

## تحديد معدل انتشار خلّة التلاسيمية $\beta$ في محافظة اللاذقية

د. ميخائيل جرجس\*  
د. هيثم يازجي  
إلهام حرفوش

### □ ملخص □

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي 1991. وقد تناولت 500 عينة دموية، أخذت من القاطنين في محافظة اللاذقية. ولقد استبعدنا من دراستنا هذه، جميع الأشخاص المصابين بآفات دموية ذات تظاهرات سريرية واضحة. اعتماداً على دراسة الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين. وعلى معطيات دراسة الدم المحيطي لدى كل هؤلاء الأشخاص، تبين لنا وجود 40 حالة حامل لخلّة التلاسيمية بيتا، حيث كانت النسبة المثوية للهيموغلوبين A2 عند هؤلاء الحاملة، محصورة بين 3,8-9,1%. وإذا نستطيع القول إنه تبعاً لهذه الدراسة، كان معدل انتشار خلّة التلاسيمية بيتا في محافظة اللاذقية هو 0,8%.

\* قام بالإشراف على هذا البحث:

- الدكتور ميخائيل جرجس مدرس في قسم أمراض الباطنية بكلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
- الدكتور هيثم يازجي الأستاذ المساعد في قسم أمراض الباطنية بكلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
- قامت بإعداد هذا البحث إلهام حرفوش طالبة الدراسات العليا في قسم الأمراض الباطنية بكلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

تعريف:

المتحدة، الشكل الصغير الذي وصفه الايطاليون وأشار إلى أن أهالي المرضى المصابين بمرض كولي، يبدون شذوذات دموية وصفية لمرض Reitti. greppi. Michli.

التوزيع الجغرافي:

لقد لوحظت حالات التلاسيمية في كل الأعراق تقريباً، وأكثر ما تتوافر في المنطقة الواقعة على الحوض المتوسط، الشرق الأوسط والأقصى.

ويصعب تحديد التواتر الخاص بكل شكل من أشكال التلاسيمية بيتا. حينما تستند الدراسات على الرحلان الكهربائي للخضاب فقط ومن دون دراسة عائلية.

ومن المعلوم أن حالات التلاسيمية بيتا ذات تواتر أعظمي لدى اليونانيين والإيطاليين مع ثلاثة بؤر عظمى في سهل بو، ساردينيا، وفي البروفانس جنوب إيطاليا.

إن التلاسيمية بيتا شائعة أيضاً في أفريقيا بنسب تختلف حسب المنطقة، كذلك في أمريكا عند الشعوب التي لها أصل متوسطي.

نسخة وراثية:

ترتبط شذوذات الهيموغلوبين في التلاسيمية بيتا، بخلل وراثي يقع على مستوى المورثة المسؤولة عن إنتاج السلاسل بيتا،

يقصد بكلمة التلاسيمية، مجموعة الشذوذات التي تظلم على إنتاج سلاسل الهيموغلوبين الإنساني. وتقسم هذه الشذوذات بحسب السلسلة التي يضطرب إنتاجها، إلى كل و  $\alpha$  تلاسيمية، والتي تقسم بدورها إلى:

- $\alpha^0, \beta^0$  تلاسيمية: حيث يغيب هنا إنتاج السلاسل بيتا أو الفا نهائياً.
- $\alpha^+, \beta^+$  تلاسيمية: حيث يستمر إنتاج هذه السلاسل، وإنما بمعدل أقل من الطبيعي.

نسخة تاريخية:

وصفت الحالات الكبرى والصغرى لمرض التلاسيمية حوالي 1925 م، وذلك قبل إنجاز الدراسات الأولى للهيموغلوبين، وعرف تحت اسم مرض كولي.

درس الشكل الكبير في الولايات المتحدة من قبل Cooly et lee، ثم اكتشف الشكل الصغير في نفس الحقبة تقريباً، وذلك في إيطاليا، ووصف تحت اسم اليرقان الانحلالي البدئي، وسمي فيما بعد مرض Reitti. greppi. Michli.

