معدل انتشار خلة فقر الدم المنجلي لدى عينة عشوائية في محافظة اللاذقية بالاعتماد على رحلان الخضاب الكهربائي واختبار التمنجل

د. ميخائيل جرجس
مدرس في كلية الطب
بجامعة تشرين

نبيلة فارس
طالبة دراسات عليا في كلية الطب
بجامعة تشرين

ان مرض فقر الدم المنجلي مرض وراثي عائلي يشكل مشكلة صحية كبيرة في مناطق انتشاره . وبنتيجة البحث الذي أجريناه في محافظة اللاذقية لدى عينة عشوائية أخذت من مشفى الأسد الجامعي شملت ١٠٢٤ نموذجاً، أجري لكل نموذج رحلان الخضاب الكهربائي واختبار التمنجل وتبين أن المرض موجود في هذه المنطقة وبنسبة مثيرة للانتباه اذ بلغ عدد حملة المرض / ٦٤ / حالة وكانت النسبة الوسطية ٦٫٢٪ وكان اختبار التمنجل ايجابيا في ٨٩ ٪ من حالات حملة المرض .

الخضاب بروتين يشكل المكون الرئيسي للكريات الحمراء ، له وظيفة هامة هي نقل الأوكسجين الى النسج المحيطة ونقل غاز CO_2 الى الرئتين .

يتألف الخضاب من قسمين أساسيين هما الغلوبين والهيم :

ـ الغلوبين : ويشكل ٩٦ ٪ من الوزن الجزيئي للخضاب ، ويتألف من أربع سلاسل عديدة الببتيد وهذه السلاسل (α ، β ، γ ، δ ، ε ....) مؤلفة من تسلسل مجموعة من الحموض الأمينية التي بتنا نعرفها جيدا .

لكي تكون وظيفة الخضاب طبيعية يجب أن يتألف من زوج من سلاسل α وزوج من سلاسل غير α ، السلسلة α مؤلفة من ١٤١ حمضاً أمينياً، أما السلسلة β فتتألف من ١٤٦ حمضاً أمينياً .

ـ الهيم : هو القسم غير البروتيني يتألف من حلقة بورفيرينية رباعية البيرول ، تحوي شاردة الحديدي Fe^{++} . ويشكل الهيم ٤ ٪ من الوزن الجزيئي للخضاب وهو الذي يعطيه لونه الأحمر .

يرتبط بكل سلسلة عديدة الببتيد جزيئة من الهيم ، فالخضاب يحوي أربع جزيئات من الهيم . يتألف الخضاب الطبيعي من :

HbA	($\alpha_2 \beta_2$)	من ٩٦–٩٨ ٪
HbA_2	($\alpha_2 \delta_2$)	من ٢٫٥–٣ ٪
HbF	($\alpha_2 \gamma_2$)	أقل من ١ ٪

ـ اعتلالات الخضاب الوراثية هي كل حالة يضطرب فيها تكوين الخضاب الطبيعي مما يؤدي لانتاج خضاب شاذ ، وهذا الشذوذ قد يكون :

ـ كميا : حيث توجد مكونات الخضاب الطبيعي بنسبة تختلف عن نسبتها في الحالة الطبيعية .

ـ كيفيا : حيث يوجد خضاب شاذ غريب يختلف بخواصه عن الخضاب الطبيعي .

المتلازمات المنجلية هي أكثر الاعتلالات الخضابية انتشاراً ومشاهدةً، إذ يعتبر فقر الدم المنجلي الأكثر شيوعا من الأمراض الدموية الوراثية التي تصيب الانسان.

لمحة تاريخية :

لقد عرفت الاضطرابات الوظيفية المرتبطة بالخضابات الشاذة منذ أكثر من مائة عام ، ففي عام ١٨٦٦ اكتشف Korber نمطين من الخضاب في دم الحبل السري للوليد (HbF ، HbA) وقد كان Herrick عام ١٩١٠ أول من وصف الكريات الحمر المتطاولة (المنجلية) لدى طالب طب زنجي من جامايكا، كان يعاني من فقر دم انحلالي .

