

Haematological study of beta thalassemia in holy Kerbala Governorate

دراسة دموية لمرض فقر الدم البحري بيتا في محافظة كربلاء المقدسة

أ.م.د. زهير محمد علي جدوع**
رئاسة الجامعة- جامعة كربلاء

اسلام احمد عبد الصاحب المسعودي*
كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة كربلاء

(بحث مستل من رسالة الماجستير للباحث الاول)

الخلاصة:-

تكمن اهمية الدراسة الحالية في تقييم النواحي الدموية المتمثلة بالتقدير الكمي والنوعي لخضاب الدم في مرضى فقر الدم البحري بيتا في محافظة كربلاء المقدسة. جمعت عينات الدم من (36) مريضاً مصاباً بالإصابة الكبرى و(20) مصاباً بالإصابة الوسطى لفقر الدم البحري بيتا من مركز فقر الدم البحري - مدينة الحسين (ع) الطبية في محافظة كربلاء المقدسة و(20) شخصاً من الاصحاء ظاهرياً ، تم تحديد فصائل الدم للعينات المشمولة بالدراسة وتم دراسة العلاقة بين فصائل الدم والنمط المظهري للمرض ووجد ان هناك علاقة دالة احصائياً بين الإصابة الكبرى وفصائل الدم (B,O) وكذلك بين الإصابة الوسطى وفصيلة الدم (A) .

درس تحليل مكونات الدم الشامل (Complete blood picture) للعينات المدروسة حيث شمل التحليل (تعداد خلايا الدم الحمراء ،تعداد خلايا الدم البيض ، تعداد الصفائح الدموية ، Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC) حيث اظهرت النتائج فروق احصائية معنوية بين مجاميع المرضى مقارنة بالاصحاء مظهرياً لجميع المعايير المدروسة ماعدا تعداد خلايا الدم البيض.

تم حساب تراكيز خضاب الدم(Hb) ، التحليل الكمي والنوعي لخضاب الدم باستخدام الترحيل الكهربائي لخضاب الدم لتحديد انواعه (HbA , HbA2 , HbF) والنسب المئوية لها وتم الكشف عن فروق معنوية بين المجاميع المدروسة في الانواع الثلاثة المذكورة أنفا لخضاب الدم وكانت :- في الإصابة الكبرى HbF (76.06% ± 25.70) وHbA (19.83% ± 7.16%) وHbA2 (3.90% ± 2.98) بينما اظهرت النتائج في الإصابة الوسطى ان نسبة HbF (7.16% ± 1.52) وHbA (56.58% ± 17.9) وHbA2 (7.45% ± 5.48).

Abstract:-

The importance of the present study was in the haematological and biochemical evaluation of haemoglobin in beta - thalassemia patients in holy Kerbala Governorate , A total of 36 blood samples were collected from beta - thalassemia major patients and 20 samples from beta - thalassemia intermedia patients from Al-Hussein medical city in Kerbala and compared with 20 samples from apparently healthy control group.

The blood groups for all studied samples were determined , and the correlation between the blood groups and the phenotypic pattern of the disease was studied . The results revealed that there was significant statistical correlation between beta - thalassemia major and blood groups B&O; and between beta- thalassemia intermedia & blood group A.

The complete blood picture for all samples were determined including (RBC count ,WBC count ,blood platelet count, hematocrit (HCT), Mean cell volume(MCV) , Mean cell hemoglobin(MCH) and Mean cell hemoglobin concentration (MCHC) .

The results revealed significant statistical differences between patients groups and apparently healthy individuals for all studied parameters except WBC counts.

The concentrations of Hb were determined,and the quantitative and qualitative analyses of Hb using Hb electrophoresis were adopted to determine the Hb types (HbA, HbA2 and HbF) and their percentages,the results showed significant differences between studied groups for these three types of haemoglobin.In thalassemia major HbF (76.06% ± 25.70),HbA (23.55%±19.83) and HbA2 (3.90% ± 2.98) Whereas the results in thalassemia intermedia showed the percentage of HbF (7.16% ± 1.52), HbA(56.58% ± 17.9) and HbA2(7.45% ± 5.48)

المقدمة:-

فقر دم بحر الابيض المتوسط او ما يسمى فقر الدم البحرى (ثلاسيميا thalassemia) هو مرض خلقي وراثي جسمي متنحي (autosomal recessive congenital disease)، وهو اضطراب في تصنيع خضاب الدم (الهيموغلوبين hemoglobin) الذي يتميز بغياب او انخفاض تصنيع سلاسل الغلوبين، وقد وجد ان هذا الاضطراب منتشر في مناطق تفشي الملاريا والمناطق الاستوائية وشبه الاستوائية لبلدان حوض البحر الابيض والشرق الاوسط والقوقاز ووسط اسيا وشبه القارة الهندية وجنوب اسيا وجنوب شرق اسيا^(1,2)

