب الطبية في بنغازي / ليبيا.

References المصادر

- Yan, H. K.; W. Kinzler & B. Vogelstein (2000). Genetic testing present and future . Science 289: 1890-1892.
- Wolf, J.A.& Ingator, V.G.(1963).Heterogenety of thalassemia major, Am J Dis Child ; 105:234.
- Weatherall, D.J. Ledingham JG, Warrel DA. (1996). Oxford Test Book of Medicine. Vol.II. 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc., ; 3500-3520.
- Weatherall, D.J. Clegg JB. (2001). Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization ; 79:11-704.
- Weatherall , D.J.(1997). The Thalassemias. BMJ ; 314:8- 1675.
- Wayne, J.S.; Chui, D.H.; Eng, B.; Cai, S.P.; Coleman, M.B.; Adams, J.G. 3rd & et al. (1991). HbS/ beta zero-Thalassemia due to the approximately 1,4-kb deletion is associated with a relatively mild phenotype, Am J Hematol ; 38:108-112.
- Vullo, R.; Modell, B.& Geornganda, E.(1995). What is Thalassemia. 2nd ed. Thalassemia International Federation TIF. Cyprus .
- Vullo, R.; Modell, B.& Geornganda, E.(1995). What is Thalassemia. 2nd ed. Thalassemia International Federation TIF. Cyprus .
- Vullo, R.; Modell, B.& Geornganda, E.(1995). What is Thalassemia. 2nd ed. Thalassemia International Federation TIF. Cyprus .
- Tyagi, Seema; M. Kabra, N. ; Tandon, R.; Saxena, H.P.; Pati & V.P. Choudhry. (2003). Clinico-Haematological Profile of thalassemia Intermedia Patients. Int J Hum Genet.; 3(4):251-158 .
- Tsuchihashi, z.; Dracopoli, N.C. (2002). Progress in high throughput SNP genotyping Methods. Pharmacogenomics. J. ; 2:103-110.

- Tan, K.L.; Tan, J.A.; Wong, Y.C.; Wee, Y.C.; Thong, M.K.& Yap, S.F.(2001). A rapid and cost-effective protocol for molecular characterization of Beta-thalassemia in Malaysia. *Genet-Test* ; 5(1):17-22.
- Takahoshik& et al. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* ; 131:861- 872.
- Simone, M.; Verotti, A.; Iughettil , L.& et al. (2001).Final height of thalassemic patients who underwent bone marrow transplantation-during childhood *Bone-Marro. Transplat*; 28 (2): 5-201.
- Sarya, A.K.; Kumar, R.; Kailash, S.& Sehla, A.K. (1984). Vit. B12 and folic acid deficiency in Beta-hetrozygous Thalassemia. *Indian J Mid Res.* ;79:88-783.
- Rund, D.& Rachmilewitz, E. (1995). Thlassemia major 1995. Older patients, new therapies *Blood Rev* ;9:25-32.
- Rund, D.& Rachmilewitz, E. (1995). Thlassemia major 1995. Older patients, new therapies *Blood Rev* ;9:25-32.
- Rund, D.& Rachmilewitz, E. (1995). Thlassemia major 1995. Older patients, new therapies *Blood Rev* ;9:25-32.
- Rubin, Emanuel.& Howard, M., Reisner. (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th , chapter (20): 437-438.
- Rubin, Emanuel.& Howard, M., Reisner. (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th , chapter (20): 437-438.
- Rioux, J.; Godart, C.; Hurtel, D.; Mathis, M.; Bimet, C.; Bardakdjian, J.& et al. (1999). Cation-exchange HPLC evaluated for presumptive identification of hemoglobin variants. *Clin Chen* ;43:34-39.
- Rahimi, Z. A.; Vaisi Raygani, A.; Merat, M.; Haghshenass, N.; Gerard, R. L.; Nagel, R.& Kerishnauoorthy.(2006). Thalassemic Mutations in Southern Trans. *IJMS Iran J Med Sci*. June; (31) 2:70-73.
- Piomelli, S.& Loew, T. (1991). Management of Thalassemia major. (Cooley's anemia)*Hcmatol oncol clin North Am* ;5:69-557.
- Piomelli, S.& Loew, T. (1991). Management of Thalassemia major. (Cooley's anemia)*Hcmatol oncol clin North Am* ;5:69-557.
- Piomelli, S.& Loew, T. (1991). Management of Thalassemia major. (Cooley's anemia)*Hcmatol oncol clin North Am* ;5:69-557.
- Pinna, A.D.; Argiolu, F.; Moroniu, L.& Finna, D.C. (1988). Indication and results for splenectomy for Beta-Thalassemia in two hundred and twenty one pediatric patients *Surg-Gynecol obstet* ;167:109-114.
- Perrotta, S.; Cappellini ,M.D.;Bertold, O.F.; Iolascon, G.D.; Agruma, L.; Gasparini, P.; Sicilian, M.C.; and Iolascan, A. (2000).Osteoporosis in beta-thalassemia major patients . *Br. J. haematol*.; 111:461-466.

