الترقيم الدولي ٨٦٩٠ - ١٩٩١ ISSN 1991- 8690

# دراسة تشخيصية ومسحية للمصابين بمرض نزف الدم الوراثي(الهيموفيليا) في محافظة القادسية

الاء محمد حسون وجدان ثامر مهدي وداد عبد جواد

جامعة القادسية - كلية العلوم

## الخلاصة

اجريت هذه الدراسة المسحية بهدف تشخيص بعض حالات الإصابة بمرض نزف الدم الوراثي (الهيموفيليا) لدى المراجعين في ثلاث مراكز صحية مختلفة في محافظة القادسية ، حيث تم جمع (50) عينة مصابة بالمرض وتم تشخيصها مختبرياً وتشخيص المضاعفات الناتجة من المرض وبينت النتائج ان حوالي 84% من المصابين كان لديهم نزف دم وراثي من النوع A والناتج عن نقص العامل الثامن للتخثر Factor VIII وحوالي 12% منهم كانوا مصابين بهيموفيليا من النوع B والناتج عن نقص العامل التاسع Factor IX ، اما بالنسبة للهيموفيليا من النوع C والتي سببها نقص العامل الحادي عشر Factor XI والهيموفيليا المتسببة عن نقص العامل ويلبران فكانت نسبتهم 2% لكل حالة ، كما بينت نتائج اختبارات الـ H.I.V. (الخاص بمرض نقص المناعة المكتسبة الايدز) الى ان حوالي 10% من المصابين قد تعرضوا لهذا المرض وحوالي 20% من المصابين تعرضوا لالتهاب الكبد الفايروسي كما بينت نتائج (H.C.V). في حين كانت النسبة المتبقية لاتعاني من أي مضاعفات ثانوية . بالاضافة الى ذلك فقد اظهرت النتائج انتشار المرض بين الذكور بنسبة اعلى مما هو عليه في الاناث .

## المقدمة :

الهيموفيليا هو القابلية المفرطة لحدوث نزيف في أي جزء من اجزاء الجسم وله عدة تسميات منها النزاف والناعور وسيولة الدم (1) . ويطلق مرض الهيموفيليا على جميع حالات النزيف عامة ولكن من منظور علمي فانه ينبغي تعريفه على انه الحالات المرضية الناتجة عن نقص واحد من عوامل التخثر(2) ، وهذا النقص ناشيء عن طفرة جينيةبالمورثات المسؤولة عن انتاج عوامل التخثر التي تكون محمولة على كروموسوم X المحدد للجنس (3;4) يعتبر الهيموفيليا مرض محصور في الذكور تقريبا ويحصل ٨٥% منه نتيجة نقص (عوز ) العامل VIII ولن تصاب اي امرأة في الهيموفيليا ابدا لان احد صبغي X لديها معوزا للعامل IX تصبح حاملة وتنقل المرض الى انسالها (5).وهناك اعتقاد خاطيء لعديد من الناس ان الاشخاص المصابين بمرض الهيموفيليا ينزفون كثيراً من الجروح الصغيرة وهذا غير صحيح ، فالجروح السطحية عادة ليست خطيرة والاهم والاخطر من ذلك بكثير النزيف

