

## مسح استقصائي لشذوذات الخضاب عند حديثي الولادة في مدينة اللاذقية

الدكتور بسام عابدين\*  
الدكتور سمير أصلان\*\*  
ولاء بديوي\*\*\*

(تاريخ الإيداع 2006/7/9. قبل للنشر في 2006/11/1)

### □ الملخص □

دُرست شذوذات الخضاب عند حديثي الولادة في محافظة اللاذقية بهدف تحديد نسبة حدوثها والكشف المبكر عن المصابين بالمنجلي وتسلط الضوء على أهمية إجراء مثل هذه الاستقصاءات المسحية، سُحبت 300 عينة من دم الحبل السري. إن عدد العينات التي أظهرت HbS عند حديثي الولادة (12 عينة) بنسبة 4% بقيم تراوحت ما بين (3.2% - 6.1%) من قيمة الخضاب الكلية، جميعها (HbF>HbA>HbS) أي حملة لخلعة المنجلي، وعدد العينات التي أظهرت Barts Hb (11 عينة) بنسبة 3.6% بقيم تراوحت ما بين (3.8% - 11%) من قيمة الخضاب الكلية أي جميعهم حملة لخلعة ألفا تلاسيميا. بذلك تكون نسبة HbS في محافظة اللاذقية 4% ونسبة ألفا تلاسيميا 3.6%، هذه النسبة المرتفعة تبرز أهمية الاستقصاءات المسحية لشذوذات الخضاب عند حديثي الولادة كفحوص روتينية وعملية في كشف المصابين بالمنجلي ومتابعتهم بشكل مبكر وبالتالي تقليل الأمراض والوفيات وفي كشف المواليد المصابين بتلاسيميا ألفا والذين لا يمكن كشفهم فيما بعد بسبب اختفاء خضاب بارت الأمر الذي يستدعي إجراء تحاليل أكثر تعقيداً كتحليل DNA أو حساب نسبة سلاسل  $\alpha$  /  $\beta$ .

**كلمات مفتاحية:** شذوذات الخضاب، مسح استقصائي، حديثي الولادة، المنجلي، التلاسيميا.

\* أستاذ في قسم الطب المخبري، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

\*\* أستاذ في قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

\*\*\* طالبة دراسات عليا في قسم الطب المخبري، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

## Neonatal Screening for Haemoglobinopathies in Lattakia City

Dr. Bassam Abdeene<sup>\*</sup>  
Dr. Sameer Aslan<sup>\*\*</sup>  
Wala'a Bdiwi<sup>\*\*\*</sup>

(Received 9/7/2006. Accepted 7/9/2006)

### □ ABSTRACT □

This paper investigates the Haemoglobinopathies for newborn babies in Lattakia city to figure out the rate of its occurrence and to early detect the Sickle cell disease. Moreover, it sheds light on the benefits of performing such screening. The experiment examines 300 samples taken from the umbilical cord blood. we have noticed that the samples which show HbS have been 4%, all of them with (HbS<HbA<HbF). This means that all of them carry Sickle cell trait. The samples which show Hb Barts have been (3.6%); these high ratios explain the rewords of exploiting these sorts of tests in order to early detect the disease. Furthermore, in some cases, it is very difficult to diagnose Thalassemia Alfa patients later due to the absence of Hb Barts; this necessitates performing more complicated tests such as DNA analysis or  $\alpha/\beta$  chain ratio.

**Keywords:** Haemoglobinopathies, screening test, neonatal, sickle cell, thalassemia.

---

<sup>\*</sup>Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>\*\*</sup>Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>\*\*\*</sup>Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## مقدمة:

يلعب الكشف المبكر عن المرض دوراً هاماً في تقليل إمرضيته وتجنب الاختلاطات، وشذوذات الخضاب إحدى هذه الأمراض التي يشكّل الكشف المبكر عنها عند حديثي الولادة دوراً هاماً في تقليل الامراضية والوفيات المتعلقة بها وتحسين نوعية الحياة.

## هدف البحث:

- 1- إجراء مسح استقصائي لشذوذات الخضاب عند حديثي الولادة في محافظة اللاذقية بهدف:  
1- تحديد نسبة حدوثها.
- 2- الكشف المبكر عن الأطفال المصابين بشذوذات الخضاب خصوصاً المنجلي.
- 3- تسليط الضوء على أهمية إجراء مثل هذه الاستقصاءات المسحية عند حديثي الولادة.

## أهمية البحث:

تكمن أهمية هذه الدراسة في النقاط التالية:

أ- شيوع شذوذات الخضاب: تعتبر شذوذات الخضاب أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً حول العالم مع اختلاف نسبة حدوثها باختلاف المجموعات العرقية [ 1 ]، يعتبر كلاً من المنجلي وتلاسيميا بيتا الكبرى إثنان من أكثر أشكال هذه الشذوذات انتشاراً. الخضاب s هو الخضاب الشاذ الأكثر شيوعاً [ 2 ] فهو يتميز بنسبة حدوث مرتفعة في إفريقيا حيث يصيب 1 من كل 60 وليد في بعض المناطق كما يصيب 3 من كل 1000 وليد أسود وتقريباً 50 ألف شخص في الولايات المتحدة الأمريكية كما يصيب السكان نو الأصل العربي، أو اليوناني أو الايطالي [ 3-4-5]، كما أن المرض واسع الانتشار في بلدنا حيث تبين أن معدل انتشار خلة المنجلي في مدينة اللاذقية 6.7% وذلك وفقاً لدراسة أجريت في عام 1990 [ 6 ]، بينما التلاسيميا بيتا هي أكثر شيوعاً بين سكان حوض البحر المتوسط (6%) مثل ايطاليا واليونان وسوريا ولبنان وقبرص والشرق الأوسط لذا يكتسب هذان المرضان أهمية خاصة بالنسبة لنا [ 6-7 ].

ب- امراضيتها: تشكل شذوذات الخضاب إحدى أكبر المشاكل الصحية في الولايات المتحدة الأمريكية [ 8 ]، وبالنسبة للداء المنجلي (SCD) فإن هناك عدد من الاختلاطات المحتملة المترافقة معه [4]، كما أن الأطفال المصابين به هم في خطر متزايد للإمراضية وللوفيات خصوصاً خلال السنوات الثلاث الأولى من العمر [3-5] ومن المقترح أن المعالجة المبكرة قبل تطور الأعراض يمكن أن تحسن كلاً من الإمراضية والوفيات [4]. لذا يساعد التقصي عند حديثي الولادة في التشخيص المبكر وبالتالي التدخل الطبي المبكر وينقص بشكل واضح الإمراضية والوفيات خلال الخمس سنوات الأولى من العمر [ 9 ].

ج- أهمية الاستقصاءات المسحية: أطلق المسح الاستقصائي عند حديثي الولادة أولاً لتحديد المواليد المصابين باعتلالات الخضاب ذات الأهمية السريرية مثل المنجلي والتلاسيميا الكبرى، حيث يرسل الأطفال إلى مراكز الرعاية الصحية الشاملة ويتم تثقيف الوالدين وإعلامهم عن تطور المرض كما يتم إجراء تداخلات طبية مبكرة بهدف منع الإختلاطات المتعلقة به وإنفاص الإمراضية والوفيات [1].