- Pearson, H.A.; Cohen, A.R.; Giardian, P.V.; and Kazazian, H.H. (1996). The changing profile of homozygous beta-thalassemia : Demography, ethnicity, and age distribution of current north American patients and changes in twodecades. *J. pediatr.*; 136:540-545.
- Patrinos, G. P.; Giardine, B.; riemer, C.; Miller W.; Chui, D. H¹. Anagnou, N. P.; Wajeman, H.; and Hardison , R.C.(2004(Improvements in the Hb var database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Research* ; 32:537-541.
- Papadea & Cate, J.C. (1996). Identification and quantification of hemoglobins A,F,S, and C by automated chromatography. *Clin Chem* ; 42:57-63.
- Oucn & Rognerud, C.I. (1993). Rapid analysis of hemoglobin variants by cation-exchange HPLC. *Clin chem.*; 39:820-824.
- Olivieri,N.F. (1999). The beta-thalassemia. *N England* ; 341:99-109.
- Ngo, K . Y. & Lee, J. (1994). Utilization of denaturing gradient gel electrophoresis for diagnosis of beta thalassemia and ascertainment of new mutations. *American journal of human genetics*; 55:44.
- Ngo, K . Y. & Lee, J. (1994). Utilization of denaturing gradient gel electrophoresis for diagnosis of beta thalassemia and ascertainment of new mutations. *American journal of human genetics*; 55:44.
- Newton, C.R.; Graham, A.; Heptinstall,L.E.; Powell, S.J.; Summers, C.; Kalsheker, N.& et al. (1989). Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMAS). *Nucleic Acidsres* ; 17:16-2503
- Najmabadi, H.; Karimi- Nejad, R.; Sahebjam, S. & et al.(2001) The beta-thalassemia mutation spectrum in the Iranian population. *Hemoglobin* ; 25:96-285.
- Nahla, W.H. (2001). Growth assessment in thalassemic patients in Mousl. Diploma, thesis. University of Mousl. Iraq.
- Mohan, Harsh.(2000).Pathology practical book. Second edition. PVT.LTP:210.
- Migliaccio Anna Rita; Dant Rotili; Angela Nebbioso; George Atweh & Antonello mai. (2008). Histone deacetylase inhibitors and hemoglobin F induction in beta thalassemia.
- Mentzer, W.C.& Kan, Y.W. (2001). Prospects for research in hematologic disorders : sickle cell disease and thalassemia . *JAMA* ; 38:108-112.
- Mentzer, W.C.& Kan, Y.W. (2001). Prospects for research in hematologic disorders : sickle cell disease and thalassemia . *JAMA* ; 38:108-112.
- Mario, N.; Baudin, B.; Aussel, C.; Giboudeau, J.(1997). Capillary isoelectric focusing and high performance cation – exchange chromatography compared for the qualitative and quantitative analysis of hemoglobin variants *clin chen* ; 43:2137-2142.
- Malik, punam & paritha, I. Arumugam .(2005). gene therapy for beta thalassemia. *Hematology the American society of hematology. Children hospital Los Angeles.*
- Malik, punam & paritha, I. Arumugam .(2005). gene therapy for beta thalassemia. *Hematology the American society of hematology. Children hospital Los Angeles.*

