



دراسة فسيولوجية لمرضى اعتلال التوازن الدموي الوراثي (الهيموفيليا)

أطروحة مقدمة من

أحلام موسى جعفر الزبيدي

الى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة

في علوم الحياة / علم الحيوان

ربيع الأول – ١٤٢٨

نيسان – ٢٠٠٧



Physiological Study of Haemostatic disorder of Hemophilic Patients

A Thesis

Submitted by Ahlam Mousa Jaffer Al-Zubeidy

to the Council of College of Science University of Babylon

In Partial Fulfillment of the Requirements for the

Degree of Doctor of Philosophy in

Biology/ Zoology

٢٠٠٧ –April

١٤٢٨ –Rabee Al-awal

وَسُبِّحَ (الْحَمْدُ لِلَّهِ) (الْحَمْدُ لِلَّهِ) (الْحَمْدُ لِلَّهِ)
 نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ

((قَالُوا سُبْحَانَ رَبِّكَ رَبِّ الْعَالَمِينَ))
 نَامِزْ نَامِزْ

عَلَّمَنَا رَبُّكَ (الْحَمْدُ لِلَّهِ) (الْحَمْدُ لِلَّهِ)
 نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ

صَدَقَ (الْحَمْدُ لِلَّهِ) (الْحَمْدُ لِلَّهِ)
 نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ

سُبْحَانَ رَبِّكَ رَبِّ الْعَالَمِينَ / (الْحَمْدُ لِلَّهِ) (الْحَمْدُ لِلَّهِ)
 نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ نَامِزْ

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة باطلاعنا على هذه الأطروحة الموسومة (دراسة فسيولوجية لمرضى اعتلال التوازن الدموي الوراثي الهيموفيليا) وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وكل ما يتعلق بها وذلك بتاريخ ٢٠٠٧/٤/١٥ ووجدنا أنها جديرة بالقبول بدرجة (امتياز) لنيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة / الحيوان .

التوقيع:	التوقيع:
العضو: فارس ناجي عبود	رئيس اللجنة: د.إسماعيل كاظم عجام
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد	المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم	العنوان: جامعة بابل/ كلية الزراعة
التاريخ: / / ٢٠٠٧	التاريخ: / / ٢٠٠٧
التوقيع:	التوقيع:
العضو: جبار عباس الساعدي	العضو: د.بشار الشماخ
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد	المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: جامعة القادسية/ كلية الطب البيطري	العنوان: جامعة الكوفة/ كلية الطب
التاريخ: / / ٢٠٠٧	التاريخ: / / ٢٠٠٧
التوقيع:	التوقيع:
العضو(المشرف): كريم حميد رشيد	العضو: نصير جواد حمد
المرتبة العلمية: أستاذ	المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل/ كلية العلوم	العنوان: جامعة بابل/ كلية الطب
التاريخ: / / ٢٠٠٧	التاريخ: / / ٢٠٠٧
التوقيع:	

العضو(المشرف): محمد عبيد
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل/ كلية الطب

مصادقة مجلس كلية العلوم / جامعة بابل

التوقيع:

Abstract

الاسم: د.عودة مزعل ياسر
The current study was carried out in the laboratory of Merjan Hospital / Babylon and Children Protection Hospital / Baghdad from ١-٦-٢٠٠٥ to ١-٥-٢٠٠٦. The study included ٨٨ males suffering from haemophilia disease in addition to ٣٣ healthy males as control groups. The total patient males (٨٨) are divided in two major groups haemophilia A and haemophilia B according to

deficiency for both of coagulating factor VIII and IX, respectively. Each of this group is subdivided in three subgroups according to the ages of patients. First subgroup < ٥-١٠ years, second subgroup < ١١-١٤ years and third subgroup ١٦ - ٤٠ years .

The study was include evaluated to influences of haemophilia on PT, PTT, B.T, clotting time and concentration of fibrinogen , F.VIII and F.IX in addition to the percentage of both coagulation factors VIII and IX antibodies. As well as, serum liver enzyme activities (GPT, GOT, ALP), total serum protein, albumin, globulin, total bilirubin (conjugated and unconjugated), also evaluated of some hematological parameters such as (RBCs, WBCs, platelet count, Hb. PCV, and ESR) and blood index (MCV, MCH, MCHC) in all patient groups and control groups.

Student t tests , demonstrated significant increase in PTT, clotting time in all patients groups in both haemophilia A and B when compared with control group. Where's the concentration of both coagulation factors (F.VIII, F.IX) showed significant decrease in comparison with healthy subjects. While the percentage of factor VIII antibodies recorded ٥.٤٥%, where's not seen any antibodies for factor IX. The results of liver function tests, showed significant increase in ALP activity in subgroups second and third patients of both haemophilia A and B when compared with control group, while GPT recorded significant increase in third subgroup in each of haemophilia A and B, Total serum protein and albumin concentration showed significant decrease in third subgroup of both haemophilia A and B, total serum bilirubin and conjugated bilirubin recorded significant increase in third subgroup of haemophilia A comparing with control group. The hematological changes(RBCs, WBCs, platelate counts, Hb, PCV, ESR, MCV, MCH, MCHC) showed significant decrease in RBCs ,Hb concentration and PCV in all patient groups of both haemophilia A and B , while WBCs, ESR recorded significant increase in all patient groups of haemophilia A and B in comparison with control group.

The most changes in the results of this study may be attributed to the decrease in the production of both coagulations factors VIII and IX occurs due to the genetic mutation in addition to the complication such as viral hepatitis infection as the results of blood transfusion and treatment therapy.