وفي عام ١٩١٧ وصف Emmel الخلايا المنجلية في دم المرضى الذين يبدون أعراض فقر الدم الانحلالي المذكور وتبين أن خلاياهم تأخذ شكل المنجل لدى تعريضهم لنقص الأوكسجين .

وقد أطلق تعبير فقر الدم المنجلي لأول مرة عام ١٩٢٢ من قبل Mson وفي عام ١٩٤٩ بين Pauling أن فقر الدم المنجلي يترافق بخضاب شاذ يظهر بالرحلان الكهربائي ، وبعد ثمان سنوات تبين أن هذا الخضاب والذي سمي بالخضاب المنجلي (HbS) يختلف عن الخضاب الطبيعي HbA بحلول الغالين Valine محل حمض الغلوتامين Glutamic Acid في الموضع السادس β . ومنذ ذلك التاريخ توالى اكتشاف الخضابات الشاذة والتي بلغت أكثر من / ٢٣٠ / نوعا من الخضابات المختلفة البنية والتي تنتشر في أنحاء مختلفة من العالم .

ان سهولة عزل الخضاب المنجلي ساعدت كثيرا في دراسته بشكل مفصل وعميق بالوسائل والطرق المختلفة وأصبح تسلسل الحموض الأمينية في HbS معروفا ، ويرمز له بـ $\alpha_2 \beta_2^{G\,clu \longrightarrow vol}$

لقد تمكن Beat و Neel بعد استخدام الرحلان الكهربائي لفصل الخضاب S من تحديد النمط الوراثي لهذا الاضطراب مع التمييز بشكل واضح بين فقر الدم المنجلي (s-S) وهي الحالة متوافقة الامشاج وبين خلة فقر الدم المنجلي (S-A) وهي الحالة متخالفة الامشاج.

ان وراثة الخضاب المنجلي تتبع الصبغيات وما تحمله من مورثات وتخضع لقوانين ماندل الأساسية ، وتورث المورثة المنجلية كصفة جسمية مقهورة .

التوزع الجغرافي :

يختلف توزع المورثة المنجلية بين المناطق المختلفة من العالم وضمن المنطقة الواحدة ، لكن أكثر ماتشاهد في افريقيا وامريكا .

لقد أظهرت الدراسات أن المورثة المنجلية توجد لدى ٨ ٪ من زنوج أميركا، ويصل عدد حملة مورثة المرض الى ٥٠٠٠٠٠ شخصاً. كما أظهرت الدراسات نسبة عالية من وجود المورثة المنجلية تمتد عبر الشط المتوسط للقارة الافريقية بقيمة وسطية ٢٠ ٪ وترتفع في بعض المناطق لتصل في أوغندا الى ٤٦ ٪ .

توجد المورثة المنجلية لدى بعض القبائل في الهند بنسبة ٣١ ٪ . كما توجد بنسبة ٣١ ٪ في جنوب الجزيرة العربية وتوجد في جنوب تركيا بنسبة ١٦٫٨ ٪ .

ان المرض موجود في بلادنا وعلى الأرجح أنه انتقل اليها من افريقيا خاصة خلال حروب محمد علي ، لكن نسبة وجود المرض غير مدروسة أو محددة انما أكثر ما يوجد في المنطقة الجنوبية وفي المنطقة الساحلية .

ظاهرة التمنجل :

ان الكريات الحمر الحاوية على الخضاب

المنجلي تكون بشكل قرص مقعرالوجهين في الشروط الطبيعية ، ولكن عندما يتعرض لنقص أكسجة يتبدل محتواها من الشكل السائل الى هلام لزج مؤلف من بلورات التاكتوئيد Tactoid التي لها قساوة كافية لتغيير شكل الكرية الحمراء الى شكل منجلي بصورة آلية .

ان ارجاع الخضاب يطلق الحوادث على المستوى الجزيئي ويؤدي الى أن تبدأ الكريات الحمر بالتحول والتميز الشكلي لتأخذ أشكالا شاذة كالمنجل أو الهلام أو حبة الشعير أو شكل ورق نبات الهولي Holly ، ويسيطر وجود الأشكال الخيطية دقيقة النهايات لدى متوافقي الأمشاج ، بينما تسيطر أشكال ورق النبات لدى متخالفي الأمشاج .