يقسم المرض سريريا وحسب شدة الإصابة الى: الإصابة الكبرى وتتطلب نقل الدم للمريض بصورة منتظمة طيلة فترة حياته، والإصابة المتوسطة والتي تتميز بفقر الدم ولكن اقل شدة من الكبرى ولا تتطلب نقل الدم بصورة مستمرة، والإصابة الصغرى وفي هذه الحالة يكون المصاب حامل للصفة وناقل للمرض بدون ظهور الاعراض المرضية عليه^(1,3) يؤدي المرض غير المعالج او نقل الدم غير الجيد وغير منتظم في الإصابة الكبرى كما هو مسجل في بعض البلدان النامية الى تأخر النمو، شحوب ويرقان وسوء تكوين الجهاز العضلي مصحوب بتضخم الكبد والطحال وقرحة الساق وتغيرات هيكلية التي تنجم عن التوسع في نخاع العظم. كما ان العلاج بواسطة نقل الدم المنتظم (regular transfusion therapy) يؤدي الى مضاعفات فرط الحديد (iron overload related complication) بما في ذلك مضاعفات الغدد الصم (تأخر النمو، وعدم النضج الجنسي وداء السكري وقلّة كفاءة الغدد الجار درقيه والدرقية واقل شيوعا الغدتان الكظريتان) وفي الحالات المتأخرة اعتلال العضلة القلبية وتليف الكبد^(4,5)

الهدف من الدراسة:-

لأهمية المرض ولتسليط الضوء على واقع المرض في محافظة كربلاء المقدسة تهدف الدراسة الى :- تقييم بعض المعايير البايوكيميائية والدموية للمرضى المصابين بفقر الدم البحرى بينا والمشمولين بالدراسة.

المواد وطرائق العمل:-

جمع العينات

تم جمع العينات من المرضى الذين يراجعون قسم فقر الدم البحرى (Thalassemia) في مستشفى الاطفال/مدينة الحسين الطبية في محافظة كربلاء المقدسة. شملت الدراسة (56) مريضا" مراجعا" لقسم فقر الدم البحرى، واعتمادا على التشخيص الطبى السريرى قسمت العينات الى (36) مريضا" مصابا بالإصابة الكبرى (thalassemia major) و(20) مريضا" بالإصابة الوسطى (thalassemia intermedia) وتمت مقارنتها مع (20) فردا" من الاصحاء ظاهريا وللفترة من 8 كانون الثاني 2014 ولغاية 10 نيسان 2014 تم استثناء المرضى الذين يكون تركيز خضاب الدم لديهم اعلى من 7 غم/ ديسي لتر وكذلك الذين لديهم اصابات دموية متداخلة مع المرض مثل (المصابين بفقر الدم ثلاسيميا- منجلي)

جمع عينات الدم والاختبارات الدموية :-

تم سحب (3 مل) من الدم الوريدي بواسطة محقنه طبية من المرضى المشمولين بالدراسة ومجموعة السيطرة و وضعت في أنابيب مختبريه لغرض اجراء الفحوصات المختبرية وتم اجراء هذه الفحوصات في مختبرات مستشفى الاطفال/مدينة الحسين (ع) الطبية في محافظة كربلاء المقدسة. وتم دراسة المعايير الدموية باختبار مكونات الدم الشامل بالنظام الالى Automatically يستخدم هذا الجهاز لإعطاء صورة كاملة لمكونات الدم ويتم استخدام أنابيب الدم المحتوية على مانع التجلط EDTA كأفضل مانع تجلط، حيث يمنع تراس كرات الدم والمكونات الأخرى على بعضها مما يساعد على إعطاء نتائج صحيحة، وضمان سلامة جهاز الـ C.B.C من انسداد مجاري الجهاز في حالة مرور كتل متجلطة من مكونات الدم. ويعمل جهاز الـ counter الخاص بعملية الـ C.B.C على عد الخلايا الدموية البيضاء وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية (المكونات الدموية). والفكرة العلمية في طريقة عد مكونات الدم هي احتواء الجهاز على حجرتين الأولى تقاس فيها خلايا الدم البيضاء ويتم قياس الهيموجلوبين بواسطة تحليل كريات الدم الحمراء بواسطة مادة تودي لتكسير كريات الدم الحمراء وخروج الهيموجلوبين الذي يتم قياسه بواسطة جهاز القياس الضوئي spectrophotometers .

أما الحجر الثانية تقاس فيها كريات الدم الحمراء والصفائح الدموية. أما الاختبارات التالية فيتم قياسها وحساب نسبها رياضياً بواسطة معادلات مخزنة في الجهاز :-

- قياس الهيماتوكريت (تكسد الكريات الدموية الحمراء) (HCT) Hematocrit .

- قياس متوسط حجم الكرية الوسطي (MCV) Mean cellular volume .

- قياس متوسط الهيموجلوبين في كريات الدم الحمراء (MCH) Mean cellular hemoglobin . ويتم تسجيل النتائج على طباعة خاصة متصلة بالجهاز.

وتم اجراء التحليل الكمي والنوعي لخضاب الدم Qualitative and quantitative Hb analysis بواسطة الترحيل الكهربائي بخلات السليلوز والفصل الكروماتوغرافي بمادة (DEAE cellulose) التي تسمى (DE-52 microchromatography) او (HPLC) يحدد مقدار ونوع خضاب الدم الموجود في دم المريض المصاب بفقر الدم البحرى بينا وعلى هذا الاساس يتم التشخيص.