الخلاصة

أجريت الدراسة في مختبرات كل من مستشفى مرجان التعليمي / بابل ومستشفى حماية الأطفال / بغداد للمدة من ١ / ٦ / ٢٠٠٥ ولغاية ١ / ٥ / ٢٠٠٦. وشملت الدراسة ٨٨ ذكراً مصاباً بالهيموفيليا A و B للمرضى المراجعين في المراكز النزفية التابعة لهذه المستشفيات بالإضافة إلى ٣٣ ذكراً أصحاء كمجموعة سيطرة, وتم تقسيم كل من المجموعتين الرئيسيتين A و B إلى ثلاث مجموعات ثانوية بحسب الفئات العمرية حيث كانت المجموعة الأولى يتراوح معدل أعمارها أكثر من ١٠-٥ سنة والثانية بعمر أكثر من ١٠ سنة إلى ١٥ سنة أما الثالثة من هم بعمر ١٦ سنة إلى ٤٠ سنة. وتضمنت الدراسة تقيماً لتأثير الإصابة بالهيموفيليا A و B على كل من زمن البروثرومبين وزمن الثرموبلاستين الجزئي وزمن النزف وزمن التخثر وتركيز كل من الفيبرينوجين وعامل التخثر الثامن والتاسع ونسبة تركيز الأجسام المضادة لعامل التخثر الثامن والتاسع, فضلاً عن الفعالية المصلية لكل من إنزيمات الكبد GPT و GOT و ALP وتركيز البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين والبليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن وكذلك شملت الدراسة تقيماً لبعض معايير الدم الأخرى مثل عدد كل من كريات الدم الحمراء وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية وتركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الخلايا المتراص (PCV) ومعدل ترسيب الكريات (ESR) بالإضافة إلى محتويات كريات الدم الحمراء (MCV, MCH, MCHC). دلت نتائج التحليل الإحصائي على زيادة PTT وزمن التخثر زيادة معنوية في حين انخفض تركيز F VIII و F IX في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B مقارنة مع مجموعة السيطرة وأظهرت النتائج نسبة الأجسام المضادة المتكونة ٥.٤٥ % في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A في حين لم تظهر أي نسبة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا B, أما نتائج فحوصات وظائف الكبد فإظهرت زيادة معنوية في الفعالية المصلية لإنزيم (GPT) في المجموعة الثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا A والثانية بالنسبة B وزيادة معنوية في الفعالية المصلية لإنزيم (ALP) في المجموعتين الثانية والثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا A و B وزيادة معنوية في الفعالية المصلية (GOT) في المجموعة الثالثة لكل من المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B وانخفاض معنوي في تركيز البروتين الكلي والألبومين في المجموعة الثالثة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A وانخفاض معنوي في تركيز الألبومين في المجموعة الثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا B في حين لم تظهر فروقات معنوية في تركيز الكلوبيولين في مجاميع المرضى لكل من A و B عند المقارنة مع مجموعة السيطرة. وسجلت نتائج تقدير معايير الدم الأخرى انخفاضاً معنوياً في عدد كريات الدم الحمراء وتركيز الهيموكلوبين Hb وحجم الخلايا المتراص PCV وزيادة معنوية في عدد خلايا الدم البيض و معدل ترسيب الكريات ESR في معظم مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة, وأظهرت نتائج تقدير محتويات كريات الدم الحمر (MCV, MCH, MCHC) انخفاضاً معنوياً في معظم مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B عند المقارنة مع مجموعة السيطرة. وتعزى أغلب المتغيرات الحاصلة في نتائج هذه الدراسة إلى حصول الطفرة الوراثية الخاصة بالجينات المسؤولة عن إنتاج كل من العامل الثامن والتاسع بالإضافة إلى حصول بعض المضاعفات نتيجة إعطاء العلاج التعويضي المستمر للمرضى بالإضافة إلى عمليات نقل الدم كالتهاب الكبد الفيروسي.

توصية الأستاذ المشرف

نشهد إن إعداد هذه الأطروحة تم تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل دكتوراه فلسفة علوم في علوم الحياة / الحيوان .

اسم المشرف : د محمد عبيد المحمدي	اسم المشرف : د كريم حميد رشيد
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد	المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية الطب / جامعة بابل	العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل
التوقيع :	التوقيع :
التاريخ :	التاريخ :

توصية رئيس القسم

إشارة إلى التوصية أعلاه المقدمة من الأستاذين المشرفين أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

الاسم : د . كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

التوقيع :

التاريخ :

الشكر والتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيد المرسلين وخاتم النبيين سيدنا محمد (ص) وعلى اله وصحبه الاطهار الطيبين.

أود وانا اضع اللمسات الاخيرة على اطروحتي هذه ان اتقدم بوافر شكري وتقديري وفائق امتناني الى استاذي المشرفين , الاستاذ الدكتور كريم حميد رشيد والاستاذ المساعد الدكتور محمد عبيد لاقتراحهما موضوع البحث والاشراف على انجازه ودعمهما المتواصل لي طيلة مراحل البحث واعداد الاطروحة , سائلة المولى العلي القدير ان يوفقا لما يصبأ اليه .

وعرفانا بالجميل اتقدم بفائق شكري وتقديري إلى الدكتور مكي علوش الطبيب الاختصاص في مستشفى مرجان المسؤول عن شعبة الامراض النزفية في مستشفى مرجان لما ابداه لي من مساعدة على صعيد توفير العينات من جهة وملاحظاته العلمية القيمة من جهة اخرى .

واتقدم بجزيل الشكر والتقدير الى منتسبي مستشفى مرجان التخصصي شعبة المختبرات واطح بالذكر منهم السيد احمد ناصر مدير مختبرات مستشفى مرجان والدكتور عايد كريدي والانسة فاطمة عبد رزاق مهاوش والانسة زينة والى جميع العاملين في مختبر الدم , واقدم شكري وامتناني الى العاملين في مختبر الامراض النزفية في مستشفى حماية الاطفال / بغداد واطح بالذكر منهم الدكتورة الصيدلانية سلمى خزعل السويدي والانسة اخلاص لما ابدوه لي من مساعدة طيلة وقت البحث .

