



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية/كلية التربية
قسم علوم الحياة

دراسة مستويات بعض الهرمونات لدى مرضى الثلاسيميا الكبرى

بمحة تخرج مقدم إلى

مجلس كلية التربية/ جامعة القادسية وهي جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في العلوم /
علوم الحياة

من قبل

سجاد عبد ميري الطائي
احمد جاسم محمد البديري

أشرف

الاستاذ الدكتور

حسين خضير الميالي

ابريل / 2019 م

شعبان / 1440 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صدق الله العظيم

سورة البقرة (32)

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

(قل عملوا فسيري الله عملكم ورسوله والمؤمنون)

صدق الله العظيم

إلهي لا يطيب لي الليل إلا بشكرك ولا يطيب لي النهار إلا بطاعتك .. ولا تطيب لي اللحظات إلا بذكرك .. ولا تطيب لي الآخرة إلا بعفوك .. ولا تطيب لي الجنة إلا برويتك

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة .. ونصح الأمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين

"سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم"

إلى من كلفه الله بالصيبة والوقار .. إلى من علمني العطاء بدون انتظار .. إلى من أحمل اسمه بكل افتخار .. أرجو من الله أن يمد يدي عمرك لتري ثماراً قد حان قطافها بعد طول انتظار وستبقى كلماتك نجوم أهديني بها اليوم وفي الغد وإلى الأبد..والذي العزيز

إلى ملاكبي في الحياة .. إلى معنى الحب وإلى معنى العنان و التفاني .. إلى

بسمة الحياة وسر الوجود

إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب

أمي الحبيبة

إلى استاذي المحترم الدكتور حسين خضير الميالي

إلى كل من زرع الأمل في نفسي ولو بكلمة طيبة اليهم جميعاً أهدي عملي المتواضع

هذا

سجاد

احمد

اجري هذا البحث في مستشفى النسائية والاطفال مركز امراض الدم الوراثية في

مدينة الديوانية حيث شمل(15) عينة من النساء المصابات بالثلاسيميا الكبرى نوع بيتا والمشخصات

من قبل الاطباء الاختصاص (10) عينات من النساء السليمات اعتبرن كمجموعة سيطرة تراوحت

اعمار النساء السليمات والمصابات من (19) الى (31) سنة حيث اظهرت النتائج حصول انخفاض

معنوي %5<0.0 P في مستوى الهرمون المحفز للجريب (Follicle stimulating

(FSH) (hormone والهرمون اللوتيني(Luteinizing hormone)) ((LH)) في النساء

المصابات بالثلاسيميا الكبرى نوع بيتا مقارنة بالنساء السليمات يستنتج من ذلك ان الاصابة

بالثلاسيميا تؤثر سلبا على مستوى هرموني (FSH) (LH)

الثلاسيميا هي اضطراب وراثي جيني يحدث في الجين المسؤول عن تصنيع الكلوبولين في كريات الدم الحمر مما ينتج عنه خلل تصنيع واحد او اكثر من سلاسل الكلوبولين ومن ثم يؤدي الى اخفاق في تصنيع الهيموغلوبين المسؤول عن نقل الاوكسجين الى مختلف انحاء الجسم (Shazia et al,2012).

وهي مرض متوارث ينتقل من الوالدين الى الاطفال عبر الجينات ويؤثر على قدرة انتاج مادة الهيموجلوبين في جسم الانسان مما يؤدي الى فقر دم شديد (Olivieri NF, 1999).

والثلاسيميا هو اكثر الامراض انتشارا في العالم وخاصة في منطقة الشرق الاوسط وجنوب شرق اسيا (Najdecki et al,1998), غالبا ما يتم تشخيص مرض الثلاسيميا في الاشهر الستة الاولى من عمر الوليد وقد يكون قاتلا في حال عدم تلقي العلاج المناسب ويحتاج الاطفال المصابون بمرض الثلاسيميا الى عملية نقل دم كل 3-4 اسابيع كي يتمكنوا من النجاة لقد تم تشخيص هذا المرض لأول مرة على يد الطبيب كولي في عام 1965 (Weatherall,D,J,1965) .