يشكل HbS من ٨٠-١٠٠ ٪ من هيموغلوبين الكرية الحمراء لدى متوافقي الأمشاج ، ومن ٢٠-٤٥ ٪ من الهيموغلوبين لدى متخالفي الأمشاج لذلك يكون التمنجل أكثر شدة و سرعة في الحالة الأولى .

تعود الكريات المنجلية الى شكلها السابق الطبيعي غالبا أو تنحل وتتخرب أو تتكتل مع بعضها لتشكل كتلا قاسية تسد جريان الدم . وان كل الأعراض والعلامات السريرية والموجودات المخبرية المشاهدة في فقر الدم المنجلي ناجمة اما عن انحلال وتخرب الكريات الحمر أو عن الانسداد الوعائي .

التشخيص :

تظهر الأعراض السريرية بعد الشهر السادس من العمر عادة بسبب وجود الخضاب الجنيني قبل ذلك بنسبة كبيرة قادرة على الحد من حادثة التمنجل .

يكون عادة حملة المرض (الخلة) لا عرضيين ، ولا تسبب المورثة المنجلية لديهم أي خطورة أو وفيات انتقائية أو استشفاء بالمقارنة مع ذوي الخضاب A ، قد يكون ذلك بسبب بطء تشكل الكريات الحمر الشاذة كما أن عددها يكون أقل مما هو عليه في متوافقي الأمشاج .

وجد بدراسة مقارنة بين حملة المورثة المنجلية وأشخاص طبيعيين أنه لايوجد فرق بنسبة وجود الفاقه الدموية بينهما فالمورثة المنجلية لاتسبب أي فقر دم ناجم عنها .

يعتمد تشخيص المورثة المنجلية على :

١- اختبار التمنجل : يعتمد على ارجاع الخضاب واحداث التمنجل خارج الجسم وذلك بواسطة نقص الأوكسجين .

٢- اختبار الذوبان أو قابلية الانحلال : يعتمد على انخفاض قابلية ذوبان الخضاب المنجلي .

٣- رحلان الخضاب الكهربي : ويتم اجراؤه بطرق مختلفة .

٤- دراسة تسلسل الحموض الأمينية : يتبين بواسطتها وجود الفالين في الموضع السادس من السلسلة β وتستخدم هذه الطريقة في مراكز الأبحاث .

الدراسة العملية :

أجريت الدراسة خلال فترة زمنية تقارب عشرة أشهر ، من بداية آذار ١٩٨٩ ولغاية كانون الثاني ١٩٩٠ ، تم خلالها جمع العينات بشكل متواصل تقريبا .

- عينة الدراسة : شملت العينة ١٠٣٤ نموذج دموي مأخوذة من مرضى مشفى الاسد الجامعي بشكل اساسي . العينة عشوائية تم أخذها دون أي توجه أو اختيار محدد بل شملت كل النماذج العائدة لمرضى المشفى الذين طلب اليهم فحوص دموية ، وحتى لاتكون الدراسة مقتصرة على المرضى فقط فقد أخذت

نماذج دموية من أشخاص من خارج المشفى واعتبرت عينة للبحث فقط .

- المواد والطرق : استخدمت مادة EDTA كمضاد تخثر اثناء جمع العينات الدموية .

تم قياس الخضاب بطريقة سيان ميتهيموغلوبين ، واستخدمت طريقة غيمزا - ماي غرانوفالد من أجل تلوين اللطاخات الدموية .

تم إجراء الرحلان الكهربائي لكل العينات من أجل فصل اجراء الخضاب باستخدام أوراق اسيتات السللوز في pH = ٨ر٦ ، استخدم من أجل ذلك جهاز الرحلان المصنع من قبل شركة Helena وكذلك جميع المواد اللازمة لاجراء الرحلان من صنع نفس الشركة . أجري اختبار التمنجل لكل النماذج الدموية التي أظهرت بالرحلان الكهربائي عصابة في منطقة HbS ، استخدم من أجل اجراء الاختبار مادة ميتابيسلفيت الصوديوم ٢ ٪ .

- النتائج : وجدت ٦٤ حالة من HbS بين أفراد العينة البالغ عددهم ١٠٣٤ ، وذلك باجراء الرحلان الكهربائي لهم وبذلك تكون نسبة وجود المورثة المنجلية ٢ر٦ ٪ .