واتقدم بجزيل شكري وتقديري وامتناني الى عمادة كلية العلوم / جامعة بابل واطح بالذكر الاستاذ الدكتور عودة مزعل عميد كلية العلوم والى الاستاذ الدكتور كريم حميد رشيد رئيس قسم علوم الحياة وكما اشكر منتسبي الفرع كافة لاتاحتهم الفرصة لي لاكمال دراستي .

كما يلزمني الواجب ان اتقدم بجزيل شكري وتقديري الى السيد عبد السميع حسن الطائي التدريسي في كلية الطب / جامعة بابل على مساعدته لي في تحليل النتائج احصائيا وفي طباعة الاطروحة .

واتقدم بوافر شكري وتقديري الى السيدة المهندسة وفاء أبو خمره مسؤولة شعبة الانترنت في مستشفى مرجان على مساعدتها لي في توفير البحوث .

واتقدم بالشكر والتقدير الى منتسبي مكتبة كلية الطب جامعة بابل وجامعة بغداد على مساعدتهم لي في الحصول على المصادر العلمية .

واخيرا واجب الوفاء يحتم ان اتقدم بالتقدير والامتنان الى عائلتي والى كل من مد يد العون والمساعدة لي لاتمام هذا البحث والله يوفق الجميع.

قرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه, نشهد بأننا اطلعنا على اطروحة الطالبة (أحلام موسى جعفر) الموسومة ((دراسة فسيولوجية لمرضى اعتلال التوازن الدموي الوراثي (الهيموفيليا)), وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها, وذلك بتاريخ ١٥ / ٤ / ٢٠٠٧

ووجدنا بانها جديرة بالقبول لنيل درجة

الخبير الغوي

قائمة بالمختصرات

Ab	Antibodies
ALP	Alkaline Phosphates
B.T	Bleeding Time
ESR	Erythrocyte sedimentation Rate
F.IX	Factor IX
F.VIII	Factor VIII
GOT	Glutamic Oxaloacetic transaminases
GPT	Glutamic Pyruvic transaminases
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatitis B Viral
HCV	Hepatitis C Viral
HGV	Hepatitis G Viral
HIV	Human Immune Deficiency Viral
ITT	Immune Tolerance Therapy
MCH	Mean Cell Hemoglobin
MCHC	Mean Cell Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Cell Volume
PCV	Packed Cell Volume
PdF	Plasma derived Factor
PT	Prothrombin Time
PTT	Partial thromboplastin Time
RBC	Red Blood Cells
rF.IX	Recombinant Factor IX
rF.VIII	Recombinant Factor VIII
VWF	Von Will brand Factor
WBC	White Blood Cells

قائمة

بالمصطلحات

Acute Hepatitis	التهاب كبدي حاد
Antibodies	الأجسام المضادة
Antihaemophilia	العامل المضاد للهِيموفيليا
Basement Membranes	الأغشية القاعدية
Basophiles	الخلايا القاعدية
Bilirubin	البilirubin
Bleeding Time	زمن النزف
Bone Mineral Density	كثافة الأملاح المعدنية في العظام
Cholestasis	انسداد الكبد
Christmas Disease	مرض الكرسمس
Chronic Arthropathy	التهاب المفاصل المزمن
Chronic Hepatitis	التهاب كبدي مزمن
Clotting Time	زمن النزف
Collagen	الكولاجين
Conjugated Bilirubin	المقترن
Cryoprecipitate	مرسبات الكرايو
Deletion Mutation	طفرة الحذف
Elbow Joint	مفصل المرفق
Eosinophils	الخلايا الحامضية
Erythrocyte sedimentation Rate	معدل ترسيب كريات الدم الحمراء
Extrinsic coagulation pathway	مسلك التخثر خارجي المنشأ
Fibrosis	تليف الكبد
Glycoprotein	بروتينات سكرية
Haemophilia	مرض الناعور
Hemoglobin	هِيموكلوبين
Hemostasis	التوازن الدموي
Hepatitis	التهاب الكبد
Hepatocellular Carcinoma	سرطانات الكبد
Hepatocyte	الخلايا الكبدية

Hepatoma	أورام الكبد
Immune Deficiency Virus	فايروس نقص المناعة
Immune Tolerance	التحمل المناعي
Immune Tolerance Therapy	علاج التحمل المناعي
Inhibitors	المثبطات
Intrinsic coagulation pathway	مسلك التخثر داخلية المنشأ
Jaundice	اليرقان
Knee Joint	مفصل الركبة
Liver Failure	فشل كبدي
Lymphocytes	الخلايا اللمفاوية
Mean cell Hemoglobin	معدل الهيموكلوبين
Mean cell hemoglobin concentration	معدل تركيز هيموكلوبين الكريه
Mean Cell Volume	معدل حجم الخلية
Megakaryocytes	الخلايا ضخمة النواة
Messiness Mutation	الطفرة المبعثرة
Monocytes	خلايا وحيدة النواة
Neutrophils	الخلايا المتعادلة
Non Functional Enzyme	إنزيمات غير وظيفية
Packed Cell Volume	حجم الخلايا المتراص
Partial Thromboplastin Time	زمن التخثر الجزئي
Phospholipids	الدهون المفسفرة
Plasma derived concentration	مشتقات مركبات البلازما
Platelets	الصفائح الدموية
Primary Antibodies	الأجسام المضادة الأولية
Prothrombin Time	زمن البروثرومبين
Red Blood Cells	كريات الدم الحمراء
Replacement Treatment	العلاج التعويضي
Secondary Antibodies	الأجسام المضادة الثانوية
Shoulder Joint	مفصل الكتف
Sinusoidal endothelial Cells	الخلايا المبطنة للجيوب الكبدية

