



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى وعلاقتها مع فريتين
المصل

A Study of the Changes in Hemostasis Tests in Patients with Beta-Thalassemia Major and their Correlation to the Serum Ferritin

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد:

د. محمد خلدون سنان

بإشراف:

أ.د. تهاني علي

2023

تصريح

أُصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان "دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى وعلاقتها مع فريتين المصل." ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة أُخذَ بالكامل من عمل آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي، وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

المرشح

شهادة المشرف:

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح تحت إشراف الأستاذة الدكتورة تهاني علي جامعة دمشق كلية الطب البشري قسم الطب المخبري

المشرف

جدول المحتويات

0	دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى وعلاقتها مع فريتين المصل
ب	جدول المحتويات
هـ	فهرس الصور والأشكال التوضيحية:
ز	قائمة الاختصارات
ح	الملخص
ح	الخلفية:
ح	الهدف:
ح	المواد والطرق:
ح	النتائج:
ط	الخلاصة:
ط	كلمات مفتاحية:
1	الفصل الأول الإطار العام (الجزء التمهيدي)
2	1-1 المقدمة:
2	2-1 إشكالية البحث:
2	3-1 التساؤلات والفرضيات:
3	4-1 هدف البحث:
3	5-1 أهمية البحث ومسوغاته:
3	6-1 حدود البحث:
3	7-1 الدراسات المرجعية:
4	الفصل الثاني الدراسة النظرية
5	1-2 تعريف التلاسيميا:
7	2-2 الفيزيولوجيا المرضية:
9	3-2 تصنيف التلاسيميا:
10	4-2 شيوع التلاسيميا بيتا:
11	5-2 الأعراض السريرية للتلاسيميا بيتا الكبرى:
11	6-2 تشخيص التلاسيميا:
11	1-6-2 الفحص السريري:
11	2-6-2 التشخيص المخبري:
12	1-3-6-2 رحلان الخضاب:
13	2-3-6-2 التشخيص الوراثي:
13	7-2 التشخيص التفريقي:
14	8-2 المعالجة:

14	1-8-2 نقل الدم:
16	2-8-2 استقلاب الحديد:
21	3-8-2 استئصال الطحال:
22	4-8-2 زرع نقي العظم:
23	5-8-2 العلاج الجيني:
23	9-2 الإنذار والمضاعفات:
24	10-2 الوقاية:
25	11-2 الأرقاء:
33	1-11-2 زمن البروترومين PT:
33	2-11-2 زمن السيفالين المفعّل aPTT:
35	الفصل الثالث القسم العملي
36	1-3 مكان الدراسة وطرائقها:
36	2-3 تصميم الدراسة:
36	1-3-3 معايير القبول:
36	2-3-3 معايير الاستبعاد:
37	4-3 المواد المستخدمة في الدراسة:
37	5-3 متغيرات الدراسة:
38	1-6-3 استمارة البحث (الاستبيان):
39	2-6-3 الموافقة المستنيرة:
40	7-3 طريقة العمل:
43	8-3 طرق التحليل الإحصائي:
45	الفصل الرابع نتائج البحث وملخصها
48	1-4 أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث
61	2-4 ثانياً: الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث:
63	3-4 ثالثاً: دراسة الترابط الخطي بين المشعرات المخبرية :
66	4-4 رابعاً: دراسة القدرة التنبؤية للفريتين للتنبؤ بتطول زمني PT و aPTT
68	الفصل الخامس المقارنة مع الدراسات العالمية ومناقشة النتائج
69	1-5 أولاً: المقارنة بالدراسة العراقية 2016 Faraj:
72	2-5 ثانياً: المقارنة بالدراسة الهندية 2006 Naithani:
75	3-5 مناقشة النتائج ومقارنتها:
77	الفصل السادس التوصيات والمقترحات

فهرس الجداول:

جدول 1 - تصنيف التلاسيميا بيتا	9
جدول 2 - المجالات المرجعية ضمن مخبر مشفى التوليد الجامعي	41
جدول 3 - توزع العينة بحسب الجنس	47
جدول 4 - توزع العينة بحسب العمر	48
جدول 5 - توزع العينة بحسب الزمرة الدموية	49
جدول 6 - توزع العينة بحسب PLT	50
جدول 7 - توزع العينة بحسب ALT	51
جدول 8 - توزع العينة بحسب AST	52
جدول 9 - توزع العينة بحسب تطاول PT و aPTT	53
جدول 10 - توزع العينة بحسب تطاول PT	54
جدول 11 - توزع العينة بحسب تطاول aPTT	55
جدول 12 - توزع العينة بحسب FVII	56
جدول 13 - توزع العينة بحسب FV	57
جدول 14 - توزع العينة بحسب FX	58
جدول 15 - توزع العينة بحسب FIX	58
جدول 16 - توزع العينة بحسب FVIII	58
جدول 17 - المتوسط والانحراف لبعض متغيرات العينة (1)	59
جدول 18 - المتوسط والانحراف لبعض متغيرات العينة (2)	59
جدول 19 - دراسة الاختلاف في المتغيرات بين العينة والشاهد الطبيعي	60
جدول 20 - دراسة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT)، (PLT)، (ALT) و (AST)	62
جدول 21 - دراسة علاقة خمانر الكبد (ALT، AST) واختبارات الإرقاء (PT، aPTT)	62
جدول 22 - دراسة المنطقة تحت المنحنى للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمن ال PT	65
جدول 23 - دراسة المنطقة تحت المنحنى للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمن ال aPTT	66
جدول 24 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (1)	68
جدول 25 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (2)	69
جدول 26 - مقارنة الاختلاف في المتوسط الحسابي لبعض المتغيرات بين دراستنا و الدراسة العراقية Faraj 2016	70
جدول 27 - مقارنة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT) و (PLT)، بالدراسة العراقية Faraj 2016	70
جدول 28 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (1)	71

- جدول 29 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (2) 72
- جدول 30 - مقارنة الاختلاف في المتوسط الحسابي لبعض المتغيرات بين دراستنا والدراسة الهندية Naithani 2006 73
- جدول 31 - مقارنة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT) و(PLT)، بالدراسة الهندية Naithani 2006 73

فهرس الصور والأشكال التوضيحية:

- شكل 1 - رحلان الخضاب الطبيعي.....5
- شكل 2 - مراحل تكون الخضاب.....6
- شكل 3 - توزيع مورثات الخضاب على الصبغين 16 و 11.....7
- شكل 4 - الفيزيولوجيا المرضية.....8
- شكل 5 - توزيع التلاسيميا بيتا في العالم.....10
- شكل 6 - التبدلات في اللطاخة الدموية عند مرضى التلاسيميا.....12
- شكل 7 - إيجابيات وسلبات LIC في مراقبة فرط الحمل الحديدي.....18
- شكل 8 - إيجابيات وسلبات الفيريتين في مراقبة فرط الحمل الحديدي.....19
- شكل 9 - الخثرة الأولية.....25
- شكل 10 - السبيل الداخلي، الخارجي، والمشارك.....26
- شكل 11 - السبيل الداخلي والخارجي.....27
- شكل 12 - الخثرة الفيبرينية.....28
- شكل 13 - طريقة عمل البلازمين.....29
- شكل 14 - طريقة عمل النظام المضاد للتخثر.....31
- شكل 15 - استمارة المريض.....37
- شكل 16 - مخطط العمل.....40
- شكل 17 - توزيع العينة بحسب الجنس.....47
- شكل 18 - توزيع العينة بحسب العمر.....48
- شكل 19 - توزيع العينة بحسب الزمرة الدموية.....49
- شكل 20 - توزيع العينة بحسب استئصال الطحال وارتفاع الصفائح واستعمال الأسبرين.....50
- شكل 21 - توزيع العينة بحسب PLT.....50
- شكل 22 - توزيع العينة بحسب ALT.....51
- شكل 23 - توزيع العينة بحسب AST.....52
- شكل 24 - توزيع العينة بحسب تباطؤ PT و aPTT.....53
- شكل 25 - توزيع العينة بحسب تباطؤ PT.....54
- شكل 26 - توزيع العينة بحسب تباطؤ aPTT.....55
- شكل 27 - توزيع العينة بحسب FVII.....56
- شكل 28 - توزيع العينة بحسب FV.....57
- شكل 29 - قدرة الفيريتين على التنبؤ بتباطؤ زمن ال PT بدراسة المنطقة تحت المنحنى.....65
- شكل 30 - قدرة الفيريتين على التنبؤ بتباطؤ زمن ال aPTT بدراسة المنطقة تحت المنحنى.....66

- شكل 31 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (1) 68
- شكل 32 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (2) 69
- شكل 33 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (1) 71
- شكل 34 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (2) 72

قائمة الاختصارات

PT	Prothrombin Time
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AUC	Area Under the Curve
ALT	Alanine Transaminase
AST	Aspartate Aminotransferase
HbA	Haemoglobin A
HbA ₂	Haemoglobin A ₂
HbF	Haemoglobin F
Hb	Haemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
PLT	Platelets
RDW	Red blood cell Distribution Width
PCR	Polymerase Chain Reaction
HPFH	Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigens

DFO	Deferoxamine
DFP	Deferiprone
TIF	Thalassaemia International Federation
LIC	Liver Iron Concentration
γ GT	Gamma-glutamyl Transferase
GP	Glycoprotein
PK	Prekallikrein
HK	High-molecular-weight Kininogen
TF	Tissue Factor
PL	Phospholipid
tPA	Tissue Plasminogen Activator
ScuPA	Single- chain urokinase Plasminogen Activator
TcuPA	Two- chain urokinase Plasminogen Activator
FDP	Fibrin Degradation Products
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ROC	Receiver Operating characteristic Curve

الملخص

الخلفية:

إنَّ نسبة البقيا والإنذار عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى β thalassemia قد شهد تحسناً كبيراً في السنين السابقة، ويعود الفضل الأكبر لهذا التحسن إلى التقدم الطبي في مجال نقل الدم، العلاج الخالب للحديد، وزرع نقي العظم. ولكن مع زيادة نسبة البقيا، تم ملاحظة حصول عدة اختلالات نزفية مهمة مثل النزف المخاطي والتكدم، كما تم ملاحظة تطاول زمن البروترومبين PT وزمن الترمبوبلاستين المُفعَّل aPTT عند طلبها للمرضى المراد إجراء عملية استئصال الطحال التي يحتاجها مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى في مرحلة ما من حياتهم. ومن المعروف أيضاً ظهور عجز في الوظيفة التصنيعية للكبد عند مرضى التلاسيميا ناجم عن الهيموكروماتوز الثانوي بسبب نقل الدم المتكرر، مما يدفعنا نحو التساؤل عن علاقة فريتين المصل بتطاول زمن ال PT و aPTT ومحاولة تحديد عتبة لقيمة الفريتين التي يحدث تطاول زمن ال PT و aPTT عند تجاوزها إن وجدت.

الهدف:

دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء لدى مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى والناجمة عن الهيموكروماتوز الثانوي عند مرضى عينة الدراسة وعلاقته مع فريتين المصل.

المواد والطرق:

حجم العينة المقترح 60 مريضاً بالتلاسيميا بيتا الكبرى على نحوٍ مثبت برحلان الخضاب، جرى انتقاؤهم عشوائياً من المرضى المراجعين لمركز العيادات الشاملة. و 20 عينة شاهد طبيعى لأشخاص أصحاء ظاهرياً.

النتائج:

- لوحظ اختلاف مهم إحصائياً بين مجموعتي المرضى والشواهد الأصحاء في قيم الفريتين، زمن PT، زمن aPTT، وخمائر الكبد (AST،ALT).
- لوحظ علاقة إحصائية مهمة بين الفريتين وزمني PT، aPTT.

- بدراسة قدرة الفيريتين على التنبؤ بتطاول PT كانت المنطقة تحت المنحنى AUC 67% بتنبؤ مقبول عند قيمة الفيريتين (6350).
- بدراسة قدرة الفيريتين على التنبؤ بتطاول aPTT كانت المنطقة تحت المنحنى AUC 71% بتنبؤ جيد عند قيمة الفيريتين (6350).

الخلاصة:

تبين في دراستنا وجود علاقة خطية مهمة إحصائياً بين مستوى فيريتين المصل وزمن البروترومبين PT وزمن الترومبوبلاستين المُفعّل aPTT، كما أشارت دراسة المنطقة تحت المنحنى AUC إلى قدرة الفيريتين على التنبؤ بحدوث تطاول في زمني PT، و aPTT. مما يؤكد على أهمية مراقبة إختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى الذين يتجاوز مستوى الفيريتين لديهم قيمة (6350) على نحوٍ دوريٍ للتنبؤ بالاختلالات النزفية التي ممكن حدوثها عندهم وتدبيرها.

كلمات مفتاحية:

تلاسيميا بيتا الكبرى، الفيريتين، زمن البروترومبين PT، زمن الترومبوبلاستين المُفعّل aPTT.

الفصل الأول

الإطار العام (الجزء التمهيدي)

1-1 المقدمة:

إنَّ نسبة البقيا والإنداز عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى β thalassemia قد شهد تحسناً كبيراً في السنين السابقة، ويعود الفضل الأكبر لهذا التحسن إلى التقدم الطبي في مجال نقل الدم، العلاج الخالب للحديد، وزرع نقي العظم،⁽¹⁾ ولكن مع زيادة نسبة البقيا، تم ملاحظة حصول عدة اختلاطات نزفية مهمة مثل النزف المخاطي والتكدم، كما تم ملاحظة تطاول زمن البروترومبين PT وزمن الترمبوبلاستين المُفعّل aPTT عند طلبها للمرضى المراد إجراء عملية استئصال الطحال التي يحتاجها مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى في مرحلة من حياتهم.⁽²⁾ ومن المعروف أيضاً ظهور عجز في الوظيفة التصنيعية للكبد عند مرضى التلاسيميا ناجم عن الهيموكروماتوز الثانوي بسبب نقل الدم المتكرر.⁽³⁾

1-2 إشكالية البحث:

تحري تبدلات زمن ال PT و aPTT عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى المعتمدين على نقل متكرر للدم، وربطها مع مشعرات مخبرية أخرى كالفيريتين، وإمكانية توقع حدوث هذا التبدل بواسطة الفيريتين، وذلك لتدبير المريض على نحو مبكر و زيادة إمكانية حل أية مشاكل نزفية قبل تقرير القيام بأي عمل جراحي قد يحتاجه المريض في المستقبل.

1-3 التساؤلات والفرضيات:

- هل هناك علاقة خطية بين المشعر المخبري فيريتين المصل و تطاول زمن ال PT و aPTT؟
- هل يمكن تحديد عتبة لقيمة الفيريتين التي يحدثُ عند تجاوزها تطاولُ زمن ال PT و aPTT إن وجدت؟

1-4 هدف البحث:

دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء لدى مرضى التلاسيميا والناجمة عن الهيموكروماتوز الثانوي عند مرضى عينة الدراسة وعلاقته بفيريتين المصل.

1-5 أهمية البحث ومسوغاته:

تأتي أهمية هذا البحث في تحديد عتبة لقيمة الفيريتين التي يحدث تطاول زمن ال PT و aPTT عند تجاوزها، ومن ثم إمكانية استخدامه مشعراً تنبؤياً، وتحديد وجود أي مشاكل بعوامل التخثر عند المشاركين ومن ثم زيادة إمكانية حلها قبل تقرير القيام بأي عمل جراحي قد يحتاجه المريض في المستقبل.

1-6 حدود البحث:

أجري البحث في مشفى الولادة الجامعي لمرضى تلاسيميا بيتا الكبرى المراجعين لمركز العيادات الشاملة خلال الفترة الممتدة بين 2022/2/1 - 2023/2/1.

1-7 الدراسات المرجعية:

- الدراسة العراقية⁽²⁾ Faraj 2016 نشرت بمجلة (Fac Med Baghdad 2016; Vol.58, No.2)،

وشملت 50 مريضاً، بعنوان:

.Hemostatic parameters in Thalassemia patients; a single institute experience

وأظهرت إختلافاً مهماً بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد في قيم الفيريتين و PT و aPTT، كما أظهرت

علاقة ارتباط إيجابية بين الفيريتين و PT، aPTT لكنها لم تكن مهمة إحصائياً.

- الدراسة الهندية⁽⁴⁾ NAITHANI 2006 نشرت في مجلة (Hematology)، وشملت 54 مريضاً، بعنوان:

Thalassemia major – on the verge of bleeding or thrombosis?

وأظهرت إختلافاً مهماً بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد في قيم الفيريتين و PT و aPTT، كما أظهرت علاقة

ارتباط إيجابية بين الفيريتين و PT، aPTT، وكانت العلاقة بال aPTT مهمة إحصائياً.

الفصل الثاني

الدراسة النظرية

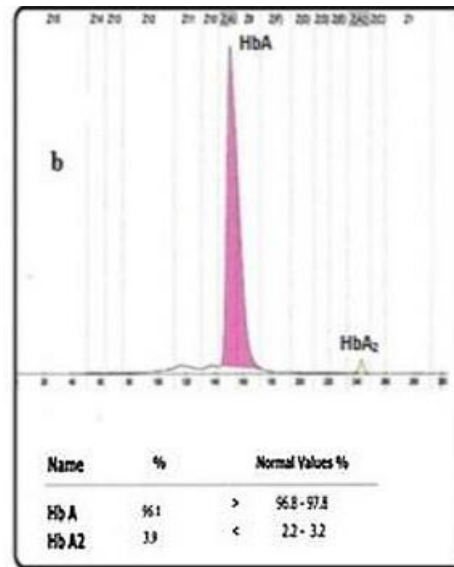
1-2 تعريف التلاسيميا:

الاسم مشتق من الكلمة الإغريقية تالاسا Thalassa التي تعني البحر، لأن الحالة الأولى وصفت في البلدان المجاورة للبحر الأبيض المتوسط، وهي بالتعريف مجموعة من الاضطرابات الدموية الوراثية يحدث فيها اعتلال كمي وراثي لخضاب الدم.⁽⁵⁾

للخضاب السوي أنواع ثلاثة هي:

1. الخضاب **A**: يكوّن معظم الخضاب عند البالغ، ويتركب من سلسلتي ألفا وسلسلتي بيتا ($HbA = \alpha_2\beta_2$).
2. الخضاب **A2**: يكوّن جزءاً بسيطاً من الخضاب، ويتركب من سلسلتي ألفا وسلسلتي دلتا ($HbA_2 = \alpha_2\delta_2$).
3. الخضاب **F**: ويسمى الخضاب الجنيني وهو يكوّن معظم الخضاب عند الولدان، ويتركب الخضاب من سلسلتي ألفا وسلسلتي غاما ($HbF = \alpha_2\gamma_2$).

شكل 1 - رحلان الخضاب الطبيعي



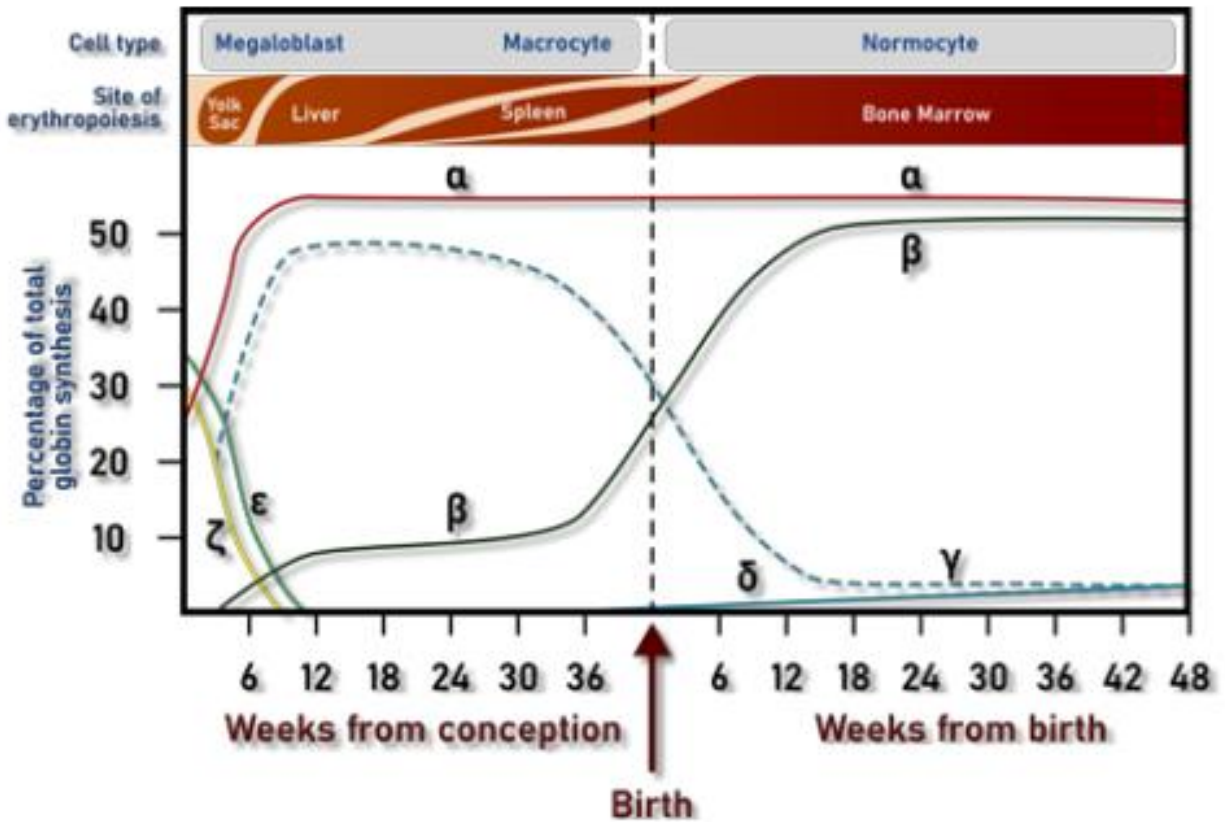
في الحياة الجنينية: يكون الخضاب **F** مسيطراً، حيث يكون إنتاج السلاسل غاما عالياً، بينما يبدأ إنتاج سلاسل بيتا في الأسبوع الـ 20 من الحمل، بحيث تكون نسبة الخضاب **A** 10% بين الأسبوعين (20 - 35)، بينما تصبح من 15% - 40% عند الولادة.