الداخلي وبالاخص ما يحدث في المفاصل وكذلك الانسجة والعضلات ، وعندما يحدث النزيف في عضو حيوي كالدماغ يكون الشخص معرضاً للخطر (6) . وقد لوحظ ان اعراض المرض الشديدة تظهر منذ السنة الاولى من حياة المصاب وخصوصاً بعد عملية الختان حيث يستمر الجرح بالنزف لمدة طويلة ولبضع ساعات او ايام وعندها يكتشف المرض (7) . بالإضافة إلى ذلك فقد وجد إن بعض العمليات الصغرى كخلع الاضراس يؤدي الى نفس النتيجة وقد يحدث النزيف الداخلي في أماكن أخرى من الجسم كتجويف البطن (1;8) والحوض واضطرابات الدورة الشهرية وغزارتها لدى البالغات من النساء وكثرة النزيف بعد الولادة ومن الجدير بالذكر الى انه هناك نوعين رئيسين للهيموفيليا استناداً إلى نوع النقص في عامل التخثر ، فالهيموفيليا نوع A يسببها النقص في عامل التخثر الثامن VIII Factor وهو اخطر الانواع واكثرها شيوعاً ويشكل حوالي 85% من حالات الاصابة بالهيموفيليا اما النوع الثاني فهو نوع B يسببها النقص في عامل التخثر التاسع IX ويشكل حوالي 15% من حالات الاصابة بالهيموفيليا وهو اقل خطورة من النوع الاول (6) بالاضافة الى ذلك فهناك نوعين اخرين يشكلان نسبة قليلة جداً او نادرة هما هيموفيليا نوع C الناتجة عن نقص العامل الحادي عشر XI وهيموفيليا عامل وليبراند (9) . ان دم الشخص المصاب بالهيموفيليا ليس اقل او اكثر كثافة من دم الشخص الطبيعي حيث ان جميع مكوناته طبيعية تماماً لكن الفرق الوحيد هو ان المصاب لديه نقص في احد بروتينات عوامل التخثر (6) ، وعليه فان مشكلة التخثر لدى المصاب تكمن في ان سلسة التفاعل تتقطع ولا يحدث التخثر او يحدث بصورة أبطء من الوضع الطبيعي بكثير(2). وعليه فان المصاب يحتاج جسمه لعلاج لمساعدته لتكوين الخثرة وايقاف النزف ويمكن علاجه باعطائه العامل المفقود حيث يتم حقنه مباشرة في الوريد (الارواء الوريدي) . وعوامل التخثر مشتقة من البلازما البشرية وعليه فانه يمكن ان تحتوي فايروسات بشرية وقد تسبب عملية الارواء هذه الاصابة بفيروسات التهاب الكبد الفايروسي والايدز وعليه فيجب ان تخضع هذه العوامل لعدة خطوات تثبيط او قتل الفايروسات لجعلها نقية وامنة . فقد اجريت دراسات عديدة حول المضاعفات التي ممكن ان تحدث لمرضى الهيموفيليا جراء علاجهم بالعوامل حيث سجل (10) حوالي 223 حالة من مرضى الهيموفيليا اللذين حصلت لديهم مضاعفات تضمنت اصابتهم بفايروسات التهاب الكبد الفايروسي من النمط C وفايروس العوز المناعي (الايدز) . كما توصل (11) الى انه هنالك عدة حالات من مرضى الهيموفيليا اصيبوا بالنمط A من فايروس التهاب الكبد وقد سجل (12) حوالي 30 منها اما (13) فقد توصلوا الى ان حالات من مرضى الهيموفيليا اصيبوا بالنمط B من فايروس التهاب الكبد .والهيموفيليا منتشر في كل انحاء العالم حيث تقدر نسبة انتشاره حوالي 30-40 حالة لكل مليون نسمة ويبلغ عدد المصابين بمرض الهيموفيليا والمسجلين رسمياً ما يقرب من نصف مليون حالة في العالم هذا بالاضافة الى عدد كبير غير مسجل. كما ذكرت الجمعية الفلسطينية سنة 2000 انه يصاب واحد من كل 150 الف مولود ذكر في العالم وتزداد هذه النسبة في العالم العربي وخصوصاً في بلاد الشام حيث تصل النسبة في فلسطين الى حالة من كل 200 مولود ذكر وهناك نسبة مشابهة من الاناث يحملن مورثات المرض وهذه النسبة العالية بسبب زواج الاقارب .وعلى الرغم من خطورة هذا المرض فان نسبة الوعي به لا تزال ضئيلة خاصة في مجتمعنا العربي . ولضرورة واهمية

المشاكل التي تسببها الامراض الوراثية وخصوصاً في مجتمعاتنا نتيجة لزواج الاقارب فقد اجرينا هذه الدراسة لتشخيص حالات الاصابة بهذا المرض في محافظة الديوانية والمضاعفات المتسببة عنه جراء العلاج بالحقن الوريدي وذلك عن طريق الكشوفات المختبرية التالية :-

١- الكشف عن مرض الهيموفيليا

٢- الكشف عن وجود العوز المناعي (HIV)

٣- الكشف عن وجود فايروسات التهاب الكبد الفايروسي للانماط HAV,HBV,HCV.