وبعد اختبار التمنجل لكل الحالات التي وجد فيها HbS بالرحلان الكهربائي كانت النتائج كما يلي :

عدد الحالات	الحالات الايجابية		الحالات السلبية	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
٦٤	٥٧	٨٩ ٪	٧	١١ ٪

- توزع الحالات الايجابية حسب الجنس :

الجنس	العدد	عددحملة المرض	النسبة المئوية
ذكور	٤٧٧	٣١	٦ر٥ ٪
اناث	٥٥٧	٣٣	٥ر٩ ٪

نستنتج من ذلك عدم وجود فرق بنسبة وجود المورثة المنجلية بين الاناث والذكور .

- التوزع حسب العمر :

شملت الدراسة مختلف الأعمار من خمسة أيام وحتى ٩٣ سنة .

العمر	العدد	حملة المورثة	النسبة المئوية
أقل من٢٠ سنة	٣٧٥	٢٢	٥ر٨ ٪
من٢٠-٤٠سنة	٢٦٩	١٨	٦ر٨ ٪
من٤٠-٦٠سنة	٢٢٧	١٥	٦ر٧ ٪
أكثرمن٦٠سنة	١٥٣	٩	٦ ٪

كان أصغر عمر لحملة المورثة المنجلية عمرالشهر وأكبر عمر ٧٢ سنة ونجد عدم وجود فرق بنسبة وجود المورثة المنجلية باختلاف العمر حيث وجدت بأعمار متقدمة فهناك تسع حالات بعمر أكثر من ٦٠ سنة منها حالة بعمر ٧٢ سنة .

- التوزع الجغرافي :

بعد تقسيم مناطق وقرى محافظة اللاذقية الى مجموعات حسب الكثافة السكانية وعلاقتها مع الحالات الايجابية حصلنا على النتائج التالية :

المنطقة	مدينة اللاذقية	جبلة	عين البيضا	الحفة	القرداحة	القسطل والبسيط	صلنفة
عدد الغياب	٤٢٦	١٥١	٨٣	١٩٦	٩١	٢٦	٤٢
الحالات الايجابية	٢٩	٧	١٥	٨	١	٣	١
النسبة المئوية	٦ر٨٪	٤ر٦ ٪	١٨ ٪	٤ر١٪	١ر١ ٪	٦ر٧٪	٢ر٤٪

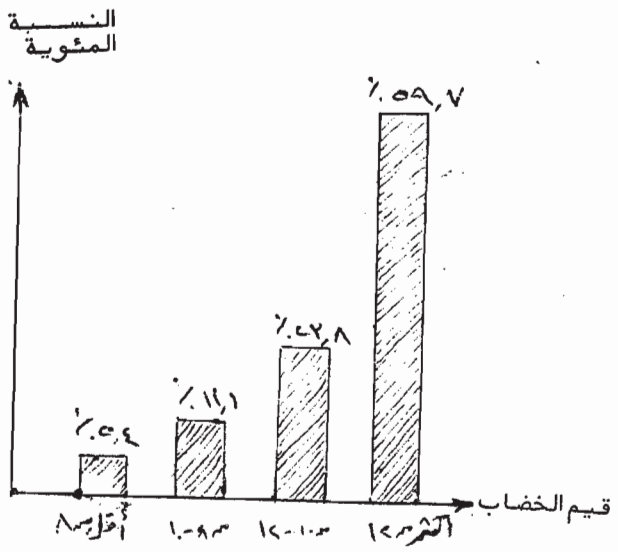
- دراسة الخضاب والهيماتوكريت : بقياس الخضاب والهيماتوكريت حصلنا على النتائج التالية :
  - القيمة الوسطية للخضاب: ١٢ر١٧
  - القيمة الوسطية للهيماتوكريت : ٣٦ر٧ ٠

	العدد	متوسط الخضاب	عدد الذكور	متوسط الخضاب لدى الذكور	عدد الاناث	متوسط الخضاب لدى الاناث
العينة الكلية	١٠٣٤	١٢ر١٧	٤٧٧	١٢ر٧	٥٥٧	١١ر٦
عينة الدراسة	٦٧	١٢ر٤	١٧	١٣ر٣	٥٠	١٢ر١
حملة المورثة	٦٤	١١ر٨	٣٧	١٢ر٣	٣٢	١١ر٢