النتائج والمناقشة:-

سجلت فصائل الدم لمجاميع المرضى (الكبرى والوسطى) في العينات المدروسة والجدول رقم(1) يوضح علاقة فصائل الدم بالنمط الظاهري لمرضى فقر الدم البحري بيتا . وقد لوحظ ان فصائل الدم (B,O) كانت بنسب عالية في الاصابة الكبرى مقارنة بالاصابة الوسطى مع وجود نسبة عالية من مرضى الاصابة الوسطى من ذوي فصيلة دم (A).
فقد كانت فصيلة الدم (O) 14 (18 , 41 %) في الاصابة الكبرى وكانت 4 (21.05 %) في الاصابة الوسطى بينما كانت فصيلة الدم (B) 12 (35.29%) وكانت في الاصابة الوسطى 2 (10.53%) وسجلت فصيلة الدم (A) 13 (68.42%) في الاصابة الوسطى بينما سجلت نسبة قليلة في الاصابة الكبرى 6 (17.65 %) مقارنة بالاصابة الوسطى اما في حالة فصيلة الدم AB فلم تسجل فروق معنوية .

الجدول رقم (1) يوضح العلاقة بين فصائل الدم والطرز المظهري لمرض فقر الدم البحري بيتا

p- Value	الاصابة الوسطى		الاصابة الكبرى		مجاميع الدم
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.05	68.42	13	17.65	6	A
	10.53	2	35.29	12	B
	0	0	5.88	2	AB
	21.05	4	41.18	14	O
	100	19	100	34	الكلي

تم اختبار العلاقة بين فصائل الدم والنمط الظاهري بمستوى احتمال 0.05 وتم تسجيل علاقة معنوية بين فصائل الدم (O,B) والاصابة الكبرى لفقر الدم البحري بيتا على حساب الفصائل الاخرى وتم تسجيل علاقة معنوية بين فصيلة الدم (A) والاصابة الوسطى وهذا يتفق مع⁽⁶⁾ حيث سجل في دراسة 121 مريضاً مصاباً بالاصابة الكبرى ان (38.84%) 47 من فصيلة الدم (B) وبلغت نسبة الفصيلة (O) (34.71%) 42

اشارت الدراسات من خلال دراسة 385 مريض مصاب بالاصابة الكبرى لفقر الدم البحري ومن كلا الجنسين ووجد ان اعلى نسبة كانت (40.3%) 155 من فصيلة الدم (O) وبلغت فصيلة الدم (B) (34.3%) 132 بالمرتبة الثانية اما فصيلة الدم (A) فبلغت (20%) 80⁽⁷⁾ وتم دراسة الاضطرابات الدموية الوراثية وفي مقدمتها فقر الدم البحري بيتا في الهند ووجد ان فصيلة الدم (B) هي الفصيلة الاكثر ظهوراً بنسبة (47.2%) وتتبعها بالمرتبة الثانية فصيلة الدم (O) بنسبة (32.9%)⁽⁸⁾ وفي دراسة 933 مريضاً بالاضطرابات الدموية وفقر الدم بيتا في المرتبة الاولى في شمال الهند وجد ان اعلى نسبة كانت من المصابين من ذوي فصيلة الدم (O) بنسبة بلغت (36.55%) وحلت الفصيلة (B) بالمرتبة الثانية بنسبة (35.78%)⁽⁹⁾

تحليل مكونات الدم الشامل (Complete blood picture) للعينات المدروسة

تم دراسة الصورة الدموية الكاملة للعينات المدروسة كما هو موضح بالجدول رقم (2)

1- تعداد خلايا الدم البيض

درس تعداد خلايا الدم البيض بوحدات (الف خلية/ مل) في المجاميع المدروسة حيث بلغ (12.47±6.50) في مرضى الاصابة الكبرى وكان في الاصابة الوسطى (12.83±8.38) وبلغ في مجموعة السيطرة (9.03±3.49) تم اختبار العينات المدروسة احصائياً بمستوى احتمال 0.05 ووجد انه لا توجد فروق معنوية في تعداد خلايا الدم البيض بين المجاميع المدروسة . ان تعداد خلايا الدم البيض في الاشخاص المصابين بفقر الدم البحري بيتا تبقى ضمن المستويات الطبيعية ولقد سجلت زيادة في المصابين بالاصابة الكبرى بسبب وجود خلايا الدم الحمراء غير الناضجة بنسب عالية ومع ذلك سجلت نتائج تعداد خلايا الدم البيض في الاصابة الكبرى ضمن المعدلات الطبيعية ويعود سبب الزيادة ايضا الى الاصابات المتكررة بالأمراض بسبب نقل الدم بصورة مستمرة⁽¹⁰⁾

قد تعزى الزيادة في تعداد خلايا الدم البيض الى الاصابات الثانوية التي يتعرض لها الاشخاص المصابين بسبب نقل الدم المستمر و تدهور الحالة الصحية للمريض مثل (الامراض الطفيلية والتهاب الكبد الفيروسي و فايروس عوز المناعة المكتسب)^(4,11)

2-تعداد خلايا الدم الحمراء

تم دراسة تعداد خلايا الدم الحمراء بوحدات (مليون خلية/ مل) فكانت في الاصابة الكبرى (3.21 ± 0.37) وفي الاصابة الوسطى (4.06 ± 0.78) وكانت في مجموعة السيطرة (5.03 ± 0.59) وقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي ان هناك فروق عالية المعنوية بين المجاميع المدروسة في مجاميع المرضى (الكبرى والوسطى من جهة) وبين مجاميع المرضى ومجموعة السيطرة من جهة اخرى.