يبدأ الإنخفاض في مستوى الخضاب **F** عند الولادة، بحيث يصبح في عمر الـ 6 أشهر أقل من 8%، في حين يصبح أقل من 5% في الشهر 12 عند 90% من الرضع.

ويصبح بين السنة الأولى والثانية من الحياة أقل من 3%، لكنه يبقى عند 20% من الرضع متراوحاً بين 3% - 10%.

بعد السنة الثانية من الحياة يكون عادةً أقل من 2%، وعند أغلب البالغين يصبح أقل من 0.8%.

شكل 2 - مراحل تكون الخضاب⁽⁶⁾



2-2 الفيزيولوجيا المرضية:

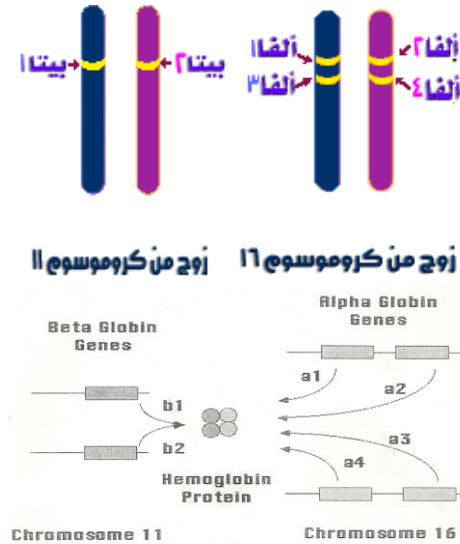
يجري تركيب سلاسل الغلوبين في الكبد، تتألف كل سلسلة من عدد محدد من الحموض الأمينية التي تتوضع إلى جانب بعضها البعض بحسب المورثات لدى الشخص.

وبعد تركيب الغلوبين يتحد مع الهيم في أرومات الحمر في النقي ويتكون الخضاب الذي هو المكون الرئيسي والوظيفي للكريات الحمر.

تتوزع مورثات سلاسل الغلوبين على النحو الآتي:

- أربع مورثات على الصبغي 16 ترمز سلاسل ألفا α من الغلوبين
- مورثتين على الصبغي 11 ترمز السلاسل الأخرى non- α من الغلوبين

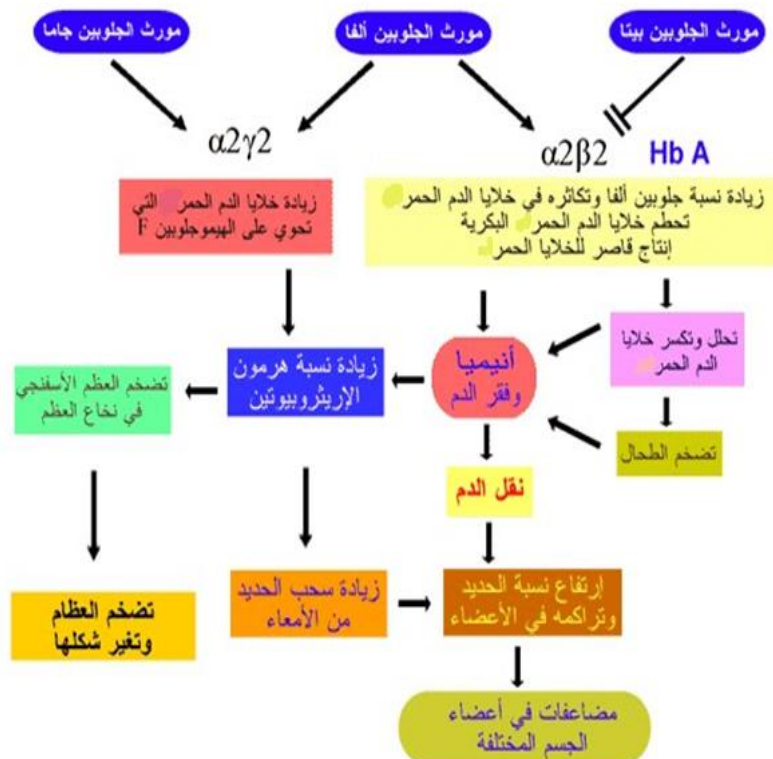
شكل 3 - توزع مورثات الخضاب على الصبغيين 16 و 11



تم ملاحظة أكثر من 300 طفرة عند مرضى تلاميبي بيتا،⁽⁷⁾ كان معظمها من النوع النقطي، وكانت في مناطق مهمة من مورثة الخضاب بيتا.^(8,9)

يؤدي النقص أو الغياب في تصنيع سلاسل الخضاب بيتا إلى زيادة في سلاسل ألفا غير المقترنة، التي تترسب في الخلايا سليفة الكرية الحمراء في نقي العظم، مما يؤدي إلى موتها المبكر ومن ثم إلى تصنيع غير فعال للكريات الحمراء.

شكل 4 - الفيزيولوجيا المرضية



2-3 تصنيف التلاسيميا:

تصنف التلاسيميا إلى تلاسيميا بيتا وتلاسيميا ألفا حسب السلسلة المصابة، أما سريريا فتصنف حسب الشدة إلى

تلاسيميا معتمدة على نقل الدم، وتلاسيميا غير معتمدة.⁽⁶⁾

خلة التلاسيميا بيتا: وتسمى أيضاً بخلة كولي، تحدث بسبب مورثة β^0 -thalassemia التي تسبب عدم إنتاج

سلاسل بيتا، أو مورثة β^+ -thalassemia التي تسبب إنتاج منخفض لها.

لا يوجد عادةً أعراض أو علامات سريرية لخلة التلاسيميا، لكنها قد تكشف عندما تسبب فقر دم عند الحمل.⁽¹⁰⁾

جدول 1 - تصنيف التلاسيميا بيتا⁽¹¹⁾

Major Categories of β -Thalassemia Syndromes			
Syndrome	Genotype	Clinical Features	Hemoglobin Pattern
Homozygous States			
β^+ -thalassemia	β^+/β^+	Thalassemia major or intermedia	$\downarrow\downarrow$ Hb A, $\uparrow\uparrow$ Hb F, variable Hb A ₂
β^0 -thalassemia	β^0/β^0	Thalassemia major	>95% Hb F, rest Hb A ₂
$\delta\beta^0$ -thalassemia	$\delta\beta^0/\delta\beta^0$	Thalassemia intermedia	100% Hb F
Hb Lepore	Lepore/Lepore	Thalassemia major	85% Hb F, 15% Hb Lepore
Heterozygous States			
β^+ -Thalassemia	β^+/β	Thalassemia minor	Hb A, $\uparrow$ Hb A ₂ , $\pm\uparrow$ Hb F
β^0 -Thalassemia	β^0/β	Thalassemia minor	Hb A, $\uparrow$ Hb A ₂ , $\pm\uparrow$ Hb F
$\delta\beta^0$ -Thalassemia	$\delta\beta^0/\beta$	Thalassemia minor	Hb A, 5%-20% Hb F, $\pm\downarrow$ Hb A ₂
Hb Lepore	Lepore/ β	Thalassemia minor	Hb A, $\uparrow$ Hb F, $\downarrow$ Hb A ₂ , 10% Hb Lepore

Modified from Orkin SH, Nathan DG: The thalassemias, *N Engl J Med* 295:710-714, 1976.

Hb, Hemoglobin.

4-2 شيوع التلاسيميا بيتا:

تنتشر التلاسيميا بيتا وبائياً في حوض المتوسط، الشرق الأوسط، جنوب شرق آسيا، وأفريقيا، وهي نادرة في شمال أوروبا، وأسهمت وسائل النقل الحديثة والاغتراب بنشرها في كل مكان.

شكل 5 - توزيع التلاسيميا بيتا في العالم



يقدر عالمياً وجود 300 مليون حامل للخضابات الشاذة والتلاسيميات، 80-90 مليوناً منهم حاملاً للتلاسيميا بيتا، وتقتصر الدراسات السابقة ولادة ما بين 300-400 ألف طفل مصاب بشذوذات بالخضاب، 23 ألفاً منهم مصاباً بالتلاسيميا بيتا. (10,12)

في سورية: بحسب وزارة الصحة، يقدر عدد مرضى نقل الدم المسجلين في 13 مركزاً في كل المحافظات لعام 2022 بحوالي 6000 شخص، وهذا العدد يزداد 200 تقريباً كل سنة.

2-5 الأعراض السريرية للتلاسيميا بيتا الكبرى:

تظهر الأعراض السريرية للتلاسيميا بيتا الكبرى بين الشهر السادس والشهر 24 للحياة، وتتظاهر بالشحوب، مشاكل بالأكل، إسهال، نوبات حمى متكررة، كما يمكن حدوث تضخم متزايد في البطن بسبب تضخم الطحال والكبد.⁽¹³⁾ أما في البلدان النامية حيث يكون هناك نقص في القدرة العلاجية، تكون الصورة السريرية على نحو نقص نمو، شحوب، يرقان، ضخامة في الكبد والطحال، تقرحات بالساقين، وتغيرات عظمية وتتضمن تشوهات في العظام الطويلة والمسطحة (سحنة التلاسيميا).⁽¹³⁾

2-6 تشخيص التلاسيميا:

عادة ما تُشخص التلاسيميا بناءً على مجموعة الأعراض والعلامات وأغلب ما يُعتمد رحلان الخضاب كالمعيار الأساسي للتشخيص.

2-6-1 الفحص السريري:

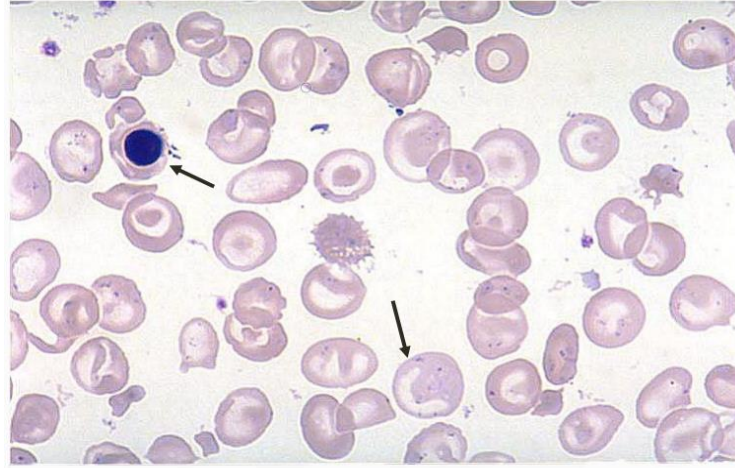
أغلب ما يتم الشك بظهور تلاسيميا بيتا الكبرى عند الرضع بعمر أقل من سنتين عند ظهور فقر دم شديد، وירقان وضخامة كبدية وطحالية.⁽¹³⁾

2-6-2 التشخيص المخبري:

تُظهر مشعرات الكريات الحمراء فقر دم صغير الكريات، حيث يكون الخضاب أقل من (7 g/dl)، في حين يكون حجم الكريات الوسطي (50 - 70 fl)، وخضاب الكريات الوسطي (12 - 20 pg).

تُظهر لطاخة الدم المحيطية تبدلات شكلية (نقص حجم، نقص صباغ، كريات هدفية، كريات مشوكة، وكريات دمعية)، وكريات حمراء منوأة.

شكل 6 - التبدلات في الطاخة الدموية عند مرضى التلاسيميا



خلايا هدفية، كريات حمراء منوأة، صغر كريات، اختلاف اشكال

2-3-6-1 رحلان الخضاب:

يختلف نمط الخضاب في تلاسيميا بيتا بحسب نوعها، ففي تلاسيميا بيتا الكبرى يكون الخضاب A غائبا، ويؤلف الخضاب F 92-95% من الخضاب الكلي.

بينما في التلاسيميا الوسطى يؤلف الخضاب A بين 10-30% في حين يؤلف الخضاب F 70-90%.

تختلف نسبة الخضاب A₂ في التلاسيميا الكبرى والوسطى.⁽¹³⁾

2-3-6-2 التشخيص الوراثي:

يمكن كشف أغلب الطفرات التي ممكن ان تحدث في السلسلة بيتا باستخدام اختبارات معتمدة على PCR.⁽¹⁴⁾ يستخدم في المناطق التي تنتشر فيها التلاسيميا أو المنجلي، حيث يجب إجراء مسح للنساء الحوامل والذين لديهم خلة تلاسيميا⁽¹⁵⁾

يمكن تشخيص التلاسيميا اعتبارا من الأسبوع الثامن للحمل، ويجرى إما ببزل السائل الأمنيوسي أو عينة زغابات كوريونية كما يلي:⁽¹³⁾

1. بزل السائل الأمنيوسي بين الأسبوع 15 - 18 لانقطاع الطمث المثبت بالايكوغرافي، مع خطر الإجهاض بمعدل 0.5-1.1%.
2. من الزغابات الكوريونية بدءاً بالأسبوع 11 من انقطاع الطمث وذلك إما عن طريق عنق الرحم وإما عن طريق جدار البطن، وهو وإن يسمح بتشخيص أبكر لكنه يترافق مع معدل أعلى للإجهاض.
3. كما يمكن استخلاص المادة الوراثية للجنين من الدم المحيطي للأم.

2-7 التشخيص التفريقي:

تتشارك التلاسيميا بيتا الكبرى مع القليل من الحالات في تشابه الأعراض والعلامات السريرية والنتائج المخبرية. من أهم الأمراض المشابهة لها⁽¹³⁾:

1. فقر الدم بالأرومات الحديدية الوراثي: ويتم تمييزها بسهولة بسبب مصورات الحديد في نقي العظام، ووجود تركيز مرتفع للبروتوبورفيرين.
2. استمرار الخضاب الجنيني الوارثي HPFH: يحدث فيه استمرار تصنيع الخضاب الجنيني بعد الولادة، ويتألف من نوعين رئيسيين: النوع الشامل للخلايا Pancellular والنوع الغير متجانس Heterocellular.

- ويشخص عند المرضى الذين يكون عندهم مستوى الخضاب F مرتفعاً و مستوى الخضاب A2 منخفضاً، في حين تكون مناسب الكريات الحمراء طبيعية ولا يحتاجوا إلى نقل دم.
3. فقر دم عسر تصنع الكريات الحمراء الخلقي: لا يكون فيه الخضاب F مرتفعاً، و فيه مميزات خاصة مثل تعدد النوى في سليفة الكرية الحمراء.
4. بعض الحالات المكتسبة التي يحدث فيها زيادة بنسبة الخضاب F مثل عدم تصنع النقي الخلقي أو المكتسب في طور الشفاء.

2-8 المعالجة:

وتعتمد على ثلاث نقاط أساسية: نقل الدم - استئصال الحديد - استئصال الطحال.

في حين يبقى زرع نقي العظام الحل النهائي.

2-8-1 نقل الدم:

إنّ الهدف من نقل الدم هو تصحيح فقر الدم، وإيقاف تصنيع الكريات الحمراء، وتثبيط الامتصاص المعوي للحديد.

معايير نقل الدم عند مرضى التلاسيميا حسب إرشادات (TIF) thalassemia international federation

(2021)⁽⁶⁾

1. تشخيص مؤكد للتلاسيميا.
2. معايير مخبرية: مستوى خضاب أقل من 7 g/dl في مرتين مختلفتين بفارق زمني أكبر من أسبوعين، بعد نفي الأسباب الأخرى كالإلتهاب.
3. مع/ أو معايير سريرية بغض النظر عن مستوى الخضاب:

- أعراض فقر دم واضحة.
 - نقص نمو.
 - ظهور إختلاطات من التكوين الدموي خارج النقي الزائد، مثل الكسور المرضية والتغيرات الوجهية.
- تم اعتماد العديد من برامج نقل الدم على مر السنين، ولكن البرنامج الأكثر قبولاً يهدف إلى الوصول إلى خضاب $9.5 - 10.5 \text{ g/dl}$ قبل النقل، و $13 - 15 \text{ g/dl}$ بعد النقل.⁽⁶⁾

تكون الفترة الزمنية بين كل نقلين للدم حوالي الأسبوعين لخمس أسابيع. كما تعتمد كمية الدم المنقولة على عدة عوامل، من بينها وزن المريض، هيماتوكريت وحدة الدم المنقولة، ومستوى الخضاب المطلوب الوصول إليه. حيث تتواجد مخططات ومعادلات لحساب كمية الدم المطلوب نقلها.^(6,16)

رغم أنّ نقل الدم هو علاج يحافظ على حياة المرضى المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى، إلا أنه سلاح ذو حدين، حيث إنه مسؤول عن العديد من الاختلاطات، وعلى رأسها الارتكاس التحسسي، و الهيموكروماتوز الثانوي.⁽¹³⁾

الهيموكروماتوز الثانوي: يحدث عند فرط حمل الحديد الناجم عن نقل الدم المتكرر عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى المعتمدين على نقل الدم، و يشكل مع إلتهاب الكبد الفيروسي السببين الرئيسيين لأمراض الكبد عند مرضى التلاسيميا و التي تؤدي إلى الإلتهاب المزمن، ثم التليف، ومن ثم التشمع.

قد يؤدي الفحص السريري إلى كشف علامات فرط حمل الحديد، مثل تصبغ الجلد و الضخامة الكبدية، وفي المراحل المتقدمة أعراض الداء الكبدى المزمن (إحمرار جلد راحة اليدين، الشبكة العنكبوتية) وقد يتلوها الحبن واعتلال الدماغ.⁽⁶⁾

تُظهر الاختبارات المخبرية ارتفاع متوسط (2 - 3 أضعاف الحد الأعلى للطبيعي) لناقلات الأمين (AST،ALT، γ GT)، وعند وجود إعتلال كبدي شديد يلاحظ حدوث تطاول بزمان البروترومبين PT وانخفاض مستوى الألبومين، وارتفاع مستوى بيليروبين المصل.⁽⁶⁾

أما بالنسبة للتقنيات التصويرية، يبقى التصوير الصدوي الإيكو المعيار الذهبي لتقييم الحالة المورفولوجية للكبد، حيث يمكن من خلاله التعرف على أعراض التليف والتشمع الكبدي.⁽⁶⁾

الآلية الإمراضية: تكون الخلايا الكبدية الموقع الأول لتخزين الحديد، وتصنيع الهيبسيدين، وهو الهرمون المسؤول عن تنظيم نقل الحديد إلى الحيز خارج الخلوي.

عند مرضى التلاسيميا يتراكم الحديد الزائد بسبب النقل المتكرر للدم، بدايةً في البالعات ثم في الخلايا الكبدية، في حين يتسبب نقص الأكسجة الناجم عن عسر تصنيع الكريات الحمراء، في الإنتاج الزائد للإريتروبويتين، الذي يقوم بتنشيط إنتاج الهيبسيدين وزيادة مستوى الحديد المرتبط والغير مرتبط بالترانسفيرين في البلازما.⁽¹⁷⁾

يقوم الكبد بالتخلص من الحديد الغير مرتبط بالترانسفيرين، من خلال ربطه بالفيريتين، ولكن مع تجاوز قدرة الفيريتين في تخزين الحديد، يتراكم الحديد الزائد في الخلايا الكبدية مما يتسبب بحدوث حالة شديدة من الأكسدة، التي تؤدي إلى أذية الخلايا الكبدية وحدوث حالة التهابية تنتهي بالتليف والتشمع الكبدي.⁽¹⁸⁾

2-8-2 استقلاب الحديد:

إنّ نقل وحدة ركازة كريات حمراء تعادل تقريباً 250 mg من الحديد،⁽¹⁹⁾ في حين أنّ الجسم لا يستطيع طرح أكثر من 1 mg من الحديد يومياً. ومن ثمّ فإنّ المريض الذي يتلقى 25 وحدة من ركازة الكريات الحمراء بالسنة، يتراكم عنده ما يعادل 5 غرام من الحديد في السنة في غياب العلاج الخالب للحديد.⁽²⁰⁾

تظهر عند المرضى المعالجين بنقل دوري للدم عدة أعراض سريرية ناجمة من فرط حمل الحديد، من بينها:^(21,22,23)

- قصور الأفتاد (35 – 55% من المرضى).
- قصور الدرق (9 – 11% من المرضى).
- قصور جارات الدرق (4% من المرضى).
- السكري (6 – 10% من المرضى).
- تليف الكبد. (24)
- قصور القلب (33% من المرضى).

لذا يجب تقييم حالة الحديد في الجسم على نحوٍ دقيق، وذلك لتحديد الحاجة للعلاج الخالب للحديد. (25)

مراقبة فرط حمل الحديد:

- قياس محتوى الكبد من الحديد LIC باستخدام تصوير المرنان المغناطيسي: يعتبر الوسيلة الأفضل لمراقبة الحمل الحديدي عند مرضى التلاسيميا.
- يمكن إجراء قياس LIC عن طريق الخزعة، وهي إجراء باضع، ولكن عند اجرائها بأيدي خبيرة، تنخفض نسبة الاختلاطات. (28) كما تسمح الخزعة بتقييم الكبد نسيجياً، الذي لا يمكن اجراؤه بحالة دقيقة من دون اللجوء إلى إجراء باضع.
- يجب إجراء قياس LIC سنوياً عند جميع المرضى لمراقبة تأثير العلاج الخالب للحديد. (26)
- تكون قيمة LIC الطبيعية حتى 1.8 mg Fe/g وزن جاف، في حين تتراوح قيمة LIC أكبر من 7 mg Fe/g وزن جاف وأكبر من 15 mg Fe/g وزن جاف، بفرط حمل معتدل وشديد على التوالي. (27)
- بينما تتوافق قيمة LIC أكبر من 16 mg Fe/g وزن جاف مع ازدياد خطر التليف الكبدي.