لكن المسح الاستقصائي يمكن أن يكشف أيضاً المواليد حملة شذوذات الخضاب مؤمناً بذلك تحديد الأزواج الذين هم في خطر للحصول على طفل مصاب باعتلال خضاب ذو أهمية سريرية في المستقبل وتقديم النصيحة والمشورة الوراثية لهم [10]. كما يعطي التقصي معلومات عن توزع هذه الأمراض الوراثية وهذا مفيد في خطط الرعاية الصحية [9]. كما تساعد البرامج المنظمة في زيادة الوعي بين مجموعات الخطر [10].

د- بعض الجمعيات والمنظمات الموصية بالمسح الاستقصائي عند حديثي الولادة: التقصي عن المرض المنجلي عند جميع المواليد بغض النظر عن الأصل العرقي موصى به من قبل National Institutes of Health Consensus Conference [11]، كما أن تقصي مواليد المجموعات ذات الخطر المرتفع موصى به من قبل كل من منظمة الصحة العالمية [12]، و The British Society for Haematology [13] ومن قبل The American Academy of Family Physicians (AAFP) [14].

### الهيموغلوبينات السوية: [ 15-16 ]

يوجد سبعة أنماط من الهيموغلوبينات السوية هي:

Hb Gower1, Hb Gower 2, Hb Portland 2, Hb Portland 1, HbA, Hb A2, Hb F

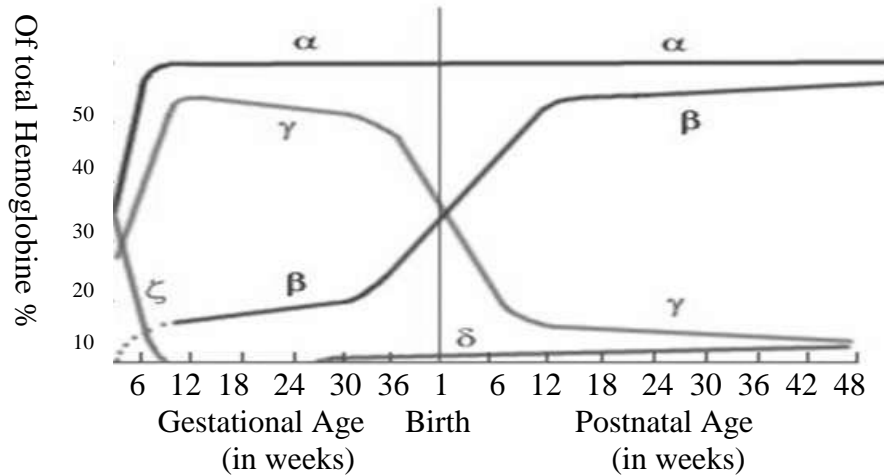
أربعة منها مؤقتة خلال الحياة الجنينية هي: Hb Gower1, Hb Gower2 و Hb Portland 2،

Hb Portland 1 وتتشاهد عند الجنين الطبيعي بعمر حملي أقل من ثلاثة أشهر.

\* Hb F ( $2\alpha, 2\gamma$ ): يصبح Hb F هو الهيموغلوبين المسيطر خلال الحياة الجنينية عندما يزداد اصطناع سلاسل  $\gamma$  و  $\alpha$ ، حيث يتوقف اصطناع سلاسل  $\zeta$ ,  $\epsilon$  في الأسبوع العاشر الحملي ليبدأ اصطناع سلاسل  $\gamma$  [ 8 ] الرسم التوضيحي (1)، لذا فإن Hb F يشكل القسم الأكبر من الهيموغلوبين عند الولادة، بعد الولادة ينخفض اصطناع سلاسل  $\gamma$  لذا ينتج كميات قليلة من Hb F حيث يشكل بعد عمر السنتين أقل من 2 % و فقط كميات قليلة جداً منه توجد عند الشخص البالغ (> 1%).

\* Hb A ( $2\alpha, 2\beta$ ): يشكل 15% إلى 40% من الهيموغلوبين الكلي عند الولادة، بينما يشكل القسم الأكبر عند الشخص البالغ.

\* Hb A2 ( $2\alpha, 2\delta$ ): يكون غائباً عند الولادة، يزداد بشكل تدريجي خلال السنة الأولى من العمر ليصل لمستواه عند الشخص البالغ وهو (1.5- 3.5 % من الهيموغلوبين الكلي).



رسم توضيحي (1)

### شذوذات الخضاب:

تعرف بأنها مجموعة من المتلازمات السريرية الوراثية التي تنتج عن اضطراب في اصطناع الهيموغلوبين، يمكن أن تصنف إلى ثلاث مجموعات رئيسية وهي [ 16 ] :

- 1- خلل بنيوي في سلاسل الغلوبين مثل *Hb S*.
- 2- العجز عن تركيب واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين بالمعدل الطبيعي كما هو الحال في التلاسيما.
- 3- العجز عن إكمال التحول الطبيعي عند حديث الولادة من *Hb F* إلى *Hb A* وهذه تشكل مجموعة من الاضطرابات يشار لها بالبقاء الوراثي للخضاب F (HPFH)، يوجد عند 0.1% من الأمريكان السود، يمكن أن نجد تشارك بين أكثر من نوع من هذه الاضطرابات عند الشخص الواحد.

#### أ - الشذوذات البنيوية في الهيموغلوبين:

في عام 1998 تم تحديد 750 هيموغلوبين شاذ بنيوياً (Weatherall, 1999) [15]، العديد من شذوذات الخضاب هذه صامتة سريرياً ودموياً، يمكن كشف العديد منها بالرحلان الكهربائي أو بالكروماتوغرافيا بينما لا يمكن كشف البعض الآخر [16].

يمكن أن تصنف إما حسب الشذوذ التركيبي البنيوي أو حسب الاضطراب الوظيفي الناتج، بنيوياً تصنف كالتالي [ 17 ]:

- 1- استبدال حمض أميني واحد مكان حمض أميني آخر (مثل *Hb S*) وهو الأكثر شيوعاً.
- 2- أحياناً يتم استبدال أكثر من حمض أميني (مثل *Hb C Harlem*).
- 3- حذف حمض أميني واحد أو أكثر (مثل *Hb Leiden*).
- 4- اندماج سلاسل الغلوبين (مثل دمج سلاسل  $\beta$  و  $\delta$  في *Hb Lepore*).
- 5- تشكل سلاسل غلوبين أطول من الطبيعي (مثل *Hb Constant spring*) وهو شذوذ ينتج عنه زيادة 31 حمض أميني في سلسلة ألفا).

\* الشذوذات الأكثر شيوعاً والتي لها أهمية سريرية ووراثية هي: *Hb S*, *Hb C*, *Hb D Punjab*, *Hb E*, *Hb Oarab*.