Thrombodulin	ثرمبوديولين
Thromboxan	ثروميوكسان
Unconjugated Bilirubin	البليروبين غير المقترن
Vascular Endothelial Cells	الخلايا المبطنة للأوعية الدموية
White Blood Cells	خلايا الدم البيض

ائمة بالأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
١٣	مخطط يوضح تحول البروثرومبين الى ثرومبين وبلمرة الفايبيرينوجين الى الياف الفيبرين .	الشكل (١)
١٤	مخطط يوضح ميكانيكية التخثر داخلي المنشأ .	الشكل (٢)
١٦	مخطط يوضح ميكانيكية التخثر خارجي المنشأ .	الشكل (٣)

ائمة بالجدول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
٦٠	تأثير الاصابة بالهيموفيليا على زمن البروثرومبين وزمن تخثر الثرمبوبلاستين الجزئي وزمن النزف لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A.	الجدول (١-٣)
٦١	تأثير الاصابة بالهيموفيليا على زمن البروثرومبين وزمن تخثر الثرمبوبلاستين الجزئي وزمن النزف لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B.	الجدول (٢-٣)

٦٢	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الفيبرينوجين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (٣-٣)
٦٢	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الفيبرينوجين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (٤-٣)
٦٣	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن التخثر لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (٥-٣)
٦٣	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن التخثر لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (٦-٣)
٦٤	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر الثامن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (٧-٣)
٦٤	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر التاسع لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (٨-٣)
٦٥	النسبة المئوية للاجسام المضادة المتكونة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .	الجدول (٩-٣)
٦٦	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على الفعالية المصلية لانزيمات الكبد (ALP, GOT, GPT) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (١٠-٣)
٦٧	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على الفعالية المصلية لانزيمات الكبد (ALP, GOT, GPT) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (١١-٣)

٦٨	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البروتينات الكلية والالبومين والكلوبولين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (١٢-) (٣)
٦٩	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البروتينات الكلية والالبومين والكلوبولين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B.	الجدول (١٣-) (٣)
٧٠	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (١٤-) (٣)
٧١	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (١٥-) (٣)
٧٢	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد كريات الدم الحمراء وخلايا الدم البيض وعدد الصفائح الدموية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (١٦-) (٣)
٧٣	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد كريات الدم الحمراء وخلايا الدم البيض وعدد الصفائح الدموية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (١٧-) (٣)
٧٤	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المضغوطة (PCV) ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (١٨-) (٣)
٧٥	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المضغوطة (PCV) ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .	الجدول (١٩-) (٣)
٧٦	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على محتويات الدم (MCHC, MCH, MCV) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .	الجدول (٢٠-) (٣)

٧٧	تأثير الإصابة بالهيموفيليا على محتويات الدم (MCHC, MCH,) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B . (MCV	الجدول (٢١-٣)
----	--	---------------

٥٧	١.٣.٣ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد كريات الدم الحمراء وعدد خلايا الدم البيض وعدد الصفيحات الدموية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٥٨	٢.٣.٣ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المضغوط (PCV) ومعدل ترسيب كريات الدم (ESR) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
٥٩	٣.٣.٣ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على معدل حجم الكرية (MCV) و معدل تركيز الهيموكلوبين (MCH) ومعدل تركيز الهيموكلوبين بالكرية (MCHC) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
	الفصل الرابع - المناقشة
٧٨	١.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على فحوصات الاتزان البدني
٧٨	١.١.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن البروثرومبين وزمن الثرموبلاستين الجزئي وزمن النزف وزمن التخثر وتركيز الفيبرينوجين لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
٨٠	٢.١.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر الثامن وعامل التخثر التاسع لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٨١	٣.١.٤ تكون الأجسام المضادة ضد عامل التخثر الثامن والتاسع لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٨٤	٢.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على فحوصات وظائف الكبد لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
٨٤	١.٢.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على الفعالية المصلية لإنزيمات الكبد (ALP, GPT, GOT) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
٨٨	٢.٢.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تراكيز البروتينات لدى مجاميع

	المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٩٠	٣.٢.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على المعايير البليروبينية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٩١	٣.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على بعض المعايير الدموية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٩١	١.٣.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد كريات الدم الحمراء وعدد خلايا الدم البيض وعدد الصفيحات الدموية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٩٢	٢.٣.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المتراص (PCV) ومعدل ترسيب الكريات الحمر (ESR) لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .
٩٣	٣.٣.٤ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على معايير محتويات الدم (MCH , MCV , MCHC) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .
٩٤	الاستنتاجات
٩٥	التوصيات
٩٦	المصادر
I	الخلاصة باللغة الانكليزية

١.١ المقدمة:

الهيموفيليا (Haemophilia) من الأمراض الوراثية المرتبطة بالجنس (Pipe ٢٠٠٤; Mannucci *et al.*, ٢٠٠٤) تصيب الذكور دون الإناث والتي تكون عادة حاملة للمرض (Favier, ٢٠٠٠; Kazazian, ١٩٩٥).

تنتج الهيموفيليا عن نقص وراثي في أحد عوامل التخثر التي تساهم بعملية التخثر الداخلي المنشأ (Intrinsic coagulation pathway) وهذه العوامل هي عامل التخثر الثامن Factor VIII وعامل التخثر التاسع Factor IX (المشمولان بالدراسة) (Bolton *et al.*, ٢٠٠٤; Mannuccio *et al.*, ٢٠٠٤) والعامل الحادي عشر Factor XI (Kravtsuv *et al.*, ٢٠٠٤; Quelin *et al.*, ٢٠٠٤) تصنف الهيموفيليا إلى ثلاثة أصناف رئيسة تبعا للعامل المسبب للمرض إلى هيموفيليا A وتنتج عن نقص العامل الثامن F.VIII وهيموفيليا B وتنتج عن نقص العامل التاسع F.IX وهيموفيليا C وتنتج عن نقص العامل الحادي عشر F.XI (Bolton *et al.*, ٢٠٠٤). تعتبر الهيموفيليا A و B من الأنواع الأكثر شيوعا في العالم أما النوع C فإنه نادر الحدوث (Antonarakis *et al.*, ١٩٨٨). حيث تبلغ نسبة الإصابة بالهيموفيليا A حوالي ذكر واحد لكل ٥٠٠٠ (Michaelides *et al.*, ٢٠٠٦) بينما تبلغ نسبة الإصابة بالهيموفيليا B حوالي ذكر واحد لكل ٣٠٠٠٠ في العالم (Bolton & Pasi, ٢٠٠٣; Rajiv ٢٠٠٥).