## المواد وطرائق العمل :

اجريت هذه الدراسة في ثلاث مؤسسات صحية في محافظة الديوانية والمتمثلة بمستشفى الديوانية التعليمي ومستشفى الولادة والاطفال التعليمي ، بالاضافة الى المختبر المركزي التابع الى مصرف نقل الدم الرئيسي . تم جمع 50 عينة من الاشخاص المصابين من كلا الجنسين واللذين تم تسجيلهم مسبقاً في المراكز الصحية اعلاه من جراء مراجعتهم الدورية والمستمرة لتلقي العلاج وقد اجري استبيان دقيق لهذه العينات (ملحق١) وكانت هناك 13 حالة ضمن هذه العينات تجمع بين الاخوة والاخوات واستمرت فترة الدراسة من (2007/10 – 2008/4) .تم سحب نماذج الدم الوريدي من جميع هذه العينات وبمقدار 5 مل ، حيث حفظ جزء من الدم في انابيب لا تحتوي على مانع تخثر لغرض الحصول على المصل لاجراء الفحوصات المصلية والتي تتضمن الاختبار الخاص بالكشف عن مرض الهيموفيليا ، اما الجزء الآخر فتم حفظه في انابيب حاوية على مانع التخثر $EDTAK^+$ لغرض اجراء الفحوصات الدموية الخاصة بالكشف عن مرض نقص المناعة المكتسبة (الايدز) والتهاب الكبد الفايروسي .

**1- الفحوصات المصلية**

اشتملت اختبار الكشف (تشخيص) مرض الهيموفيليا وتحديد نوع العامل المفقود وذلك باجراء اختبار Activated Partial Thromboplastin Time (PTT) وحسب الطريقة الموصوفة في(15,14) .

**2- الفحوصات الدموية**

اشتملت على اختبارات التاكد من سلامة المرضى من المضاعفات التي ممكن ان تحدث جراء العلاج بالعوانل المنقولة والملوثة والتي قد تسبب تفاقم في حالة المريض واصابته بامراض اخرى وهي كالاتي :-

أ- الكشف الخاص بفيروس نقص المناعة المكتسبة (الايدز) HIV Human immunodeficiency virus infection استخدمت عدة القياس (Kit) الخاص به وحسب الطريقة الموصوفة في (16) .

ب- الكشف الخاص بفايروس التهاب الكبد للانماط HAV,HBV,HCV استخدم فحص الاليزا Elisa وبواسطة عدات القياس (Biokit) الخاصة بالانماط A,B,C وحسب الطريقة الموصوفة في (17) .بعد انتهاء فترة الدراسة تم حساب النسبة المئوية للمرضى حسب نوع عامل التخثر وذلك بحساب عدد الاشخاص المصابين بحسب نوع العامل المفقود من مجموع العدد الكلي للمصابين (50) عينة وحسب المعادلة التالية :-

عدد المصابين حسب نوع عامل التخثر
% لنوع الهيموفيليا = ـــــ × 100
العدد الكلي للمرضى (50) عينة

كما تم استخراج النسبة المئوية للاشخاص المرضى اللذين حصلت لديهم مضاعفات مرضية اخرى كالايدز والتهاب الكبد الفايروسي نتيجة لتلقيهم العلاج بعوامل التخثر وذلك بحساب عدد الاشخاص المصابين بالفايروسات من مجموع العينة الكلي وحسب المعادلة التالية :-

عدد المصابين بالفايروسات
%للاصابة بفايروس
نقص المناعة المكتسبة = ـــــ × 100%
العدد الكلي للمرضى (50) عينة
والتهاب الكبد الفايروسي

وبنفس الطرق السابقة تم حساب النسبة المئوية للذكور والاناث المصابين بالهيموفيليا .