#### .Oarab

المرض المنجلي: هو اسم لمجموعة من الاضطرابات، ينجم عن استبدال حمض الغلوتاميك في الموقع السادس من السلسلة بيتا بحمض الفالين، يبين الجدول (1) المتلازمات المنجلية [ 16 ]

جدول (1) يبين المتلازمات المنجلية

الاضطرابات المنجلية	MCV	S%	A%	%A2	F%
AS	N	35-38	62-65	<3.5	<1
SS	N	88-93	0	<3.5	5-10
S/ $\beta^{\circ}$ thalassemia	L	88-93	0	>3.5	5-10
S/ $\beta^{+}$ thalassemia	L	50-93	3-30	>3.5	1-10
S/HPFH	N	65-80	0	<3.5	20-35
AS/ $\alpha^{+}$ thalassemia	N/L	28-35	62-70	<3.5	<1
AS/ $\alpha^{\circ}$ thalassemia	L	20-30	68-78	<3.5	<1
SS/ $\alpha$ thalassemia	N/L	88-93	0	<3.5	1-10

## ب- التلاسيما:

التلاسيما هي مجموعة مختلفة من الحالات الوراثية التي تتصف بوجود عيب في اصطناع واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين التي تشكل الهيموغلوبين لكن من الناحية البنيوية هذه السلاسل طبيعية، تصنف التلاسيما بحسب نوع السلاسل التي حدث فيها النقص أو الغياب، النمطان الأكثر شيوعاً هما  $\alpha$  تلاسيما و  $\beta$  تلاسيما، إن عيوب إنتاج السلاسل  $\delta, \gamma$ ، وصفت ولكن لكونها لا تؤثر في إنتاج Hb A فهي غير هامة سريريا [17].

\* تلاسيما ألفا [18]: مجموعة من الفاقات الوراثية تعزى إلى الحذف المورثي لواحد أو أكثر من مورثات ألفا، يشرف على تصنيع السلاسل  $\alpha$  المورثتين  $\alpha 1$  و  $\alpha 2$  الموجودتين على الصبغي 16، يُعزى القسم الأكبر من حالات مرض الخضاب H في جنوب شرق آسيا وجنوب الصين إلى الحذف المورثي وحوالي 20-40% من الحالات تعزى إلى ترافق متغاير الزيجوت بين  $\alpha^0$  thal وتلاسيما الفا (non-deletion  $\alpha$ ) ( $-\alpha/\alpha^+$ ) مما ينتج عنه نمط ظاهري شديد، القسم الأكبر من هذه الحالات هي (Hb Constant Spring)، يبين الجدول (2) الأنماط الرئيسية لتلاسيما ألفا [17].

إن داء الهيموغلوبين H في محافظة اللاذقية معتدل الشدة من حيث المظاهر السريرية والدموية وهو قريب في تظاهراته من الشكل المترافق بخبن في الجينات ألفا مما يطرح امكانية كونه ذو نمط جيني مترافق بخبن في الجينات أيضاً أكثر من كونه طفرة نقطية non-deletional حيث تكون التظاهرات السريرية والدموية أكثر شدة وأهمية [19].

جدول (2) يبين الأنماط الرئيسية لتلاسيما ألفا

		الخضاب		
المتلازمة	النمط الجيني	الميزات السريرية	حديث الولادة	بعد السنة الأولى
الخزب الجيني	-- / --	موت جنيني أو عند الولادة مع فقر دم شديد	Hb Barts >80% Hb H, Hb Portland	—
مرض الخضاب H	-- / - $\alpha$ (-- / $\alpha \alpha$ )cs	فقر دم انحلالي مزمن	Hb Barts 20-40% ( Hb CS present )	Hb H 5-30% Hb Barts $\pm$ trace (Hb CS 2-3 %)
تلاسيما صغرى	-- / $\alpha \alpha$ - $\alpha$ / - $\alpha$	فقر دم معتدل أو بدون فقر دم thalassemic RBC	Hb Barts 2-20%	None
حملة صامتين	- $\alpha$ / $\alpha \alpha$ ( $\alpha \alpha$ / $\alpha \alpha$ )cs	لا اضطرابات سريرية أو دموية	Hb Barts 1-2% ( Hb C S present )	None (Hb CS 1 %)
طبيعي	$\alpha \alpha$ / $\alpha \alpha$	لا اضطرابات سريرية أو دموية	Hb Barts 0- trace	None

\* تلاسيما بيتا: يوجد نقص ( $\beta^+$ ) أو غياب في تشكل السلاسل بيتا ( $\beta^0$ )، وصف حوالي 200 طفرة مسؤولة عن تلاسيما بيتا، لقد وصفت عدة متلازمات سريرية موضحة في الجدول (3).

جدول (3) يبين الأنماط الرئيسية لتلاسيما بيتا

المتلازمة	النمط الجيني	الميزات السريرية	نموذج الخضاب
-----------	--------------	------------------	--------------

حالة تماثل اللواقح			
$\beta^+$ Thalassemia	$\beta^+/\beta^+$	تلاسيما كبرى أو وسطى	متغير Hb A <sup>↓</sup> , Hb F <sup>↑</sup> , Hb A2
$\beta^0$ Thalassemia	$\beta^0/\beta^0$	تلاسيما كبرى	Hb A 0, Hb A2 المتبقي، المتغير Hb F
$\delta \beta^0$ Thalassemia	$\delta \beta^0/\delta \beta^0$	تلاسيما وسطى	Hb A 0, Hb F100%, Hb A2 0
Hb lepore	lepore/lepore	تلاسيما كبرى	Hb A 0, Hb F 75%, Hb A2 0%, Hb lepore 25%
حالة متغاير اللواقح			
$\beta^+$ Thalassemia	$\beta^+/\beta$	تلاسيما صغرى	Hb A2 <sup>↑</sup> , slight <sup>↑</sup> Hb F
$\beta^0$ Thalassemia	$\beta^0/\beta$	تلاسيما صغرى	Hb A2 <sup>↑</sup> , slight <sup>↑</sup> Hb F
$\delta \beta^0$ Thalassemia	$\delta \beta^0/\delta \beta$	تلاسيما صغرى	5-20% Hb F
Hb lepore	Hb lepore/ $\beta$	تلاسيما صغرى	Hb F <sup>↑</sup> , Hb A2 <sup>↓</sup> , Hb lepore 5-15%

كيف نقرأ نتائج الرحلان عند حديثي الولادة: [ 20 ]

- كما هو موضح في الجدول (4) فإن نتائج مختلفة للرحلان عند حديثي الولادة يمكن أن تشير إلى المتلازمات المنجلية، مع العلم أن ترتيب كتابة الخضاب حسب كميتها ( $FSA = F > S > A$ ) و ( $4 \beta$ ) Hb H . Hb Barts ( $4 \gamma$ ) .