بقيت العلاقة بين الآفتين الموصوفتين مجهولة، حتى عام 1940، حيث اكتشف وينتروب (Wintrobe) وفريقه في الولايات

ونادراً ما تترافق متلازمات التلاسيمية بيتا مع حين وراثي (déletion genétique)، فهناك نوع واحد من  $\beta^0$  تلاسيميا يترافق مع حين وراثي، تم كشفه بتقنية رسم الدنا، بواسطة حمائر الاختزال، بينما تبقى كل الطفرات الأخرى في التلاسيمية بيتا، والمعروفة حتى يومنا هذا، عبارة عن اضطرابات محدودة في بنية المورثة بيتا، أو في تعاقبات نكليوتيدية متألهة لها مباشرة، يكون لها دور في مراقبة التعبير عنها، وهي غالباً ما تكون طفرات نقطية، لا يمكن كشفها إلا باستخدام تقنية التنسيل Clonage، ثم تحديد تعاقب النكليوتيدات في الأليل sequençage de l'allele.

وعلى الرغم من أن وراثة التلاسيمية بيتا هي وراثة جسدية، فإنه يصعب تصنيفها إلى جينات سائدة أو صاغرة، لأن حالة تغاير الأمشاج لا تكون دائماً عرضية، ويعتقد بوجود ألائل alleles للتلاسيمية بيتا، تجتمع مع بعضها وتسبب تغاير اللوحات السريرية والكيميائية الحيوية لهذا العيب الوراثي.

#### التصنيف:

يستند التصنيف الحيوي للتلاسيمية بيتا وبشكل أساسي، على معطيات الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين لدى المصاب وذويه. وفي معظم الحالات. وحتى في الحالات متغايرة الأمشاج يوجد شذوذ دموي قابل

للكشف، وهو صغر حجم الكريات الحمر، من دون حالة نقص حديد مرافقة وهذا الصغر في الحجم، يمكن أن يترافق، وخاصة في الحالات متوافقة الأمشاج، مع نقص صباغ hypochromie وكريات هدفية Cellu les cibles.

هناك أربع أنماط من التلاسيمية بيتا هي:

$$\beta^+, \delta\beta, \beta^0, \beta^+$$

أما سريراً، فتصنف التلاسيمية بيتا

إلى الأشكال التالية:

• التلاسيمية بيتا العظمى (متأللة الأمشاج)

.Homozygot

• التلاسيمية بيتا الصغرى (متغايرة

الأمشاج) Hétérozygot.

• التلاسيمية بيتا الوسطى.

• التلاسيمية متغايرة الأمشاج المزدوجة بيتا

- دلنا بيتا تلاسيمية double

.hétérozygot.  $\beta$ - $\delta\beta$  thalossemie

• التلاسيمية بيتا مع قيم مرتفعة من

الخضاب الجنيني  $F(\beta^+)$ .

• التلاسيمية بيتا الصامتة.

#### تشخيص التلاسيمية بيتا:

يعتمد تشخيص التلاسيمية بيتا على

ناحيتين أساسيتين هما: الشذوذات الدموية،

والرحلان الكهربائي للهيموغلوبين.

في الشكل المعتاد من التلاسيمية

متغايرة أو متوافقة الأمشاج. يوجد هناك

نقص حجم كروي، مع أو من دون نقص



صباغ، ويبدو أن تأكيد نقص الحجم الكروي بالعد الالكتروني وغير المترافق بفقر دم، أو المترافق بفقر دم معتدل الشدة، أفضل طريقة لاستقصاء متغايري الأمشاج كما أشار Peorson. والمشكلة الرئيسية هنا، هي استبعاد نقص الحديد، ولا يمكن استبعاد التشخيص إذا كان حديد المصل منخفضاً.