ان اغشية خلايا الدم الحمراء في مرضى فقر الدم البحري بيتا تكون غير متماثلة التركيب وغير مستقرة وتزال من الدورة الدموية بصورة سريعة⁽¹²⁾

بسبب عدم الاتزان في تصنيع خضاب الدم ينخفض تعداد خلايا الدم الحمراء في مرضى فقر الدم البحري بيتا بصورة كبيرة بمرضى الإصابة الكبرى وبصورة متوسطة بمرضى الإصابة الوسطى ويسجل انخفاض طفيف في حالة الإصابة الصغرى^(13,9) يعود انخفاض تعداد خلايا الدم الحمراء الى ان فقر الدم البحري بيتا هو مرض وراثي ناتج عن طفرات في الجين المعبر عن سلاسل الغلوبين وراثيا يؤدي الى نقص او توقف في انتاج سلاسل الغلوبين وهذا يؤدي الى تواجد سلاسل غلوبين نوع الفا التي تكون غير مستقرة وغير ذائبة وتتجمع في بادئات خلايا الدم الحمراء في نخاع العظم وهذا يؤثر على بقاء خلايا الدم الحمراء ويؤدي الى انخفاض في تعداد خلايا الدم الحمراء وبالتالي فقر دم مستمر^(4,14)

3- متوسط حجم الكرية (Mean corpuscular volume) MCV

ان نقصان متوسط حجم الكرية MCV يعني أن حجم الكرية الحمراء أصغر من الحجم الطبيعي. في هذه الحالة تعرف الكرية بـ Microcyte ونجد هذا النوع من الحجم في حالات فقر الدم بنقص الحديد Iron deficiency anemia. و فقر الدم البحري Thalassaemia. تم اجراء اختبار MCV للعينات المدروسة بوحدات فيمتو لتر (FL) وكان في الإصابة الكبرى (64.25 ± 7.73) وفي الإصابة الوسطى (73.84 ± 84) اما في مجموعة السيطرة فكانت (80.95 ± 8.28) درست الفروق المعنوية بين المجاميع الثلاثة المدروسة حيث وجد ان هناك فروق معنوية بين المجاميع المدروسة وبشكل عام نلاحظ ارتفاع قيمة معدل الاختبار MCV بصورة تصاعديّة من مجموعة المصابين بالإصابة الكبرى وصولاً الى مجموعة السيطرة وتكون قيمة معدل الإصابة الوسطى حالة متوسطة بين القيمتين.

درس اختبار متوسط وزن خضاب الدم كرية الدم الحمراء MCH بوحدات بيكو غرام (Pg). ويعبر الـ MCH عن معدل وزن (كمية) خضاب الدم في كرية الدم الحمراء وهو مهم في تشخيص بعض انواع فقر الدم وقد درس في العينات المدروسة وكان في الإصابة الكبرى (17.01 ± 2.70) وفي الإصابة الوسطى (22.21 ± 2) وبلغت في مجموعة السيطرة (26.61 ± 2.99) وتم اختبار هذا المعيار احصائياً وسجلت فروق معنوية بين المجاميع المدروسة.

سجلت نتائج الدراسة انخفاض في قيمة (MCV, MCH) في جميع مرضى فقر الدم البحري بيتا وكانت النسبة منخفضة جدا في الإصابة الكبرى وتزداد النسبة تصاعدياً وصولاً للإصابة الصغرى⁽⁹⁾ تكون القيم منخفضة في جميع انواع الإصابة مع وجود زيادة بسيطة في حالة المرضى الذين يتعالجون بنقل الدم بصورة منتظمة ويكون سبب انخفاض MCV هو صغر خلايا الدم الحمراء عن الحجم الطبيعي وسبب انخفاض MCH هو قلة تكوين الصبغة الدموية (hypochromia)^(15,13)

يتم تشخيص المصابين بفقر الدم البحري بيتا مختبرياً من خلال الفحوصات الدموية المختبرية التالية:- وهي تركيز خضاب الدم والاختبارين (MCV, MCH) حيث يكون تركيز خضاب الدم في مرضى الإصابة الكبرى اصغر من (7غم/ديسي لتر) وتكون قيمة MCV اكبر من 50 و اقل من 70 فيمتو لتر (FL) اما قيمة MCH فتكون ما بين (12-20) بيكو غرام (Pg) بينما يكون تركيز خضاب الدم في مرضى الإصابة الوسطى ما بين (7-10) غم /ديسي لتر (g/dl) وقيمة MCV ما بين (50-80) فيمتو لتر (FL) وقيمة MCH ما بين (16-24) بيكو غرام^(16,4)

4- قياس نسبة الهيماتوكريت HCT . Packed Cell Volume /Hematocrit . PCV ..

هو عبارة عن حجم كمية من كريات الدم الحمراء بعد عملية الطرد المركزي لها معياراً عنه بالنسبة المئوية لحجم الدم الكلي ، ويعتبر الهيماتوكريت ليس مكون من مكونات الدم مثل كريات الدم الحمراء أو خضاب الدم وللهيماتوكريت علاقة كبيرة بنتائج كريات الدم الحمراء وخضاب الدم. وهذه قيمة تستعمل أيضاً في تحديد بعض مؤشرات كريات الدم الحمراء مثل (MCV / MCHC) ويعتبر انخفاض معدل الهيماتوكريت مؤشر على فقر الدم. تم دراسة تحليل HCT في العينات المدروسة فكانت في الإصابة الكبرى (16.96% ± 5.06) وفي الإصابة الوسطى (26.94% ± 4.37) وكانت في مجموعة السيطرة (40.80% ± 6.18) ووجد ان هناك فروق معنوية بين المجاميع الثلاث المدروسة (الإصابة الكبرى والوسطى ومجموعة السيطرة) بعد استخدام اختبار LSD واختبار جدول تحليل التباين (Anova Table) تحت مستوى احتمال 0.05 .