جدول (4) يبين نتائج رحلان الخضاب عند حديثي الولادة والتي تتوافق مع المتلازمات المنجلية

الاضطراب	نتائج الاستقصاءات المسحية عند الولادة	الخضاب بعمر الشهرين	CBC, reticulocytes
SS	FS	FS	فقر دم وانحلال بعمر 6 - 12 شهر
SC	FSC	FSC	لا فقر دم أو فقر دم معتدل بعمر السنتين
S / beta + thal	FSA or FS	FSA	لا فقر دم أو فقر دم معتدل بعمر السنتين
S/ beta 0 - thal	FS	FS	فقر دم وانحلال بعمر 6 - 12 شهر
S/delta/beta -thal	FS	FS	فقر دم معتدل بعمر السنتين
S / HPFH	FS	FS	لا فقر دم ولا انحلال

- إن المسح الاستقصائي لحديثي الولادة يكشف المواليد المصابين بشذوذات الخضاب الأخرى غير المنجلي كما هو موضح في الجدول (5)، المواليد الذين يظهر رحلان الخضاب لديهم F فقط يمكن أن يكونوا طبيعيين لم يظهر Hb A بعد بسبب عدم النضج الكامل لكنهم يمكن أن يكونوا أيضاً مصابين بببنا تلاسيما كبرى، أو أي متلازمة تلاسيمايائية أخرى لذا المواليد غير الناضجين الذين أظهروا فقط HbF يجب أن يعاد الرحلان لهم لكشف الشذوذات المحتملة.

جدول (5) يبين نتائج رحلان الخضاب عند حديثي الولادة التي تتوافق مع شذوذات الخضاب الأخرى (غير المنجلي)

نتائج الاستقصاءات عند الولادة	الحالات الممكنة	الميزات السريرية
فقط F	متماثلة اللواقح beta <sup>0</sup> thalassemia	تلاسيميا شديدة
	جنين غير ناضج	يجب إعادة الرحلان
FE	EE	صغر حجم الكريات الحمر مع فقر دم معتدل أو بدون فقر دم
	E/ beta <sup>0</sup> -thalassemia	فقر دم معتدل إلى شديد
FC	CC	فقر دم انحلاي صغير الحجم معتدل
	C/ beta <sup>0</sup> - thalassemia	فقر دم انحلاي صغير الحجم معتدل
FCA	C/ beta <sup>+</sup> - thalassemia	فقر دم معتدل صغير الحجم

من الهام الانتباه إلى أن معظم المواليد المصابين بالمتلازمات التلاسيمياية بيتا (بيتا تلاسيميا الصغرى والوسطى) لا يمكن كشفهم بالاستقصاءات المسحية عند حديثي الولادة.

• يبين الجدول (6) نتائج رحلان الخضاب لحملة شذوذات الخضاب الذين يمكن كشفهم بالاستقصاءات المسحية عند حديثي الولادة.

جدول (6) نتائج رحلان الخضاب لحملة شذوذات الخضاب الذين يمكن كشفهم بالاستقصاءات المسحية عند حديثي الولادة

نتائج الاستقصاءات المسحية	الحالات الممكنة	الميزات السريرية
FAS	حملة لخله المنجلي	تعداد CBC طبيعي، عادةً لا عرضي
FAC	حملة Hb C	لا عرضي، لا يوجد فقر دم
FAE	حملة Hb E	لا عرضي، MCV طبيعي أو ناقص بشكل خفيف بدون فقر دم
FA+ Other structural variants	حملة لشذوذ خضاب آخر	تعتمد على نوع الشذوذ، معظمها بدون ميزات سريرية أو دموية

• كما هو موضح في الجدول (7) فإن المواليد الذين يظهرون خضاب بارت عند الولادة قد يكونوا حملة صامتين لألفا تلاسيميا أولديهم ألفا تلاسيميا صغرى أو مرض Hb H أو Hb Constant Spring، الحملة الصامتين لألفا تلاسيميا يكون CBC لديهم طبيعي بينما الذين لديهم حذف لمورثتين ألفا يكون MCV منخفض مع أو بدون فقر دم معتدل.

جدول (7) يبين نتائج رحلان الخضاب عند حديثي الولادة التي تتوافق مع أنماط ألفا تلاسيميا

نتائج الاستقصاءات المسحية	الحالات الممكنة	الميزات السريرية
---------------------------	-----------------	------------------

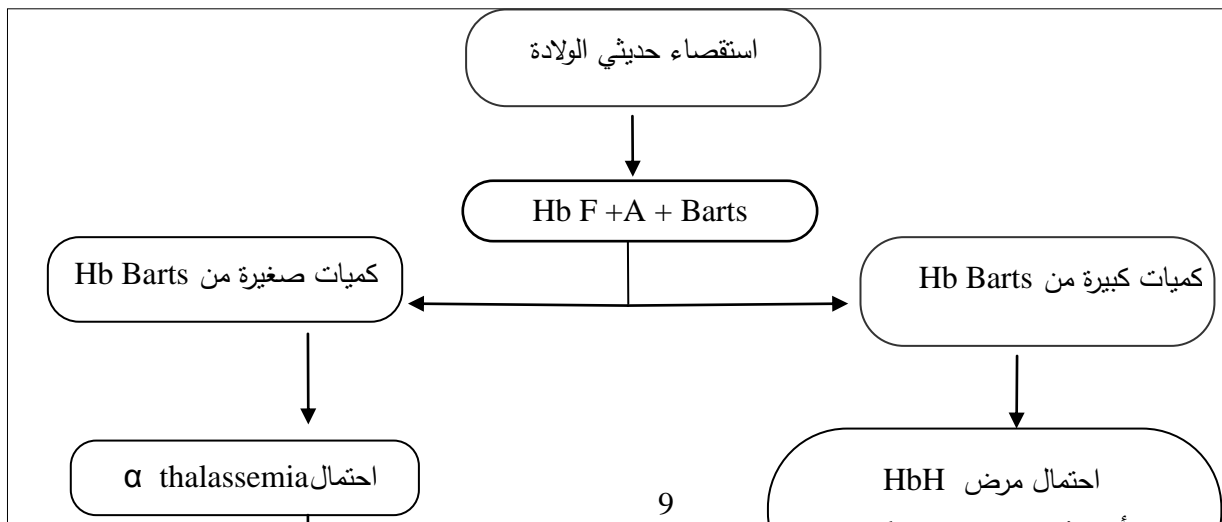


<b>FA + Barts</b>	حملة صامتة لآلفا تلاسيميا	CBC طبيعي
	تلاسيميا آلفا صغيرة	صغر حجم الكريات الحمر مع أو بدون فقر دم معتدل
	مرض الخضاب H	فقر دم انحلالي صغير الحجم معتدل إلى متوسط الشدة
	Hb Constant Spring الخضاب	فقر دم انحلالي متوسط الشدة
<b>FAS + Barts, FAC + Barts FAE + Barts, FE + Barts</b>	تلاسيميا آلفا مع شذوذ بنيوي في الخضاب	تعتمد الميزات السريرية على نوع الشذوذ البنيوي وعلى شدة آلفا تلاسيميا

#### الخطوط الأساسية في متابعة الاستقصاءات المسحية\*: [ 21 ]

● متابعة المواليد الذين أظهرت عيناتهم خضاب بارت: يمكن متابعتهم كما هو موضح في الرسم التوضيحي (2).