يمكن للتعداد الدموي أن يكون طبيعياً لدى متغايري الأمشاج، وبدون نقص حجم ولا نقص صباغ، والتشخيص يعتمد هنا إذاً فقط على الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين والذي لا يستطب إلا بهدف استقصاء ماسح، أو عندما تكتشف حالات تلاسيمية بيتا في العائلة.

أما رحلان الهيموغلوبين الكهربائي فيكون شاذاً في معظم الأحيان. وأمام لوحة دموية من التلاسيمية بيتا الصغرى، فإن ارتفاعاً منفرداً بقيم الهيموغلوبين A2 (أو مشاركاً مع ارتفاع طفيف للخضاب F) يسمح بسهولة، تأكيد تشخيص التلاسيمية بيتا. وحتى تشخيص  $\beta^+$  تلاسيمية يمكن أن يوضع، إذا وجد لدى عدة أجيال. ارتفاع في كل من الهيموغلوبين A2 والهيموغلوبين الجنيني F.

أما في الحالة متماثلة الأمشاج، فالتشخيص يكون أكثر بساطة، فوجود الهيموغلوبين الكهلي A، يسمح بالتمييز بين التلاسيمية  $\beta^+$  و  $\beta^0$ .

ويتطلب الإثبات السريري للتلاسيمية بيتا الوسطى، دراسة للدم المحيطي، إضافة إلى رحلان كهربائي للهيموغلوبين، لكل عائلة، ولعدة أجيال، وذلك لمعرفة فيما إذا كانت الحالة متغايرة الأمشاج المزدوجة، أو متوافقة الأمشاج، أو حالة متغايرة الأمشاج.

ولا ينفسي الرحلان الطبيعي للهيموغلوبين، وجود التلاسيمية بيتا، بشكل قاطع وذلك أمام وجود حالة نقص حجم كروي. ويمكن أن تكون الحالة هي حالة تغاير أمشاج مزدوج  $\beta$  أو  $\alpha$  تلاسيمية، كما وتعمل المورثة بيتا تلاسيمية بالوضع المتعابر trons، على إخفاء ارتفاع الهيموغلوبين A2 (التشخيص يعتمد إذاً على الدراسة العائلية هنا). أو أن تكون الحالة متغايرة الأمشاج، ومتوافقة مع نقص حديد، مما يمنع ظهور ارتفاع الهيموغلوبين A2.

أما دراسة إنتاج السلاسل الفا وبيتا، فتحمل دليلاً قاطعاً على التشخيص.

إن الكشف المباشر عن الآفات الوراثية المسؤولة عن حالات التلاسيمية بيتا يمثل الطريق المستقبلية للتشخيص قبل وما بعد الولادة لهذه الحالات. وتجدد الإشارة إلى أن الآفات الوراثية التي حددت هويتها حتى الآن، هي ليست بشكل عام ذاتها في مختلف الشعوب المدروسة. فمثلاً الطفرة الأكثر تواتراً لدى سكان المتوسط هي طفرة بدون معنى على مستوى الرموز 39، أو تبادل في الموضع

110 في الانزوتون (1) بينما عند هنود آسيا، أكثر ما نصادف غياب النهاية 3 للمورثة بيتا، أو تبادل في الموضع /5/ في الانزوتون (1).

وهذا ما يفترض أن طرق الكشف المباشر للتشخيص قبل وبعد الولادة للتلاسيمية بيتا لن يكون فعالاً لدى شعب ما، إلا إذا حددت مسبقاً، مجموعات الطفرات التي تصيب هذا الشعب.

### المواد والأجهزة والطرق:

#### 1- الحالات المدروسة:

تمت دراسة /20/ عينة دموية، مأخوذة من أشخاص حاملين لخللة التلاسيمية بيتا (آباء وأمهات أطفال تلاسيميين). كما أخذت عينات دموية عشوائية من /500/ يقطنون مدينة اللاذقية وضواحيها؛ حيث كانت أعمارهم تتراوح بين (1-70 سنة)، على أننا استبعدنا من دراستنا هذه، كل مصاب بأفة دموية صريحة من الناحية السريرية والمخبرية.