يتميز مرض الهيموفيليا سريريا بالنزف التلقائي والمستمر في معظم المفاصل والأنسجة الرخوة وكذلك فإن النزف ممكن حدوثه في المفاصل المغلقة والحرجة مثل مفاصل الجمجمة (Gillchrist *et al.*, ١٩٩٨; Bary & Luban, ١٩٨٧).

إن النزف التلقائي والمستمر في المفاصل يحدث لدى مرضى الهيموفيليا من النوع الشديد إذ يسبب فيما بعد تلفا في المفاصل وصعوبة الحركة فيها مع ألم شديد وتتطور الحالة لدى هؤلاء المرضى إلى الإصابة بأمراض المفاصل المزمن (arthropathy) (chronic) (Heyworth *et al.*, ٢٠٠٥; Malhotra *et al.*, ٢٠٠٥).

من أكثر المشاكل التي يعاني منها مرضى الهيموفيليا هو تكوين الأجسام المضادة Antibodies أو المثبطات Inhibitors في أجسامهم ضد عوامل التخثر (العامل الثامن F.VIII والعامل التاسع F.IX) وذلك بعد مدة من الزمن من أخذ العلاج التعويضي لهذه العوامل (Leissinger, ٢٠٠٤; Ananyeva *et al.*, ٢٠٠٤; Zhong *et al.*, ١٩٩٨).

تم إنتاج العلاج التعويضي لمرضى الهيموفيليا في منتصف ستينيات القرن العشرين وكان

عبارة عن مركبات مشتقة من البلازما (Plasma derived concentration) ومرسبات الكرايو Cryoprecipitate حيث تم جمعها من بلازما آلاف الواهيين الأصحاء وتعطى إلى المرضى عن طريق الوريد دون أن تخضع إلى الاختبارات المطلوبة لغرض التأكد من خلوها من الأمراض قبل إعطائها إلى المرضى ومنذ ذلك الوقت وحتى نهاية ١٩٨٨ كان معظم مرضى الهيموفيليا معرضين للإصابة بالأمراض الفيروسية الانتقالية الخطرة مثل مرض التهاب الكبد الفيروسي (Viral Hepatitis) من نوع C (HCV) و B (HBV) ومرض نقص المناعة المكتسبة (HIV) (Kasper & Kipinis, ١٩٧٢; Perston *et al.*, ١٩٩٥; Soucie *et al.*, ٢٠٠٠).

٢.١. الهدف من الدراسة

- ١- تقييم كل من زمن التخثر PT Prothrombin Time وزمن التخثر الجزئي PTT Partial Thromboplastin Time وزمن النزف Bleeding Time وكذلك فعالية كل من عامل التخثر الثامن والتاسع لجميع المرضى .
- ٢- تقييم مستوى أو تركيز الأجسام المضادة لعامل التخثر الثامن والتاسع لدى مرضى الهيموفيليا بنوعيهما A , B .
- ٣ - تقييم فحوصات وظائف الكبد لجميع المرضى تحت العلاج بين فترة وأخرى ومتابعة حالة خلايا الكبد وتقديم المرض لديهم .
- ٤ - تقييم فحوصات معايير الدم الأخرى وتشمل عدد الكريات الحمراء و عدد الخلايا الدم البيضاء وعدد الصفيحات الدموية وتركيز الهيموكلوبين(Hb) وحجم الكريات المضغوط (PCV) ومعدل ترسيب الكريات الحمراء (ESR) بالإضافة إلى حساب محتويات كريات الدم الحمر وتشمل معدل حجم الكرية (MCV) ومعدل هيموكلوبين الكرية (MCH) ومعدل تركيز الهيموكلوبين في الكريات الحمر (MCHC).

٣.١. تاريخ الهيموفيليا

كلمة هيموفيليا (Haemophilia) مشتقة من كلمتين أغريقيتين هما Haima وتعني الدم , أما Philia وتعني الإصابة وأول من استعمل هذا المصطلح هو العالم هوف (Hopff) في عام ١٨٢٨ في جامعة زيورخ السويسرية (Brinkhous, ١٩٧٥;) (Forbs, ١٩٩٧).

إن انتشار هذا المرض في أوروبا يرجع إلى الملكة فيكتوريا , ملكة بريطانيا حيث إنها كانت حاملة للمرض, وساعدت على انتشاره في روسيا وألمانيا وأسبانيا ولهذا السبب يسمى بمرض الرويال (Royal disease) (Aronson, ١٩٧٣ ; Meacham &) (Pedersen , ١٩٩٥).

تم اكتشاف هذا المرض قبل مئات السنين وقد اثبت انه ناتج عن نقص لاحد عوامل تخثر الدم وذلك في عام ١٨٤٠ عند تصحيح النقص بوساطة نقل الدم للمريض . وفي ١٩١١ وجد إن إعطاء البلازما الطبيعية للمرضى المصابين بنزف الدم أدى إلى تقليل وقت التخثر Clotting time وأخيرا في عام ١٩٣٧ تم إثبات إن اعطاء العامل المأخوذ من البلازما الطبيعي إلى المرضى المصابين بالهيموفيليا مما أدى إلى تصحيح عملية التخثر Coagulation لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا (Mckenna et al., ٢٠٠٥).