• إيجابيات استخدام ال LIC في مراقبة فرط الحمل الحديدي:

1. تعطي التقدير الأقرب لحالة حديد الجسم، وتسمح بحساب رصيد الحديد عن طريق التغير في LIC.
2. يمكن متابعة ضبط قيمتها، الأمر الذي يرتبط بالإنذار.
3. لا تتأثر بالالتهابات على عكس فيريتين المصل.
4. في حال استخدام الخزعة لحسابها، يمكن أن يظهر فيها درجة الأذية الكبدية.
5. استخدام المرنان في حسابها إجراء غير باضع، مما يساعد بقبول المريض لها.
6. يمكن أن تُعد طريقة المرنان مسبقاً، وتطبق على عدة مراكز مختلفة.

• سلبيات استخدام ال LIC في مراقبة فرط الحمل الحديدي:

1. غالية الثمن ولا يمكن إعادتها بنفس التكرارية مثل فيريتين المصل.
2. لا يمكن الإعتماد عليها في التنبؤ بكمية الحديد في القلب عند المرضى الذين يستعملون خالبات الحديد.
3. طريقة الخزعة يمكن أن تظهر فيها مضاعفات، وتتأثر جودتها بالشوائب الموجودة في العينة.

شكل 7 - إيجابيات وسلبيات LIC في مراقبة فرط الحمل الحديدي⁽⁶⁾

ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Gives the most reliable estimate of body iron	Expensive (either by biopsy or MRI)
Allows calculation of iron balance (LIC change)	Cannot be repeated as frequently as SF (cost with MRI or inconvenience with biopsy)
Long term LIC control – linked to prognosis	LIC unreliable as predictor of cardiac iron in chelated patients
LIC not affected by inflammation (unlike SF)	Biopsy risks complications (low in expert centre)
Biopsy shows degree of liver damage	Biopsy method affected by sampling artefact
MRI non-invasive with good patient acceptance	MRI method is not universally available
MRI method can readily be set up and standardised across different centres	MRI method requires external validation
	MRI determination unreliable above LIC of 30 mg/g dry wt

LIC, liver iron concentration; MRI, magnetic resonance imaging; SF, serum ferritin.

- قياس فيريتين المصل: يعتبر فيريتين المصل الاختبار الأشيع والأكثر استخداماً لمراقبة حمل حديد الجسم الكلي.

هو البروتين الأساسي لتخزين الحديد في الجسم، يتواجد في جميع أنواع الخلايا،⁽²⁹⁾ كما يتواجد في البلازما بحيث يقوم بتخزين الحديد ونقله إلى الخلايا التي تستفيد منه أو طرحه من الجسم.⁽³⁰⁾ لأن الحديد الحر هو سام للخلايا، لأنه يعمل كمحفز للعديد من التفاعلات الكيميائية التي تنتج الجذور الحرة.⁽³¹⁾

يعتبر الفيريتين الاختبار الأكثر ملائمة لتقدير مخزون الجسم من الحديد، بسبب تناسب الفيريتين بحالة الحديد المخزن في الجسم.

المجال المرجعي: يختلف بحسب المخبر، لكنه عادةً ما يكون بحوالي 30 - 300 µg/L للرجال، و 30 - 160 µg/L للنساء.

أسباب نقص الفيريتين: فقر دم بعوز الحديد، قصور الغدة الدرقية، عوز فيتامين C، وأمراض السبيل الهضمي التي تمنع امتصاص الحديد.

حيث يشير نقص مستوى الفيريتين عن 30 µg/L إلى عوز الحديد، بينما يشير النقص تحت مستوى 10 µg/L إلى فقر الدم بعوز الحديد.⁽³²⁾ حيث أنه الاختبار الأكثر نوعية لتمييز فقر الدم بعوز الحديد،⁽³³⁾ ولكنه أقل حساسية لأنه يمكن أن يرتفع بشكل كاذب باعتباره من بروتينات الطور الحاد في الأحماج، الالتهابات المزمنة، والخبثاء، حيث يمكن أن يعطي حينها نتيجة طبيعية بشكل كاذب، لذلك عادةً ما يتم طلبه بالإضافة إلى تحاليل أخرى عند الشك بفقر الدم بعوز الحديد، مثل حديد المصل، السعة الرابطة الكلية، وتعداد الدم الكامل.

أسباب إرتفاع الفيريتين: الهيماكروماتوز الخلقي أو الثانوي (بنقل الدم المتكرر مثل مرضى التلاسيميا)، تناول الكحول، فرط نشاط الدرق، أمراض الكبد، الأحماج و الالتهابات المزمنة، والخبثاء.

حيث تترافق النتائج الأكبر من 2000 µg/L مع فرط حمل الحديد الكبدي.⁽³⁴⁾

• إيجابيات استخدام فيريتين المصل في مراقبة فرط الحمل الحديدي:

1. سهل التكرار وغير مكلف.
2. يمكن تمييز الميل عند استعمال عينات متعددة.
3. يرتبط مدى التحكم بمستواه بالنتيجة.
4. مفيد لتعديل جرعة الدواء الخالب للحديد عندما ينزل مستوى الحديد.

• سلبيات استخدام فيريتين المصل في مراقبة فرط الحمل الحديدي:

1. يعطي تقدير لحالة الحمل الحديدي، ويزداد عند حدوث الالتهابات.
2. لا يمكنه حساب رصيد الحديد مباشرةً.
3. لا يستجيب بشكل خطي للزيادة العالية للحديد.
4. عدم نزول مستواه لا يعني عدم الاستجابة.
5. تختلف علاقته مع الحمل الحديدي بحسب نوع الدواء الخالب.
6. كما تختلف علاقته مع LIC باختلاف نوع المرض.

شكل 8 - إيجابيات وسلبيات الفيريتين في مراقبة فرط الحمل الحديدي⁽⁶⁾

ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Easy to assess repeatedly	Indirect estimate of iron burden
Inexpensive	Increased by inflammation
Trend identification possible with repeat samples	Cannot determine iron balance directly
Long term control linked to outcome	Non-linear response to iron load at high
Useful for dose adjustment as iron levels fall	Absence of decrease doesn't exclude response
	Relationship to iron load varies with chelator
	Relationship to LIC differs in different diseases

LIC, liver iron concentration.

عند مرضى التلاسيميا يكون الحفاظ على قيمة الفيريتين تحت 1000 µg/l هو الممارسة المعيارية وذلك بحسب إرشادات المنظمة العالمية للتلاسيميا (TIF) في عام 2021 م.⁽⁶⁾

قاعدة عامة: يجب البدء بالعلاج الخالب للحديد عند مرضى نقل الدم المتكرر عند تلقيهم بين 10 - 20 نقلاً للدم، أو عند تجاوز فيريتين المصل عتبة 1000 µg/L.⁽⁶⁾ وذلك بشرط أن يبدأ العلاج الخالب للحديد خلال سنتين لثلاث سنين من البدء بنقل الدم، وأن يتم بصورة منتظمة (5 مرات بالأسبوع)، و أن يأخذ بجرعة كافية.

أشيع الأدوية الخالبة للحديد:

1. الديفروكسامين (DFO): هو الدواء الأول الذي وُصف خالِباً للحديد، لا يمكن إعطاؤه فمويًا، بل على شكل

حقنة تحت الجلد (مضخة) تستمر 8 - 12 ساعة ليلاً، 5 - 7 أيام بالأسبوع. الجرعة الوسطية هي

20 - 40 mg/kg للأطفال، و 30 - 50 mg/kg للبالغين.⁽⁶⁾

2. ديفيريرون (DFP): هو خالب فموي للحديد، أظهرت الدراسات أن جرعة 75 - 100 mg/kg/day ممكن

أن تكون بنفس فعالية (DFO).⁽³⁵⁾

3. كما يمكن استعمال (DFO) و (DFP) مع بعضهما لتحقيق درجة من طرح الحديد لا يمكن الوصول لها

باستعمال أي منهما وحده، و التخفيف من السمية الناجمة عن الجرعات الكبيرة.^(36,37)

2-8-3 استئصال الطحال:

فرط نشاط الطحال وتضخمه: ويحدث بسبب التخريب المتزايد لكريات الدم الحمراء من قبل الجهاز البطني الشبكي

وخاصةً الطحال، مما يؤدي إلى تضخمه.⁽³⁸⁾

إنَّ إرشادات نقل الدم الحالية التي تنصح بالحفاظ على الخضاب قبل النقل بين 9.5 - 10.5 g/dl، قامت بخفض

حدوث الضخامة الطحالية، والحاجة إلى إجراء استئصال الطحال عند مرضى التلاسيميا الكبرى. حيث كانت

إحتمالية الخضوع لعمل جراحي خلال العقد الأول من الحياة كالتالي (57%، 22%، 6%، 7%) عند مرضى التلاسيميا الذين ولدوا في الستينات، السبعينات، الثمانينات، والتسعينات على التوالي.⁽³⁹⁾

يجب مراقبة حجم الطحال عند جميع المرضى من خلال الفحص السريري، أو إذا دعت الحاجة إلى التصوير الصدوي الإيكو.

يمكن أن تكون ضخامة الطحال عكوسة خلال الفترة التي يتم فيها نقل دم غير كافٍ، لذلك قبل إتخاذ القرار بإجراء العمل الجراحي يجب أن يوضع المريض على جدولٍ مناسب لنقل الدم.

لا تتصح الجمعية العالمية للتلاسيميا Thalassaemia International Federation (TIF) بجعل استئصال الطحال كإجراء معياري عند مرضى التلاسيميا، حيث يوجد عدد من الأدلة التي تشير إلى ترافق استئصال الطحال باختلاطات هامة مثل ارتفاع توتر الشريان الرئوي، الخثار الوريدي، والإنتان.⁽⁶⁾

بل يجب إجراؤه في ثلاث حالات فقط:

1. تزايد الحاجة السنوية للدم عن 200 – 220 ml/kg بحيث تمنع السيطرة على مستوى الحديد من خلال

خالبات الحديد شرط استبعاد الأسباب الأخرى التي قد تؤدي لزيادة الاستهلاك مثل الانحلال الدموي.

2. فرط نشاط الطحال.

3. ضخامة الطحال العرضية.

2-8-4 زرع نقي العظم:

تعتمد نتيجته على الحالة السريرية ما قبل الزرع، تحديداً حالة ظهور ضخامة كبدية، مدى تليف الكبد، حالة الحديد

في الجسم. إن زرع نقي العظم من معطٍ متوافق في معقد التوافق النسيجي (HLA) وخاصةً شقيق المريض، يترافق

مع معدل نجاة اكبر من 90%،⁽⁴⁰⁾ ومن ثم فإنّ العقبة الأساسية لزرع نقي العظم هي العثور على معطٍ شقيق متوافق

في (HLA)، في الحقيقة فقط 25 - 30% من مرضى التلاسيميا يستطيعون العثور على معطٍ شقيق، وقد جرى تجربة زرع نقي العظم من معطٍ غير شقيق، وكانت النتائج تتعلق بالالتزام بأصرم قواعد التوافق في (HLA)، وبحالة الحديد في جسم المتلقي، حيث كانت شبيهة بنتائج الزرع من شقيق عندها. (41)

2-8-5 العلاج الجيني:

رغم التقدم الكبير في مجال علاج التلاسيميا، والذي أمكن بسببه زيادة متوسط عمر مرضى التلاسيميا، إلا أنه لم يتم العثور على علاج جذري للتلاسيميا سوى حديثاً. حيث كان لسنوات العلاج الشافي الوحيد هو زرع نقي العظم الخيفي، ولكنه محدود، حيث لا يتوفر سوى للمرضى الصغار بالسن والذين يتوفر لهم معطٍ متوافق. (42) كما تتوجب الحاجة لاستخدام مثبطات المناعة طويلة الأمد لتجنب أو لمعالجة الأمراض المناعية المتعلقة بالزرع، ولتجنب الرفض المناعي. (13)

لكن بسبب انتشار المعرفة بالأسس المورثية لاعتلالات الخضاب، أصبح بالإمكان التوصل إلى علاج مورثي للتلاسيميا، (43) يسعى إلى توفير علاج للتلاسيميا من خلال التلاعب بمورثات تشكيل الخلية الحمراء في الخلايا الجذعية، وبالتالي تعويض الوظيفة المعيبة أو الغير كافية للمورثات التي تعرضت للطفرات. يمكن تحقيق ذلك إما عن طريق إضافة مورثة أو تعديل مورثة. (44،45،46)

2-9 الإنذار والمضاعفات:

كان إنذار تلاسيميا بيتا الكبرى قبل توفر العلاج سيئاً للغاية، فدون أي علاج كان سير المرض الطبيعي هو الوفاة. ومع البدء بنقل الدم كلما ساءت حالة المريض، تزايد عمر النجاة إلى العقد الثاني من الحياة، ولكن أصبح واضحاً أن هذا النوع من العلاج الذي يحافظ على حياة المرضى الأطفال، يسبب الوفاة عند البلوغ بسبب الأمراض القلبية المتعلقة به. ثم تطور إنذار مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى على نحو ملحوظ مع البدء بالعلاج

الخالب للحديد (DFO)، ورغم ذلك مازال المرضى يواجهون تراكمًا متزايدًا للحديد في أنسجة الجسم، مما يؤدي في النهاية إلى الوفاة بسبب أمراض قلبية. ولكن مع التقدم في نقل الدم، وظهور خالبات جديدة للحديد، وبرامج جديدة لخلب الحديد، فقد شهد الإنذار تحسنًا في السنوات الأخيرة.⁽¹³⁾

10-2 الوقاية:

تجري من طريق تحديد الأشخاص الحاملين لخلّة التلاسيميا والتشخيص ما قبل الولادة،⁽¹³⁾ كما يمكن للإستشارة الوراثية تقديم معلومات مهمة للأزواج المعرضين لتوريث التلاسيميا (حاملين خلّة التلاسيميا) فيما يتعلق بطريقة التوريث.

2-11 الإرقاء :

يتضمن الإرقاء والخثار الطبيعيين عدداً من العوامل، هذه العوامل تتدرج تحت قسمين رئيسيين، الأول هو قسم خلوي، يشمل الصفائح، وخلايا البطانة الوعائية بشكل أساسي، ويضاف إليها العدلات و الوحيدات. بينما يشمل القسم الثاني بروتينات البلازما التي تساهم بتشكيل وحل الخثرة، و مجموعة من مثبطات البروتياز التي تقوم بتنظيم عمليتي تشكيل وحل الخثرة (النظام المضاد للتخثر).⁽¹¹⁾ تكون هذه الأنظمة في حالة من التوازن الدقيق للسماح بحدوث الإرقاء بشكل مناسب، حتى لا يحدث نزف أو تخثر زائد.

• القسم الخلوي:

1. الخلايا البطانية:

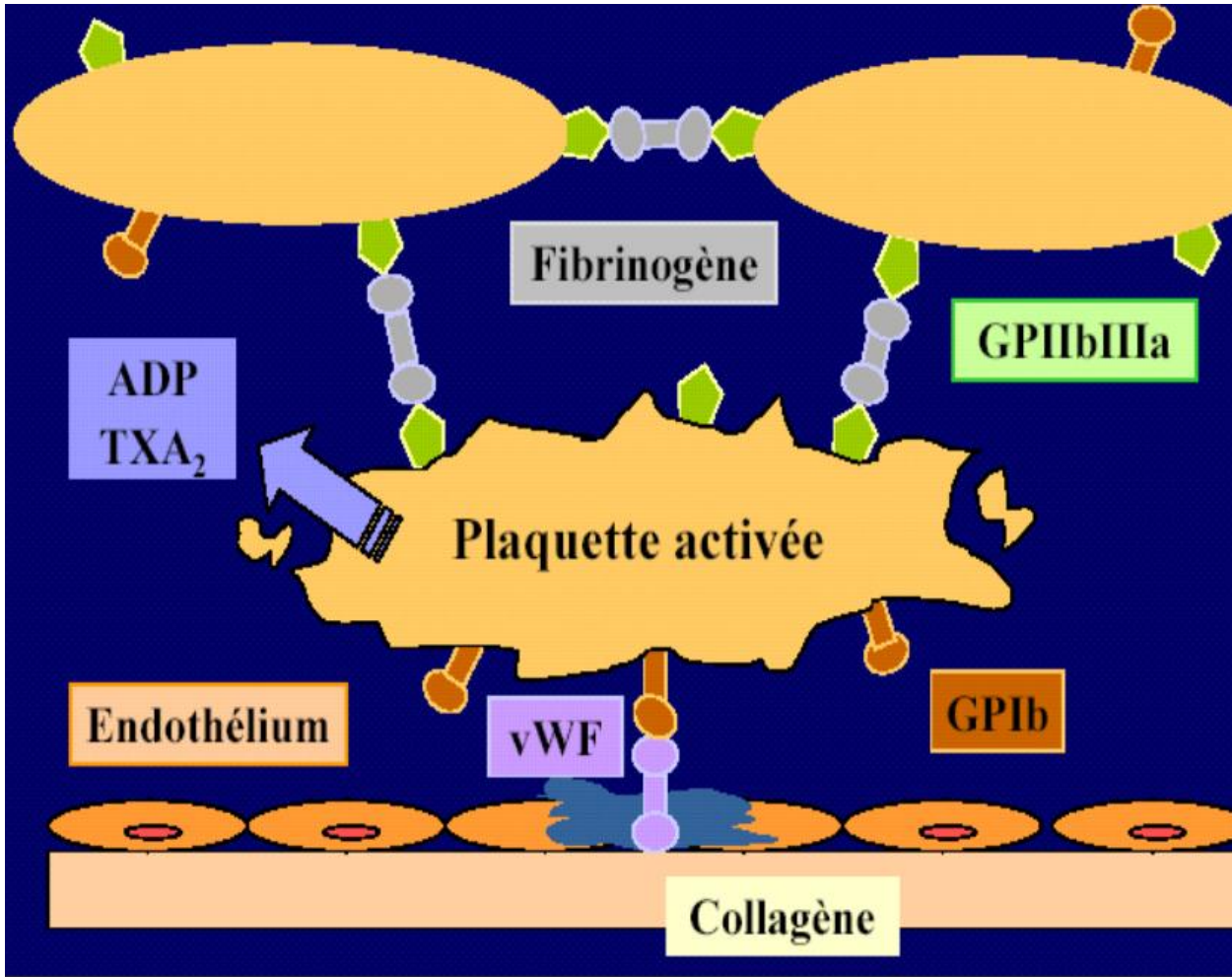
تكون ذات طبيعة مضادة للتخثر في الحالة الطبيعية، لأنها تحوي على مواقع تربط مضاد الترومبين،⁽¹¹⁾ كما أنّ الترومبوموديلين المتواجد في غشائها، يكون موقعاً لتنشيط البروتين C، وتفرز البروستاسيكلين الذي يمنع تفعيل الصفائح،⁽¹¹⁾ كما تربط البلازمينوجين ومفعّل البلازمينوجين النسيجي اللذان يساهمان بحل الخثرة.⁽¹¹⁾

2. الصفائح:

عندما يتأذى الوعاء الدموي، تنكشف خيوط الكولاجين تحت البطانة الوعائية، وهي ذو خاصية مخثرة تدفع الصفائح إلى الالتصاق بموقع الأذية. عن طريق الغليكوبروتين GP Ib الذي يرتبط بعامل فون ويلبراند والذي يرتبط بدوره بخيوط الكولاجين.⁽¹¹⁾

هذا الارتباط يؤدي إلى تفعيل الصفائح وإفراج محتواها من الحبيبات، مما يؤدي إلى تجمع الصفائح الأخرى و تكديسها بمساعدة GP IIb IIIa، مما يشكل خثرة أولية هشة.

شكل 9 - الخثرة الأولية



● **العوامل البلازمية:**

1. النظام البروتيني المشكل للخرقة:

يتألف من عدد من الطلائع الأنزيمية و عوامل مساعدة. يمكن تقسيمها إلى سبيلين:

1. **السبيل الداخلي:** ويشمل جهاز التماس (PK،FXII،FXI) المركب المضاد للناعور (FIX،FVIII).

2. **السييل الخارجي:** ويشمل العامل النسيجي TF و العامل السابع FVII.