- Levison, David, A.; Robin, Reid; Alastair, D. Burt, David, J.Harrison, & Stewart fleeming. (2008). Muir's text book of pathology. Fourteenth edition: 212.
- Levison, David, A.; Robin, Reid; Alastair, D. Burt, David, J.Harrison, & Stewart fleeming. (2008). Muir's text book of pathology. Fourteenth edition: 212.
- Ledingham, J.G.; Warrel, D.A. & weatherall, D.J. (2000). Concise oxford text book of medicine 1st ed. New York : oxford university press , Inc:45- 234.
- Ledingham, J.G.; Warrel, D.A. & weatherall, D.J. (2000). Concise oxford text book of medicine 1st ed. New York : oxford university press , Inc:45- 234.
- Klug ,William S.& Cummings, Michael R. (2002). Essentials of Genetics .Fifth Edition .USA.
- Kiss, T.L.; ALI, M.A.; Levine, M.; & Lafferty, J.D.(2000). An algorithm to aid in investigation of thalassemia trait in multicultural populations. Archives of pathology and laboratory medicine.
- Khider, H.H.(1990). Iron status in beta-thalassemia major in mosul. Ann coll med mosul ; 16:5-12.
- Kham, S.K.; Quah, T.C.; Loong, A.M.& et al. (2004). A molecular epidemiologic study of thalassemia using newborn's cord blood in a multiracial Asian population screening program. J Pediatr hematol oncol; 26:817-819.
- Kayisli, O. G.; Keser,I.; Canatan, D.; sanlioglu, A.; Ozes, O. N.; & Luleci, G. (2005).Identification of a novel frameshift mutation [codon3 (+T)] in Turkish patient with beta thalassemia intermedia. Turk. J. med. Sci; 35:175-177.
- Karnon, J.; Zeuner, D.; Brown, J.; Ades, A.f.; wonke, B.& model, B.(1999). lifetime treatment costs of beta-thalassemia major. Clinlab hematol ; 21(6):85-377.
- Karimi, M.; yarmohammadi, H.; Farjadian, S. & et al. (2002). Betathalassemia intermedia from Southern Iran: IVSII-I (G:A) is the prevalent thalassemia intermedia allele. Hemoglobin ; 26:54-147.
- Joseph, Henry. (1997). biotechnology Un zipped promises and realities. Washington, D.c.
- Jorde; Carey; Bamshad.(2000).Medical genetics. Second edition; Chapter (3): 33-35.
- Jassim, A.L. (1989).Epidemiological study of thalassemia and its complication in Ibn-Al-Balady hospital. M. Sc. Thesis, Univer. Of Baghdad. Iraq .
- Ingram, V.M & stretton, A.O.(1959).Genetic basis of the thalassemia disease nature ; 184:9-1903.
- Hoffbrand, A.V.; Lewis, S.M. & Tuddehans, E.G. (1999). Postgraduate haematology. 4th ed. Oxford : Butter worth and heine man ; 14-91.
- Helen, M. (2002). ABC of clinical genetics. Third edition. Manchester, UK.
- Haslett, C.H.; Clilvers, E.R.; Hunter, J.A.& Boon, N.A. (1999). davidson's principles and practice of medicine 18th ed U.S.A : Churchill living stone : 68-799.
- Haslett, C.H.; Clilvers, E.R.; Hunter, J.A.& Boon, N.A. (1999). davidson's principles and practice of medicine 18th ed U.S.A : Churchill living stone : 68-799.

- Hartl, Daniel, J.& Jones, Elizabeth W. (1998) . Genetics Principles and Analysis. Forth edition. London. UK.
- Hahalis, G.; Manolis, A.S.; Gerasimiddou, I.& et al.(2001)Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major : echocardiographic and clinical correlates. Am. Heart L; 141(3):34- 428.
- Gardinia, P.& Hilgartner, M. (1992). update on thalassemia. *Pediatr Rev*; 13:55-62.
- Gardinia, P.& Hilgartner, M. (1992). update on thalassemia. *Pediatr Rev*; 13:55-62.
- Fucharoen, S.; Winichagoon, P.; Wisetpanichkiy R,Sae-Ngow, B.; Sriphanich, R.; Oncung, W.; etal. (1998). Prenatal and post natal diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies by HPLC. *Clin chem.*; 44:740-748.
- Frank, E.& Berkowitz FE. (2007). *Pediatric infectious disease – case.*; 60:172-173. Emory university school of medicine.
- Fisher, SI.; Haga, J.A.; Castleberry S.M.; Hall, R.B.& Thompson, W.C. (1997). Validation of an automated HPLC method for quantification of Hbs. *Clin chem.*; 43:1667-1668.
- Fattoum, S.F. ; Guemira & Conar; et al. (1991). Beta-thalassemia Hbs-beta-thalassemia and sickle cell anemia among Tunisian. *Hemoglobin* ; 15:11-21.
- Fakher, Rahimi; Kaeikhaei, Bijan; Akbari & Mohammad Taghi.(2007). Application of diagnostic methods and molecular diagnosis of hemoglobin disorders in Khuzestan province of Iran. *Indian Journal of human genetics*; (13)1:5-15.
- Fakher, Rahimi; Kaeikhaei, Bijan; Akbari & Mohammad Taghi.(2007). Application of diagnostic methods and molecular diagnosis of hemoglobin disorders in Khuzestan province of Iran. *Indian Journal of human genetics*; (13)1:5-15.
- Ellis, J. P.; Pasceri, Kctan – Un.; Xwu, A.; Harper, P.; Fraser, F.& Grosveld. (1997). Evaluation of beta-globin gene therapy constructs in single copy transgenic mice. *Nucleic Acid Research.* ; 25 : 1296-1302. by oxford university press.
- EL-Hazmi, M.A. (1992). haemoglobinopathies , Thalassemia and enzymopathies in Saudi Arabia. *Saudi medical J.*; 13(6): 99-488.
- Eleftheriou, A.(2003). About thalassemia. TIF publications, Nicosia, Cyprus.
- Eleftheriou, A.(2003). About thalassemia. TIF publications, Nicosia, Cyprus.
- Eastman, J.W.; Wong, R.; Liao, C.& Morales, D. (1996). Automated HPLC Screening of new borns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin chem.* ; 42:704-710.
- Davies, SC. ; Cronin, E.; Gill ,M.; Greengross, P.; Hicman , M. & normand , C. (2000). Screening for 1 sickle 1 cell disease and thalasaemia: asystematic review with supplementary research. *Health Technol Assesstls-Source1*; 4: 1-99.
- Connell, Jee. (2002). RT-PCR Protocols. Cork, Ireland.
- Cheng Po-Jen, MD.; Da-Chang Chu, PhD; Chien-Hong Lee, MS; Ho- Yen Chiueh, MD; Yu-Ting lin, RN & Yung-Kweisoong, MD.(2003). Prenatal Diagnosis of Alfa-