وفي عام ١٩٥٠ تم إنتاج مرسبات الكرايو Cryoprecipitate ومركزات البلازما Plasma concentration لعلاج الأشخاص المصابين بالهيموفيليا A وتبعه بعد ذلك اكتشاف النوع الآخر من الهيموفيليا وهو النوع B وسببه نقص في عامل التخثر التاسع (Factor IX) والذي يعرف بمكون الثرمبوبلاستين البلازمي Plasma thromboplastin component والذي يختلف تماما عن هيموفيليا (Restima, ٢٠٠١).

٤.١. أنواع الهيموفيليا

هناك نوعان رئيسيان من الهيموفيليا هما هيموفيليا A (Haemophilia A) وسببها نقص بعامل التخثر الثامن (Factor VIII, F.) أو يسمى بالعامل المضاد للهيموفيليا (Antihemophilia)

(Soukharev et al., ٢٠٠٢; Bjorkuman ٢٠٠٣) وهيموفيليا B (Haemophilia B) وسببها نقص بعامل التخثر التاسع (Factor IX, F.IX) ويدعى عادة بعامل كريسمس (Christmas Factor) لذى يعرف هذا المرض بمرض الكرسمس Christmas disease يحدث هذا المرض نتيجة حدوث طفرة في الجين المسؤول عن تصنيع العامل التاسع (Bond et al., ٢٠٠٣; Manno et al., ١٩٩٨).

وتصنف الهيموفيليا A و B بحسب مستوى وتركيز عامل التخثر في البلازما إلى شديدة (Severe) عندما يكون مستوى عامل التخثر اقل من ٠.٠١ وحدة لكل لتر ومتوسطة (Moderate) عندما يكون مستواه بين ٠.٠١ - ٠.٠٥ وحدة لكل لتر وخفيفة (Mild) عندما يكون مستوى العامل أكثر من ٠.٠٥ وحدة لكل لتر (Hoyer, ١٩٩٤; Ljung, ١٩٩٨; White et al., ٢٠٠١).

ومن أهم المظاهر السريرية التي تظهر على مرضى الهيموفيليا الشديدة هو النزف التلقائي والمتكرر في المفاصل والأنسجة الرخوة ويتطلب استعمال العلاج التعويضي مرتين إلى أربع مرات كل شهر (Levin & Brettler, ١٩٩١; Nolan et al., ٢٠٠٣).

٤.١.١. العامل الثامن Factor VIII

هو أحد بروتينات التخثر ويعد من البروتينات المرتبطة بالسكر (Glycoprotein) له وظيفة أساسية وجوهرية حيث يشترك في عملية التخثر الداخلية المنشأ (Kane & Davie, ١٩٨٨; Lenting et al., ١٩٩٨), ونقص هذا العامل يؤدي إلى الإصابة بالهيموفيليا A (Basu & Banerjee, ٢٠٠٤).

يتم تصنيع جزيئة العامل الثامن F.VIII على شكل سلسلة مفردة من الببتيدات المتعددة تحتوي في تركيبها على ستة تراكيب تدعى بالدومين (Domain) وتكون مرتبة بالسلسلة الببتيدية المفردة (A1 - A2- B - C1-C2) (Mandalki, ١٩٩٨); تحتوي جزيئة العامل الثامن على نهاية كربوكسيلية عند الدومين (C2) وتكون مسؤولة عن ارتباط كل

من السطوح الفعالة للصفائح النشطة من جهة وارتباط العامل فون ويلبراند (Von Willebrand Factor) (VWF) من جهة أخرى (Spiegel et al., ٢٠٠٤).

إن السلسلة الببتيدية المفردة لجزيئة العامل الثامن (F.VIII) تقطع عند مواقع مختلفة ضمن الدومين B فتؤدي إلى تكوين خليط غير متجانس من الأشكال المختلفة (Heterogeneous) ذات أبعاد مختلفة (Heterodimere), فتشتق السلسلة الببتيدية الخفيفة ذات النهاية الكربوكسيلية لجزيئة العامل الثامن ذات الوزن الجزيئي الواطيء حيث يبلغ وزنها الجزيئي حوالي ٨٠ كيلو دالتن , والسلسلة الببتيدية الثقيلة ذات النهاية الامينية حيث يتراوح وزنها الجزيئي ما بين ٩٠ - ١٢٠ كيلو دالتن (Kane &Davie, ١٩٨٨)

يبلغ الوزن الجزيئي لجزيئة العامل الثامن F. VIII حوالي ٣٠٠ كيلو دالتن (Rick et al., ١٩٩٨; Lenting et al., ٢٠٠٣). ويتم نقل جزيئة العامل الثامن في الدورة الدموية بواسطة عدة جزيئات من العامل فون ويلبراند والذي يتم إنتاجه وإفرازه بواسطة الخلايا الاندوثيلية المبطنة للأوعية الدموية (Vascular endothelial cells), (Ruggeri & Zimmerman, ١٩٨٧;) (Lollar et al., ١٩٨٨; Sadler et al., ١٩٩٨). وبهذا فان جزيئة العامل الثامن تكون معقدا مع العامل فون ويلبراند وان هذا الارتباط سوف يقيد من فعالية العامل الثامن ويمنع تحللها عن طريق الإنزيمات المحللة للبروتينات (Protease Rajiv et al., ٢٠٠٥), إن استقرار جزيئة العامل الثامن في الدورة الدموية يعود الى ارتباطها مع ٥٠ مولر من جزيئة العامل فون ويلبراند (Soukharev et al., ٢٠٠٢).

يبلغ معدل عمر النصف (Half - live) للعامل الثامن عند وجود العامل فون ويلبراند بمستوياته الطبيعية ١٢ ساعة تقريبا (Morado et al., ٢٠٠٥), في حين أظهرت بعض الدراسات إلى انخفاض معدل عمر النصف للعامل الثامن إلى ٢ ساعة في حالة غياب العامل فون ويلبراند (Brinkhous, ١٩٨٥).