يتم تصنيف جميع عوامل التخثر في الكبد مما يفسر نقصها بالأمراض الكبدية، عدا العامل الثامن الذي يبقى

مستواه طبيعياً. ويوجد بعض العوامل التي تعتمد على الفيتامين K في تصنيعها (FX،FIX،FVII،FII)

السبيل المشترك:

يجتمع السبيلين في ما يسمى السبيل المشترك عند تفعيل العامل العاشر FX إلى عامل عاشر مفعّل FXa،

الذي يشكل مع العامل الخامس FV و الفوسفوليبيد PL وشوارد الكالسيوم مركب البروترومبين، الذي يقوم بحل

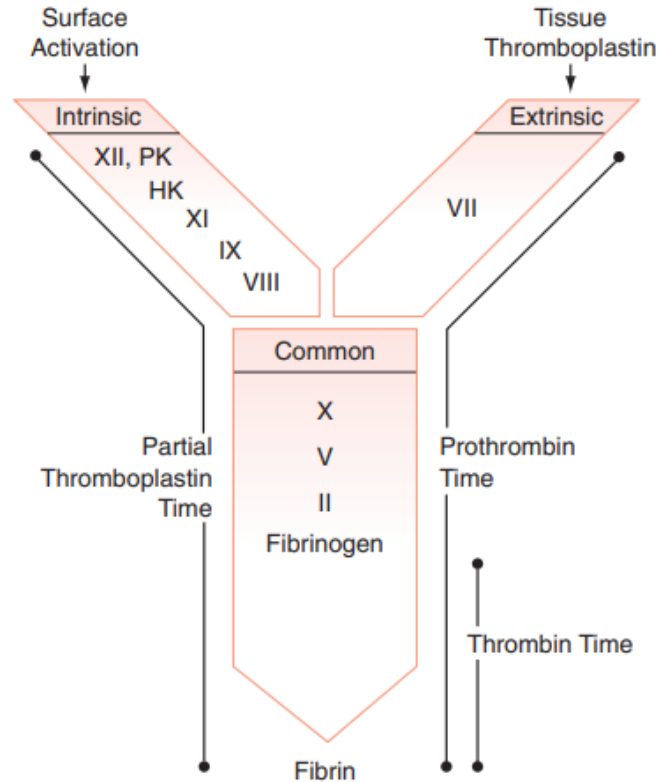
البروترومبين FII إلى ترومبين مؤدياً إلى تحويل الفيبرينوجين FI إلى فيبرين بشكل مونومير غير مستقر، و

يتحول إلى بوليمير. (11)

يقوم الترومبين بوجود شوارد الكالسيوم بتفعيل العامل FXIII إلى FXIIIa، الذي يقوم بجعل البوليمير مستقراً

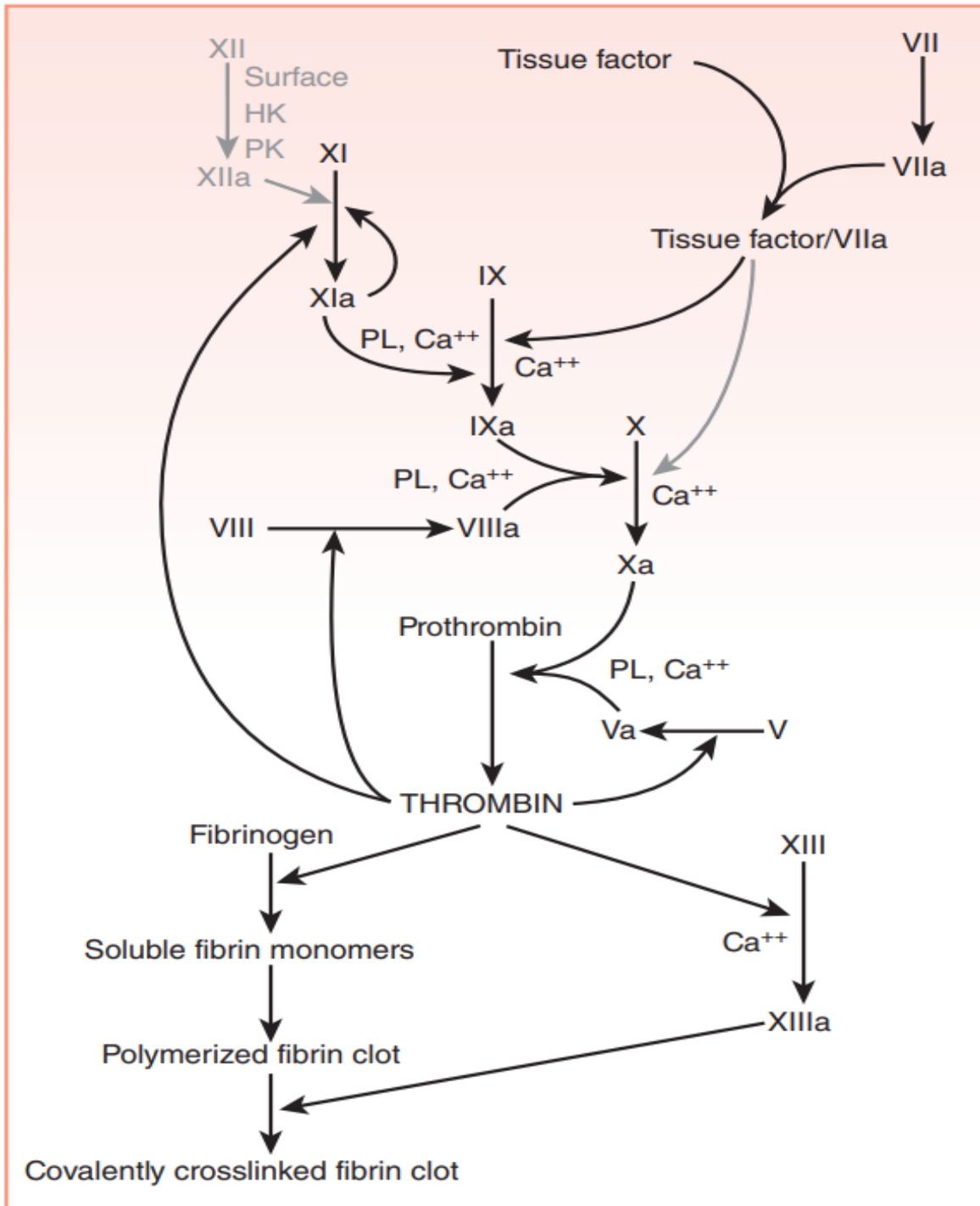
بخلق روابط تكافؤية، مما يؤدي إلى تشكل الخثرة النهائية.

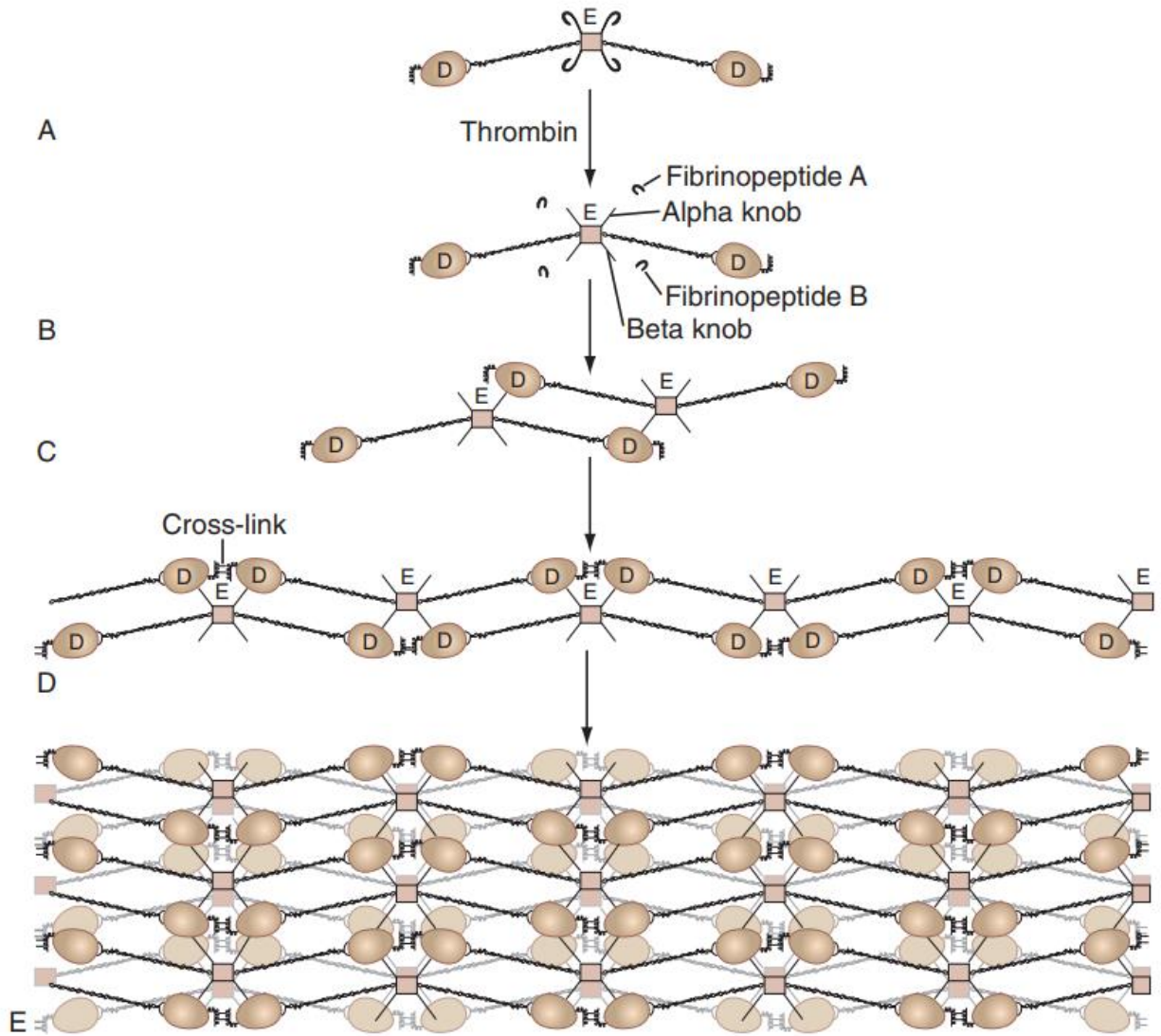
شكل 10 - السبيل الداخلي، الخارجي، والمشارك (11)



شكل 11 - السبيل الداخلي والخارجي (11)

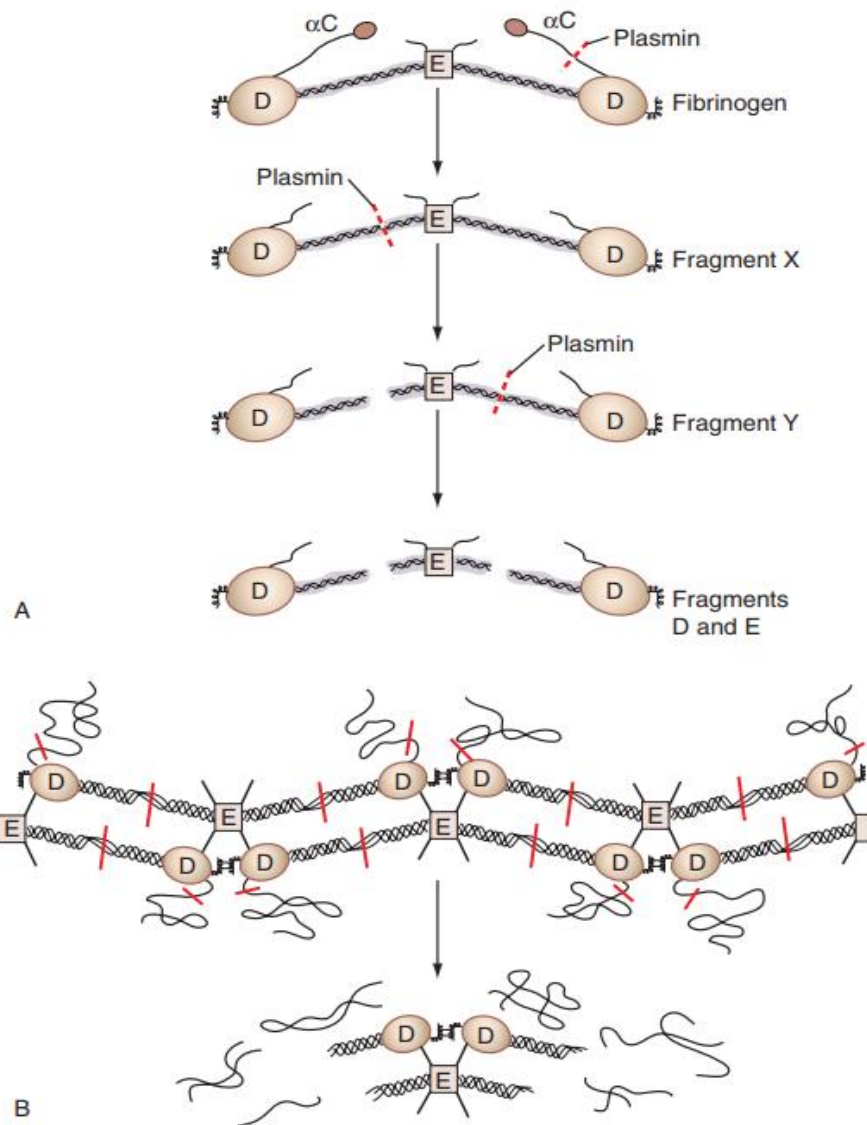
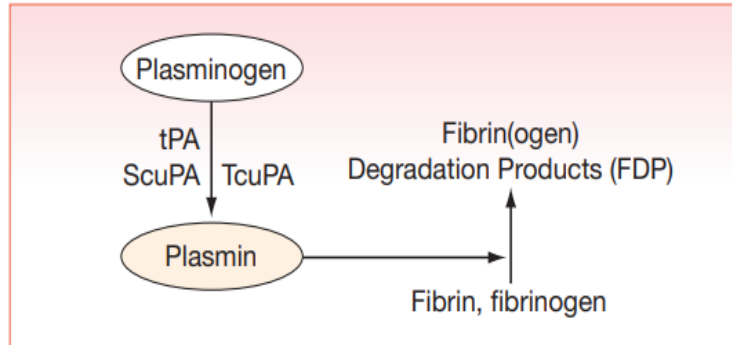
HK: High molecular weight Kininogen, PK: Prekallikrein, TF: Tissue Factor, PL: Phospholipid



شكل 12 - الخثرة الفيبرينية⁽¹¹⁾

2. النظام البروتيني الحال للخثرة:

يتألف من الطليعة الأنزيمية البلازمينوجين، الذي يتحول إلى بلازمين بوجود مفعّل البلازمينوجين النسيجي tPA، واليوروكيناز أحادي السلسلة ScvPA، واليوروكيناز ثنائي السلسلة TcuPA. يقوم البلازمين بتفكيك الفيبرينوجين والفيبرين إلى منتجات تفكك الفيبرينوجين والفيبرين على التوالي FDP. يدل وجود ال FDP في البلازما على أنّ البلازمين قد تم تشكيله. كما يقوم البلازمين بتفكيك خثرة الفيبرين، وعندما يحدث ذلك يتحرر منها D-Dimer، الذي يدل وجوده في البلازما على أنّ الترومبين قد تشكل، وأنّ التخثر قد حدث، ثم أنّ البلازمين تشكل وقام بحل الخثرة.

شكل 13 - طريقة عمل البلازمين⁽¹¹⁾

3. النظام المضاد للتخثر:

يقوم بتنظيم أنزيمات التخثر للمساعدة في تثبيط تشكل الخثرة. يتألف من البروتين C و S، و مضاد الترومبين، ومثبط العامل النسيجي.

1. البروتين C/S:

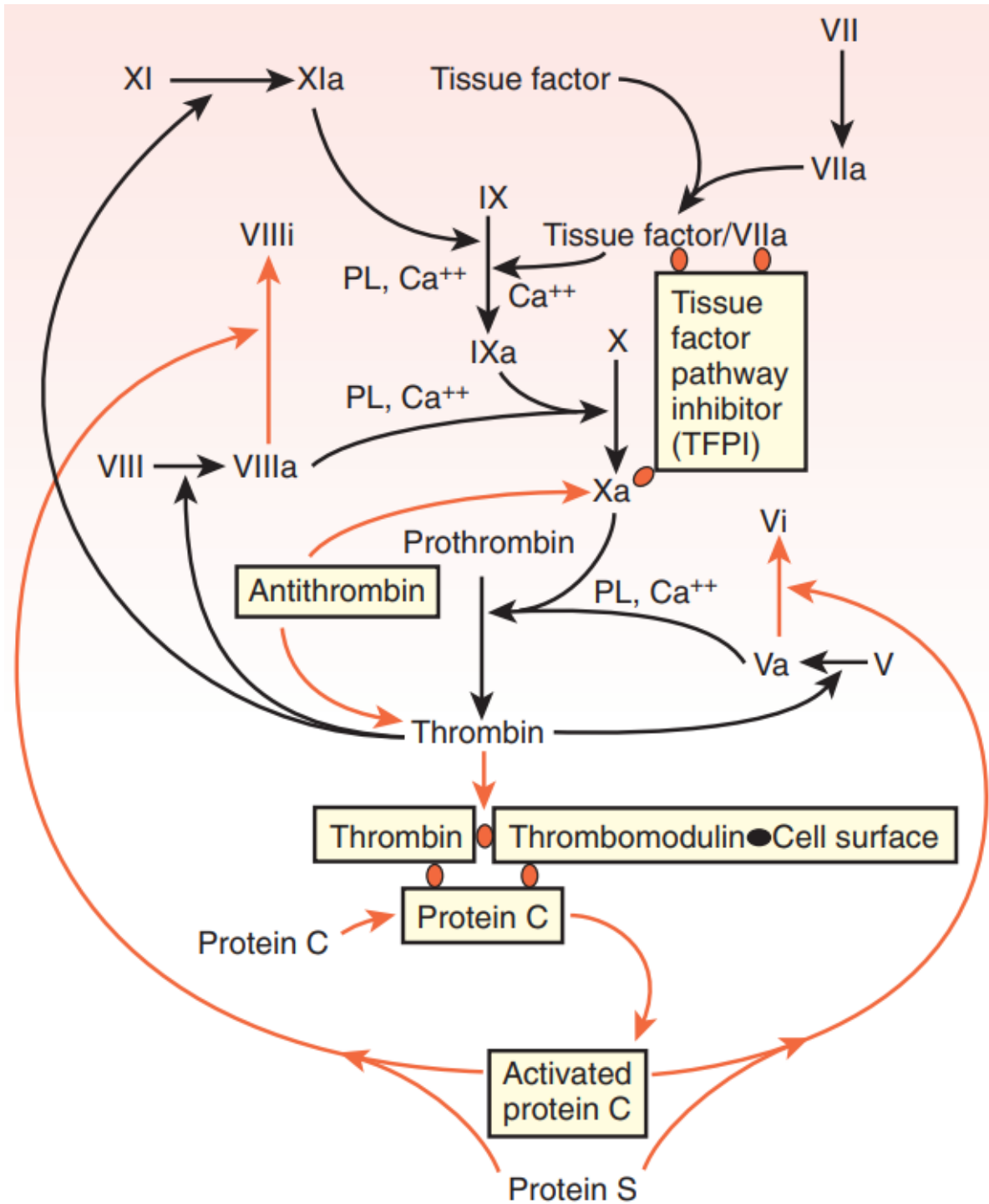
البروتين C معتمد على فيتامين K، يرتبط بالخلايا البطانية عن طريق بروتين يدعى الترومبوموديلين عند تواجد الترومبين ويعمل عندها كمثبط للتخثر، حيث يشبط تفعيل العامل الخامس والثامن. البروتين S معتمد على فيتامين K، هو ليس أنزيمياً، إنما مساعد للبروتين C.

2. مضاد الترومبين:

يقوم بتنشيط العوامل التالية: FIIa، FXa، FVIIa، FIXa، FXIa، FXIIa، والكالكرين. تزداد قوة تثبيطه للترومبين بوجود الهيبارين لألف ضعف.⁽¹¹⁾

3. مثبط العامل النسيجي TFPI:

يقوم بتنشيط دور مركب FVIIa-TF بتنشيط العامل العاشر في السبيل الخارجي.

شكل 14 - طريقة عمل النظام المضاد للتخثر⁽¹¹⁾

2-11-1 زمن البروترومبين PT:

هو اختبار بسيط، يتم فيه مزج بلازما المريض مع كاشف يحتوي على الترومبويلاستين النسيجي (العامل النسيجي والفوسفوليبيد) و كلور الكلس. يستخدم لتقصي العوامل المعتمدة على الفيتامين K (FII، FV، FVII، FX).

يعبر عنه بالثواني أو بالنسبة المئوية، والطبيعي عادةً 12 - 13 ثانية⁽¹¹⁾. كما يمكن التعبير عنه بحساب نسبة زمن

البروترومبين (PTR) وهي نسبة زمن المريض / زمن الشاهد، ويكون غير طبيعياً إذا النسبة كانت أكبر من 1.2

تم تطوير ال INR لمراقبة العلاج المضاد لفيتامين K، ويتم حسابها حسب المعادلة:

$$[INR = (PTR)^{ISI}] \text{ حيث ال ISI هي مشعر الحساسية العالمي.}$$

إنّ التطاول المعزول لزمن البروترومبين يدل على عوز العامل السابع عادةً، كما يمكن أن يتطاول بشكل خفيف عند

عوز عوامل السبيل المشترك كالعامل الثاني، الخامس، والعاشر حسب حساسية الكاشف المستخدم⁽¹¹⁾.

2-11-2 زمن السيفالين المفعّل aPTT:

يتم فيه مزج بلازما المريض مع مفعّل التماس (الكافولين مثلاً) لتفعيل معقد التماس بوجود الفوسفوليبيدات و كلور

الكلس. يحل السيفالين محل فوسفوليبيدات الصفائح لهذا لا يتأثر هذا الاختبار بنقصها أو اعتلال وظيفتها.

يوجد اختلاف بحساسية الكواشف بحسب محتواها من الفوسفوليبيد. يستخدم لتقصي عوامل السبيل الداخلي.

يعبر عنه بالثواني والطبيعي عادةً 25 - 35 ثانية⁽¹¹⁾. كما يمكن التعبير عنه بحساب نسبة زمن المريض / زمن

الشاهد، ويكون غير طبيعياً إذا النسبة كانت أكبر من 1.2.

التطاول المعزول لل aPTT يشير إلى عوز العوامل (FXI، FIX، FVIII) وهي أعواز نزفية، وإلى عوز العامل الثاني عشر والبريكالكيرين و الكينينوجين وهي أعواز غير نزفية، ويتطاول عند مرضى فون ويلبراند. كما يمكن أن يتطاول عند العلاج بالهيبارين وبسبب وجود أضداد التخثر الذئبية الجوالة. (11)

إنّ تطاول زمني ال PT و aPTT معاً يشير إلى عوز في السبيل المشترك، مثل اضطرابات الفيبرينوجين الولادية (غياب، نقص، أو عدم فعالية) أو المكتسبة (التخثر المنتشر داخل الأوعية)، أمراض الكبد التي تؤثر على الوظيفة التصنيعية له (قصور خلية كبدية، هيموكروماتوز الخلقي أو الثانوي كما عند مرضى التلاسيميا المعتمدين على نقل الدم)، وعوز فيتامين K. (11)

اختبار المزج:

يتم التفريق بين التطاول الناجم عن عوز عامل من عوامل التخثر، أو بسبب وجود أضداد ضد هذه العوامل، عن طريق اختبار المزج، الذي يتم فيه مزج حجمين متماثلين من بلازما المريض و بلازما الشاهد، وإعادة الاختبار فإذا حدث تصحيح لزمن الاختبار فهذا يوجّه إلى عوز في عوامل التخثر.