## النتائج والمناقشة:

### 1- الفحوصات المصلية الخاصة بأختبار PTT

سجلت نتائج الدراسة الحالية بالنسبة لحالات الاصابة بمرض الهيموفيليا (جدول 1) الى انه هنالك حوالي 84% من العينات المشخصة مصابة بالهيموفيليا نوع A وحوالي 12% منهم مصابين بالهيموفيليا نوع B في حين كانت نسبة المصابين بالهيموفيليا نوع Cوهيموفيليا عامل وليبراند هي 2% و 2% على التوالي (جدول1) . حيث انه من المعروف ان هذا المرض يحدث نتيجة لخلل او طفرة جينية في الموروثات المسؤولة عن عوامل التخثر ويحدث هذا الخلل بشكل كبير في عامل التخثر الثامن والمسبب لنوع A وعليه تعطي نسبة اكبر من هذا المرض (6) واكدت الدراسة ان هيموفيليا – A- تحدث عندما يكون هناك طفرة جينية لعامل التخثر – 9- (18) وهذا يتفق مع دراسة (19)" التي اشار فيها الباحثين الى ان هناك كثيرا من الطفرات الجينية الوراثية المختلفة يمكن ان تسبب الهيموفيليا وانواع معينة من الطفرات تسبب النوع الشديد من الهيموفيليا و اخرى تسبب الهيموفيليا البسيطة او المتوسطة .

### 2 - الفحوصات الدموية الخاصة بتشخيص مرض نقص المناعة المكتسبة (الايدز) وتشخيص التهاب الكبد الفايروسي للانماط (A,B,C) .

بين (الجدول2) نتائج فحوصات HAV,HBV,HCV,HIV الخاصة بالمضاعفات التي ممكن ان تحدث لمرضى الهيموفيليا حيث تشير الدراسة الى انه هناك حوالي 10% من المصابين يعانون من نقص المناعة المكتسبة (الايدز) وكانت هناك حالة وفاة واحدة من بين المصابين قيد الدراسة بهذا المرض ، كما سجلت نتائج فحوصات الكشف عن وجود فايروس التهاب الكبد الى ان نسبة 20% من مرضى الهيموفيليا كانوا يعانون من التهاب الكبد الفايروسي نمط C (جدول2) وتعود اسباب ظهور هذه المضاعفات الى ان نقل الدم المتكرر لعلاج مرض الهيموفيليا (الحقن بالوريد) والتي تعتبر الوسيلة الرئيسية للحصول على العامل البروتيني المفقود وعليه تظهر المشكلة من خلال هذه العملية والمشاكل المترتبة عليها والتي تعتمد على مدى سلامة العامل المفقود في عينة دم المتبرع على اعتبار ان البلازما المأخوذة من بشر فانه يمكن ان تحتوي على فايروسات بشرية (20) وتتفق هذه الدراسة مع ما توصل اليه (10,21) اللذين سجلوا حالات اصابة بمرض الايدز والتهاب الكبد الفايروسي نمط C لدى مرضى الهيموفيليا كما تتفق هذه الدراسة مع (22) واللذين سجلوا حالات اصابة بفايروس التهاب الكبد نمط C لدى مرضى الهيموفيليا في حين لم تسجل

انماط فايروس الكبد A,B أي اصابة وهذا يتعارض مع ما توصل اليه (13;12) .بالاضافة الى ما سبق ذكره فقد بينت النتائج (جدول3) ان نسبة انتشار المرض بين الاناث في العينات قيد الدراسة حوالي 10% انثى و 90% منها ذكور ، حيث من المعروف ان مرض الهيموفيليا تسببه جينات متنحية مرتبطة بكروموسوم X الجنسي وعليه فلكي تصبح الانثى مصابة يجب ان تمتلك جينين مرتبطين بكروموسوم X ويجب ان يكون الاب مصاب والام مصابة او حاملة للمرض وندرة توافق هذه الحالة يجعل نسبة انتشاره بين الاناث قليل جداً اما في الذكور فانه يكتسب هذه الصفة من الام المصابة او حاملة للمرض وبغض النظر عن كون الاب مصاب او لا فعليه نسبة انتشاره في الذكور اعلى من الاناث (23) .كما وجدت هناك حالات قليلة جداً تكون فيها الهيموفيليا شديدة ويحتاج المريض فيها لنقل الدم عدة مرات وقد سجلت حالة تم نقل الدم فيها 45 مرة وحالة تم نقل الدم فيها 30 مرة اما الحالات الاخرى فيتراوح عدد مرات نقل الدم من 11-1 مرة ان نتائج الاصابة بمرض الهيموفيليا ( تكرار شدة النزف ) تعتمد على شدة الهيموفيليا والذي يحدده مستوى نشاط عامل التخثر ويقال ان مستوى نشاط عامل التخثر في الاشخاص الطبيعين يكون ١٠٠% بينما عند الناس المصابين بالهيموفيليا يكون نشاط عامل التخثر اقل من ذلك بكثير وكلما انخفض مستوى عوامل التخثر في الدم كلما ازداد تكرار النزيف . (24)،(25 )ا شارت الدراسات الى ان عدم وجود السيولة الكافية لتمويل مراكز العناية وشراء العامل البروتيني على استمرار يجعل مرض الهيموفيليا السبب الرئيسي في موت عدد من المصابين وإعاقتهم أبديا ( 26)