رسم توضيحي(2) يبين كيفية متابعة المواليد الذين أظهرت عيناتهم خضاب بارت



\_\_\_\_\_

\* Modified from Newborn Screening Practitioner's Manual, 2nd edition, Mountain States Regional Genetics Services Network, 1996, p. 35

• متابعة المواليد المصابين (FS, FSC, FSA, FC, FE, FU, F Other, F only, etc)، ومتابعة حملة شذوذات الخضاب المحتملين (FAS, FAC, FAE, FAU, FA Other, etc):

1- يرسل المخبر النتائج الايجابية إلى المشفى مباشرةً ويتم الاتصال بطبيب الرعاية و/أو بالأهل ومهما كانت طريقة الاتصال فإنه يجب أن يتم خلال الأسبوع الثاني إلى الثالث من عمر الوليد.

2- تجرى اختبارات مؤكدة (رحلان كهربائي للخضاب أو بطريقة isoelectric focusing، و/أو HPLC أو بتحليل DNA) وذلك خلال الشهرين الأولين من العمر، تقصي الوالدين يمكن أن يكون مفيداً في وضع التشخيص الصحيح عند بعض المواليد.

- 3- يُخبر الوالدين مباشرةً عند ما يؤكد وجود خضاب شاذ هام سريرياً، يجب البدء مباشرةً بالبنسلين وقائياً عند المواليد الذين تأكد تشخيص المرض المنجلي لديهم أو منجلي مع  $\beta^0$ -thalassemia أو كانت نتيجة الرحلان لديهم FS غير مؤكدة بعد، وذلك بعمر الشهرين لثلاثة أشهر. يُخبر الوالدين و تُعطي لهم معلومات مكتوبة عن المرض ومعالجته ويحولون إلى طبيب واسع الاطلاع عن المرض (أخصائي دم عند الأطفال أو إلى عيادة المنجلي).
- 4- عندما يثبت وجود خلة لخضاب شاذ يتوقف الوالدين وبوسائل مكتوبة عن المرض ووراثته، يجب أن يؤكد على ندرة الحالات المرضية المترافقة مع هذه الحالات الوراثية وعن النتائج الوراثية الممكنة.
- 5- تقدم المشورة الوراثية للوالدين ويناقش أهمية تقصي بقية أفراد العائلة والوالدين.

#### • المشورة الوراثية (Genetic Counseling) [21]:

- 1- يجب أن تقدم المشورة الوراثية من قبل أخصائي تدريب على تقديم المشورة الوراثية عن شذوذات الخضاب.
- 2- يوضع الأطفال المصابين بمرض هام سريرياً مباشرةً تحت الرعاية الطبية من قبل الطبيب العام و/أو طبيب الأطفال، وإذا كان ممكناً فإنه يجب إجراء كل الفحوص المخبرية ذات العلاقة بالمرض.
- 3- يجب أن تتضمن المشورة الوراثية معلومات عن وراثته المرض، معلومات عن نسبة الخطر وتقييم تاريخ العائلة ومناقشة أهمية فحص بقية أفراد العائلة الذين هم في خطر ليكونوا مصابين أو حملة.
- 4- تعطى معلومات دقيقة عن الأعراض السريرية والمعالجة والاختلاطات الطبية مع التأكيد على أهمية المتابعة الطبية المستمرة واستراتيجيات الصحة التي يمكن أن تساعد في إنقاص عدد وشدة الاختلاطات.
- 5- في حال وجود حمل عند زوجين في خطر للحصول على طفل مصاب بشذوذ خضاب يحالوا إلى مركز للتشخيص قبل الولادة أو إلى أخصائي توليد ذو خبرة بالتشخيص قبل الولادة.

#### • مساوئ الاستقصاءات المسحية [ 22 ]:

- للاستقصاءات المسحية مساوئ عندما يتم الكشف عن حملة شذوذات الخضاب وهي:
- 1- التشخيص الخاطئ وذلك في حال كان التحليل الأولي غير دقيق.
  - 2- تعرض غير مقصود لمشاكل الأبوة الحقيقية.
  - 3- وصمة عار اجتماعية للفرد وللعائلة.
  - 4- آثار نفسية سيئة على الفرد وعلى العائلة.

#### طرائق البحث:

تم سحب 300 عينة من دم الحبل السري للمواليد في الفترة الواقعة بين كانون الأول 2005 ولغاية كانون الثاني 2006. سُجّل اسم الأم وجنس الوليد ورقم الهاتف لجميع العينات.

#### \* الإجراءات المخبرية المطبقة على كل عينة:

تم سحب الدم بعد الولادة مباشرةً من الحبل السري، تم الانتباه جيداً لعدم تلوث العينة بدم الأم، وضعت العينة في أنبوب يحوي مانع تخثر EDTA، تم استبعاد العينات المتخثرة والمنحلة. تم إجراء التحاليل مباشرةً وفي حال عدم الإمكانية تم حفظ العينة في البراد بدرجة حرارة (2- 8 درجة مئوية) ولمدة أقصاها خمسة أيام.

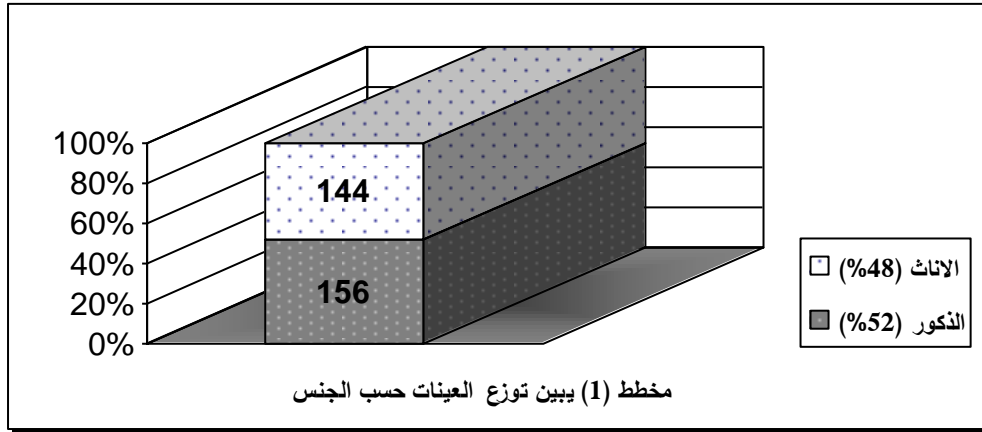
أجري على العينة التحاليل الآتية:

1. تعداد للكريات الحمر مع المشعرات الدموية على الجهاز الآلي *Cell Dyn ABBOT 3500*.
2. رحلان كهربائي للخضاب وذلك على جيل الأغاروز في *PH* قلوي (8.5) على جهاز *sebia*.