تم دراسة HCT لعينة مكونة من 115 مريضاً بالإصابة الكبرى لفقر الدم البحري بيتا وكانت النسبة تتراوح بين (11-24%)⁽¹⁷⁾ ينخفض معدل اختبار HCT بصورة شديدة في الإصابة الكبرى لفقر الدم البحري بيتا وبصورة معتدلة في حالة الإصابة الوسطى^(13,10)

درس تحليل متوسط تركيز خضاب الدم في كريات الدم الحمراء بوحدات (غم/ديسي لتر) Mean Corpuscular .. MCHC : Haemoglobin concentration : يعبر الـ MCHC عن معدل نسبة تركيز خضاب الدم في كريات الدم الحمراء. يساعد الـ MCHC في تشخيص انواع فقر الدم المختلفة ودرس هذا الاختبار في العينات المدروسة بوحدات (غم/ديسي لتر) فكان في الإصابة الكبرى (27.69 ± 2.01) وفي الإصابة الوسطى (30.28 ± 2.15) وكان في مجموعة السيطرة (32.73 ± 1.93) وتم تحليل النتائج احصائياً ووجد ان هناك فروقات معنوية بين المجاميع المدروسة .

كانت نسبة MCHC في 115 مريضاً بالإصابة الكبرى لفقر الدم البحري بيتا تتراوح ما بين (23-32) غم/ديسي لتر⁽¹⁷⁾ سجل انخفاض في معدل MCHC في مرضى فقر الدم البحري بيتا ولكن بصورة دائمة في حالة الإصابة الكبرى اما في الإصابة الوسطى فيكون الدور الاكبر لنوع الطفرات المسببة للمرض وشدها⁽¹⁰⁾

تظهر المسحة الدموية في الأشخاص المصابين بفقر الدم البحري بيتا تغيرات مظهرية (morphologic changes) مثل : صغر في حجم خلايا الدم الحمراء (microcytosis) وانخفاض في الصبغة الدموية (hypochromia) والتغاير في اشكال خلايا الدم الحمراء (anisocytosis) مع تشوه في اشكال خلايا الدم الحمراء (poikilocytosis) ويأخذ شكل الخلايا بالاستطالة (elongated) مع بروز اطراف الاستطالة بشكل مستدق (speculated) مع ارتفاع نسبة خلايا الدم الحمراء الحاوية على أنوية (nucleated red blood cells) وترتبط نسبة هذه الخلايا مع درجة فقر الدم الناتج عن المرض وتبرز هذه الحالة ايضا بعد استئصال الطحال (16,4).

5-الصفائح الدموية

تم دراسة تعداد الصفائح الدموية بوحدات (الف خلية/مل) فكانت في الإصابة الكبرى (374.68 ± 177.13) وفي حالة الإصابة الوسطى (443.06 ± 290.95) اما في مجموعة السيطرة فبلغ (241.77 ± 78.35) وتم تحليل النتائج احصائيا باختبار LSD بمستوى احتمال 0.05 ووجد انه توجد فروقات معنوية بين معدل تعداد الصفائح الدموية في مجاميع المرضى (الإصابة الكبرى والإصابة الوسطى) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة ولا توجد فروقات معنوية بين مجاميع المرضى (الإصابة الكبرى والوسطى). كما هو موضح بالجدول (2).

تزداد فعالية الصفائح الدموية مع زيادة تعدادها في مرضى فقر الدم البحري بيتا وتكون في الإصابة الوسطى اعلى بكثير من الإصابة الكبرى وتزداد النسبة بعد استئصال الطحال (18,19) وتصل الزيادة الى اربعة اضعاف النسبة الطبيعية بعد استئصال الطحال لعدم مقدرة الجسم على التخلص من الخلايا الزائدة الموجودة في الدم (19,20).

يكون المعدل الطبيعي للصفائح الدموية في الأشخاص الاصحاء وفي جميع الفئات العمرية $150-400 \times 10^9 / L$ وقد وجد ان هناك اختلاف في المعدل الطبيعي في الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات دموية وخاصة التي فيها صغر في حجم خلايا الدم الحمراء و/او تضخم في الصفائح الدموية (microcytic RBC and/or giant platelets) (21).

من المعلوم بصورة واسعة ان مرضى فقر الدم البحري يعانون من نشاط مزمن (chronic activation) للصفائح الدموية (22,23) وتم التعرف عليها من خلال قياس زيادة معلمات التعبير الجيني (CD62P and CD36 markers) (24,25).

تعزى الزيادة في الإصابة الوسطى مقارنة بالإصابة الكبرى الى وجود دور لخلايا الدم الحمراء الغير طبيعية داخل الاوعية الدموية التي يكون لها دور مؤثر في زيادة التجمع وتكوين الخثر الدموية داخل الاوعية والتي ترجع للحالة الطبيعية بعد عمليات نقل الدم (26,23) ولا يمكن ان ننسى ان استئصال الطحال يؤدي الى زيادة كبيرة في تعداد الصفائح الدموية في مرضى فقر الدم البحري (27,28).