بينما أثبتت الدراسات إلى حقيقة إن عمر النصف للعامل الثامن تتأثر معنويا بنوع مجاميع الدم (Blood group) ومستوى العامل فون ويلبراند, فقد وجد (Volt ٢٠٠٠) إن المرضى ذات الفصيلة O يملكون أقصر عمر نصف للعامل الثامن مقارنة مع المرضى ذوي الفصيلة A وأشار أيضا إلى إن المرضى الكبار في السن يملكون أعلى مستوى للعامل فون ويلبراند ولذلك فأنهم يملكون أطول عمر نصف للعامل الثامن.

في حين أشار كل من Wiess وجماعته (١٩٧٧) وBovenschen وجماعته (٢٠٠٣) إلى الدور الكبير الذي يقوم به العامل فون ويلبراند في استقرار العامل الثامن في البلازما حيث يمنع التصفية المبكرة للعامل من البلازما, في حين بين باحثون آخرون إلى دور العامل فون ويلبراند في تنظيم العامل الثامن في البلازما حيث أشاروا إلى إن نقص عامل فون ويلبراند يساهم في انخفاض العامل الثامن في بلازما الإنسان وبعض اللبائن الأخرى مثل الفأر والخنزير والكلاب (Denis et al., ١٩٩٨; Salder, ١٩٩٨) يبلغ المستوى الطبيعي للعامل الثامن في البلازما حوالي ٢٠٠ نانو غرام لكل مل (McKeena et al., ٢٠٠٥).

يسمى العامل الثامن بالعامل المضاد للهيوفيليا (Antihæmophilia), يقع الجين المسؤول عن تصنيع بروتين العامل الثامن على الذراع الطويل من الكروموسوم الجنسي X (Xq ٢٨), (Mckeen et al., ٢٠٠٥; Hay et al., ٢٠٠٠) و يبلغ طول

ألجين حوالي 186 Kb ويحوي على 25 انترون و 26 اكسون. Axons (Lollar et al., 1995; Antonarakis, 1988) ويعمل على تشفير جزيئة البروتين التي تحتوي على (2332) حامض أميني (Haig et al., 1995).

أظهرت الدراسات الحديثة إن 5% من حالات الهيموفيليا الشديدة مسؤولة عنها طفرات الحذف من نوع Deletion Mutation والتي تحدث في الجين المسؤول عن العامل الثامن (Rossetti, et al., 2004). يصنع العامل الثامن في أنسجة مختلفة في الجسم مثل الكبد و الطحال والكلية (Wion et al., 1985; Hollestelle et al., 2001) وتعد الخلايا الكبدية Hepatocyte الموقع الرئيسي المسؤول عن تصنيع هذا العامل (Liu et al., 1994; Webster et al., 1971) في حين أشار Do وجماعته (1999) إلى دور الخلايا الاندوثيلية المبطنة للجيوب الكبدية (Sinusoidal endothelial cells) في تكوين العامل الثامن الدائر في الدورة الدموية.

2.4.1. العامل التاسع Factor IX

هو أحد بروتينات التخثر المهمة التي تساهم في عملية التخثر داخلي المنشأ وله دور أساسي في تكوين الثر ومبين (Mann et al., 1988; O'Hara et al., 1987; Yoshitake et al., 1985) يؤدي نقصه في البلازما إلى الإصابة بمرض الهيموفيليا B (Bolton & Pasi, 2003) ويحدث النقص نتيجة لحدوث طفرات في الجين المسؤول عن تصنيع هذا العامل (Lujng, 1995).

يصنع هذا البروتين في أنسجة مختلفة من الجسم وتشمل الكبد و العضلات الهيكلية و الطبقة المخاطية المبطنة للأمعاء والمادة البينية لنخاع العظام (Rick et al., 2003; Bond et al., 1998).

أكتشف العامل التاسع لأول مرة عام 1952 من قبل الدكتور Rosemary

B. ggs والدكتور R.G Mac For lane في جامعة أكسفورد في المملكة المتحدة (Haig & Giagrande et al., 2003). يقع ألجين المسؤول عن تصنيع العامل التاسع على الذراع الطويل للكروموسوم X (Xq- 27.1) وعلى مسافة من ألجين المسؤول عن تصنيع العامل الثامن , ويبلغ

طول ألجين حوالي 34 Kb , ويحوي على 7 انترون و 8 اكسون Axons , ويحتوي الحامض النووي المرسل (mRNA) , حوالي 9 Kb والمسؤول عن تصنيع البروتين حيث تحتوي الجزيئة على 415 حامض أميني وذات وزن جزيئي يبلغ حوالي 56800 كيلو دالتن (Manno et al., 2003).

يبلغ عمر النصف (Half - live) للعامل التاسع حوالي 24 ساعة ولهذا السبب فأن معدل إعطاء العلاج التعويضي لمرضى الهيموفيليا B يكون ما بين 20- 24 ساعة (Mckenna et al., 2005) , أظهرت الدراسات إن مستوى العامل التاسع في حديثي الولادة (Newborns) يكون أقل مستوى مقارنة بالبالغين الكبار (Adults) وانه يزداد تدريجيا بازدياد العمر (Aledort et al., 1999).

حيث يبلغ المستوى الطبيعي للعامل التاسع في البلازما ما 60 – 100% بينما يبلغ مستوى

تركيز العامل التاسع حوالي ٢٥ - ٤٠ % المطلوب لإنجاز عملية التخثر واداء دوره في الميكانيكية المطلوبة لمنع فقدان الدم من الجسم (Mechanism of Haemostasis) (Mononine, ١٩٩٣; Thompson, ١٩٩٣; Wilson *et al.*, ١٩٩١).