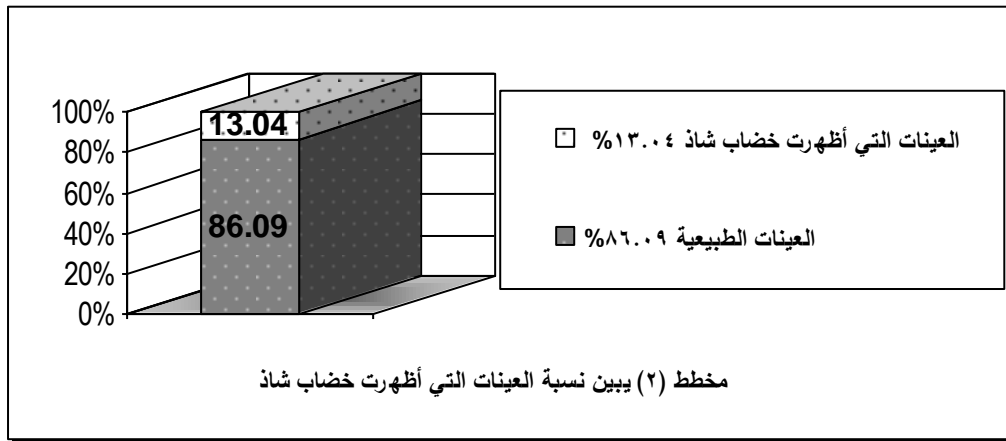
## النتائج:

عدد العينات الكلي: 300 عينة.

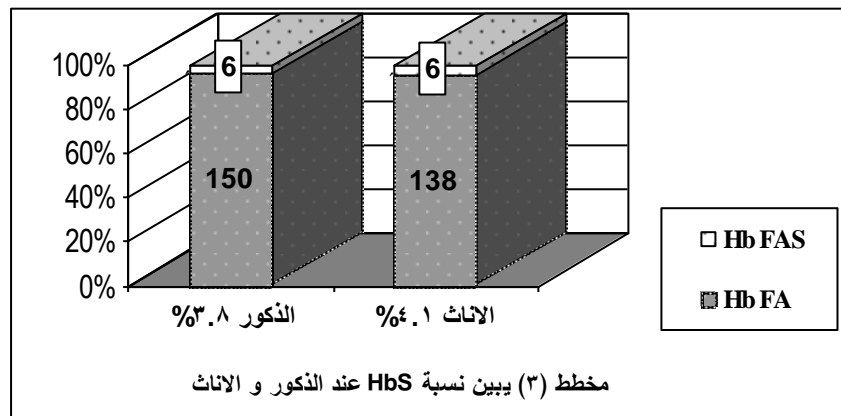
- عدد الذكور: 156 عينة بنسبة 52%
- عدد الإناث: 144 عينة بنسبة 48%



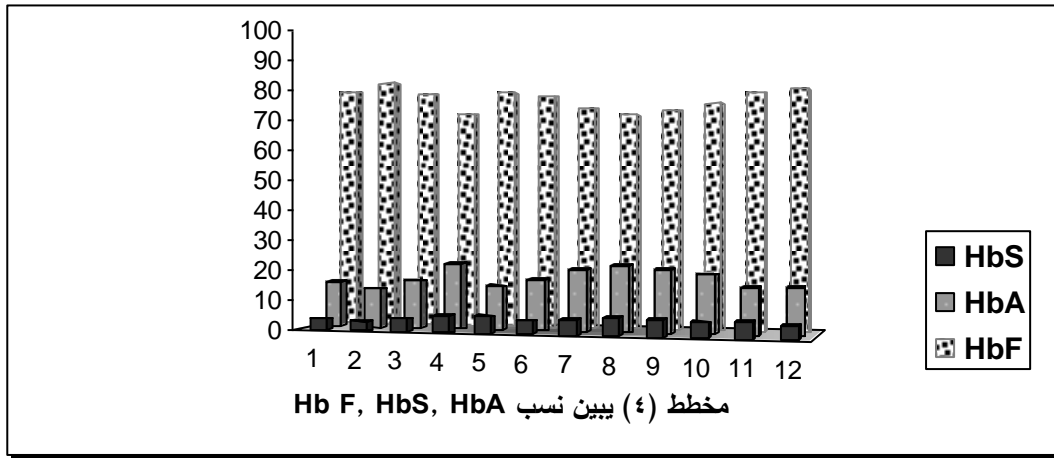
- عدد العينات التي أظهرت خضاب شاذ: 23 عينة (11 ذكور، 12 إناث).
- النسبة المئوية للعينات التي أظهرت شذوذ: 13.04%.



- دراسة و
- عدد الأ
  - النسبة



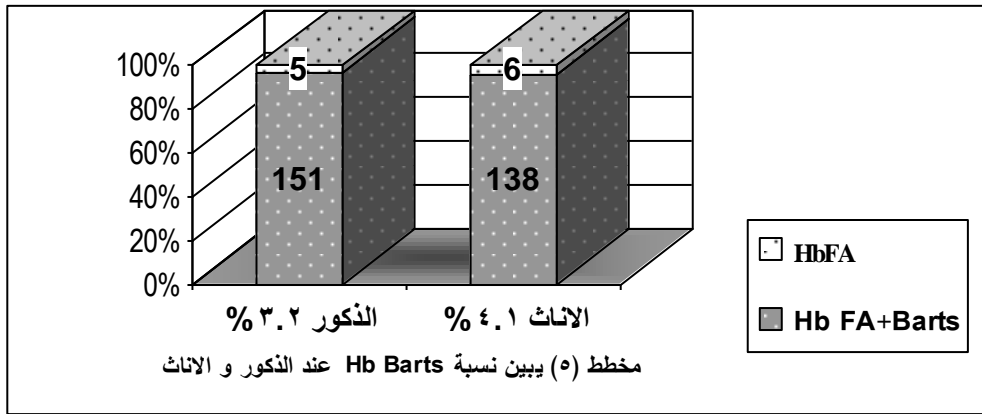
يبين المخطط (4) قيم Hb F, Hb S, Hb A لكل وليد حامل Hb S . نلاحظ من المخطط أن جميع العينات التي أظهرت وجود Hb S كانت قيم ( Hb F > Hb A > HbS ) أي هم حملة لخلة المنجلي وليسوا مصابين.