جدول رقم (2) يوضح تحليل مكونات الدم الشامل في العينات المدروسة

p- Value	مجموعة السيطرة	الإصابة الوسطى	الإصابة الكبرى	المعايير الدموية
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	Mean ± SD N=20	Mean ± SD N=20	Mean ± SD N=36	
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	9.03±3.49	12.83±8.38	12.47±6.50	تعداد خلايا الدم البيض (الف خلية/ مل)
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	5.03±0.59	4.06±0.78	3.21±0.37	تعداد خلايا الدم الحمراء (مليون خلية/مل)
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	40.80±6.18	26.94±4.37	16.96±5.06	HCT %
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	80.95±8.28	73.84±5.89	64.25±7.73	MCV فيمتو لتر (FL)
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	26.61±2.99	22.21±2	17.01±2.70	MCH بيكو غرام (Pg.)
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	32.73±1.93	30.28±2.15	27.69±2.01	MCHC (غم/ ديسي لتر)
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	241.77±78.35	443.06±290.95	374.68±177.13	الصفائح الدموية (الف خلية/ مل)

التقدير الكمي والنوعي لخضاب الدم:

ان الغرض من قياس تركيز خضاب الدم، والتقدير الكمي والنوعي لخضاب الدم باستخدام الترحيل الكهربائي للهيموغلوبين (Hb electrophoresis) هو تحديد النسب المئوية لأنواع خضاب الدم (HbF, HbA and HbA2) لمرضى فقر الدم البحري بيتا في المجاميع المدروسة كما هو موضح بالجدول (3).

اظهرت النتائج ان معدل تركيز خضاب الدم (Hb) في مرضى الاصابة الكبرى بلغ (5.7 ± 1.16) غم/ديسي لتر وفي مرضى الاصابة الوسطى (7.16 ± 1.52) غم/ديسي لتر وكان في المجموعة الضابطة (12.7 ± 1.45) غم/ديسي لتر جدول رقم (3) تمت المقارنة بين المجاميع المدروسة باستخدام اختبار Anova Table بمستوى احتمال 0.05 ووجد ان هناك فروق عالية المعنوية بين مجاميع المرضى (الكبرى والوسطى) ومجموعة السيطرة من جهة وبين الاصابة الكبرى والوسطى من جهة اخرى. أشارت المصادر بأنه تكون نسبة تركيز خضاب الدم منخفضة في مرضى الاصابة الكبرى وتكون اصغر من (7) غم/ديسي لتر وتكون في الاشخاص الاصحاء (14 ± 0.9) (7).

ذكر (17) في دراسة 115 مريضاً بالإصابة الكبرى لفقر الدم البحري بيتا ان نسبة خضاب الدم تتراوح ما بين (2.5-6.5) غم/ديسي لتر، ويعاني مرضى الاصابة الوسطى لفقر الدم البحري بيتا من فقر دم معتدل ولكن بنسبة اقل حدة من مرضى الاصابة الكبرى وتصل النسبة الى اصغر من (7) غم/ديسي لتر وخاصة في الفئة العمرية ما بين (2-6) سنة وفي العادة لا يحتاجون الى المعالجة بنقل الدم بصورة مستمرة (4) تكون نسبة خضاب الدم في الاصابة الوسطى لفقر الدم البحري بيتا (6-10) غم/ديسي لتر (29).

اظهرت نتائج الترحيل الكهربائي لأنواع المختلفة لخضاب الدم (Hb electrophoresis) في عينات المرضى المدروسة ان النسب كانت: - في الاصابة الكبرى HbF $(76.06\% \pm 25.70)$ و HbA $(19.83\% \pm 23.55)$ و HbA2 $(3.90\% \pm 2.98)$ بينما اظهرت النتائج في الاصابة الوسطى ان نسبة HbF $(7.16\% \pm 1.52)$ و HbA $(56.58\% \pm 17.9)$ و HbA2 $(7.45\% \pm 5.48)$.

اما في مجموعة السيطرة فكانت النسب: - HbF $(0.99\% \pm 0.46)$ و HbA $(79.55\% \pm 15.09)$ وكانت نسبة HbA2 $(2.93\% \pm 0.78)$.

تمت مقارنة نتائج الترحيل الكهربائي لخضاب الدم للمجاميع المدروسة باستخدام اختبار Anova Table واختبار LSD واظهرت النتائج ان هناك فروقات عالية المعنوية بين المجاميع المدروسة وكما يلي: HbF سجلت فروق معنوية عالية ما بين الاصابة الكبرى ومجموعة السيطرة والاصابة الوسطى ومجموعة السيطرة ومابين الاصابة الوسطى والكبرى وكذلك في النوعين الاخرين (HbA, HbA2) من خضاب الدم وسجلت فروق معنوية ايضا فيما بين المجاميع المدروسة.

سجلت فروق معنوية عالية ما بين مرضى الاصابة الكبرى والاصابة الوسطى تحت مستوى احتمال 0.01 وهذه النتيجة تعتبر مؤشر على ان نسبة HbF يشهد ارتفاع عالي جدا في مرضى فقر الدم البحري بيتا للإصابة الكبرى مقارنة بنسبته بالإصابة الوسطى (30,29).