تصنف الثلاسيميا حسب شدة الاصابة الى ثلاثة انواع

1- الثلاسيميا الصغرى (حامل المرض)

هي ان يكون الشخص حاملا لنسخة واحدة من جينه بيتا ثلاسيميا هذا وتظهر عليه اعراض فقر دم بشكل بسيط ويكون قادرا على نقل المرض لأبنائه (Konotoghiorghes GJ, 2006)

2-الثلاسيميا المتوسطة

هي النوع المتغير من الثلاسيميا ومظاهرها السريرية وسطا ما بين الثلاسيميا الصغرى والكبرى

3-الثلاسيميا الكبرى

وهي ان يكون الشخص مصاب بالمرض وتظهر عليه اعراض المرض واضحة منذ الصغر ويأتي هذا عندما يقرر اثنين من حملة جين الثلاسيميا بيتا الزواج والانجاب

(Borgna et al,.2004)

اعراض المرض

تظهر اعراض المرض خلال السنة الاولى من العمر ونتيجة لتكسر كريات الدم الحمراء وتظهر اعراض فقر الدم الشديدة على شكل

- شحوب البشرة مع اصفرار احيانا
- التأخر في النمو
- تكرار الاصابة بالالتهابات
- تضخم الطحال والكبد

ومع استمرار فقر الدم تظهر اعراض اخرى مثل التغير في شكل عظام الوجه والوجنتين وتصبح ملامح الوجه مميزة لهذا المرض كما يحدث تضخم في الطحال والكبد وتاخر نمو الطفل اما في الحالات البسيطة (لدى حاملين المرض) فقد يحدث فقر دم بسيط بدرجة لا يكون فيها باديا للعيان ويعيش صاحبه بشكل طبيعي جدا ولا يحتاج الى أي علاج وقد لا تكتشف هذه الحالات الا بالصدفة

(Vichinsky et al,2005) , لا يؤثر مرض التلاسيميا الكبرى على الجنين في رحم الام وذلك لان الاجنة تتمتع بنوع خاص من مادة الهيموغلوبين تسمى هيموغلوبين الاجنة ويختلف عن هيموغلوبين البالغين وعندما يولد الجنين يضل معظم الهيموغلوبين في جسمه من نوع HB الاجنة في الستة شهور الاولى من العمر لكن مشكلة التلاسيميا تكمن في عدم قدرة الاطفال على توليد كميات كافية من هيموغلوبين الراشدين لذا تبدأ اعراض التلاسيميا الكبرى بالظهور عند الاطفال في السنة الاولى من العمر(Shinar et al ,1990)

التشخيص

يتم تشخيص مرض التلاسيميا باجراء الفحوصات التالية

- 1-صورة الدم الكاملة حيث توضح نقص في نسبة الهيموغلوبين وغالبا ما يكون اقل من 7 غرام لكل 100 مليلتر ايضا يكون هنالك نقص في حجم كريات الدم الحمراء
- 2-اختبار الفصل الكهربائي للهيموغلوبين والذي يبين ارتفاع نسبه الهيموجلوبين الجنيني الى نسبه تصل الى 90%

العلاج

الحل الوحيد النهائي للثلاسيميا هو إجراء عملية زراعة النخاع العظمي ولكن مشاكل تطابق دم المتبرع والمريض لا تخول عددا كبيرا من المرضى الخضوع الى هذه العملية فالحل الامثل للقضاء على هذا المرض هو القضاء على اسبابه (Saltman,1989). ان عمر كريات الدم الحمراء في اجسام المرضى قصير جدا فتتأكل هذه الكريات تدريجيا مما يسبب حالة فقر دم شديدة وعليه يخضع مرضى الثلاسيميا الى عمليات نقل دم دورية لأبقاء معدل الكريات الحمراء قريبا الى المستوى المطلوب مما يحسن من حالة المريض ويضمن وصول الاوكسجين الى الانسجة ونمو الجسم بشكل طبيعي يزداد فقر الدم سوءا وينعدم نمو الطفل ونتيجة لذلك يتوسع نخاع العظم فيصبح النخاع غير قادر على انتاج الكميات الكافية من الكريات الحمراء ومن نتائج ذلك يتغير شكل جبين الطفل وعظامه وكذلك نقل الدم بشكل دوري كل 3-4 اسابيع للحفاظ على هيموغلوبين طبيعي. تناول يومي للدواء "حقن الديسفرال" تحت الجلد لازالة الحديد الزائد في الجسم قبل ان يتسرب في اجزاء مختلفة من الجسم. في حالة تضخم الطحال الشديد يتم استئصاله واعطاء حامض الفوليك اسيد لانتاج كريات الدم الحمراء. اما العلاج المستقبلي للثلاسيميا فهو العلاج الجيني (Che Ry et al,2013) .