#### 2- المواد والأجهزة:

لقد استخدمنا في هذا البحث المواد التالية:  
فرّي سيانيد البوتاسيوم، سيانيد البوتاسيوم، ملون غيمزا، أنابيب شعيرية، وجميع المواد اللازمة لعملية الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين، والمصنعة من قبل شركة هيلينا.

كما استخدمنا في قراءة نتائج الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين، جهاز الرحلان الكهربائي لشركة هيلينا.

#### 3- الطرائق:

أولاً: تحديد قيمة هيموغلوبين الدم لجميع العينات المأخوذة، بطريقة سيان ميثهوغلوبين *cuanmethéoglobin* التي تستخدم كاشف درايبكن والمؤلف من فرّي سيانيد البوتاسيوم، وسيانيد البوتاسيوم، وفوسفات أحادية البوتاسيوم النقية.

ثانياً: تحديد قيمة مكداس الدم *hématocrit*

لجميع العينات المأخوذة، بطريقة الأنابيب الشعرية واستخدام المثقلة الخاصة بقياس مكداس الدم.

ثالثاً: تلوين اللطاخات الدموية بملون غيمزا لجميع العينات المأخوذة.

رابعاً: رحلان كهربائي للهيموغلوبين على استيات السيللوز في وسط قلوي، وذلك لجميع العينات المأخوذة.

#### 4- النتائج:

قمنا بدراسة قيم الهيموغلوبين ومكداس الدم واللطاخات الدموية، لكل من العينات العشرين المأخوذة من حملة خللة التلاسيمية فكانت النتائج التالية مبينة في الجدول أدناه:

20	عدد الحالات المدروسة
9	عدد الحالات التي أبدت نقصاً بقيمة الهيموغلوبين
7	عدد الحالات التي أبدت نقصاً بقيمة مكدهاس الدم
10,9 غ/100مل	معدل الهيموغلوبين الناقص عند النساء المدروسات (ط: 11,5-16,5 غ/100مل)
12 غ/100مل	معدل الهيموغلوبين الناقص عند الرجال المدروسين (ط: 13,5-18 غ/100مل)
34%	معدل مكدهاس الدم عند النساء المدروسات (ط: 36-47%)
38%	معدل مكدهاس الدم عند الرجال المدروسين (ط: 40-54%)
15	عدد الحالات التي انخفض فيها تركيز الخضاب الوسطي McHc
29,5%	معدل تركيز الخضاب الوسطي في العينات التي أبدت نقصاً به (ط: 32-36%)
7	عدد الأفلام التي أبدت كريات هدفية (اللطاخات الدموية)
15	عدد اللطاخات الدموية التي أبدت صغراً في الحجم
6	عدد اللطاخات الدموية التي أبدت نقصاً في الصباغ
14	عدد اللطاخات الدموية التي أبدت تبايناً في الحجم
4	عدد اللطاخات الدموية التي لم تبد أي شذوذ شكلي أو حجمي في الكريات الحمراء

جدول يبين نتائج دراسة العينات المأخوذة من حاملين لخللة التلاسيمية بيتا.

التلاسيمية بيتا، فقد أبدت لنا ارتفاعاً في النسبة المئوية لهذا الهيموغلوبين، حيث كان المعدل الوسطي له في العينات العشرين المدروسة هو 5,4%.

وفي سبيل تحديد النسبة المئوية لحملة خللة التلاسيمية بيتا في محافظة اللاذقية، فقد اتبعنا في دراستنا للعينات الخمسمائة السالفة الذكر، نفس الخطوات المشار إليها آنفاً، فكان

يتبين لنا من الجدول السابق، أن دراسة قيم الهيموغلوبين ومكدهاس الدم، والفحص المبدئي لللطاخات الدم المحطية يملون غيمزاً، قد أعطت مؤشرات هامة للتوجه نحو تشخيص خللة التلاسيمية بيتا.