الفصل الثالث

القسم العملي

1-3 مكان الدراسة وطرائقها:

- مكان الدراسة: مشفى التوليد الجامعي
- مجموعة الدراسة: تمت الدراسة على 60 مريضاً جرى تشخيصهم بتلاسيميا بيتا الكبرى والمعتمدين على نقل متكرر للدم، والمراجعين لمركز العيادات الشاملة بدمشق.

2-3 تصميم الدراسة وهدفها:

- هذا البحث يمثل دراسة مقطعية عرضية لدى عينة من جمهرة مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى المراجعين لمركز العيادات الشاملة.
- مدة الدراسة: عام ميلادي كامل ما بين 2022\2\1 إلى 2023\2\1.
- حجم العينة: 60 مريضاً و20 شاهداً طبيعياً.
- هدف البحث: دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء لدى مرضى التلاسيميا والناجمة عن الهيموكروماتوز الثانوي عند مرضى عينة الدراسة وعلاقته بفريتين المصل.

1-3-3 معايير القبول:

- مرضى تلاسيميا بيتا كبرى على نحوٍ مثبت برحلان الخضاب معتمدين على نقل الدم.

2-3-3 معايير الاستبعاد:

- المرضى المصابين بالتهاب الكبد B أو C .

3-4 المواد المستخدمة في الدراسة:

- مخلية - رؤوس إبر .
- مجمدة - محم مائي
- جهاز اختبارات الارقاء الآلي الألماني: Coarton A6.
- جهاز اختبارات الكيمياء الآلي الإيطالي: AMS Sat 450.
- جهاز اختبار تعداد الدم الكامل السويدي: Medonic M-series.
- جهاز الإليزا الألماني: Humareader Plus
- كواشف اختبارات التخثر: (Teclot PT ، Teclot aPTT ، Teclot Fibrinogen ، Teclot FV ،
- Teclot FX ، Teclot FIX ، Teclot FVIII ، Teclot FVII
- كواشف التحاليل الكيميائية (AMS GOT/AST – AMS GPT/ALT– AMS Ferritina Latex).
- عتيدات (كيتات) اختبار كشف الأضداد اللانظامية (Matrix Gel System).
- كواشف اختبارات (anti-HCV Elisa – HBSAg ultra sens Elisa).

3-5 متغيرات الدراسة:

- العمر - الجنس - الزمرة الدموية - مستوى الخضاب قبل نقل الدم - الاستهلاك السنوي من الدم - تعداد الصفائح - ALT - AST - الفيريتين - زمن البروترومبين PT - زمن الترمبولاستين المفعّل aPTT - الفيرينوجين - عوامل التخثر (FVII – FVIII – FIX – FX – FV).

3-6-1 استمارة البحث (الاستبيان):

شكل 15 - استمارة المريض

البيانات الشخصية				
الاسم :		العمر :		الرقم :
رقم الاضبارة :		رقم الهاتف :		
الجنس :		ذكر	أنثى	
سنة البدء بنقل الدم :		برنامج نقل الدم :		
كمية الدم :	المنتج الدموي :	الخضاب قبل :	الخضاب بعد :	
اختلاطات نقل الدم :				
الحاجة السنوية لنقل الدم :				
استئصال الطحال :	نعم	لا	سنة الاستئصال :	
ضخامة الطحال :		ضخامة الكبد :		
استطباب استئصال الطحال :				
الزمرة الدموية :		كشف الأضداد اللانظامية :		
سوابق نزفية :	نعم	لا	التفاصيل :	
استعمال خالبات الحديد :	نعم	لا	سنة الاستخدام :	
الالتزام بالاستخدام :	نعم	لا	مدة الاستخدام :	
اختبار أضداد التهاب الكبد B :		سلبى سنة :	ايجابى	لم يعمل
اختبار أضداد التهاب الكبد C :		سلبى سنة :	ايجابى	لم يعمل

3-6-2 الموافقة المستنيرة:

أنا الطبيب محمد خلدون سنان أقوم بإجراء بحث بعنوان :

دراسة تبدلات اختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى وعلاقتها مع فريتين المصل.

وصف البحث: جمع عينات دم من مرضى التلاسيميا بيتا لإجراء الاختبارات الدموية والكيميائية وتسجيل النتائج.

- المشاركة في البحث طوعية لا اكراه فيها.
- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة بالبحث أو انسحب من الدراسة.
- لا يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج.
- سيتم أخذ معلومات عن المريض من اصابة المشارك.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طبي السر والكتمان.
- تحديد أي مشاكل بعوامل التخثر عند المشاركين وبالتالي زيادة إمكانية حلها قبل تقرير القيام بأي عمل جراحي قد يحتاجه المريض في المستقبل.

يملاً من قبل المشارك بالبحث:

اسم المشارك:

أقر بأنني قرأت/ قرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها، وقد أتيحت لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابة شافية. وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي يجريه الطبيب محمد خلدون سنان في مشفى التوليد الجامعي بدمشق. وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

توقيع المشارك: في:

3-7 طريقة العمل:

جمع عينات الدم من المشاركين بالدراسة بعد ملء استمارة خاصة تتضمن معلومات خاصة بالمريض، وذلك قبل نقل الدم التالي له أو بعد فاصل أسبوعين على الأقل.

يجري الجمع بالقيام ببزل وريدي عقيم وسحب:

- 4مل على أنبوب جاف من أجل الاختبارات الكيميائية (الفيريتين، ALT، AST)، واختبار أضداد التهاب الكبد B و C.

- 3مل على أنبوب EDTA من أجل القيام بتعداد الدم الكامل، واختبار كشف الأضداد اللانظامية.

- 2.7 مل على أنبوب سترات ثلاثية الصوديوم (9:1) للقيام باختبارات الإرقاء (PT، aPTT، FV، FVII، Fibrinogen، FX، FIX، FVIII).

ثم استخدام الأجهزة التالية للقيام بالاختبارات:

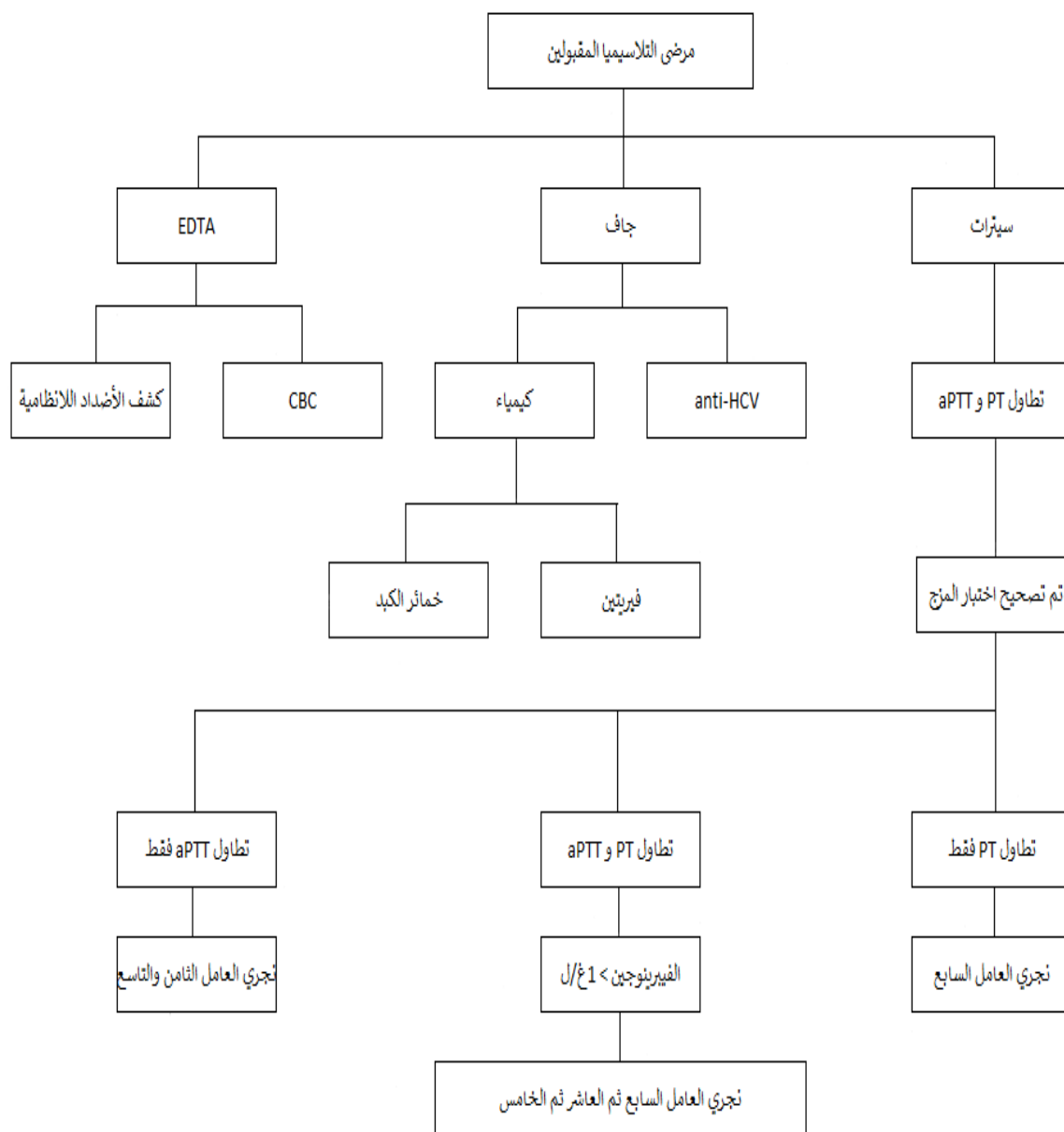
تعداد الدم الكامل: Medonic M-series

اختبارات التخثر: Coartion A6

التحاليل الكيميائية: AMS Sat 450

أضداد التهاب الكبد C - B: Humareader Plus

شكل 16 – مخطط العمل



جدول 2 - المجالات المرجعية ضمن مخبر مشفى التوليد الجامعي

Hb	M 14-17 F 12-15 Children 11.5-15.5	g/dl
PLT	100 – 450	$10^3/\mu\text{l}$
ALT	M 10 – 60 F 8 – 40	U/L
AST	M 10 – 50 F 10 – 35	U/L
Ferritin	20 – 250	$\mu\text{g/L}$
Fibrinogen	150 – 200	mg/dL
FVII	65% – 140%	%
FV	50% – 150%	%
FX	45% – 155%	%
FVIII	50% – 150%	%
FIX	60% – 140%	%

- تم حساب تطاول زمن البروترومبين PT وزمن الترومبوبلاستين المفعّل aPTT كما يلي:

زمن المريض (الثانية) / زمن الشاهد (الثانية)

يتم تحضير الشاهد إما بوجود عياري تجاري جاهز، أو عن طريق عمل جُميعة شاهدة خاصة بكل مخبر

محضرة من كمية متساوية من بلازما عدد من المتبرعين الأصحاء (10 - 20)، ثم إجراء اختبار ال PT و

aPTT عليها و حساب المتوسط الحسابي لها.

تفسر النتائج كما يلي:

❖ حاصل القسمة > 1.2: زمن الاختبار طبيعياً.

❖ حاصل القسمة < 1.2: زمن الاختبار متطاولاً.

ضبط الجودة: يتم تمرير شاهد طبيعي وشاهد مرضي يومياً، ويتم إجراء المعايرة عند تغيير الكاشف.

3-8 طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها جميعها بصورة دورية إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM

SPSS Statistics) وقد اعتمد في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات

الإحصائية الآتية:

❖ المتوسط الحسابي $\bar{X}$:

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

ويحسب من العلاقة الآتية

(حيث: $\bar{X}$: المتوسط الحسابي - X_i : مفردات العينة - n : عدد المفردات)

❖ الانحراف المعياري σ : ويحسب بالعلاقة الآتية:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

حيث σ : الانحراف المعياري.

X_i : مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

$\bar{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري).

❖ اعتمد الاختبار الإحصائي Pearson r test لإظهار العلاقة الإحصائية بين متغيرين مستمرين، حيث

اعتمدت قيمة $P < 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم للعلاقة.

❖ اعتمد الاختبار الإحصائي Student's t test لإظهار الأهمية الإحصائية، حيث اعتمدت قيمة $P < 0.05$

ليكون هناك فرق إحصائي مهم بين المجموعات.

❖ طُبِّقَت دراسة منحنى Receiver operating characteristic curve (ROC) لحساب ومقارنة مختلف قيم

التنبؤ، وتمّ قياس صلاحية النموذج من طريق المنطقة تحت منحنى ROC (Area Under – AUC

Curve)، واعتبرت القيم مع AUC يقارب 0.5 تنبؤ غير مميز، من 0.5 – 0.6 تنبؤ ضعيف، 0.6 – 0.7

تنبؤ مقبول، من 0.7 – 0.8 تنبؤ جيد، في حين أشارت القيم مع AUC بين 0.8 و 0.9 لدقة تشخيص

ممتازة، وقد جرى اختيار قيمة القطع الأمثل المقابلة لأعلى دقة (الحد الأدنى من حساسية كاذبة ونتائج إيجابية

كاذبة) بالنسبة لكل متغير، وجرى التحقق من مختلف قيم القطع (Cut-Off) للنموذج لتحديد القيم المثلى

للتنبؤ.

الفصل الرابع

نتائج البحث وملخصها

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 60 مريضاً مصاباً بالتلاسيميا بيتا الكبرى، وفُرِغَت المعلومات المجموعة على ملف بيانات اكسل، وقمنا بدراستها باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء باستخدام الحاسوب عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics ووصلنا للنتائج التي جرى تقسيمها على الشكل الآتي:

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث:

حساب التوزع بالارقام والنسب المئوية لبعض متغيرات الدراسة:

- الجنس.
- العمر.
- الزمرة الدموية.
- استئصال الطحال.
- استعمال الأسبرين.
- الصفائح.
- خمائر الكبد (AST، ALT)
- اختبارات الإرقاء (PT، aPTT، FVII، FV، FVIII، FIX، FX)

➤ إيجاد بعض المعايير الإحصائية الخاصة بالمتغيرات الرقمية (المتوسط-الانحراف المعياري-الحد الأدنى-الحد

الاعلى) وذلك للمتغيرات:

- العمر.
- الخضاب الدموي قبل النقل - تعداد الصفائح - الاستهلاك السنوي من الدم .
- AST – ALT – Ferritin.

■ PT – aPTT – Fibrinogen – FVII – FV – FX .

ثانياً: الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث:

أ- دراسة الاختلاف في المتغيرات بين العينة والشاهد الطبيعي.

ثالثاً: دراسة الترابط الخطي بين المشعرات المخبرية :

أ. البحث في احتمال وجود علاقة بين الفيريتين واختبارات الإرقاء (PT، aPTT) وتعداد الصفيحات وخمائر

الكبد (ALT، AST).

ب. البحث في احتمال وجود علاقة بين خمائر الكبد (ALT، AST) واختبارات الإرقاء (PT، aPTT).

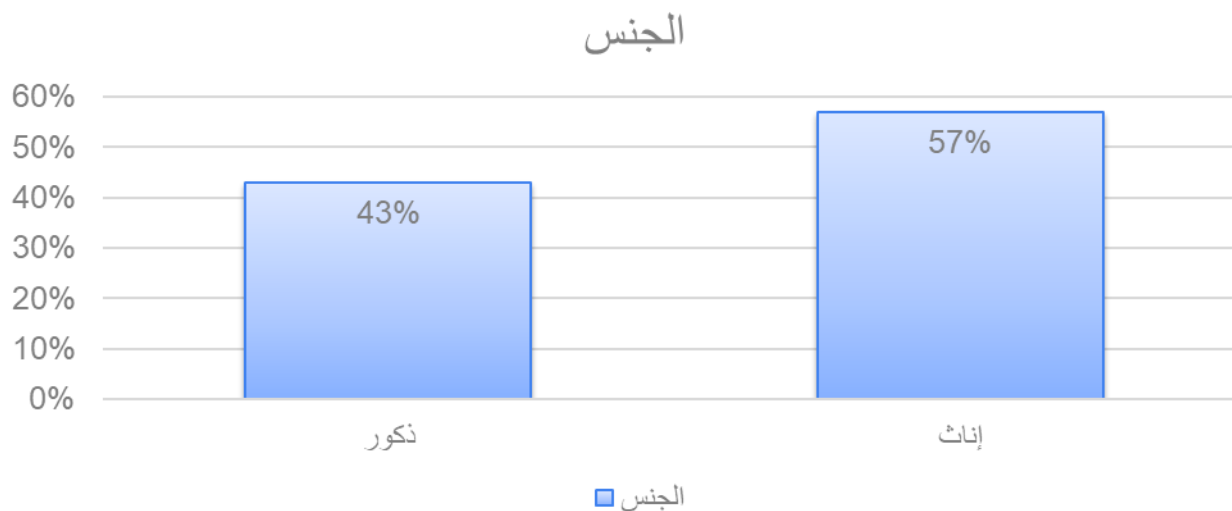
رابعاً: دراسة القدرة التنبؤية للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمني PT و aPTT

4-1 أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث

جدول 3 - توزيع العينة بحسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	26	43%
إناث	34	57%
المجموع	60	100%

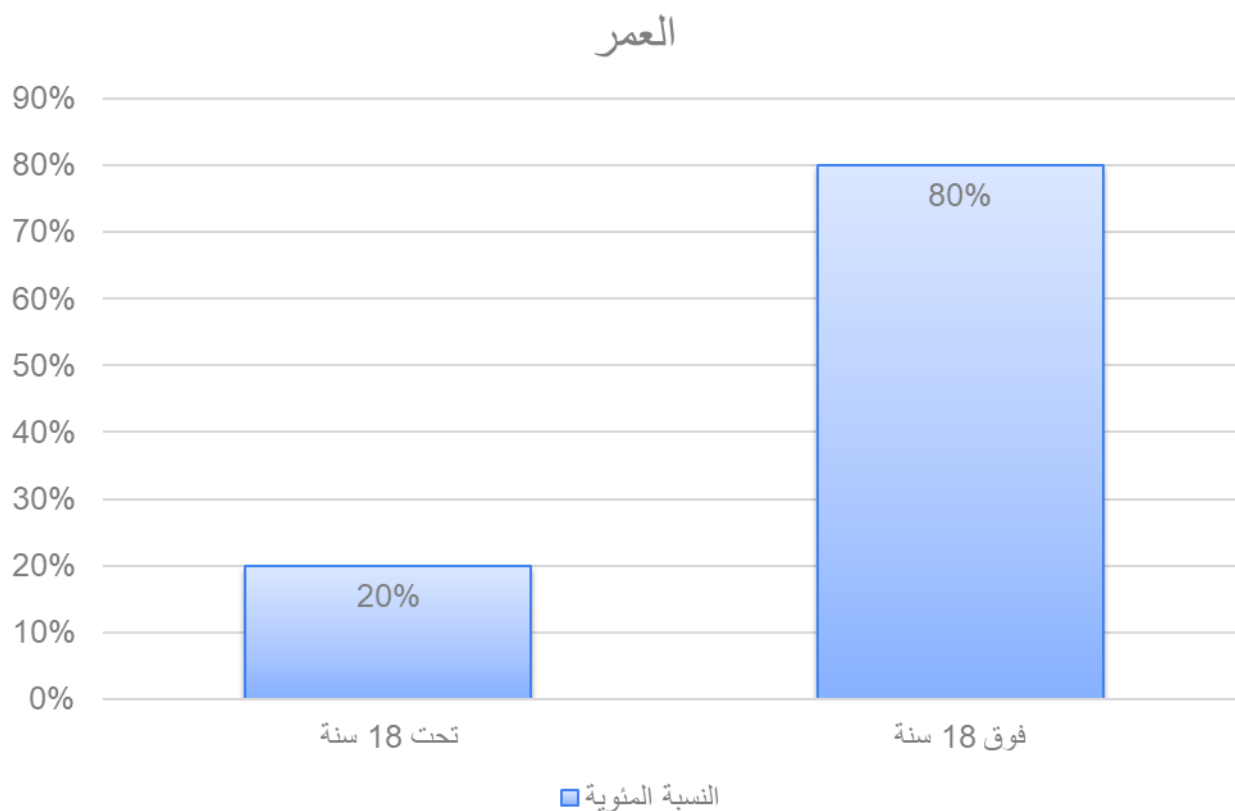
شكل 17 - توزيع العينة بحسب الجنس



جدول 4 - توزيع العينة بحسب العمر

العمر	العدد	النسبة المئوية
تحت 18 سنة	12	20%
فوق 18 سنة	48	80%

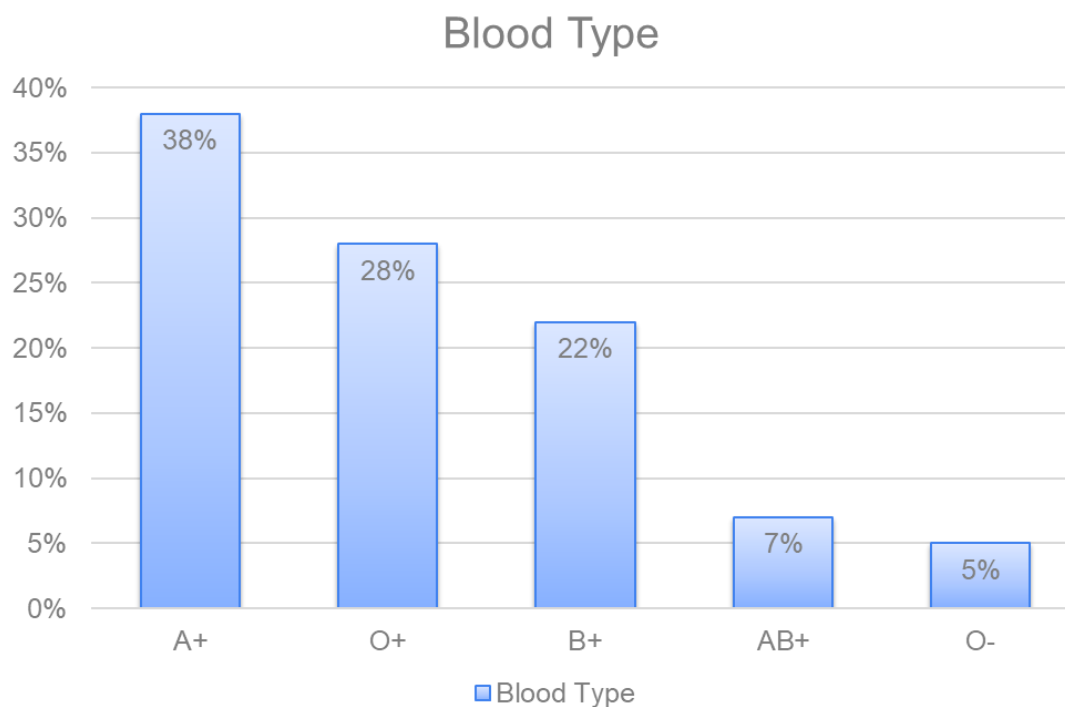
شكل 18 - توزيع العينة بحسب العمر



جدول 5 - توزيع العينة بحسب الزمرة الدموية

Blood Type	N#	%
A ⁺	23	38%
O ⁺	17	28%
B ⁺	13	22%
AB ⁺	4	7%
O ⁻	3	5%

شكل 19 - توزيع العينة بحسب الزمرة الدموية



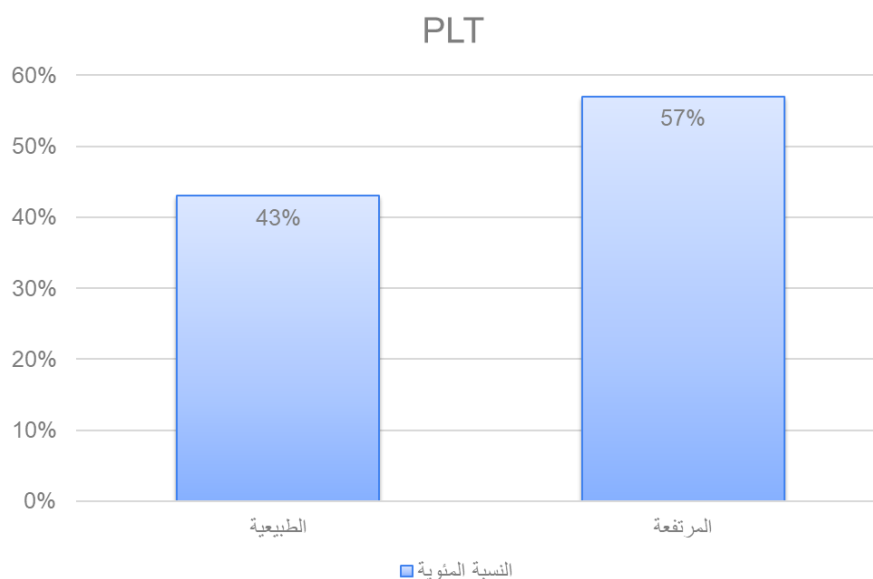
شكل 20 - توزيع العينة بحسب استئصال الطحال وارتفاع الصفائح واستعمال الأسبرين



