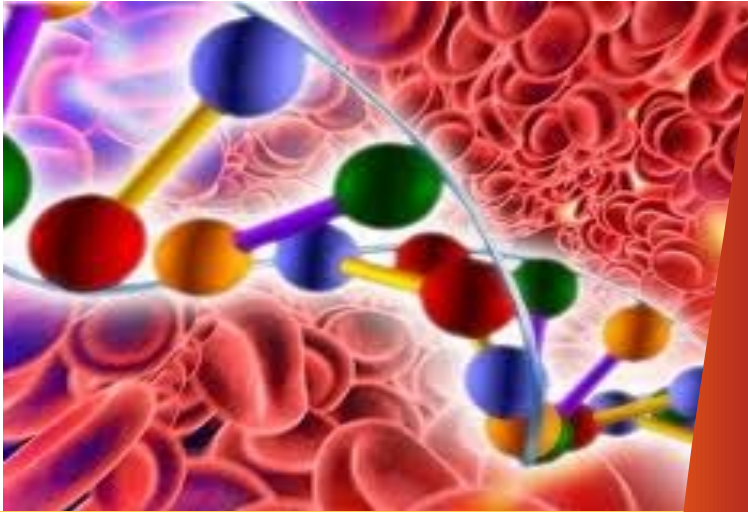




مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre
مؤسسة عامة - Gen. Org.

مستشفى الملك فيصل التخصصي و مركز الأبحاث

قسم الطب الوراثي



أنيميا البحر الأبيض المتوسط
(البيتا ثلاسيميا)

BETA THALASSEMIA

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو مرض بيتا ثلاسيميا؟

بيتا ثلاسيميا هو أحد أمراض الدم الوراثية الناتج عن نقص في بروتين الهيموجلوبين. يتسبب فيه خلل (طفرة) في الجين المسؤول عن إنتاج بروتين بيتا جلوبيين (أحد مكونات الهيموجلوبين). حيث أن الهيموجلوبين هو البروتين الموجود داخل كريات الدم الحمراء و الذي يعطي الدم لونه الأحمر. و تعتبر ذرات الحديد أحد المكونات الهامة للهيموجلوبين و التي تمكنه من الارتباط بالأكسجين ونقله إلى الخلايا في سائر أنحاء الجسم. نقص إنتاج الهيموجلوبين يؤدي إلى فقر الدم (الأنيميا) الناتج عن نقص كريات الدم الحمراء.

ماهي أنواع بيتا ثلاسيميا وما الفرق بينهما؟

هناك نوعين رئيسيين من المرض وهما بيتا ثلاسيميا العظمى وهي الأخطر و الأكثر شدة وبيتا ثلاسيميا المتوسطة.

ماهي أعراض مرض بيتا ثلاسيميا بنوعيه؟

أعراض بيتا ثلاسيميا العظمى (تبدأ خلال السنتين الأولى من حياة الطفل):

- فقر دم حاد يؤدي بحياة الطفل إلى الخطر
- شحوب اللون وضعف عام وإرهاق بسبب نقص الأكسجين في الدم
- ارتفاع إمكانية حدوث تجلط دموي
- تأخر في النمو وصعوبة اكتساب الوزن
- اليرقان وهو اصفرار الجلد وبياض العين
- احتمالية تضخم الطحال والكبد والقلب
- احتمالية وجود تشوهات في العظام

تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

اميرة بالعبد-مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي
رفعت رواشدة- مستشار وراثي- قسم الطب الوراثي
علياء قاري-مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي
ناهية عواضة- اختصاصية سريرية متقدمة - قسم الطب الوراثي



ما هي الخطوات التي ينبغي اتباعها عند ولادة طفل لزوجين معرضين

لإنجاب طفل مصاب بهذا المرض؟

أولاً، يجب على الوالدين إخطار الأطباء المتابعين للحمل بوجود هذا المرض في الأسرة حتى يتسنى لهم عمل الترتيبات اللازمة قبل ولادة الطفل. عندما تتم ولادة طفل معرض للإصابة بهذا المرض، ينبغي إجراء الفحوصات لتحديد ما إذا كان الطفل مصاباً و ذلك لاتخاذ الإجراءات الطبية اللازمة.