نلاحظ من خلال الجدول (3) ان هناك ارتفاع واضح في قيمة الانحراف المعياري في العينات المدروسة حيث وجد اختلاف كبير في القيمة الدنيا والعليا للنتائج وهذا ادى الى وجود فروق بين القيم المدروسة والقيم المعمول بها بالتشخيص بالنسبة للترحيل الكهربائي المستخدم كمؤشر معتمد بالتشخيص المختبري للمرض في المستشفيات (بسبب غياب التشخيص الوراثي الجزيئي) وقد اشار (4) ان هناك تباين واضح في نتائج التقدير الكمي والنوعي لخضاب الدم في المصابين بفقر الدم البحري بيتا وذلك بسبب الاختلاف في الاصابة على المستوى الجيني الجزيئي من حيث نوع الطفرات المسببة للمرض وتأثيرها على نسب انواع خضاب الدم (HbF, HbA and HbA2) وكذلك الاصابة الكروموسومية (متباين الزيجة ومتماثل الزيجة والاصابة المركبة) (30,31).

تختلف نسبة قراءة خضاب الدم في فقر الدم البحري بيتا حسب نوع الاصابة الجينية الجزيئية ففي حالة غياب التصنيع في سلاسل البيتا غلوبين (β^0) في صيغة (Beta 0 thalassemia) المتماثل الزيجة (homozygotes) يغيب خضاب الدم نوع (A) (HbA) وتكون نسبة خضاب الدم نوع (F) (HbF) $(92 - 95\%)$ من نسبة خضاب الدم الكلي (Total Hb) (32,4,11).
اما في حالة نقص التصنيع (β^+) متماثل الزيجة (Beta + homozygotes) وحالة (beta+/beta 0) المركبة في الاصابة الوراثية (Genetic compound) تكون نسبة خضاب الدم نوع (A) (HbA) ما بين (10 - 30%) ونسبة خضاب الدم نوع (F) (HbA) $(70 - 90\%)$ اما خضاب الدم نوع (HbA2) فانه متباين في الاصابة بفقر الدم البحري بيتا ولكن هناك زيادة واضحة في حالة الاصابة الصغرى (32,16,4).

الجدول رقم (3) يوضح التقدير الكمي والنوعي لخصاب الدم في المجاميع المدروسة لمرضى فقر الدم البحري بيتا ومجموعة السيطرة.

p-value	(Mean±SD)				العدد	المجاميع المدروسة
	Hb Type (%)			Hb g/dl		
	HbA2	HbA	HbF			
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	3.90±2.98	19.83±23.55	76.06±25.7	5.70±1.16	36	الكبرى
Anova Table Sig :0.05 LSD :0.05	7.45±5.48	56.58±17.95	31.06±16.78	7.16±1.52	20	الوسطى
Anova Table Sig :0.05 LSD:0.05	2.93±0.78	79.55±15.09	0.99±0.46	12.7±1.45	20	مجموعة السيطرة

المصادر:- References

1. Weatheral,D.J. And Clegg,J.B. (2001).Inherited Haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization ,79(8):704-712.
2. Caocci,G.;Efficace,F.;Citti,F.;Roncarolo,M.G.;Markous,R.S.D.; Collius,G.S.;Cieri,F.;Mandelli,F.;Marktél,S. and Lanasa,G. (2012) .Health related quality of life in Middle Eastern children with beta thalassemia.BMC Blood Disorders,12:6.
3. Galanello,R. and Danjou,F. (2010) Statistical genetic applied to β-thalassemia phenotype severity .prof. thesis, Department of Biomedical science and Biotechnology , Cagliari University ,Italy.
4. Galanello, R. and Origa. R. (2010). Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases.5:11.
5. Srichairatanakool, S.; Pangjit,K.; Phisaphong, C. and Fucharoen, S. (2013) . Evaluation of a novel oral iron chelater hydroxyl pyridine-1-6 amino hyxyl) -3-hydroxy pyridine -4- one (CM1) for treatment of iron overload in mice . Advances in Bioscience and Biotechnology. (4):153-163.
6. Mankad, D. P.; Mankad, B. and Singh, S.P. (2013). A study of Serological and Hematological Parameterc in Thalassemic Patients of Rajkot, Ghjarat. International Journal of Scientific and Research Publications;3(7): 1-4.
7. Amin, M.; Gholamhossein, M.; Majid, N.; Marziyeh, H.; Narges, S.; Akbar, D. and Shadi, T. (2013). Prevalence of Alloimmunization against RBC Antigens in Thalassemia Major patients in East of Iran J. Blood Disorders Transf.; 4(4):1-4.
8. Balgir, R.S. (2009). Inherited Hemolytic disorders with high occurrence of β- thalassemia in Sindhi community of Jabalpur town in Madhya Pradesh, India. Online Journal of Health and Allied Sciences; 8(4):1-4.
9. Verma, P. ; Singh, S. ;Arishna, A.; Ali, W. and Tiwari, S. (2013). Prevalence of Haemoglobin Variantc, ABO and Rhesus blood Groups in Northern Uttar Pradesh, India - Biomedical Research; 24 (3): 377-382.
10. Shanthy , G. ; Balsubraman yam and Srinivasan , R. (2013) . Clinical and Demographical studies of β - Thalassemia in Tamilnadu . Res. J. of pharmaceutical , Biological and Chemical ; 4 (3) : 952 - 956 .
11. Elizabeth,G. ;FRCPA, F. and Mary Ann, T. J. A. (2011).Genotype-Phenotype Diversity of Beta-thalassemia Malasyia:Treatment Options and Emerging Therapies.Med J Malasyia:Vol.65.N0:4.
12. Kuypers, F. A.&de Jong, K. (2004). The role of phosphatidyl serine in recognition and removal of erythrocytes. Cell Mol. Biol.;50:147-158.
13. Khattak, I.; Khattak, S. T. and Khan, J. (2006). Heterozygous beta thalassemia in parents of shildren with beta thalassemia major.Gomal Journal of Medical Sciences; (2):52-56.