جدول 6 - توزيع العينة بحسب PLT

النسبة المئوية	العدد	PLT
43%	26	الطبيعية
57%	34	المرتفعة

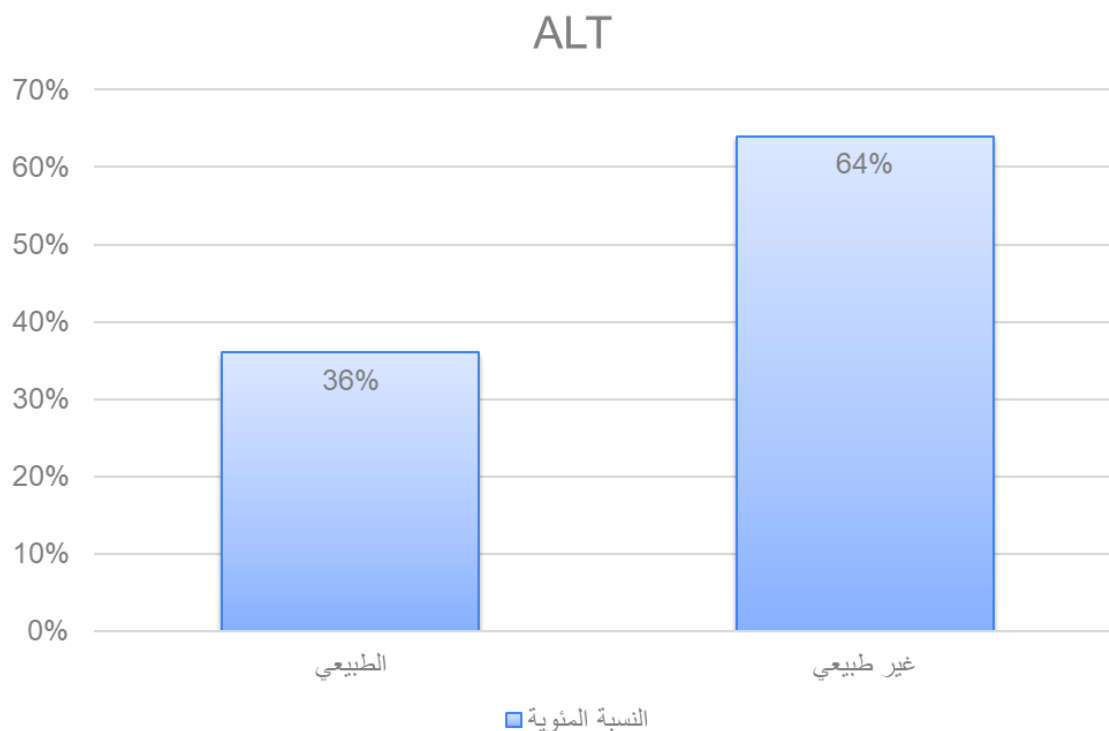
شكل 21 - توزيع العينة بحسب PLT



جدول 7 - توزيع العينة بحسب ALT

ALT	العدد	النسبة المئوية
الطبيعي	22	36%
الغير طبيعي	38	64%

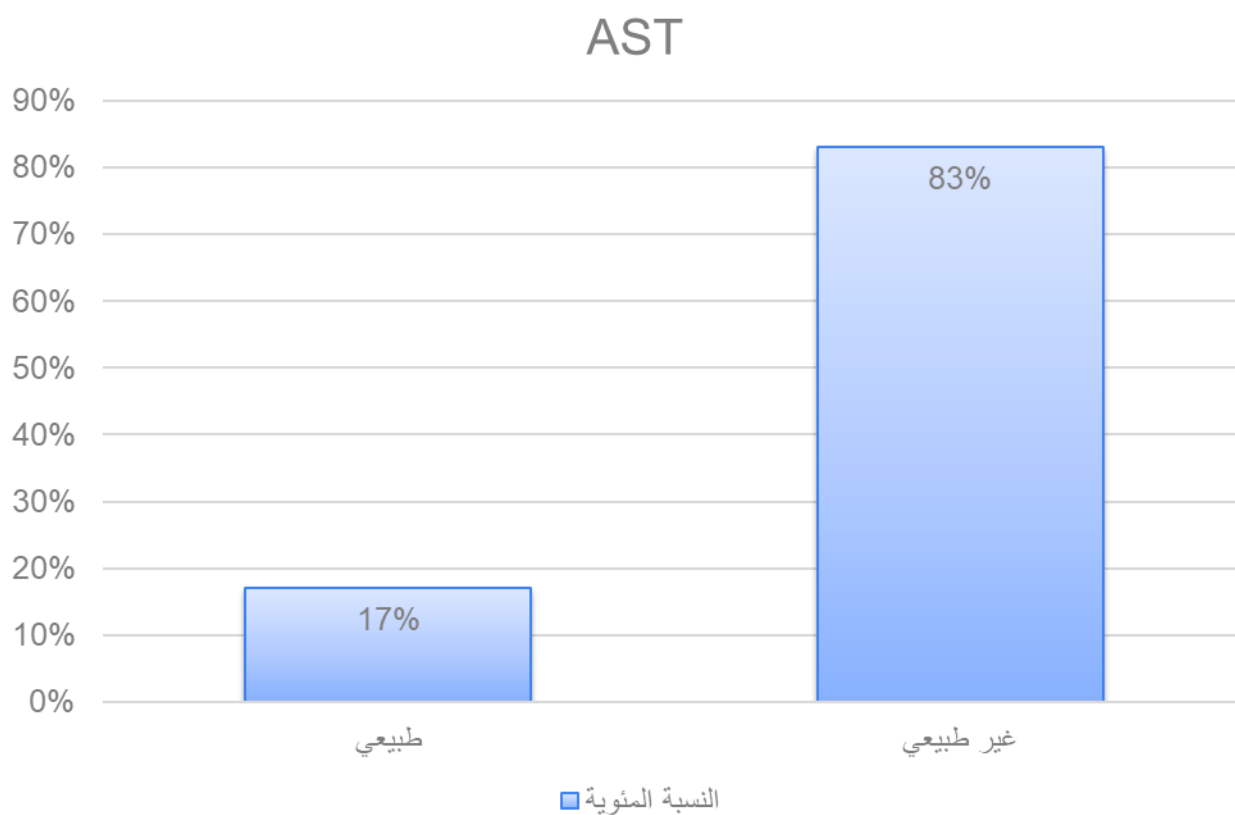
شكل 22 - توزيع العينة بحسب ALT



جدول 8 - توزيع العينة بحسب AST

النسبة المئوية	العدد	AST
17%	10	الطبيعي
83%	50	الغير طبيعي

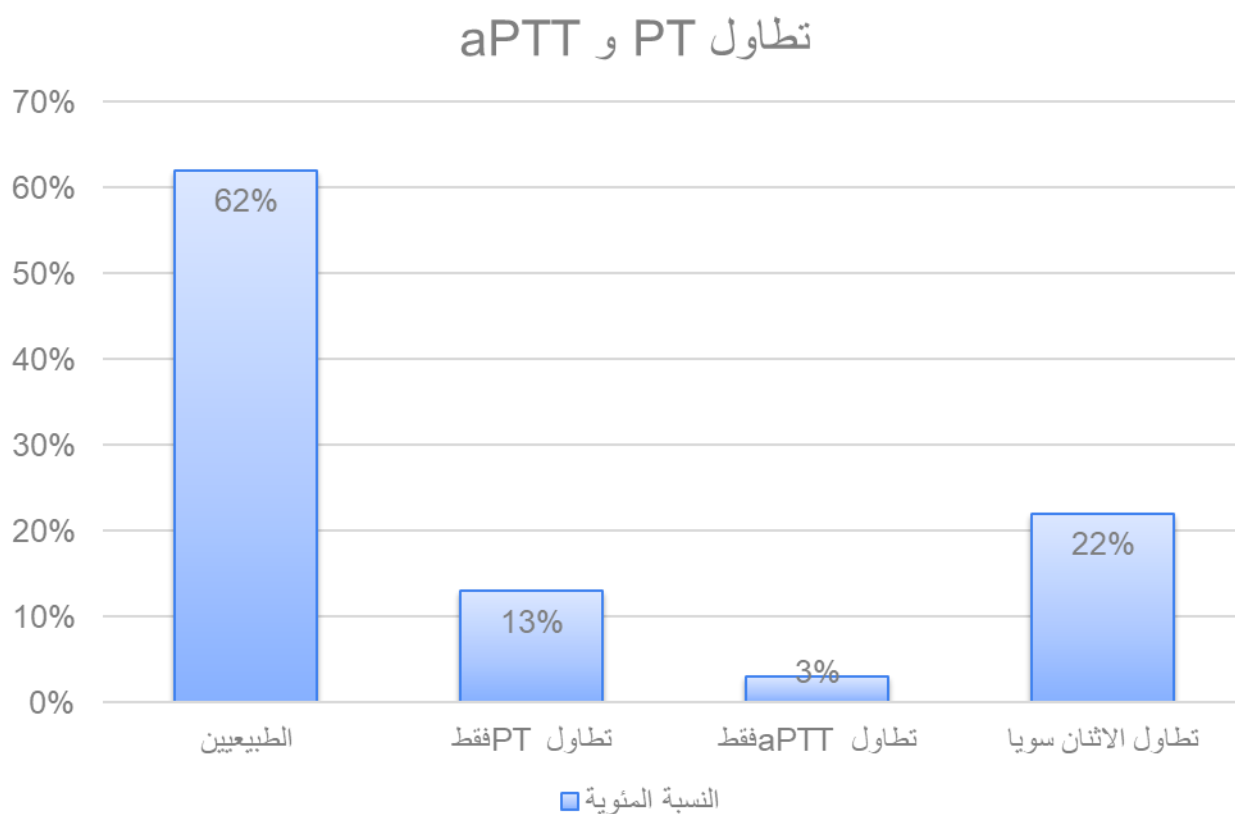
شكل 23 - توزيع العينة بحسب AST



جدول 9 - توزيع العينة بحسب تطاول PT و aPTT

النسبة المئوية	العدد	
62%	37	الطبيعيين
13%	8	تطاول PT فقط
3%	2	تطاول aPTT فقط
22%	13	تطاول الاثنان معاً

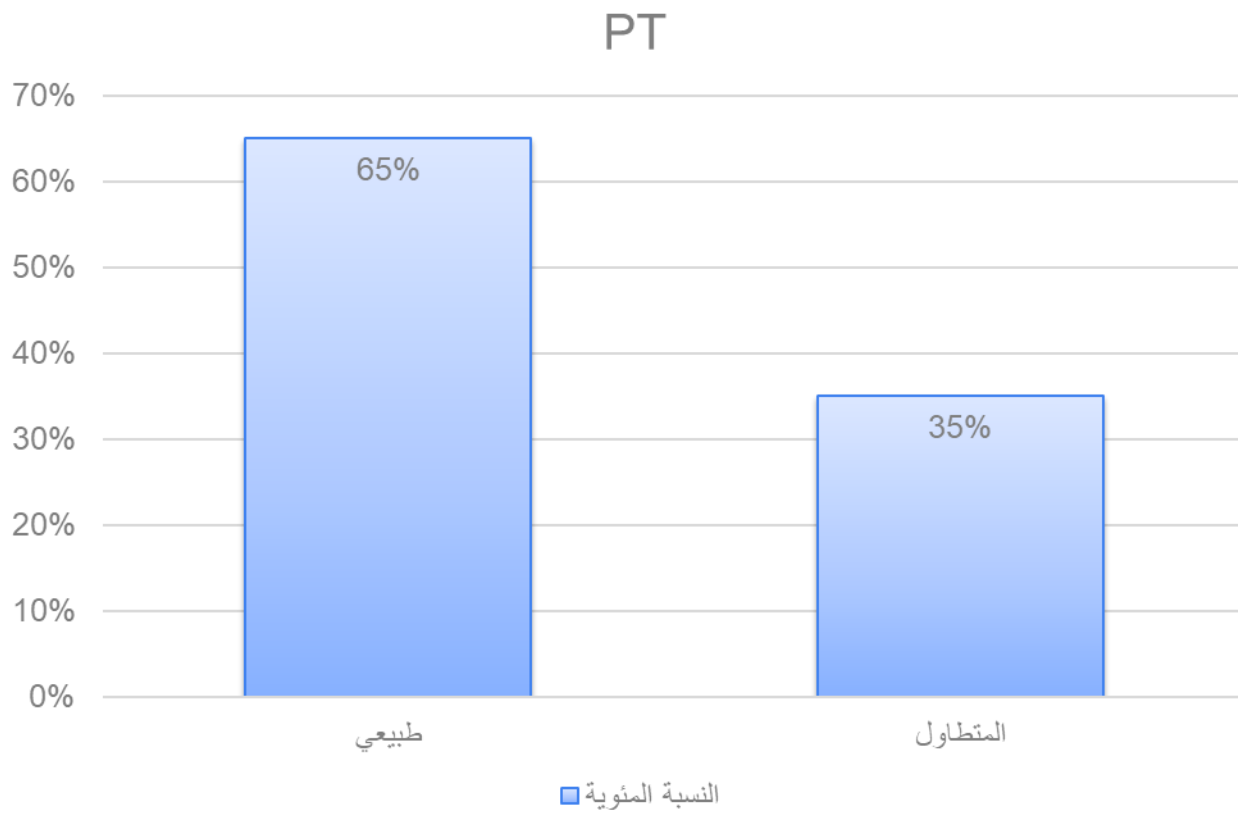
شكل 24 - توزيع العينة بحسب تطاول PT و aPTT