ماذا عن أفراد الأسرة الآخرين؟

توجد احتمالية لإصابة إخوة المصاب بهذا المرض أو لكونهم حاملين للمرض مثل والديهم. ويعتبر الكشف عن إصابة الأطفال الآخرين في العائلة بالمرض مهماً جداً لأن العلاج المبكر قد يمنع حدوث مشاكل صحية خطيرة. ويتوجب إستشارة طبيب الأمراض الوراثية أو أخصائي الإرشاد الوراثي في فحص الأطفال الآخرين في العائلة. ويمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الإستشارة الوراثية اللازمة.



- بعض المصابين يعانون من تأخر البلوغ خلال سن المراهقة
- الحاجة المستمرة لنقل الدم لتعويض نقص كريات الدم الحمراء, مما قد يؤدي لاحقاً إلى تراكم الحديد في الجسم محدثاً بعض الاضرار لدى الكبد والقلب والهرمونات.

أعراض بيتا ثلاسيميا المتوسطة (تبدأ خلال الطفولة المبكرة أو لاحقاً):

يعاني المرضى المصابين بهذا النوع من فقر دم طفيف أو متوسط الخطورة إلى جانب تأخر النمو ووجود تشوهات عظمية.

كيف يتم تشخيص مرض بيتا ثلاسيميا؟

يتم تشخيص المرض عن طريق الفحوصات المخبرية من قياس نسبة كريات الدم الحمراء ونسبة الهيموجلوبين في الدم واختبار حركة الهيموجلوبين الكهربائية . ويتم تأكيد التشخيص عن طريق الفحص الجيني لوجود أي خلل (طفرة) في الجين المسؤول عن المرض. قد لا تتوفر هذه الفحوصات في جميع المراكز الطبية.

كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض بيتا ثلاسيميا؟

ليس هناك علاج تام للشفاء من المرض, لكن تتم معالجة المصابين عن طريق التخفيف من أعراض المرض ومن أهم الخطوات:

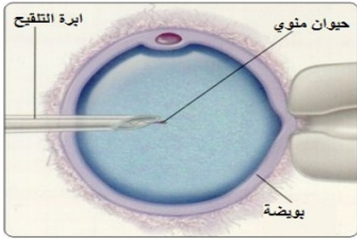
• **تتم معالجة مرضى بيتا ثلاسيميا العظمى عن طريق:**

- ◇ نقل الدم المستمر
- ◇ زرع نخاع عظمي جديد للمريض

ما هو معدل نجاح العملية؟

يعتمد معدل النجاح على عوامل منها عمر الأم والحصول على عدد كافي من البويضات للتلقيح وكذلك الحصول على أجنة سليمة غير مصابة قابلة للإرجاع للرحم.

- * فرصة حدوث الحمل تقدر بـ 40-50% .
- * معدل الإنجاب يقدر بـ 30% .
- * نسبة حدوث الاجهاض تقدر بـ 20-25% .
- * نسبة حدوث حمل خارج الرحم يقدر بـ 1-3% .
- * نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر بـ 97% .



شكل 5: عملية التلقيح المجهري

هل هناك احتمال لإنجاب طفل مصاب بنفس المرض الوراثي الذي تم الفحص له؟

نعم . 1-3% من الحالات قد يحدث لها تشخيص خاطئ ينتهي بولادة طفل مصاب بنفس المرض الوراثي الموجود في العائلة.

هل اختيار جنس الجنين ممكناً؟

نعم ولكن لأسباب طبية . كأن يكون المرض الموجود في العائلة يصيب الذكور فقط , فيتم فحص الخلايا وتحديد الجنس وعندها يتم اختيار الأجنة الإناث لإرجاعها للرحم للإنغراس .

هل يمكن علاج طفلي المصاب عن طريق مطابقة الخلايا من خلال الجنين

السليم الناتج عن عملية التلقيح الصناعي والفحص ما قبل الإنغراس؟
نعم يمكن ذلك و لكن في حالات محددة، وقد استخدمت هذه العملية في علاج بعض الأطفال المصابين . كالأطفال المصابين بمرض بيتا ثلاسيميا على سبيل المثال.

هل تحتاج الزوجة الى التنويم في المستشفى عند سحب البويضات؟

لا يستدعي سحب البويضات التنويم في المستشفى وتستطيع الزوجة أن تغادر المستشفى في نفس اليوم.