ان خطر اهمال العلاج يؤدي الى:

- فقر دم شديد ومزمن
- تأخر في النمو الجسدي والعقلي وتأخر في البلوغ
- تشوهات مستقبلية في العظام وخاصة عظام الرأس وكذلك يؤدي الى ترقق العظام
- تضخم الكبد والطحال مما يسبب تضخم عام في البطن
- مشاكل في الاسنان
- ضعف المناعة (prakash et al,2013)

الهدف من الدراسة

هدفت الدراسة الى معرفة تأثير الاصابة بالثلاسيميا على مستوى الهرمون المحفز للجريب (Follicle stimulating hormone) (FSH) والهرمون اللوتيني (Luteinizing hormone) (LH) في النساء المصابات بالثلاسيميا نوع بيتا

عينات الدراسة اجري هذا البحث في مستشفى النسائية والاطفال ضمن مركز امراض الدم الوراثية في مركز مدينة الديوانية حيث تضمن (15) عينة من النساء المصابات بالثلاسيميا والمشخصات من قبل الاطباء الاختصاص و(10) عينة نساء سليمات اعتبرت كمجموعة سيطرة وتراوحت اعمار النساء السليمات والمصابات من 19الى31 سنه

الفحوصات الهرمونية

جمعت العينات من مركز التلاسيميا في مركز مدينة الديوانية حيث سحب (5مل) من الدم الوريدي بواسطة محقنة طبية ذات استعمال واحد ثم وضعت في انابيب خالية من المادة المانعة للتخثر وتركت في درجة حرارة الغرفة لمدة (20) دقيقة وبعدها وضعت في جهاز الطرد المركزي وبسرعة 3000 دورة بالدقيقة لمدة عشر دقائق بعدها اخذ المصل المفصول ووضع في انابيب ايندروف (Eppendorf tube) وحفظ في التجميد المستمر في درجة حرارة (-20°C) الى حين استعمالها. حيث تم تحديد تركيز الهرمون المحفز للجريب (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) باستعمال جهاز الاليزا (Elisa) وحسب تعليمات kit

التحليل الاحصائي

استعمل اختبار T لمعرفة الفروق المعنوية بين معدلات عينات الدراسة على مستوى احتمال

$P < 0.05$ (جودت 2001):

جدول (1) يبين تأثير الإصابة بالثلاسيميا الكبرى نوع بيتا على مستوى هرموني (FSH) (LH)

المجموعة	FSH(UI/ml)	LH(UI/ml)
السيطرة	A 30.28± 2.1	A 37.6±1.2
المرضى	β 7.21±0.91	β 8.1±1.6

الارقام تمثل المعدل و± خطأ القياس

الحروف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي بين المتوسطات

لقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الجدول (1) حصول انخفاض معنوي % 5 P<0.0 في مستوى كل من هرموني (LH) (FSH) لدى مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة ان سبب هذا الانخفاض قد يعود الى تراكم الحديد بسبب الانحلال المبكر ل RBC او بسبب كثرة امتصاص الحديد من قبل الامعاء الدقيقة او بسبب موت الخلايا المبرمج وما يرافقه من انحلال لمكونات RBC التي تحتوي على كمية كبيرة من الحديد نتيجة انحلال الهيموجلوبين الذي يحتوي على كمية كبيرة من الحديد الذي يتراكم على الانسجة والاعضاء المكونة للجهاز التناسلي الانثوي مثل المبايض والرحم وهذا يعيق بلا شك عمل هذه الاعضاء ونتيجة لذلك ينخفض مستوى كل من (LH) (FSH) في مراحل مبكرة من العمر (Toumba 2007, Castaldi & Cobellis, 2016) ان الحديد لديه مسارين يعمل عليهما المسار الاول هو يتم بصورة مباشرة من خلال التأثير على تحت المهاد (hypothalamic) وهذا سوف يحث الاجهاد التاكسدي الذي يعد المسؤول الاول عن عدم البلوغ والنضوج الجنسي والعقم وهنا فان تأثير الحديد يتعدى محور تحت المهاد حيث سوف يتراكم على الكبد والبنكرياس الذي يؤدي الى تدهور العمليات الايضية للهرمونات ومضادات الاكسدة ام بالنسبة للمسار الثاني الذي يعمل الحديد عليه من خلال التأثير المباشر على الغدة النخامية حيث يرتبط بالنخامية مباشرة مما يترتب عليه ضمور في حجم النخامية وعدم كفاءة ادائها والذي عادة يكون غير ملحوظ ظاهريا (AL-Muhamadi et al., 2016).