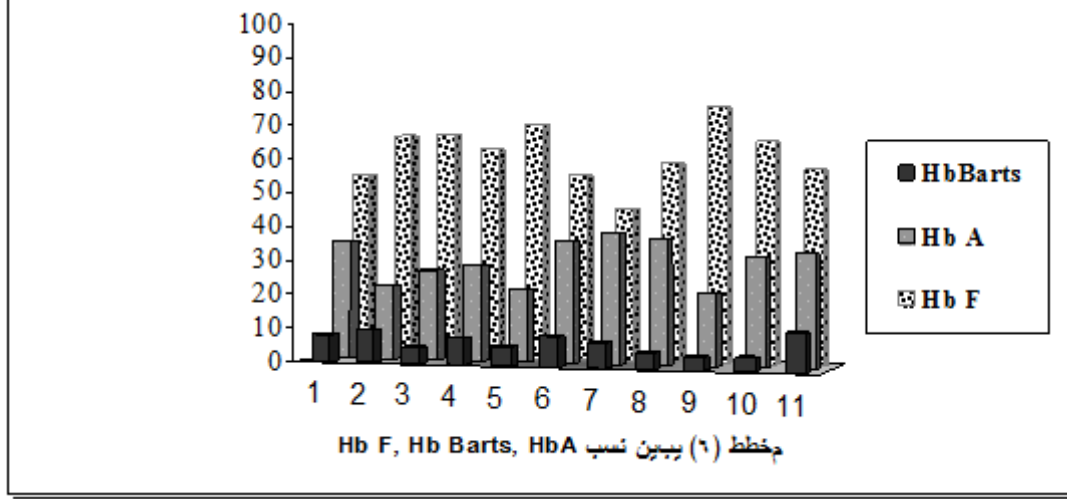
بذلك تكون نسبة حملة خلة المنجلي في دراستنا 4%، بينما لم يظهر لدينا وضمن عينات البحث أي مصاب بالمنجلي.

#### دراسة وجود HbBarts:

- عدد العينات التي أظهرت Hb Barts : 11 عينة (5 ذكور و 6 اناث).
- النسبة المئوية للعينات التي أظهرت Hb Barts : 3.6% ( 3.2% عند الذكور و 4.1% عند الاناث ).



يبين المخطط (6) قيم Hb Barts, Hb F, HbA لكل وليد أظهرت عينته Hb Barts، إن جميع العينات التي أظهرت Hb Barts كان بقيم تراوحت ما بين (3.8 - 11%) من قيمة الخضاب الكلية وهذا يتوافق مع تلاسيميا ألفا الصغرى، بينما لم يظهر لدينا ضمن عينات الدراسة مرض الخضاب H أو خرب جنيني.



وبذلك تكون نسبة المصابين بألفا تلاسيميا الصغرى في دراستنا 4%.

#### \* دراسة العلاقة بين MCV (mean cell volume) ووجود Hb Barts :

درس الفرق بين متوسط قيمة MCV في العينات التي أظهرت HbBarts والعينات الطبيعية وذلك بتطبيق اختبارات الفروض الإحصائية (اختبار الفرق بين متوسطي مجتمعين) واستخدام توزيع ستودنت عند مستوى دلالة 5% فوجدنا اختلافات جوهرية بينهما مما يمكننا القول أن الاختلاف بينهما حقيقي وليس راجع للصدفة.

#### \* متابعة المواليد الذين أظهرت عيناتهم: Hb S

تم الاتصال بأهل المواليد الذين أظهرت عيناتهم وجود HbS هاتفياً وطلب منهم القدوم إلى المشفى لإعادة إجراء الرحلان لتأكيد النتائج واستبعاد إمكانية الخطأ وذلك بعمر حوالي أربعة أشهر لجميع المواليد وكانت نتائج الاتصال كالتالي:

- عائلتان لم تستجب لطلبنا
- أربع عائلات استجابت لطلبنا.
- ثلاث عائلات كان رقم الهاتف خاطئ أو تغير وبالتالي لم نستطع الوصول إليهم.
- ثلاث عائلات غادرت المدينة، طلب منهم إعادة الاتصال بنا فور العودة إلى المدينة.

#### \* متابعة المواليد الذين استجاب أهلهم لطلبنا:

أعيد سحب الدم وأجري على العينة التحاليل الآتية:

- 1- تعداد للكريات الحمر مع المشعرات الدموية.
- 2- رحلان الخضاب: يبين الجدول (8) نتائج رحلان الخضاب وذلك عند الولادة وبعمر حوالي أربعة أشهر.
- 3- اختبار التمنجل: كان ايجابيا في العينات الأربع.

أكدت النتائج وجود خلة المنجلي لديهم جميعاً، قدمت المشورة الوراثية للأهل ونوقش معهم أهمية تقصي بقية أفراد العائلة.

جدول (8) يبين نتائج رحلان الخضاب للمواليد حملة Hb S عند الولادة ويعمر حوالي أربعة أشهر

عمر أربعة أشهر				عند الولادة			
Hb A 2	Hb S	Hb A	Hb F	Hb S	Hb A	Hb F	
2.6	29	52.2	16.2	5.1	20.4	74.5	الطفل الأول
2.3	23.4	49.5	24.8	5	19.4	75.6	الطفل الثاني
2.7	27.4	52.5	17.4	5.5	19.5	75	الطفل الثالث
3.1	31.4	55.5	10	6.1	21.9	72	الطفل الرابع

دراسات مقارنة: يبين الجدول (9) مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العربية والعالمية فيما يخص المنجلي، بينما يبين الجدول (10) مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العربية والعالمية فيما يخص تلاسيميا ألفا.

جدول (9) يبين مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العربية والعالمية فيما يتعلق بالخضاب S

عدد عينات البحث	المصابين بالمنجلي	حملة المنجلي	
10327	% 2	%11	البحرين [23]
181		%6 عند الذكور، 4% عند الإناث	الأردن [24]
22200	% 0.07	%1.5	الإمارات العربية المتحدة [25]
29253	%0.017	% 0.24	مدريد [26]
4845		% 3.5	(USA) metropolitan [27]
23136	% 0.048		بروكسل [1]
لم يُذكر عدد عينات البحث		% 0.041	المملكة المتحدة [28]
		%6.7	محافظة اللاذقية [6]
300	—	%3.8 عند الذكور، 4.1% عند الإناث	دراستنا

جدول (10) يبين مقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العربية والعالمية فيما يتعلق بتلاسيميا ألفا

عدد عينات البحث	ألفا تلاسيميا	
10327	%24	البحرين [23]
4845	%3.4	[27] (USA) metropolitan
23136	%2.9	بروكسل [1]
4730	%3	إيطاليا [29]
300	%3.6	دراستنا