• وتتم معالجة مرضى بيتا ثلاسيميا المتوسطة عن طريق:

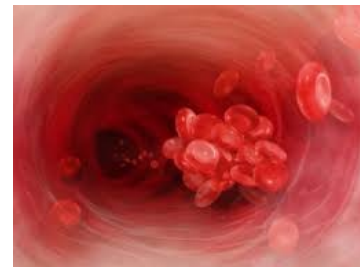
- ◇ نقل دم بين الحين والآخر
- ◇ استئصال الطحال لمعظم المرضى
- ◇ تناول حبوب حمض الفوليك

ماهو معدل انتشار بيتا ثلاسيميا؟

يعد بيتا ثلاسيميا من الأمراض الوراثية المتفشية الظهور عالمياً، إذ أنه يتم رصد عدد كبير من الأطفال المصابين يولدون سنوياً. ويغلب تفشي هذا المرض في دول البحر الأبيض المتوسط، أفريقيا الجنوبية، الشرق الأوسط، الهند، وسط آسيا، وجنوب شرق آسيا.

ماهو الجين المرتبط ببيتا ثلاسيميا؟

الجين المسؤول عن حدوث هذا المرض هو جين يسمى بـ *HBB* , حيث أنه الجين المنظم لتكوين بروتين بيتا جلوبيين وهو أحد مكونات الهيموجلوبين.



ما هو التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis- PGD) ؟

التشخيص الوراثي قبل الإنغراس هو عبارة عن أخذ خلية واحدة أو خليتين من الجنين عادة في مرحلة الثمان خلايا و فحصها في اليوم الثالث من بعد تلقيح البويضة في المختبر بتقنيات متقدمة للتأكد من سلامتها من مرض وراثي محدد ومن ثم زراعتها في الرحم.



شكل 4: عملية سحب خلية من الجنين

ما هو الغرض من عمل التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

هو ولادة طفل سليم يخلو من مرض وراثي محدد في العائلة وذلك عن طريق استبعاد الأجنة المصابة . إضافة إلى ذلك تجنب خيار الإجهاض للعائلات التي لا ترغب في ذلك أو في حالة الأمراض غير الشديدة و التي لا يبيح الشرع فيها الإجهاض.

ما هي خطوات إجراء التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

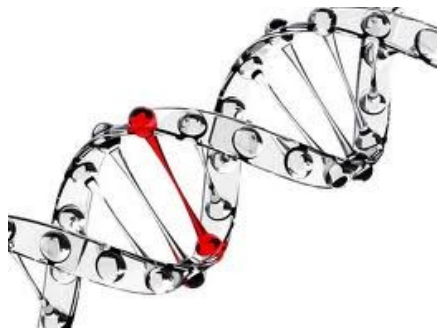
تتلخص خطوات العمل بإيجاز في جمع البويضات من الزوجة بعد تنشيط و حث المبيض لإنتاج أكبر عدد ممكن من البويضات بإعطائها أنواع محددة من الهرمونات حسب إرشادات الطبيب المعالج. تؤخذ عينة من السائل المنوي من الزوج ثم تتم عملية التلقيح وذلك بحقن الحيوان المنوي مباشرة في البويضة. بعد ذلك يتم وضع البويضات الملقحة في حاضنات خاصة وتركها لمدة 3 أيام لحين انقسامها إلى 6 أو 8 خلايا ويتم حينها ثقب جدار البويضة الملقحة وسحب خلية واحدة أو خليتين. بعد ذلك تفحص الخلية إما بطريقة صبغ الكروموسومات أو فحص الطفرة الجينية المحددة مسبقاً . يتم إرجاع الأجنة السليمة لكي تنغرس في الرحم. يتم وصف برنامج مثبتات للحمل والانتظار لمدة أسبوعين لمعرفة حدوث الحمل. في حال وجود أجنة سليمة متبقية يتم تجميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

كيف يتم توارث مرض بيتا ثلاسيميا؟؟

يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء.

يملك كل شخص حوالي 25000 زوج من الجينات موزعة على 23 زوج من الكروموسومات (الصبغيات الوراثية). وكل زوج يتكون من نسخة من الأم وأخرى من الأب. هذه الجينات مسؤولة عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتنحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. بعض هذه الجينات مسؤولة عن تكوين الهيموجلوبين. في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن تكوين بروتين بيتا جلوبيين وهو أحد مكونات الهيموجلوبين بشكل سليم ويعرف هذا الخلل المرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية.