أما دراسة قيم الهيموغلوبين A2، التي تبينت لنا بنتيجة إجراء الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين لتلك العينات، وهي الطريقة التقنية الأساسية في تأكيد تشخيص خللة



في قبرص 16-17%، وفي مصر 2,7-4%،  
وكانت في لبنان 3% وفي ليبيا 9,6%، وفي  
العربية السعودية بين 2-10% تبعاً للمناطق،  
وفي تركيا 2%، ولقد كانت في منطقة الغوطة  
وقرى دوما الشرقية في دمشق 10%.

وتبعاً لنتائج الرحلان الكهربائي  
للهموغلوبين على استنات السيللوز في وسط  
قلوي، ولدراسة معطيات الدم المحيطي  
الأخرى، فقد بلغت هذه النسبة في دراستنا  
8%.

ولازالت الحاجة إلى استكمال هذه  
الدراسة في مناطق أخرى من سورية قائمة.

ولقد بلغت قيم الخضاب A2 لدى  
هؤلاء الحملة، قيماً تراوحت بين 3,8-9%،  
وكان المعدل الوسطي لهذه القيم هو 5%.

كما أنه قد ورد في سياق دراستنا  
هذه 35 حالة حامل لخللة فقر الدم المنجلي أي  
ما يعادل 7% من العينات المدروسة، وهذا ما  
يتوافق مع ما جاء في نتائج الدراسة التي  
أجريت في مشفى الأسد الجامعي عام 1990م  
من قبل الدكتورة نبيلة فارس.

لقد نشرت دراسات عدة حول  
تحديد النسبة المئوية لحملة خلية التلاسيمية بيتا  
في بلدان الشرق الأوسط، فكانت هذه النسبة

## المراجع

- 1- Clinical hématologie 7th (1974). M.M. Wintrobe Edit. lea Febiger.
- 2- Hématologie tome I (1976). J. Bernard Edit flammarion.
- 3- Hématologie (1984) B. Dryfus Edit flammarion.
- 4- Maladies hériditaire du globule rouge (1984) Y.B. euzard Edit Dion.
- 5- أمراض الدم (1991) الطبعة الأولى - الدكتور ميخائيل جرجس - الدكتور رياض جالق - منشورات جامعة تشرين.
- 6- تدبير التلاسيمية بيتا الكبرى (1990) - الدكتور ميخائيل جرجس. منشورات جامعة تشرين.
- 7- معدل انتشار خلة فقر الدم المنجلي في محافظة اللاذقية 1990. إعداد الدكتورة نبيلة فارس بإشراف الدكتور ميخائيل جرجس.
- 8- الهيموغلوبينات الشاذة ودراسة متلازمة التلاسيمية بيتا. إعداد الصيدلانية فائزة قبيلي 1987. بإشراف الدكتور محيي الدين جمعة ومشاركة الدكتور هاني رزق.



## RESUME

*Cette étude été faite à l'hôpital Universitaire Al Assad, elle a tenu 500 échantillons sanguines, pris des habitants de Lattaquié et de ses environs, nous avons exclu de notre étude, les sujets atteints par des affections sanguines accompagnées cliniquement par de nettes manifestations.*

*En continuant sur l'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine, et les données de l'hémogramme chez tous ces sujets, nous avons constaté, qu'il y avait 40 porteurs du trait  $\beta$  thalassémique dont le pourcentage d'HbA<sub>2</sub> était compris entre 3.8-9%. par conséquent, on peut qu'après notre étude, la moyenne de la dissémination du trait  $\beta$  thalassémique entre les habitants de Lattaquié est de 8%.*