## مناقشة النتائج:

- 1- إن نسبة حملة HbS بين حديثي الولادة في دراستنا 4%، هذه النسبة المرتفعة توجي بأهمية تقصي جميع المواليد في بلدنا لما للتقصي من أهمية في كشف المصابين ومتابعتهم بشكل مبكر وبالتالي تقليل الإمبراضية والوفيات المتعلقة بهذا المرض بين الأطفال.
- 2- إن نسبة تلاسيميا ألفا الصغرى بين حديثي الولادة في دراستنا 3.6% هذه النسبة المرتفعة تبرز أهمية الاستقصاءات المسحية لشذوذات الخضاب عند حديثي الولادة كفحوص روتينية وعملية في كشف المواليد المصابين بتلاسيميا ألفا والذين لا يمكن كشفهم فيما بعد بسبب اختفاء خضاب بارت الأمر الذي يستدعي إجراء تحاليل أكثر تعقيداً كتحليل DNA أو حساب نسبة سلاسل  $\alpha / \beta$ .
- 3- إن هذه الفحوص الاستقصائية ذات أهمية في كشف المواليد حملة شذوذات الخضاب مؤمنةً بذلك تحديد الأزواج الذين هم في خطر للحصول على طفل مصاب باعتلال خضاب ذو أهمية سريرية وتقديم النصيحة والمشورة الوراثية لهم.
- كما لهذه المسوح أهمية في إعطاء معلومات عن توزع هذه الأمراض الوراثية وهذا مفيد في خطط الرعاية الصحية كما تساعد البرامج المنظمة في زيادة الوعي بين مجموعات الخطر.
- 4 - بمقارنة نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العربية والعالمية نجد أن النسب كانت متقاربة بشكل واضح مع بعض دول حوض المتوسط مثل سكان إيطاليا ومع الولايات المتحدة الأمريكية ومع بروكسل، بينما كانت منخفضة مقارنةً مع البحرين وذلك بالنسبة لتلاسيميا ألفا.
- بينما بالنسبة لخلعة المنجلي فقد كانت النسب متقاربة مع الولايات المتحدة الأمريكية ومع الأردن، بينما كانت منخفضة مقارنةً مع البحرين ومرتفعة مقارنةً مع مدريد والإمارات العربية المتحدة والمملكة المتحدة.
- أما بالنسبة للمصابين بالمنجلي فلم نستطع مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات الأخرى وذلك بسبب قلة عدد عينات البحث حيث لم يظهر لدينا وضمن عينات البحث أي مصاب بالمنجلي مما يوحي بضرورة إجراء الدراسة على عدد عينات أكبر حتى تكون النتائج أكثر محاكاة للواقع.

## التوصيات:

- 1- ضرورة تقصي شذوذات الخضاب عند جميع المواليد في محافظة اللاذقية.
- 2- نشر الوعي لأهمية إجراء رحلان الخضاب قبل الزواج وذلك لتحديد الأزواج الذين هم في خطر للحصول على طفل مصاب بشذوذات الخضاب وتقديم النصيحة والمشورة الوراثية لهم.

## المراجع:

1. GULBIS, B. ; TSHIIOLO, L. *Newborn screening for haemoglobinopathies the Brussels experience*. Journal of Medical Screening, vol. 6, No. 1, pp. 11-15(5), 1999.
2. NELSON, D. A ; DAVEY, F. R ; Erythrocytic disorders. In Henry JB(ed), *Clinical Diagnosis and management by laboratory Methods*, 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders;649-655, 1991.
3. ASHLEY KOCH, A. ; YANG, Q. ; OLNEY, R. S. *Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease a HuGE review*, Am J Epidemiol ;151:839-45, 2000.



4. LEES, C. M. ; DAVIES, S., DEZATEUX, C. *Neonatal screening for sickle cell disease*, Posted 07/01/2004 Date of Most Recent Substantive: Amendment: 1999 October 22
5. OLNEY, R. S. *Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease*. AM J Prev Med;16:116-21,1999.
6. فارس نبيلة: معدل انتشار خلة فقر الدم المنجلي في محافظة اللاذقية. رسالة ماجستير بإشراف الدكتور. ميخائيل جرجس- كلية الطب البشري- جامعة تشرين 1990
7. MCDONAGH, K. T. ; NIENHUIS, A.W. *The thalassemias, Hematology of Infancy and Childhood*, 4 th ed, Philadelphia, WB Saunders,1993.
8. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. National Institutes of Health Consensus (NIH) Development Conference Statement, 8;6(9):1-22, 1987.
9. AIMEIDA, A. M. ; HENTHORN, J.S. ; DAVIES, S.C ;Central Middlesex Hospital, London, UK. *Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region*. Br J Haematol;112(1):32-5, . 2001 Jan.
10. Department of Health. Report of a Working Party of the Standing Medical Advisory Committee on Sickle Cell, Thalassaemia, and other Haemoglobinopathies. London: HMSO, 1993.
11. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies*. JAMA 1987;258:1205-1209.
12. *Treatment of haemoglobinopathies and allied disorders*: report of a WHO scientific group. World Health Organization Technical Report Series No. 509. Geneva: World Health Organization 1972:33.
13. British Society for Haematology. Guidelines for haemoglobinopathy screening. Clin Lab Hematol,10:87-94, 1988.
14. American Academy of Family Physicians. Age charts for the periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, 1994. (Reprint no. 510.)
15. HENRY, J, B ; *clinical Dignostic & Management by Labatory Methods*, Twentieth Edition, volume 1, W.B.Saunders, 2001.
16. LEWIS, S. M. ; BAIIN, B. J. ; Bates, I. ; *Practical Haematology*, ninth edition,Churchill livingstone. 2001
17. BISHOP, M. L. *clinical chemistry*, fifth edition, lippincot, 2005.
18. WIRYYASATEINKUL, A. ; CHRANGTRAKUL, Y. ; FUCHAROEN, S. ; *Rapid detection of an  $\alpha$  thalassemia variant (Hb Quong Sze)*. Haematological, 88:(07) ELT27, 2003.
19. جرجس، ميخائيل.، المظاهر السريرية والدموية لداء الهيموغلوبين H في محافظة اللاذقية.
20. LANE, P. A. MD *Newborn Screening for Hemoglobin Disorders*, Director, Colorado Sickle Cell Treatment and Research Ctr. University of Colorado Health Sciences Ctr, revised January 9, 2001.
21. LANE, P. A. ; BUCHANAN, G. R. ; *Sickle cell disease in children adolescents diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complication*, Revised at the Annual Meeting of the Sickle Cell Disease Care Consortium, Sedona, AZ, November 10-12, 2001

22. LAIRD, L. ; ANIONWU, E. N. *Neonatal screening for sickle cell disorders: what about the carrier infants?*. BMJ, 313:407-411 (17 August), 1996.
23. Al-ARRAYES, S.S. *Review of the spectrum of genetic diseases in Bahrain*. Eastern Mediterranean Health Journal, volume 5, issue 6, page 1114-1120, 1999.
24. OL TALAFIH, K. ; HUNAITI, A. A. ; *The prevalence of hemoglobins and glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Jordanian newborn*. Indian j Pediatr, June 71(6): 525-9, 2004.
25. AL HOSANI, H. ; Salah, M. ; Osman H. M. *Incidence of haemoglobinopathies detected through neonatal screening in the United Arab Emirates*. East Mediterr Health J., 11(3):300-7 (ISSN: 1020-3397), 2005.
26. INIGUEZA, D. ; LOPEZ, C. ; Julián Cela, GARCIA, G. ; *Early detection of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies in neonates in the Autonomous Community of Madrid*. An Pediatr (Barc.), 58(2):146-55 (ISSN: 1695-4033), 2003.
27. BALLAS, S. K. ; PARK, D. ; WAPNER, R. J. ; *Neonatal screening for sickle cell disease in a metropolitan university hospital: efficacy and problems*. J Med Screen, 229-232, 1994.
28. information sheet, *Why are newborn babies screened for sickle cell disorders?* Prepared by the UK Newborn Screening Programme, Centre 2005 [www.newbornscreening-bloodspot.org.uk](http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk)
29. VELATI, C. *Alpha thalassaemia in an Italian population*. Br J Haematol, Jul;63(3):497-501, 1986.