ان تحت المهاد وكذلك الفص الامامي للغدة النخامية المسؤولين عن افراز الهرمون المحرض للاقتاد وكذلك هرموني FSH وLH يكون حساسا جدا لسمية الحديد اكثر من باقي المناطق والمحاور وهذا بلا شك سوف يؤثر على افراز FSH وLH الذين يؤديان دورا في نمو الحويصلات المبيضية

وتطورها وفي ظهور الصفات الجنسية الثانوية سواء الانثوية او الذكورية منها وهذا ماكانت عليه نتائج (Saffar et al ., 2012).

وقد بينت Abo-Elwafa وآخرون (2017) أن تراكم الحديد يعود الى كثرة عمليات نقل الدم التي تؤدي الى أخفاقات في الغدد الصم وكل ما تقوم تلك الغدد بافرازه لذلك يجب أن تترافق عمليات نقل الدم مع أخذ العلاجات الطارئة للحديد وبصورة منتظمة وليس بصورة عشوائية بل قد تدعو الضرورة الى دمج اكثر من علاجين في ان واحد من اجل المحافظة على نتائج اكثر استقرارية من ناحية تراكم الحديد وزيادة الفرتيين.

كما ان تراكم الحديد في معظم انسجة الجسم ينتج عنه عدة مضاعفات من ابرزها اخفاقات وقصور في الغدد والاعضاء التناسلية وانخفاض كتلة العظام وهذا ماذكره DE sanctic وآخرون (2006) في نتائج دراسته , وان هذه المضاعفات تتبعها اخفاقات في البلوغ والنضج الجنسي وان من نتائج هذا الخلل المترافق مع استمرارية تراكم الحديد على الرحم والمبايض حدوث انقطاع الحيض الاولي او الثانوي وهذا ما اشار اليه Smith وآخرون (2006) وقد ذكرت نتائج الدراسة التي اجراها Carlberg وآخرون (2018) أن مدة التعرض لتراكم الحديد يزيد من الآثار الضارة واستنفاد احتياطي المبايض من البيوض من خلال التأثير المباشر على انسجة المبيض كما قد بين Safarinejad وآخرون (2012) و AL-Muhamadi وآخرون (2012) انخفاضاً ملحوظاً لمستويات (LH) , (FSH) مقارنة بمجموعة السيطرة لديه ومقارنة بمجموعة ذوات الدورة الشهرية شبه المنتظمة للمريضات وقد ارجع ذلك الى احتمالية تدمير وتحطم محور تحت المهاد نتيجة تراكم الحديد . وقد ذكر Inati وآخرون (2015) أن الاخفاقات التي يعاني منها هذا المحور يجعل من الاقنات الانثوية غير فعالة بل قد تصل الحالة الى انها تعاني من عقم وان المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات Gonadotropin hormone كذلك يظهر لديهم عدم استجابة ل الهرمون المحرر لهرمونات الاقنات وهذا عادة يحدث تزامناً مع تحطم تحت المهاد. ان تراكم ايونات الحديد على محاور الغدد في مراحل عمرية مبكرة او حتى تراكم الحديد على المناسل من مبايض ورحم يفسح المجال ل ROS أن تؤدي دوراً مثبطاً للمبايض وعملية نضوج البيوض (ان

كانت قد تكونت اصلا) وباستمرارية هذا التأثير وانخفاض الهرمونين قيد الدراسة سوف يؤدي الى
ضمور المبايض وشيخوختها وهذا ما قد اشار اليه Jabbar & Salih (2017).