جدول –1– يبين النسب المئوية لانواع الهيموفيليا A,B,C وهيموفيليا عامل وليبراند لدى المصابين بمرض الهيموفيليا

| مرضى الهيموفيليا | هيموفيليا A عامل 8 | هيموفيليا B عامل 9 | هيموفيليا C عامل 11 | هيموفيليا عامل وليبراند |
|---|---|---|---|---|
| العدد الكلي (50) | 42 | 6 | 1 | 1 |
| النسبة المئوية %100 | 84% | 12% | 2% | 2% |

جدول –2– يبين النسب المئوية للاصابة بفايروسات نقص المناعة المكتسبة والتهاب الكبد الفايروسي لمرض الهيموفيليا

| مرضى الهيموفيليا | الإصابة بفايروس نقص المناعة المكتسبة | الإصابة بفايروس التهاب الكبد للأنماط | | |
|---|---|---|---|---|
| | | C | B | A |
| العدد الكلي (50) | 5 | 10 | 0 | 0 |
| النسبة المئوية %100 | 10% | 20% | 0 | 0 |

جدول –3– يبين نسب انتشار مرض الهيموفيليا بين الذكور والاناث

| مرضى الهيموفيليا | الجنس | |
|---|---|---|
| | الذكور | الإناث |
| العدد الكلي (50) | 45 | 5 |
| النسبة المئوية % | %90 | %10 |

**ملحق – ١**

| | |
|---|---|
| اسم المريض | |
| الولادة | |
| الجنس | |
| العنوان | |
| الحالة الاجتماعية | |
| هل الزوجان اقارب | |

| |
|---|
| طبيعة العمل |
| نوع مرض الهيموفيليا |
| عدد مرات نقل الدم |

## المصادر


٢٣– تاج الدين ، سعد جابر والعيسى ، عبد النبي هادي (2000). علم الوراثة . دار الكتب للطباعة والنشر . الطبعة الثانية . جامعة الموصل .

1) Oehler,M.K. and Rees,M.C.(2003). Laemorrhagia : an update.Aeta Obstet Gynecol Scond . May;82(5):405-22 .

2) Ocampbel, N.E.and Reece, J.B. (2002).Biology (6th ed.) SanFrancisco: Benijamin Cumming.

3) Saracco,A.;Masicco,M.and Nicolosi,A.(1993) . Man. To-Woman Sexual Transmission of HIV: alongitudinal study of 343 steady parteners of infected men . J Aquir . Immunodef Synder; 6: 497-502.

4) Young,M.(2005). Pedigree chart . Houston,Tx: Baybr college of medicine center for Educational out reach.

5) A.Guytion & J.Hall ( 2007 ) .Text book of medical physiology phladillphia.

6) Comigan,JJ.Tr. (1992) . Disease of the blood .; hemorrhagic and Thrombotic disease . In: Nelson,I.;Waldo,E.;Behrman,R.E. and Kliegman,R.M.editors . Nelson Text book of pediatrics . 14th ed. Philadelphia : WB. Saunders Company : 1275-76.

7) Buchanan,G.R.(1986) . Coagulation disorder in the new born . Pediater Clin NA;33:203-220 .

8) Brittenhaus,G.M.(2004). Red Blood Cell Function and Disorders of Iron Deficiency . ACP.Medicine Wed,M.d.;Dale,O.E.et al .(eds) .2005, 1:1063-1074 .

9) Wood,Y.L.; White,B.; Grbally,R. et al.(2002).Von.while brand's disease : an important cause of dysfunctional uterine bleeding . Blood Coagulation of Fibrinolysis March.;13(2) : 89 – 93 .