Thalassemia of Southeast Asian Deletion with Non-Radioactive Southern Hybridization-
Chang Gung Med J ; 26: 5 - 20.

- Cario, H.; Stahnke, k .& Kohne, E .(1999). Beta-Thalassemia in Germany. Klin pediatri ; 211(6): 7- 431.
- Cappellini, N.; Cohen, A.; Eleftherio, A.; Piga, A.; and Porter, J.(2003).Guidelines for the clinical management of Thalassemia, Cyprus, TIF April.
- Cao, A.M; Gossene, S. & Mpirast, u. (1989) . Beta Thalassemia mutations in Mediterranean population. British Journal of hematology.;71 :312.
- Campbell, M.; Henthorn, J.S.& Davies, S.C. (1999). Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemaglobinopathy screening. Clin chem.;45:969-975.
- Bhardwaj , U . ; Zhang , Y .H .& MacCabe , E . R . (2003).Neonatal hemoglobinopathy screening : Molecular genetic technologies . Mol Gent metab.;80:129-137.
- Barth, E.; Malorgio, C.& Tamarop. (2000). Allogenic bone marrow transplantation in hematologic disorders of childhood: New tends and controversies. Haematologica ;85(11): 2-8.
- Bartfay, W.J. (2000).Iron-overload cardiomyopathy: evidence for a free radical-medal . Bio Res Nurs.,2(1) :49-59.
- Awad, M.H. (1999).Homozygous Beta-Thalassemia in Mosul .PhD Thesis Univ. of Mosul. Iraq.
- AL-Hashimy, J.Q. (2002). Mortality of homozygous beta- Thalassemia. The first scientific conference on Thalassemia and Haemoglobinopathies in Iraq : 48.
- AL-Awamy, B.H. (2000). Thalassemia syndromes in Saudi Arabia , Saudi medical Journal ;10: 8-10.
- AL-Assadi, Zuhair Mohammed Ali. Dr.(2007).Molecular Detection of some Mutations Associated with Beta-Thalassemia in Iraq. Univ. of Baghdad - Iraq.
- AL-Assadi, Zuhair Mohammed Ali. Dr.(2007).Molecular Detection of some Mutations Associated with Beta-Thalassemia in Iraq. Univ. of Baghdad - Iraq.
- AL-Akawi, MD. PhD, Zeyad J.; Hala, S. Al-Remawi, MD, MRCP; Khadijeh J.Al-Namarneh, MSc.(2009). The relationship between the type of mutation in the globin gene and the type and severity of sickle /beta-thalassemia disease in Jordanian patients. Saudi Med J ; 30 (7): 967-968.
- AL-Akawi, MD. PhD, Zeyad J.; Hala, S. Al-Remawi, MD, MRCP; Khadijeh J.Al-Namarneh, MSc.(2009). The relationship between the type of mutation in the globin gene and the type and severity of sickle /beta-thalassemia disease in Jordanian patients. Saudi Med J ; 30 (7): 967-968.
- Afifi ,A.M.(1985). National plan for the management of thalassemia major hypertransfusion intensive desferrochia mine therapy in Egypt. In: Ed by M Akosy. GFB Bridwood. Hypertransfusion and Iron chelation in thalassemia. Berni Hans Huber Publication : 19 – 29