REFERENCE

المصادر

- جودت ، محفوظ(2001). التحليل الاحصائي المتقدم باستخدام SPSS. الطبعة الاولى ' دار الاوائل للنشر ، الاردن
- **Abo-Elwafa**, H. A., Hamid, S. A., Heshmat, M. M., & Ahmed, Z. S. (2017). Impact of Ferritin Load on Gonadal Reserve among Regular Transfused β -Thalassemia. *Open Journal of Blood Diseases*, 7(02), 65.
- **Al-Muhammadi**, M. O., Al-Rubaie, B. J., & Al-Emeedi, N. H. (2012). physiological study of some hormonal parameters in infertile hyperprolactinemic women in pre and post-treatment with cabergoline and bromocriptine. *medical journal of babylon*, 9(2), 349-361.
- **Borgna-Pignatti**C,Rugolotto S, .2004 , De Stefano P.Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and desferoxamine.*Hematologica*; 89:1187-93
- **Carlberg**, K. T., Singer, S. T., & Vichinsky, E. P. (2018). Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion Dependent Thalassemia. *Hematology /oncology clinics of North America*, 32(2), 297-315.
- **Castaldi**, M. A., & Cobellis, L. (2016). Thalassemia and infertility. *Human Fertility*, 19(2), 90-96.
- **Che Ry Hong**, Hyoung Jin Kang, Ji Won Lee, Hyery Kim, 2013, Clinical Characteristics of Pediatric Thalassemia in Korea: A single Institute Experience, *J Korean Med Sci.*, 28;1645-1649.
- **De Sanctis**, V. (2006). Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Hormone Research in Paediatrics*, 58(Suppl. 1), 72-79.
female *I.J.S.N.*, vol.8 (3) 2017: 500-504.

- **Inati, A.,** Noureldine, M. A., Mansour, A., & Abbas, H. A. (2015). Endocrine and bone complications in β -thalassemia intermedia: Current understanding and treatment. *BioMed research international*, 2015.
- **Jabbar H. Yenzeel & Lina A. Salih.**(2017). Effect of beta-thalassemia major on reproductive hormones levels and ovarian status in sample of iraqi
- **Konotoghiorghes GJ.** 2006. Iron mobilization from transferrin and non-transferrinbound- iron by deferiprone. Implications in the treatment of thalassemia, anemia of chronic disease, cancer and other condition. *Hemoglobin*;30 :183-200.
- **Najdecki R , Georgiou I , Lolis D.** 1998, The thalassemia syndromes and pregnancy , molecular basis , clinical aspects , prenatal diagnosis. *Ginekol pol*; 69 : 664- 668.
- **Olivieri NF.** 1999, The beta-thalassemia. *N Engl J Med*; 341 : 99-109.
- **Prakash I.Shah.RameshK.Goyal, MehulGosai,C B Tripathi.** 2013 Protective actions of wheatgrass capsules in patients with thalassemia major.PHARMA SCIENCE MONITOR, ,4;296 -302.
- **Safarinejad, M. R.** (2010). Reproductive hormones and hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female patients with homozygous β -thalassemia major. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 32(4), 259-266.
- **Saffar, F.,** Mahyar, A. and Jalilolghadr, S. (2012) Endocrine and Metabolic Disorders in Beta-Thalassemia Major Patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 3, 466-472.
- **Saltman,** 1989,P.Oxidative Stress:A radical view.Semin.Hematol.;26:249-256.
- **Shazia Q,** Mohammad ZH, Rahman T, and Shekhar HU. (2012). Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and

antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: a review of the literature. *Anemia*; 2012:270923, p 7.

- **Shinar**,E.and Rachmilewitz,E. 1990, Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia.Semin.Hematol.;27:70-82.
- **Smith, J. T.**, Acohido, B. V., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2006). KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *Journal of neuroendocrinology*, 18(4), 298-303.
- **Toumba,M.**; Sergis,A.; Kanaris, C. and Skordis N. (2007).Endocrine complications in patients with Thalassemia Major. *Paediatric Endocrinol.* (2007); 5: 642-8.
- **Vichinsky E**, Butensky E, Fung E, Hudes M, Ferrell,et al. 2005 , Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia *Am J Hematol*;80 :70-4.
- **Weatherall,D.J.** 1965. The Thalassemia Syndromes. Blackweell Scientific Publications Ltd.,Oxford.
-