- قسمت العينة المدروسة الى مجموعات حسب قيم الخضاب التي اعتبرت كما يلي :
  أقل من ٨ : فقر دم شديد
  من٨-١٠ : فقر دم متوسط الشدة
  من ١٠ -١٢ : فقر دم خفيف
  أكثر من ١٢ : لايوجد فقر دم

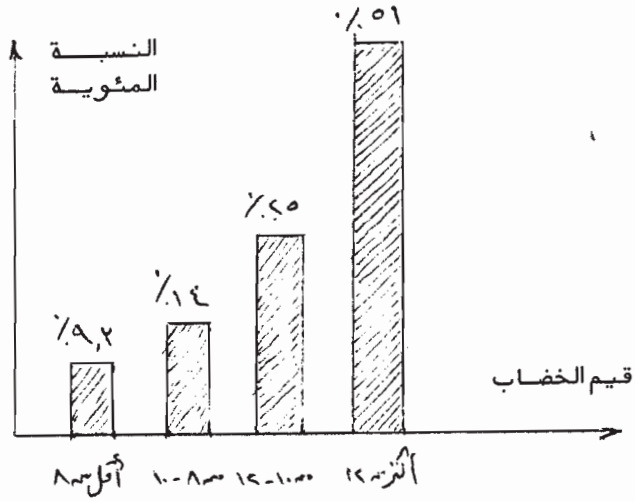
قيم الخضاب	عدد الحالات	النسبة المئوية
أقل من ٨	٥٦	٤ر٥ ٪
٨ - ١٠	١١٥	١ر١١ ٪
١٠-١٢	٢٤٦	٨ر٢٣ ٪
أكثر من ١٢	٦١٧	٧ر٥٩ ٪

- وصلنا على النتائج التالية :
  ١- لدى عينة الدراسة



٢- لدى حملة المورثة المنجلية

قيم الخضاب	عدد الحالات	النسبة المئوية
أقل من ٨	٦	٩ر٣ ٪
من ٨-١٠	٩	١٤ ٪
من١٠-١٢	١٦	٢٥ ٪
أكثر من١٢	٣٣	٥١ ٪



الوقاية وامكانية تطبيقها :

نستنتج من هذه الدراسة أن المورثة المنجلية موجودة في محافظة اللاذقية التي تمت الدراسة فيها بنسبة لايمكن اهمالها بل مهمة ويجب لفت الانتباه اليها ، ونأمل أن يكون هذا البحث بداية الدراسات للمرض في المنطقة الساحلية .

تبين بنتيجة الدراسة أن اختبار التمنجل مع أنه بسيط وغير مكلف فهو اختبار نوعي وحساسيته جيدة لذلك يمكن الاعتماد عليه في عمليات المسح الشاملة . ولكن لابد بعد ذلك من اجراء الرحلان الكهربائي لتأكيد النتيجة والقياس الكمي وتحديد النمط الوراثي .

من أجل الحد من انتشار المرض يجب وعلى الأقل اجراء اختبار التمنجل إلزامياً قبل كتابة تقارير الزواج والاشارة بعدم اتمام الزواج وحتى منعه في حال كون طالبي الزواج حاملين للمورثة المنجلية ، وخاصة أنه لايوجد لدينا امكانية التشخيص لدى الجنين قبل الولادة .

يجب اقامة ندوات توعية صحية وزيارات ارشادية للمناطق التي ينتشر فيها المرض ، تتناول تقديم النصائح المتعلقة بالمرض والامتناع عن الزواج بين الأقارب وخاصة الأسر التي يوجد فيها حالات مثبتة وموكدة .

This researsh was made in Lattakia in AL- Assad Hospital . It was made on 1034 persons , the samples were taken At random .

In this reseaesh we used Hemoglobin electrophoresis And sickling test to detect HbS .

The results indicated au important existance of sicklecell Trait in this area , That is because we found HbS In 64 states among these studied samples. So the percentage of the sickle cell Trait is 6.2 % in this study .