وكما أسلفنا يوجد 25000 زوج من الجينات، فعندما يكون الخلل في أحد زوجي الجين لدى هؤلاء الأطفال لا تظهر أي أعراض مرضية ويعتبر في هذه الحالة حاملاً (ناقلًا) للمرض، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله إذا تزوج من شخص حامل للمرض. أما إذا كان الخلل في كلا زوجي الجين فإن أعراض المرض تظهر ويصبح الشخص في هذه الحالة مصاباً.



ماهي دواعي عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص السائل الأمنيوسي أمراً هاماً , منها على سبيل المثال :

- * تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
- * وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكروموسومات.
- * لعمل تحليل كروموسومي للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق) أو الإشتباه باصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.
- * عدم وضوح التشخيص من خلال أخذ خزعة المشيمة.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

نعم هناك إمكانية لحدوث الإجهاض جراء أخذ العينة وتقدر ب 0.5%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح وأحيانا قد تصاب بالنزيف أو خروج السائل الأمنيوسي أو الالتهاب , في هذه الحالة عليها الإتصال بالطبيب المعالج.

ماهي الفترة المتوقعة لإستلام النتيجة ؟

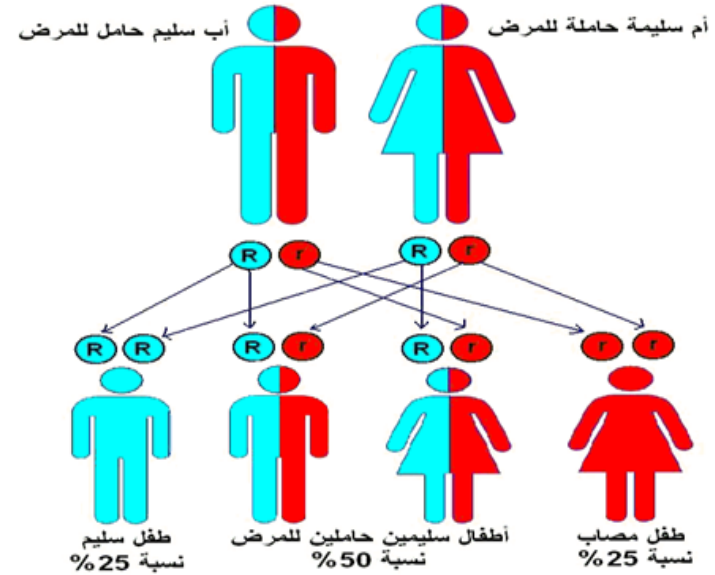
عادة ما بين 2-3 اسابيع.

ملاحظة

- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

عندما يكون الوالدان حاملان للمرض تكون نسبة إصابة الجنين في كل حمل كالتالي :

- ♦ احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل مصاباً
- ♦ احتمال 50% في كل حمل بأن يكون الطفل حاملاً أو ناقلاً للمرض مثل والديه
- ♦ احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل سليماً (لا يحمل المورث المصاب)



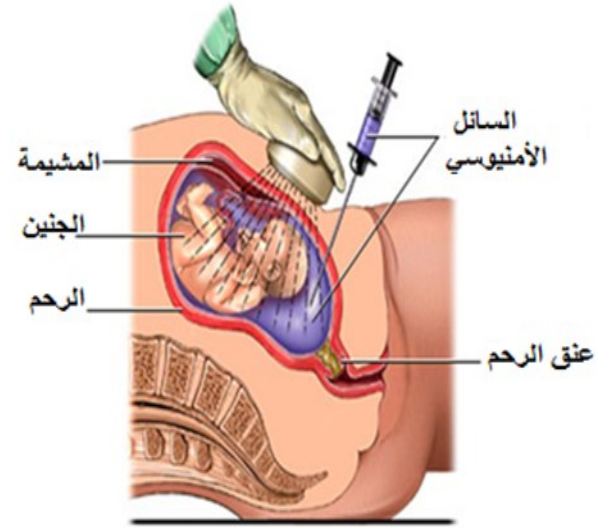
شكل 1 : طريقة انتقال هذا المرض
R: الجين السليم r: الجين المصاب

B- ما هو فحص عينة السائل الأمنيوسي (Amniocentesis)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ كمية من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين ما بين الأسبوع 15- 18 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد في جين معين أو خلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة السائل الأمنيوسي؟

يتم أخذ عينة من السائل الأمنيوسي تقدر بـ 20 مليلتر تقريباً عن طريق غرز إبرة دقيقة عن طريق بطن الأم تحت متابعة الأشعة الصوتية حتى يتبين للطبيب وضع الجنين وتستمر إلى أن تصل إلى السائل الأمنيوسي كما هو موضح بالشكل ادناه.