10) Eyster,M.E.;Diamondstone , L.S. and Lien, J.M.(1993) . Natural history of lepatitis C virus infection in multitrans fused hemophiliacs : effect of Coinfection with human immunodeficiency virus . The Multicenter Hemophilia Cohort Study .J Acauir. Immune . Defic Syndr, 6: 602-10 .

11) Richardson,L.C.;Evatt,B.L.and Risk.(2000) . Hepatitis A virus infection in persons with haemophilia receiving plasma derived product . Trans Med Rev , 14:64-73 .

12) Brackmann,H.H.;Oldenburg,J.;Hubinger ,A.M.; Gerritzen,A. et al .(1994). Hepatitis Avirus infection among the hemophilia population at the Bonn Hemophilia Center . 1 Vox Sang . 67 Suppl 1 : 3-7 ; discussion 8 .

13) Elena,S.;Pier,M.M.;Alessandero,G.etal.( 2005). Accerlerated Schedule of hepatitis B vaccination in patient with hemophilia . Jornal of Medical Virology . 2(41):95-98.

14) Mannucci,P.M.(1991). Diagnosis and therapy of haemophilia A . Practical Laboratory Haematology (ed.Koepke JA).Churchill Livingstone,New York . 347-371

15) Peak,I.R.;Seligsohn,U.;Gitel,S.etal.(199 5). The laboratory diagnosis of haemophilia : recommendation of the laboratory activities Committee of the World Federation of Haemophilia. Haemophilia . 1: 159-164 .

16) Kalyanaraman,V.S.(1988) . AIDs research and human retroviruses . 4: 319-329 .

17) Voller,A.;Bartlett,T.andBdwell,D.(1978 ).Enzyme immunoassays with special reference to Elisa Techniques,J.Cin.Pathol.31:507-205

18) Mannucci .PM. Tuddenhan ,E.(2007) . the hemophilias form royal genes to gene therapy . the New England Journal of Medicine . 344=1773-1779

19) Robert HR , Manroe DM , White GC. ( 2009 ) .the use of recombinant factor VII a in the treatment of bleeding Emam gholipourefal L DARU.17(4).294-298

20) Keiserman,D.R.;Both,C.J.; Mattos,A.A. etal.(2003) . Apr; "Interfamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis Cand human

24)BowenDJ(2002).Hemophilia A and Hemophilia B: Molecular insingts , Journal of clinical phathology.55:127-144

25)Heller,M.;Lau,W.;Pazmino-Carcao,M.(2008).Acomprehensive review of rFVII use in atertiary care pediatric center.Pediatric Blood and Cancer.50:1013-1017.

26)Emamgholipour S, Bandehpour M,Shabani P, Maghen L, Yaghmaee B (2009). Mutagenesis in sequence encoding of Human factor Vol.17No.

immunodeficiency virus coinfection " AM.J.Gastroenterol. 98(4) : 878-83.

21) Ghany,M.G.; Leissinger,C. and Lagier,R.(1996). Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. 1: Dig Dis Sci . 41(6) : 1265-72 .

22) Makri ,N.C.;Betke , M(2001 ) .Recognition resolution and complexity of object to affine transformation . inter national of bio. 44,5-40 .

# Diagnostic and Survey Study for the Patients By (Haemophilia) in AL-Dewanya City

Alaa Mohammed H. Wejdan Thamer M. Widad Abd J.

Qadisyia University - College of science

## Abstract

This study aims to diagnosis some of the sickness cases by (Haemophilia**)** on some patients in three different healthy centers in al-Dewanya city . For such purpose , fifty cases of sickness by such disease are collected and laboratory test on them are made to identify them clearly . The results explain that 84% of those patients who have (haemophilia**)** of the type A, which results from the loss of the factor 144, and roushly %12 from them who have haemophilia of the type of B which results from the loss of the factor XI what is concerned with the haemophilia of the type of C which results from the loss of factor 144 and the Haemophilia which results of the deficit of well brand element . Their percentage are %2 . Also the results of the rest of (H.I.V.) that approximately %10 from those patients who afflicted by this disease and about %20 from them who afflict by C virus hepatitis as the results of (H.C.V.). The rest percentage is not suffered from any secondary in addition to this the results explain that spread of this disease among male is more than female.