جدول 10 - توزيع العينة بحسب تطاول PT

النسبة المئوية	العدد	PT
65%	39	الطبيعي
35%	21	المتطاول

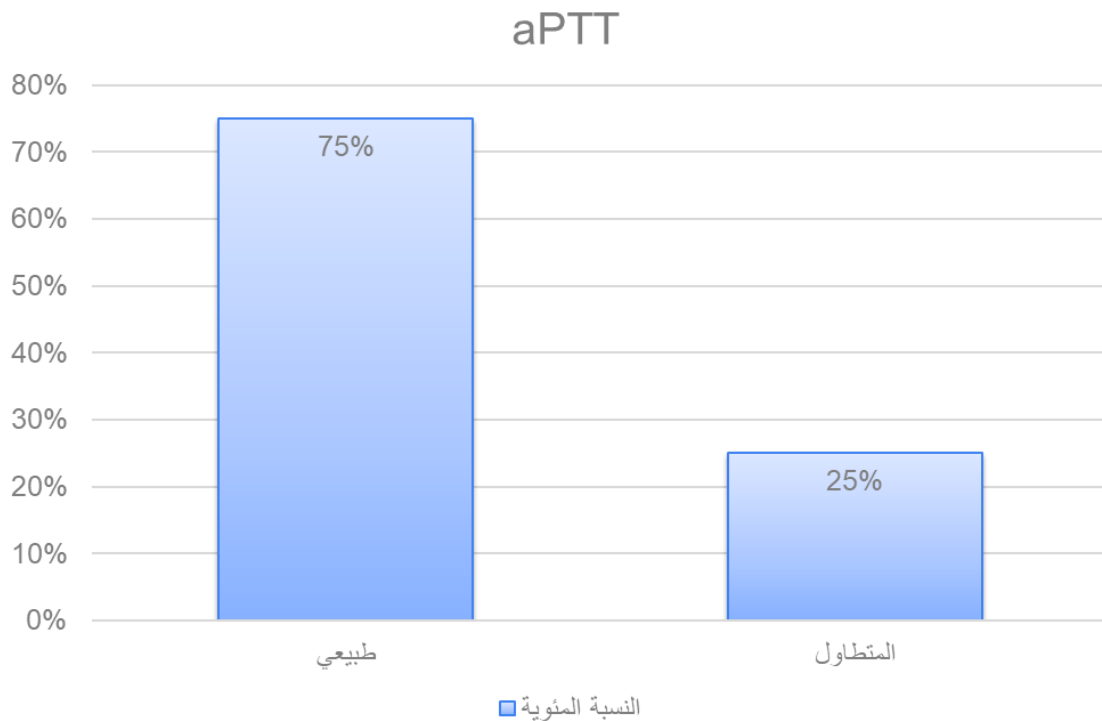
شكل 25 - توزيع العينة بحسب تطاول PT



جدول 11 - توزيع العينة بحسب تطاول aPTT

النسبة المئوية	العدد	aPTT
75%	45	الطبيعي
25%	15	المتطاول

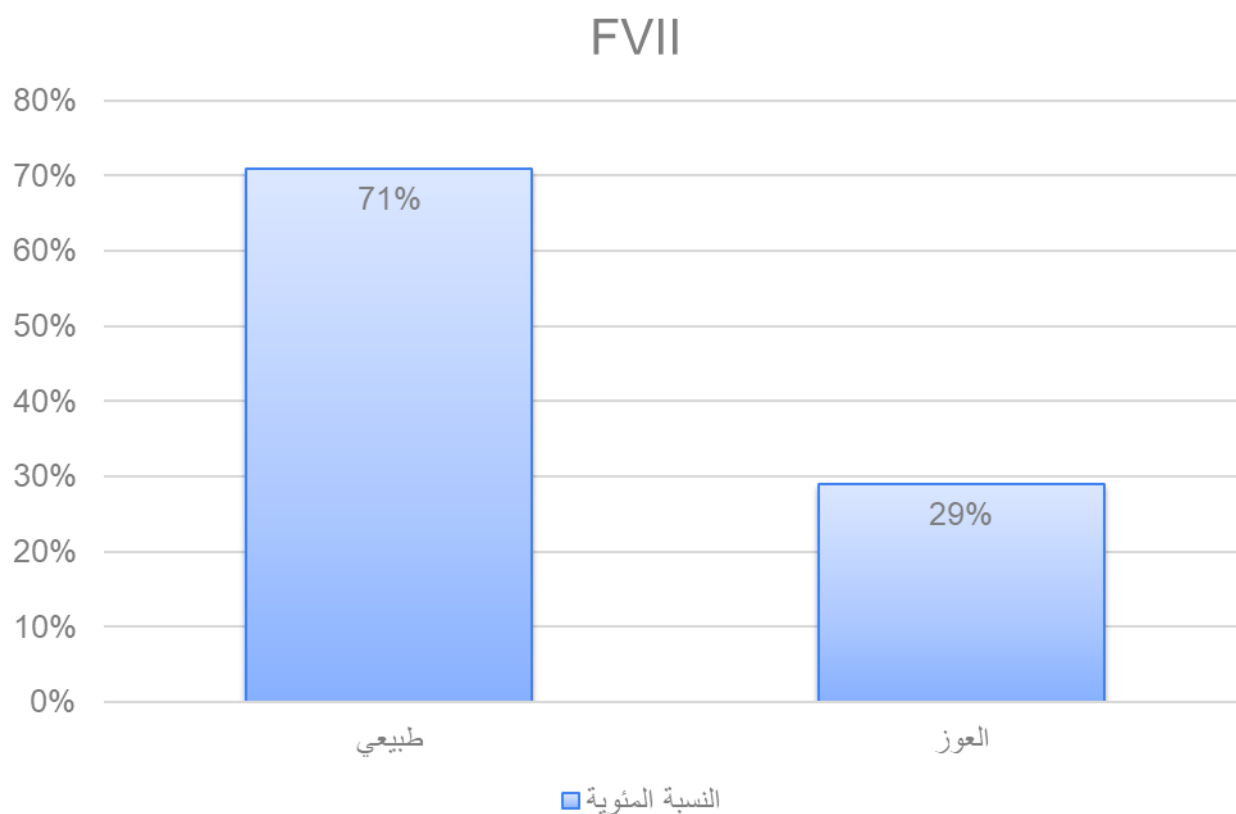
شكل 26 - توزيع العينة بحسب تطاول aPTT



جدول 12 - توزيع العينة بحسب FVII

النسبة المئوية	العدد	FVII
71%	15	الطبيعي
29%	6	العوز

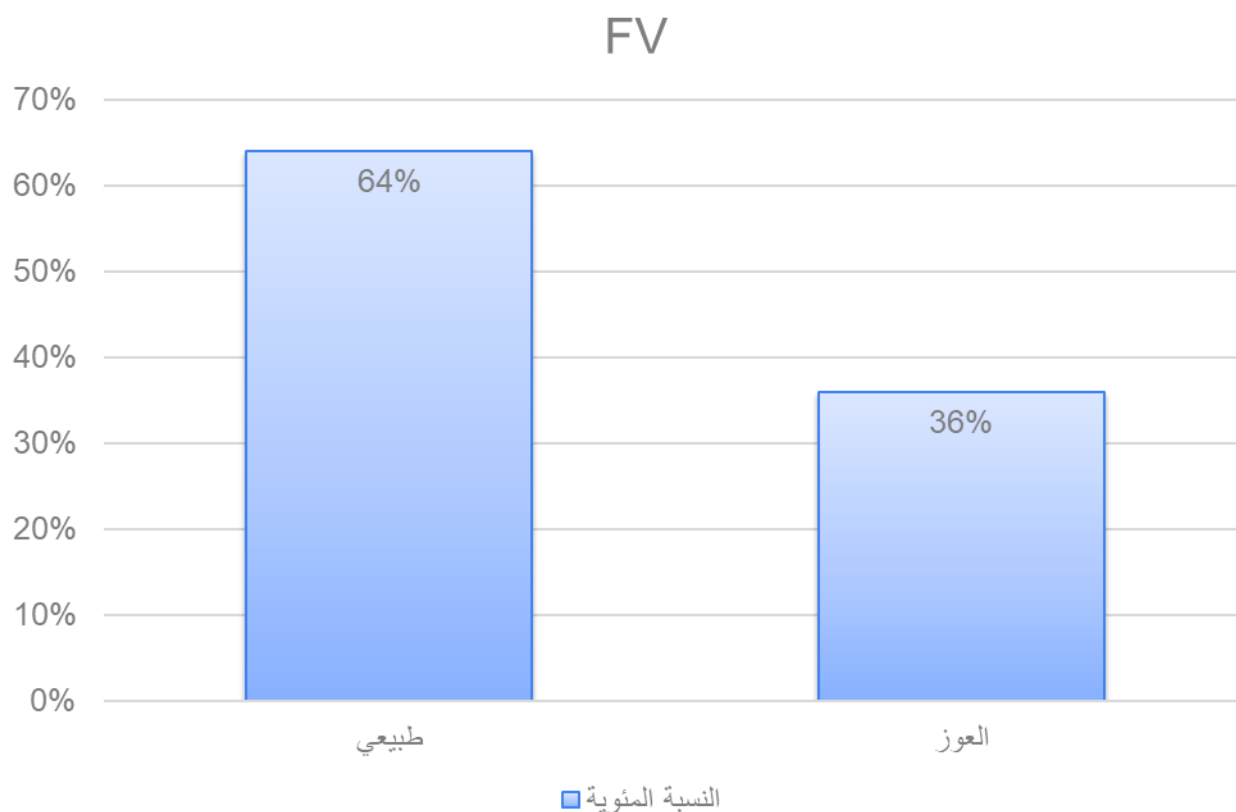
شكل 27 - توزيع العينة بحسب FVII



جدول 13 - توزيع العينة بحسب FV

النسبة المئوية	العدد	FV
64%	9	الطبيعي
36%	5	العوز

شكل 28 - توزيع العينة بحسب FV



جدول 14 - توزيع العينة بحسب FX

النسبة المئوية	العدد	FX
%100	14	الطبيعي
%0	0	العوز

جدول 15 - توزيع العينة بحسب FIX

النسبة المئوية	العدد	FVIII
%100	2	الطبيعي
%0	0	العوز

جدول 16 - توزيع العينة بحسب FVIII

النسبة المئوية	العدد	FIX
%50	1	الطبيعي
%50	1	العوز

جدول 17 - المتوسط والانحراف لبعض متغيرات العينة (1)

القيمة العليا	القيمة الدنيا	الانحراف المعياري	المتوسط	
31	7	5.43	22.9	العمر
9.5	4.5	1.08	7.4	الخضاب قبل النقل
1500	100	297	541	PLT
297.62	17.86	53.18	90.6	الاستهلاك السنوي من الدم
145	11	34	65	ALT
148	22	32	77	AST
12520	1160	2705	6432	الفيريتين

جدول 18 - المتوسط والانحراف لبعض متغيرات العينة (2)

القيمة العليا	القيمة الدنيا	الانحراف المعياري	المتوسط	
22.4	12.7	2.01	15.1	PT
47	27.7	3.97	33.2	aPTT
195	159	13.34	181	Fibrinogen
120%	9.30%	35%	77%	FVII
90%	35%	20%	62.55%	FV
116.70%	54.30%	20%	85%	FX

2-4 ثانياً: الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث:

أ- دراسة الاختلاف في المتغيرات بين العينة والشاهد الطبيعي:

جدول 19 - دراسة الاختلاف في المتغيرات بين العينة والشاهد الطبيعي

	Control		Sample		
P-value	sd	mean	sd	mean	test
0.0001	95.54	68.09	2704.67	6431.68	ferritin
0.0001	14.78	23.64	33.84	65.20	ALT
0.0001	7.51	18.45	31.83	77.15	AST
0.0003	1.049	13.364	2.010	15.058	PT
0.0009	0.631	30.273	3.97	33.240	aPTT
0.0001	1.534	13.809	1.081	7.413	HG
0.0003	905	295	297	541	PLT

تلخيص النتائج السابقة:

1. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة الفيريتين، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0001$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
2. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة ALT، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0001$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
3. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة AST، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0001$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
4. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة PT، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0003$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
5. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة aPTT، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0009$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
6. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة الخضاب، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0001$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.
7. هناك اختلاف ما بين مجموعتي المرضى والشواهد في متوسط قيمة تعداد الصفائح، وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (Student's t test) المتمثلة بقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.0003$) أقل من مستوى الدلالة (0.05) ومن ثمَّ الاختلاف مهم إحصائياً.

3-4 ثالثاً: دراسة الترابط الخطي بين المشعرات المخبرية :

أ. البحث في احتمال وجود علاقة ما بين الفيريتين واختبارات الإرقاء (PT، aPTT) وتعداد الصفائح

وخمائر الكبد (AST، ALT)

جدول 20 - دراسة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT)، (PLT)، (ALT) و (AST)

test	correlation coefficient r	P-value
PT	0.32	0.013
aPTT	0.39	0.002
PLT	-0.12	0.341
ALT	0.31	0.015
AST	0.26	0.048

ب. البحث في احتمال وجود علاقة ما بين خمائر الكبد (AST، ALT) واختبارات الإرقاء (PT، aPTT).

جدول 21 - دراسة علاقة خمائر الكبد (AST، ALT) واختبارات الإرقاء (PT، aPTT)

ALT	correlation coefficient r	P-value
PT	0.142	0.280
aPTT	0.107	0.417
AST	correlation coefficient r	P-value
PT	0.25	0.059
aPTT	0.06	0.665

- فئات شدة العلاقات حسب اختبار بيرسون:

(1) (0.3-0) منخفضة.

(2) (0.6-0.3) متوسطة.

(3) (0.9-0.6) قوية.

- باستخدام اختبار بيرسون للعلاقات نستنتج من الجدول السابق ما يلي:

1. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الفيريتين و(PT) ($P\text{-Value}=0.013$)، أي هناك علاقة ما

بين الفيريتين و(PT)، وهذه العلاقة إيجابية طردية أي ممكن ان يرتفعوا سويةً أو ينخفضوا سويةً وهذه العلاقة

متوسطة الشدة (0.32).

2. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الفيريتين و(aPTT) ($P\text{-Value}=0.002$)، أي هناك علاقة

ما بين الفيريتين و(aPTT)، وهذه العلاقة إيجابية طردية أي ممكن ان يرتفعوا سويةً أو ينخفضوا سويةً وهذه

العلاقة متوسطة الشدة (0.39).

3. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الفيريتين و(PLT) ($P\text{-Value}= 0.341$)، أي ليس هناك

علاقة ما بين الفيريتين و(PLT).

4. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الفيريتين و(ALT) ($P\text{-Value}= 0.015$)، أي هناك علاقة

ما بين الفيريتين و(ALT)، وهذه العلاقة إيجابية طردية أي ممكن ان يرتفعوا سويةً أو ينخفضوا سويةً وهذه

العلاقة متوسطة الشدة (0.31).

5. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الفيريتين و(AST) ($P\text{-Value}= 0.048$)، أي هناك علاقة

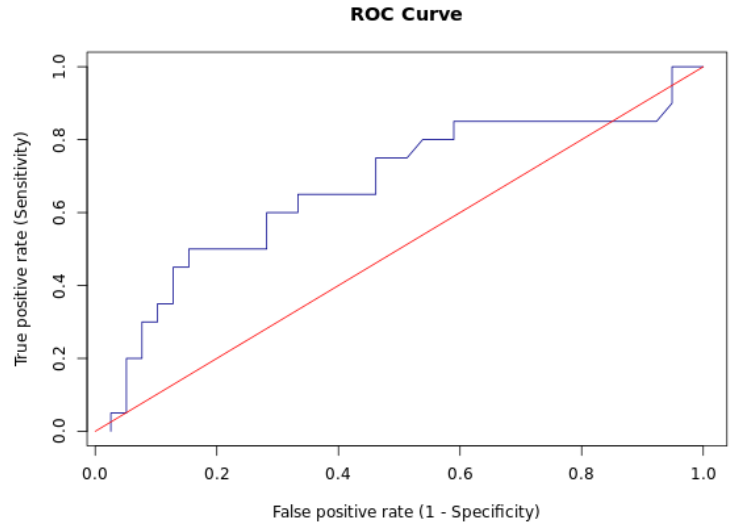
ما بين الفيريتين و(AST)، وهذه العلاقة إيجابية طردية أي ممكن ان يرتفعوا سويةً أو ينخفضوا سويةً وهذه

العلاقة منخفضة الشدة (0.26).

6. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة (ALT) و (PT) ($P\text{-Value} = 0.280$)، أي ليس هناك علاقة ما بين (ALT) و (PT).
7. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة (ALT) و (aPTT) ($P\text{-Value} = 0.417$)، أي ليس هناك علاقة ما بين (ALT) و (aPTT).
8. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة (AST) و (PT) ($P\text{-Value} = 0.059$)، أي ليس هناك علاقة ما بين (AST) و (PT).
9. بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة (AST) و (aPTT) ($P\text{-Value} = 0.665$)، أي ليس هناك علاقة ما بين (AST) و (aPTT).

4-4 رابعاً: دراسة القدرة التنبؤية للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمني PT و aPTT

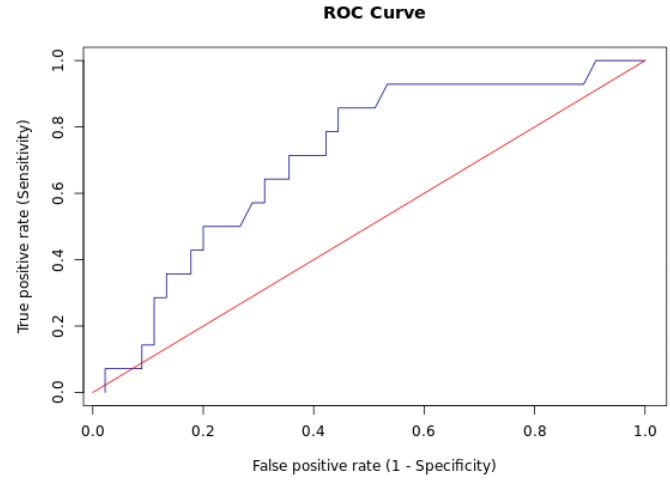
شكل 29 - قدرة الفيريتين على التنبؤ بتطاول زمن ال PT بدراسة المنطقة تحت المنحنى



جدول 22 - دراسة المنطقة تحت المنحنى للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمن ال PT

	Area Under the Curve			
	Area	Cut-off	Sensitivity	Specificity
PT	0.669	6350	70%	54%

شكل 30 - قدرة الفيريتين على التنبؤ بتطاول زمن ال aPTT بدراسة المنطقة تحت المنحنى



جدول 23 - دراسة المنطقة تحت المنحنى للفيريتين للتنبؤ بتطاول زمن ال aPTT

	Area Under the Curve			
	Area	Cut-off	Sensitivity	Specificity
aPTT	0.709	6350	86%	55%

بدراسة المنطقة تحت المنحنى، يتبين لنا أنّ قيمة الفيريتين (6350) لها أعلى حساسية (70%) ونوعية (54%)

لتطاول زمن ال PT، وأنّ لها أعلى حساسية (86%) ونوعية (55%) لتطاول زمن ال aPTT أيضاً.

الفصل الخامس

المقارنة مع الدراسات العالمية

ومناقشة النتائج

5-1 أولاً: المقارنة بالدراسة العراقية Faraj 2016:

وهي دراسة بعنوان:

Hemostatic parameters in Thalassemia patients; a single institute experience.

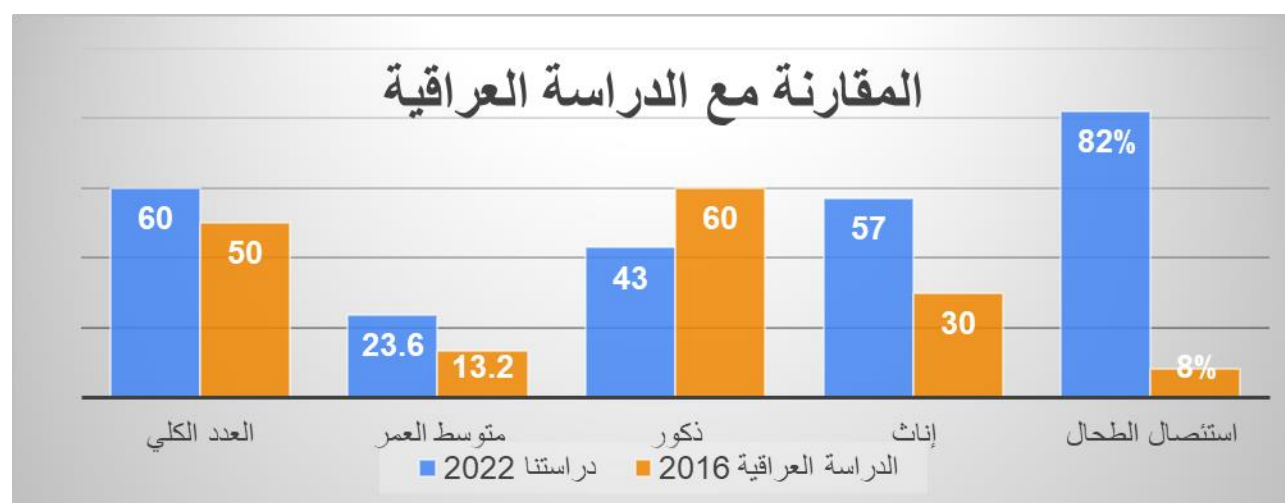
نشرت بمجلة (Fac Med Baghdad 2016; Vol.58, No.2)، وشملت 50 مريضاً، وفيما يلي أهم نتائج هذه

الدراسة ومقارنتها مع نتائج دراستنا:

جدول 24 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (1)

الدراسة العراقية 2016	دراستنا 2022	
50	60	العدد الكلي
6.6±13.2	5.43±22.9	متوسط العمر
30 (60%)	26 (43%)	ذكور
20 (40%)	34 (57%)	إناث
4 (8%)	49 (82%)	استئصال الطحال

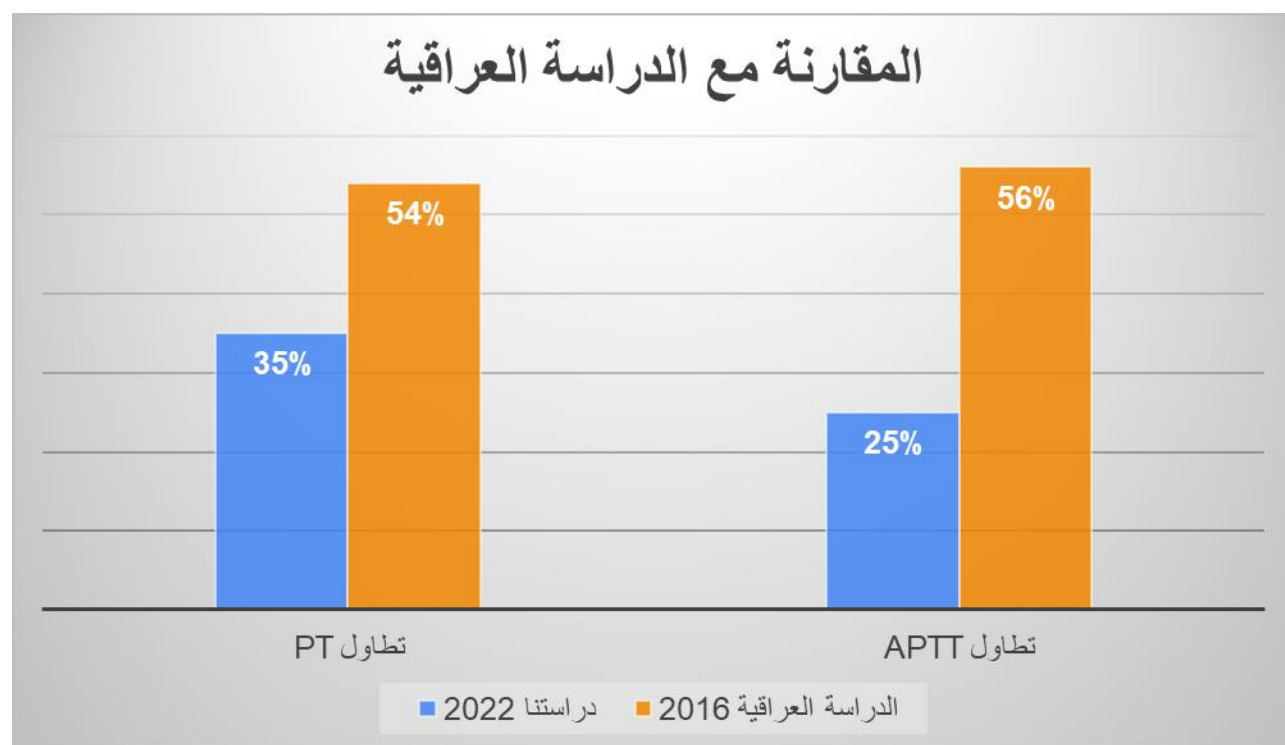
شكل 31 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية Faraj 2016 (1)



جدول 25 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية 2016 Faraj (2)

الدراسة العراقية 2016	دراستنا 2022	
27 (54%)	21 (35%)	تطاول PT
28 (56%)	15 (25%)	تطاول aPTT

شكل 32 - مقارنة المتغيرات بالدراسة العراقية 2016 Faraj (2)



جدول 26 - مقارنة الاختلاف في المتوسط الحسابي لبعض المتغيرات بين دراستنا و الدراسة العراقية Faraj 2016

الدراسة العراقية 2016	دراستنا 2022	
4750 ± 2700	6432 ± 2705	Ferritin
79 ± 62	65 ± 34	ALT
62 ± 22	77 ± 32	AST
8.92 ± 0.99	7.4 ± 1.1	HB
199 ± 128	541 ± 297	PLT
16.2 ± 2.5	15.1 ± 2	PT
49.8 ± 9.6	33.2 ± 3.97	aPTT
72 ± 15.3	77 ± 35	FVII
92 ± 21.2	62.5 ± 20	FV
69.2 ± 16.9	85 ± 20	FX

جدول 27 - مقارنة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT) و (PLT)، بالدراسة العراقية Faraj 2016

الدراسة العراقية 2016	دراستنا 2022	دراسة علاقة الفيريتين مع:
R=0.11	R=0.32 p=0.013	PT
R=0.12	R=0.39 p=0.002	aPTT
R=-0.3 p=0.01	R=-0.12 p=0.341	PLT

5-2 ثانياً: المقارنة بالدراسة الهندية Naithani 2006:

وهي دراسة بعنوان:

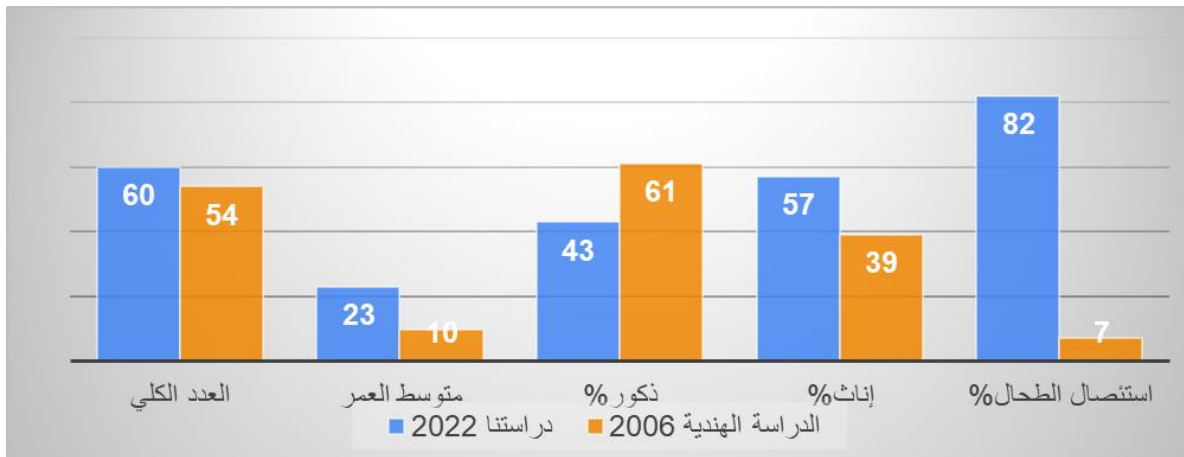
?Thalassemia major – on the verge of bleeding or thrombosis

نشرت عام 2006 في مجلة (Hematology)، وشملت 54 مريضاً، وفيما يلي أهم نتائج هذه الدراسة ومقارنتها

بنتائج دراستنا:

جدول 28 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (1)

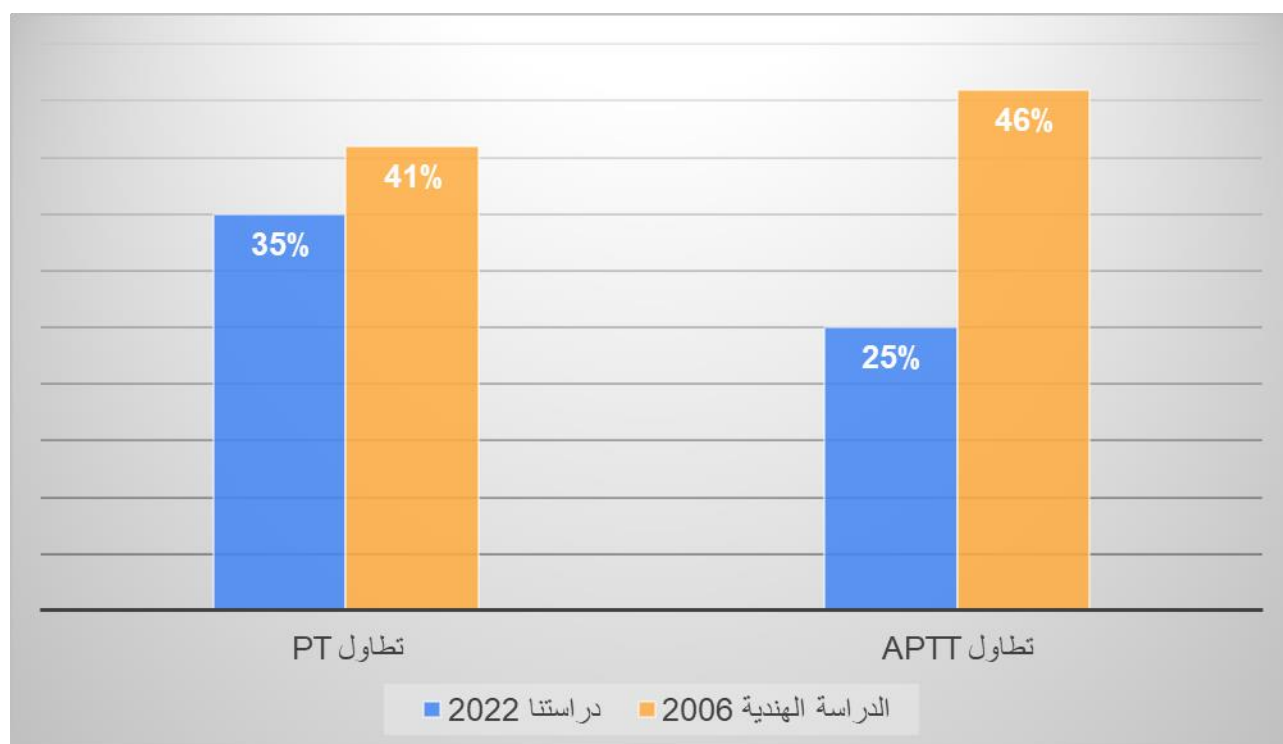
الدراسة الهندية 2005	دراستنا 2022	
54	60	العدد الكلي
4.3 ± 9.68	5.43 ± 22.9	متوسط العمر
33 (61%)	26 (43%)	ذكور
21 (39%)	34 (57%)	إناث
4 (7%)	49 (82%)	استئصال الطحال

شكل 33 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية Naithani 2006 (1)

جدول 29 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية 2006 Naithani (2)

الدراسة الهندية 2006	دراستنا 2022	
22 (41%)	21 (35%)	تطاول PT
25 (46%)	15 (25%)	تطاول aPTT

شكل 34 - مقارنة المتغيرات بالدراسة الهندية 2006 Naithani (2)



جدول 30 - مقارنة الاختلاف في المتوسط الحسابي لبعض المتغيرات بين دراستنا والدراسة الهندية Naithani 2006

الدراسة الهندية 2005	دراستنا 2022	
3709 ± 1625	6432 ± 2705	Ferritin
75.5 ± 59.8	65 ± 34	ALT
55.7 ± 27.4	77 ± 32	AST
8.45 ± 1.6	7.4 ± 1.1	HB
226 ± 123	541 ± 297	PLT
13.7 ± 2.7	15.1 ± 2	PT
30.6 ± 6.6	33.2 ± 3.97	aPTT

جدول 31 - مقارنة علاقة الفيريتين مع (PT)، (aPTT) و (PLT)، بالدراسة الهندية Naithani 2006

علاقة الفيريتين مع:	دراستنا 2022	الدراسة الهندية 2006
PT	R=0.32 p=0.013	R = 0.382
aPTT	R=0.39 p=0.002	P=0.05
PLT	R=-0.12 p=0.341	-
ALT	R=0.314 p=0.015	R = 0.315 p=0.003
AST	R=0.257 p=0.048	R=0.365 p<0.001

3-5 مناقشة النتائج ومقارنتها:

بمراجعة النتائج التي توصلنا إليها في الدراسة ومقارنتها بالدراسات الأخرى نلخص النقاط الآتية:

- أ. كان متوسط العمر في دراستنا أكبر من متوسط العمر في الدراسات المقارنة.
- ب. كان عدد الذكور في دراستنا قريباً من عدد الاناث بينما كان عددهم في الدراسات المقارنة ثلثي حجم العينة تقريباً، قد يكون لتناقص عدد الذكور في بلدنا أثر بهذا الفرق، أو هناك أسباب غير محددة أدت لقلة العشوائية في الدراسات المقارنة (قلة حجم العينة؟).
- ج. كانت نسبة المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال الطحال في دراستنا كبيرة وملفتة للغاية خاصة بعد مقارنتها بالدراسات المقارنة، قد يعود هذا لزيادة متوسط أعمار دراستنا عن الدراسات المقارنة، أو بسبب عدم وجود خطة واضحة لتحديد استطبابات استئصال الطحال عند مرضى التلاسيميا.
- د. كان متوسط قيمة الفيريتين في دراستنا أكبر من متوسط الدراسات المقارنة، وقد يعود هذا لزيادة متوسط أعمار دراستنا عن الدراسات المقارنة، ولعدم التزام المرضى بالعلاج الخالب للحديد لأسباب مختلفة.
- هـ. لم يكن هناك اختلاف مهم في قيم خمائر الكبد بين دراستنا والدراسات المقارنة.
- و. كان هناك اختلاف صغير في متوسط الخضاب قبل النقل، وقد يعود ذلك لزيادة متوسط أعمار دراستنا عن الدراسات المقارنة، أو هناك مشاكل لوجستية تمنع نقل دم كافٍ للمرضى.
- ز. كان هناك اختلاف كبير في عدد الصفائح بين دراستنا، والدراسات المقارنة، ويعود سبب ذلك للنسبة الكبيرة لعدد المرضى الذين جرى استئصال الطحال عندهم في دراستنا مقارنةً بالدراسات المقارنة.
- ح. كانت نسبة المرضى عندنا الذين ظهر تطاولٌ في زمن اختبارات الإرقاء PT و aPTT أقل من نسب الدراسات المقارنة، مع تقارب بقيمة aPTT بين دراستنا والدراسة الهندية، قد يعود ذلك لقلة حجم العينة؟

- ط. كان متوسط زمن ال PT متقارباً في دراستنا من الدراسة العراقية، بينما كان هناك فرق كبير في نسب تناول زمن ال aPTT، وكان لاختلافه عن مجموعة الشاهد قيمة مهمة احصائياً في الدراستين.
- ي. كان متوسط زمني ال PT و aPTT متقارباً في دراستنا من الدراسة الهندية، وكان لاختلافه عن مجموعة الشاهد قيمة مهمة احصائياً في الدراستين.
- ك. عند مقارنة عوامل التخثر المشتركة بين دراستنا والدراسة العراقية، تبين أن لا اختلاف في متوسط قيمة العامل السابع بين الدراستين، بينما كان هنالك اختلاف في متوسط قيمة العاملين الخامس والعاشر حيث كانت قيمة متوسط العامل الخامس في دراستنا أقل من الدراسة المقارنة، وكان العكس صحيحاً بالنسبة للعامل العاشر.
- ل. تبين هناك علاقة خطية ايجابية بين الفيريتين و PT، aPTT في الدراسات الثلاث، وكانت العلاقة أقوى في دراستنا وذات أهمية إحصائية عكس الدراسة العراقية، بينما أظهرت الدراسة الهندية أهمية إحصائية لعلاقة الفيريتين مع aPTT.
- م. تبين هناك علاقة خطية سلبية بين الفيريتين وتعداد الصفائح في دراستنا والدراسة العراقية، وكانت في دراستنا أضعف، ولم تكن لها أهمية إحصائية، على عكس الدراسة العراقية.
- ن. تبين هناك علاقة خطية إيجابية بين الفيريتين وخمائر الكبد (AST،ALT) في دراستنا والدراسة الهندية، وكانت العلاقة ذات أهمية إحصائية في الدراستين.

الفصل السادس

التوصيات والمقترحات

التوصيات:

1. إجراء اختبار PT و aPTT بشكل دوري عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى الذين يتجاوز مستوى الفيريتين لديهم قيمة (6350).

المقترحات:

1. إجراء دراسة على معدل الاستهلاك السنوي من الدم، وعلاقته بكل من الفيريتين واختبارات الإرقاء.
2. إجراء دراسة يجري فيها المقارنة بين المرضى الذين تم استئصال الطحال عندهم، والذين لم يستأصلوه، وعلاقته باختبارات الإرقاء.
3. إجراء دراسة تتساوى فيها نسبة الأطفال مع البالغين، لدراسة تأثير العمر في متغيرات الدراسة.
4. إجراء دراسة يتم فيها إجراء اختبارات عوامل التخثر لكامل جبهة الدراسة والشاهد الطبيعي.
5. إجراء دراسة يتم فيها تقسيم المرضى إلى قسم مضبوط عندهم مستوى الفيريتين وقسم آخر غير مضبوط، ومقارنة اختبارات الإرقاء عندهم.

الخاتمة:

أهمية مراقبة اختبارات الإرقاء عند مرضى تلاسيميا بيتا الكبرى الذين يتجاوز مستوى الفيريتين لديهم قيمة (6350) على نحوٍ دوري للتنبؤ بالاختلالات النزفية التي ممكن حدوثها عندهم وتبديرها.

المراجع:

1. Abosdera MM, Almasry AE, Abdel-Moneim ES: Coagulation defects in thalassemic patints. *Pediatrics and Neonatology* 58:421–424 (2017).
2. Faraj SA.: Hemostatic parameters in Thalassemia patients; a single institute experience. *Fac Med Baghdad Vol.58, No.2; (2016).*
3. Harish GV, Pasha SJ.: Correlation of serum ferritin levels with liver function tests and anthropometric measurements in transfusion dependent beta–thalassemia major children : a cross sectional study. *Pediatric Oncall Journal Volume 16, Issue 4: 101–104 (2019).*
4. Rahul Naithani, Jagdish Chandra, Shashi Narayan, Sunita Sharma & Varinder Singh (2006) Thalassemia major – on the verge of bleeding or thrombosis?, *Hematology*, 11:1, 57–61
5. Weatherall DJ. The thalassemias.. In: Beutler E, editors. *Williams hematology* 6th ed McGraw–Hill: NewYork; 2001. p.547–80.
6. Thalassemia International Federation: Guidelines for the clinical management of thalassemia 4th edition. 2021 [<https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>].
7. Thien SL. The molecular basis of B–thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 May 1;3(5):a011700. Doi: 10.1101/cshperspect.a011700
8. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, Kolli P, Anagnou NP, Chui DH, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos GP: HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations: 2007 update. *Hum Mutat* 2007, 28:206.
9. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E: A Syllabus of Thalassemia Mutations. The Sickle Cell Anemia Foundation, Augusta, GA 1997.

10. Weatherall DJ, Clegg JB: The thalassaemia syndromes, ed 4, Oxford, 2001, Blackwell Scientific Publications. A complete study of thalassemias and their interaction with variant hemoglobins.
11. Henry's Clinical 24th Diagnosis and Management by Laboratory Methods 24e (2021).
12. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Sep 1;2(9):a011692.
13. Galanello R, Origa R: Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11 2010.
14. Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M, Malamis G, Kanavakis E: Rapid screening of multiple betaglobin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. Clin Chem 2003, 49:769–776.
15. Weatherall DJ: The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden, Blood 115:43316, 2010.
16. Borgna-Pignatti C, Galanello R: Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In Wintrobe's Clinical Hematology Volume 42. 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2004:1319–1365.
17. Chaston, T.B., Matak, P., Pourvali, K., Srai, S.K., et al. (2011) Hypoxia inhibits hepcidin expression in HuH7 hepatoma cells via decreased SMAD4 signaling. American Journal of Physiology – Cell Physiology. [Online] 300 (4), C888–C895. Available from: doi:10.1152/ajpcell.00121.2010.
18. Sikorska, K., Bernat, A. & Wroblewska, A. (2016) Molecular pathogenesis and clinical consequences of iron overload in liver cirrhosis. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. [Online] 15 (5), 461–479. Available from: doi:10.1016/s1499-3872(16)60135-2.

- 19.Ozment CP, Turi JL – Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790:694–701.
- 20.Piomelli S – The management of patients with Cooley’s anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol*. 1995; 32:262–8.
- 21.Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR: *Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. Blood* 2004, 104:34–39.
- 22.Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004, 89:1187–1193.
- 23.Melchiori L, Gardenghi S, Rivella S – Beta–Thalassemia: HiJAKing Ineffective Erythropoiesis and Iron Overload. *Adv Hematol*. 2010; 2010:938640.
- 24.Wintrobe MM, John P, Greer M – *Wintrobe’s Clinical Hematology*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 25.Jensen P–D – Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004; 124:697– 711.
- 26.Brittenham, G.M. (2011) Iron–chelating therapy for transfusional iron overload. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 364 (2), 146–156. Available from: doi:10.1056/NEJMct1004810.
- 27.Allali, S., de Montalembert, M., Brousse, V., Chalumeau, M., et al. (2017) Management of iron overload in hemoglobinopathies. *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine*. [Online] 24 (3), 223–226. Available from: doi:10.1016/j.traccli.2017.06.008.
- 28.Angelucci, E., Giovagnoni, A., Valeri, G., Paci, E., et al. (1997) Limitations of Magnetic Resonance Imaging in Measurement of Hepatic Iron. *Blood*. [Online] 90 (12), 4736–4742. Available from: doi:10.1182/blood.V90.12.4736.

- 29.Theil EC (1987). "Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants, and microorganisms". *Annual Review of Biochemistry*. **56** (1): 289–315. [doi:10.1146/annurev.bi.56.070187.001445](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.001445). [PMID 3304136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3304136/).
- 30.Seckback J (1982). "Ferretting out the secrets of plant ferritin – A review". *Journal of Plant Nutrition*. **5** (4–7): 369–394. [doi:10.1080/01904168209362966](https://doi.org/10.1080/01904168209362966).
- 31.Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torti SV, Torti FM (July 2001). "[Ferritin and the response to oxidative stress](#)". *The Biochemical Journal*. **357** (Pt 1): 241–7. [doi:10.1042/0264-6021:3570241](https://doi.org/10.1042/0264-6021:3570241). [PMC 1221947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11415455/). [PMID 11415455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11415455/).
- 32.Camaschella, Clara (2015-05-07). Longo, Dan L. (ed.). "[Iron-Deficiency Anemia](#)". *New England Journal of Medicine*. **372** (19): 1832–1843. [doi:10.1056/NEJMra1401038](https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038). [ISSN 0028-4793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000000/).
- 33.Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, Meyer R (March 1990). "Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly". *The American Journal of Medicine*. **88** (3): 205–9. [doi:10.1016/0002-9343\(90\)90143-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90143-2). [PMID 2178409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2178409/).
- 34.Krittayaphong, R., Viprakasit, V., Saiviroonporn, P., Wangworatrakul, W., et al. (2018) Serum ferritin in the diagnosis of cardiac and liver iron overload in thalassaemia patients real-world practice: a multicentre study – Krittayaphong – 2018 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library. British Journal of Haematology. [Online] 182 (2), 301–305. Available from: [doi:https://doi.org/10.1111/bjh.14776](https://doi.org/10.1111/bjh.14776).
- 35.Galanello R: Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. Ther Clin Risk Manag 2003, 3:795–805.
- 36.Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV: Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. Br J Haematol 1998, 103:361–364.

37. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, Leoni GB, Muroi PP, Galanello R: Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005, 90:1309–1314.
38. Cappellini, M.D., Porter, J.B., Viprakasit, V. & Taher, A.T. (2018) A paradigm shift on betathalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Reviews*. [Online] 32 (4), 300–311. Available from: doi:10.1016/j.blre.2018.02.001.
39. Piga, A., Serra, M., Longo, F., Forni, G., et al. (2011) Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *American Journal of Hematology*. [Online] 86 (9), 808– 810. Available from: doi:10.1002/ajh.22102.
40. Gaziev J, Lucarelli G: Stem cell transplantation for hemoglobinopathies . *Curr Opin Pediatr* 2003, 15:24–31.
41. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, Vacca A, De Stefano P, Piras E, Ledda A, Piroddi A, Littera R, Nesci S, Locatelli F: Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group . *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1054:186–195.
42. Lucarelli, G., Andreani, M. and Angelucci, E. (2002) ‘The cure of thalassemia by bone marrow transplantation’, *Blood Reviews*, 16(2), pp. 81–85. doi: 10.1054/blre.2002.0192.
43. Stamatoyannopoulos, G. et al. (2001) *The Molecular Basis of Blood Diseases*. 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders.
44. Antoniani, C. et al. (2018) ‘Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human b-globin locus’, *Blood*, 131(17), pp. 1960–1973. doi: 10.1182/ blood-2017-10-811505.

45. Boulad, F. et al. (2018) 'Gene Therapy and Genome Editing', Hematology/Oncology Clinics of North America, 32(2), pp. 329–342. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.007
46. Porteus, M. H. (2017) 'Genome Editing for the β -Hemoglobinopathies', in Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer New York LLC, pp. 203–217. doi: 10.1007/978-1-4939-7299-9_8.

Abstract

Background: Both the rate of survival and the prognosis of Beta–Thalassemia Major patients, have seen major improvements in recent years. And that is mainly because of the medical progress in the fields of blood transfusion, iron chelation treatment, and bone marrow transplantation. However, with the increasing rate of survival, it was noticed that many important hemorrhagic complications are occurring, such as mucosal hemorrhage, and bruising. And the prolongation of PT and aPTT was also observed when they were ordered for patients who need splenectomy, which is needed at some time of their lives. It is also known that there is an impairment in the synthetical function of the liver in Beta–Thalassemia Major patients because of the iron overload caused by secondary hemochromatosis. Which make us to wonder about the relationship between serum ferritin and the prolongation of PT and aPTT, and to attempt to define a cut–off point for ferritin that when exceeded, the prolongation of PT and aPTT occurs.

Aim: To study the changes in haemostasis tests caused by secondary hemochromatosis in the sample's patients, and their relationship with serum ferritin.

Materials and Methods: The suggested sample is 60 patients of Beta–Thalassemia Major that are confirmed by haemoglobin electrophoresis. They were selected randomly from the patients visiting the thalassemia centre. And 20 apparently healthy people to act as normal control.

Results: There was a statistically significant difference in the values of ferritin, PT, aPTT, ALT, and AST between the sample group and the control group. There was a statistically significant correlation between serum ferritin and PT, aPTT. By studying the ability of ferritin to predict the prolongation of PT, the area under the curve (AUC) was 67% with an accepted prediction. At serum level (6350), By studying the ability of ferritin to predict the prolongation of aPTT, the area under the curve (AUC) was 71% with a good prediction at serum level (6350).

Conclusion: In our study, it was found that there is a statistically significant correlation between serum ferritin and PT, aPTT. and by studying the area under the curve (AUC), the importance of ferritin to predict the prolongation of PT, aPTT was indicated. Which confirm the importance of periodic observation of Haemostasis tests in patient with Beta–Thalassemia Major, that have serum level of ferritin (6350), to predict the haemorrhagic complications that may occur to them, and attempting to prevent them.

Key words: Beta-Thalassemia Major, ferritin, prothrombin time PT, activated partial thromboplastin time aPTT.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Human Medicine

Department of Laboratory Medicine



**A Study of the Changes in Hemostasis Tests in Patients with
Beta-Thalassemia Major and their Correlation to the Serum
Ferritin**

Thesis Submitted for Master's Degree in Laboratory Medicine

By:

Mohammad Khaldoun Sinan

Supervisor

Prof. Tahani Ali

2023