شكل 3: أخذ عينة من السائل الأمنيوسي

ما هي الخيارات الوقائية و طرق تشخيص الأجنة المتوفرة للعائلات التي

تعاني من هذا المرض؟

هنالك طريقتان لفحص الأجنة و معرفة ما إذا كانت سليمة أم مصابة و بالتالي مساعدة العائلات على الوقاية.

1. الطريقة الاولى تتم قبل الحمل عن طريق اطفال الأنابيب و الفحص

التشخيصي قبل الغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis)

2. و الطريقة الثانية تتم بعد الحمل و في فترات معينة عن طريق الفحص

الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis). و ما يلي شرح لكل طريقة.

ما هو الفحص الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal

Diagnosis)؟

يمكن استخدام الفحص الوراثي أثناء الحمل لتحديد ما إذا كان الجنين سليماً أم مصاباً بمرض وراثي معين. ويمكن إجراء الفحص عن طريق:

A- فحص خزعة من المشيمة (Chorionic Villus

Sampling) في الفترة ما بين الأسبوع رقم 10 - 12 من الحمل.

B- فحص السائل الأمنيوسي (Amniocentesis) و هو فحص

الماء المحيط بالجنين في الأسبوع من 15-18 من الحمل.



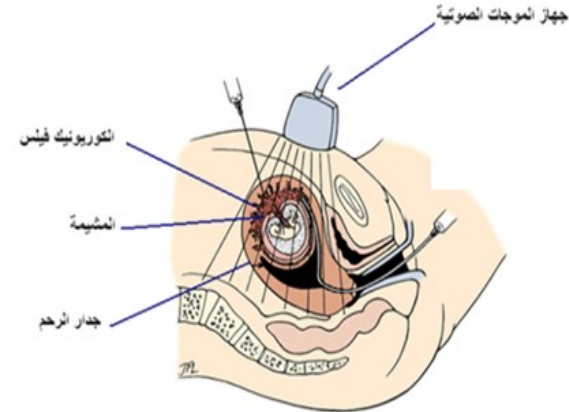
A- ما هو فحص الكورينيوك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج المشيمة (الكورينيوك فيلس) والمشيمة لخلايا الجنين عادة ما بين الأسبوع 10-12 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد مسبقاً في جين معين أو لخلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة فحص الكورينيوك فيلس؟

بشكل عام هناك طريقتان لأخذ العينة:

- * الأولى : عن طريق وخز إبرة عن طريق البطن إلى أن تصل للمشيمة ومن ثم يتم أخذ العينة
 - * الثانية : عن طريق وضع أنبوب مرن عبر المهبل إلى أن يصل إلى المشيمة و من ثم يتم أخذ العينة.
- في كلا الطريقتين يتم الفحص بوجود الأشعة الصوتية لتحديد مكان المشيمة.



شكل 2: أخذ خزعة من المشيمة

ما هي دواعي عمل فحص الكورينيوك فيلس؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص خزعة المشيمة أمراً هاماً . منها على

سبيل المثال :

- * تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
- * وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكروموسومات.
- * لعمل تحليل كروموسومي للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق، حيث تزداد احتمالية إنجاب طفل مصاب بخلل كروموسومي مثل متلازمة داون) أو الإشتباه بإصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية في الاجنة والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص الكورينيوك فيلس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص منها : إحصائية حدوث الإجهاض جراء أخذ العينة ويقدر بـ 1%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح ولكن قد لا يستمر هذا الشعور لأكثر من يوم وعلى كل حال فيما لو كانت الأم قلقة فعليها في هذه الحالة الإتصال بالطبيب المعالج.

ما هي الفترة المتوقعة لاستلام النتيجة ؟

عادة ما بين 2-3 أسابيع.

ملاحظة :

- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.