14. Vasileiadis, I; Basios, N.; Gerovasili, V.; Dimopoulos, s.; Ladis, V.; Kompoti, M. and Nanas,S.(2013).Blood transfusion improves tissue oxygenation in beta-thalassemia major patients.Health Science Journal ,Vol.7,Issue4.
15. Thein, S. L.; Perrine, S. P. and Leboulsh, P. (2005). Pathophysiology of β Thalassemia -A Guide to Molecular Therapies. American Society of Hematology; 31-37.
16. Cao ,A. and Galanello , R. (2010). Beta-thalassemia . Med.12(2) : 61-76.
17. Wirwan, R. ; Setiawan, S. and Gatot, D. (2014). Peripheral blood and hemoglobin electrophoresis pattern in beta thalassemia major patients receiving repeated blood transfusion. Med. J. Indones; 13: 8-16.
18. Taher, A.; Ismaeel, H. ; Mehio, G. ; Bignamini, D. ; Kattamis, A. ; Rachmilewitz, E.A. and Cappellini, M.D. (2006). Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb.Haemost. ;96:488-910
19. Mannucci, P. M. (2010). Red cells playing as activated platelets in thalassemia intermedia. Journal Thrombosis and Haemostasis; 8:2149-2151.
20. Taher, A. T.; Musallam, K. M.; Karimi, M.; El-Beshlawy, A.; Bel Houl, K.; Daar, S.; Saned, M.; Cesaretti, C. and Cappellini, M. D. (2010). Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. Journal of thrombosis and Haemostasis; 8: 2152- 2158.
21. Ninama, N. J. and Shah, N. K. (2014). Impedance Platelet Count in severe microcytosis-study of 161 penitents. NHL Journal of Medical Sciences ; 3(1): 32-36.
22. Winichagoon,P.; Fucharoen, S. and Wisi,P. (1981). Increased circulating platelets aggregates in thalassemia. South east Asian J.Trop.Med.Public Health ;12:556- 560.
23. Succar,J.;Musallam,K.M.and Taher,A. T. (2011). Thalassemia and Venous Thromboembolism. Mediterranean journal of Hematology and Infectious diseases; 3:2035-3006.
24. Del princip, D. ; Menichelli, A.; Diulio, S. ;De Matteis, W. ;Cianciulli, A. and Papa, G. (1993). PADGEM/GMP - 140 expression on platelet membranes from homozygous beta thalassaemia patients. Br.J.Haematol. ;84 :111-117.
25. Ruf, A. ;Pick, M.; Dentsch, V. ;Patscheke, H. ; Gold farb, A. and Rachmilewitz,E.A. (1997). In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta- thalassaemia major .Br.J. Haematol; 98 :51-56.
26. Chen, S. ;Eldor, A. ;Barshtein, G. ; Zhang, S. ;Goldfarb, A. and Rachmilewitz, E.(1996). Enhanced aggregability of red blood cells of beta- thalassemia major patients.
27. Atichartakarn, V. ;Angchasuksiri, P.; Aryurachai,K. Chuncharunee,S. and Thakkinstian,A. (2003). In vivo platelet activation and hyper aggregation in hemoglobin E/ beta- thalassemia : a consequence of splenectomy. Int.J. Hematol. ; 77:299- 303.
28. Cappellini, M.D. ; Grespi, E. Cassinerio,E. ; Bignamini, D. and Fiorelli, G.(2005). Coagulation and splenectomyian over view. Ann.N.Y. Acad. sci. ;1054:317-324.
29. Qari, H. M.; Wali, Y.; Albagshi; M. H.; Alshahrani, M.; Alzahrani, A.; Alhijji, I.A.; Almomen, A.; Aljifri, A.; Alsaeed, H. H.; Abdullah, S.; Al Rustumani, A. ;Mahour, K. and Mousa, S. A. (2013). Regional Consensus Opinion for the Management of Beta thalassemia major in the Arabian Gulf area. Orphanet Journal of Rare Diseases; 8(143):2-12.
30. Rahim, F.; Saki, N. and Jalalaifar, M. A. (2011). The Role of Gene Mutations Detection in Defining the Spectrum of β - Thalassemia in Various Ethnic Regions. Human Genetic Diseases, DR. Dijana Plaseska-Karanfilska (Ed.).
31. Grosso, M.; Sessa, R.; Puzone, S.; Storino, M.R. and Paola, I. (2012). Molecular Basis of Thalassemia, Anemia, Dr.Donald Silverberg (Ed.),21: 342-370.
32. Weatheral ,D.J.(2001).Phenotype-Genotype Relationships in monogenic Disease:Lessons From the Thalassaemias.Nature Reviews Genetics 2:245-255.