٣.٤.١. عملية تخثر الدم Blood coagulation

يطلق مصطلح التوازن الدموي (Hemostasis) على مجمل العمليات او الميكانيكيات التي يقوم بها الجسم لمنع فقدان الدم ومقاومة النزف , ولذا تعد عملية تخثر الدم من عمليات الاتزان البدني المهمة , وهي رد فعل هام ضد النزف (Hemorrhage) (Brinkhous, ١٩٧٥; Forbes, ١٩٩٧). ويتألف جهاز الاتزان الأبدني Haemostatic System من الأوعية الدموية ومحتوياتها والدم, ويلعب هذا الجهاز دورا حيويا كبيرا في حماية حياة الإنسان من خلال عملية التخثر (McKenna *et al.*, ٢٠٠٥), يؤدي تمزق الوعاء الدموي إلى اندفاع كميات كبيرة من الدم خارج الوعاء الدموي عندها تبدأ عملية التخثر ويجب أن تكون سريعة لغرض التقليل من فقدان الدم وتكون عملية التخثر بشكل سلسلة متتالية من العمليات تؤدي بالنتيجة إلى تخثر الدم ووقف النزف .

وهي كالآتي :

في بداية حدوث الإصابة للوعاء الدموي (Trauma) يبدأ الوعاء الدموي بالتقلص وبالتالي التقليل من فقدان الدم ويليه التصاق الصفائح الدموية بالكولاجين تحت بطاني للوعاء الدموي المتعرض للتمزق حيث يحدث تغيرات مظهرية للصفائح الدموية فتتحول من الشكل القرصي إلى شكل غير منتظم وتخرج منها بروتينات سايتوبلازمية متعددة وملتصقة مع بعضها البعض الأخر وتتكتل فيما بينها وتعمل سدادة مؤقتة (Platelat plug) (Harker, ١٩٧٤; Bechmann, ١٩٨٠) . يعمل كل من عامل فون ويلبراند وعامل التخثر الثامن (VIII) على مساعدة الصفائح الدموية للالتصاق وتحرير المادة القابضة التي تعمل على زيادة شدة تكتل الصفائح .

المرحلة الأخيرة هي تكوين خيوط الفيبرين (Fibrin thread) في الموضع الأولي حيث تكون السدادة , فضلا عن مساعدة سطح الصفائح على تشكيل الثرومبين بما يملكه من قدرة فعالة في تجميع عوامل التخثر ومن معقد البروثرومبينز Prothrombinase بوجود الغشاء الدهني الفسفوري والكالسيوم اللذين حررا بعد تنشيط الصفائح , إن تنشيط الثرومبين هذا يقوم بعدة تأثيرات هامة منها :

- يحفز تحويل الفيبرينوجين Fibrinogen إلى فيبرين Fibrin .
- يزيد من شدة تنشيط الصفائح, وتحويل البروثرومبين , وتحرير الصفائح وإنتاج الثرومبوسان A٢ (Adcock, ٢٠٠٢; Escobar & Robert, ٢٠٠٢).
- يعمل على تنشيط عامل التخثر الثالث عشر XIII, وهو العامل المثبت والذي يعمل على تثبيت السدادة بالإضافة إلى تكوينه للأواصر التساهمية والتي تعمل على تقوية شبكة الفيبرين لحين إكمال شفاء التلف الحاصل في الوعاء الدموي (Michael, ٢٠٠٢) حيث يبلغ معدل عمره حوالي ١٠ - ١٤ يوم (Haig *et al.*, ١٩٩٥).
- بعد ذلك يحدث تقلص الخثرة الثابتة والتي تتألف من تجمع شبكة الصفائح الدموية وخيوط الفيبرين وخلايا الدم المحتجزة بالإضافة إلى بلازما الدم, معظم السائل المتواجد في الخثرة خلال ٣٠-٦٠ دقيقة في هذه المرحلة تتطلب بروتين العضلات الملساء والثرومبوستين لضغط الخثرة (Columan *et al.*, ١٩٨٧) .

- بعد دقائق قليلة من تكون الخثرة تبدأ عملية تقلص الياف الفيبرين (Fibrin Retraction) وان معظم السائل الموجود في الخثرة هو المصل وذلك لتخلصه من الفيبرينوجين بالإضافة الى معظم عوامل التخثر وان الخثرة تحتجز (Entrapping) خلايا الدم بالإضافة الى البلازما. ان هذه العملية تحتاج الى توفر العدد الكافي من الصفائح الدموية ذات الفعالية الفسلجية النشطة (Columan et al., ١٩٨٧; Guyton & Hall, ٢٠٠٦).

وأخيراً تبدأ الية انحلال الفيبرين (Fibrinolysis) وهي عملية فسلجية تقوم على اساس إزالة

ترسبات الفيبرين غير الطبيعية ويحدث خلالها عملية تسييل (Liquefaction) لخثرة الفيبرين عن طريق فصل عدد من الأواصر الببتيدية (Peptide Bonds) للفيبرين وتكوين قطع غير ذائبة وذلك بتأثير إنزيم البلازمين plasmin, ومن ثم التخلص من هذه القطع غير الذائبة عن طريق البلعميات (Macrophages) (Adcock, ٢٠٠٢; Guyton & Hall, ٢٠٠٦).

وفي هذه المرحلة الأخيرة من أحداث التخثر تبدأ فعالية إنزيم الثرومبين أثناء التخثر وبتفعيل البروتين C وتنشيط مفعلات البلازمينوجين (Plasminogen) على التحرر من جدار الوعاء الدموي بالإضافة إلى ذلك فان البروتين C والبروتين S يثبط الفعالية المخثرة لعاملي التخثر الثامن والخامس (VIII و V) وتعمل مفعلات البلازمينوجين لتنشيط البلازمينوجين وتحوله إلى إنزيم فعال هو البلازمين والبلازمين الناتج يعمل على تحليل الفيبرين (Shatos et al., ١٩٩٥).

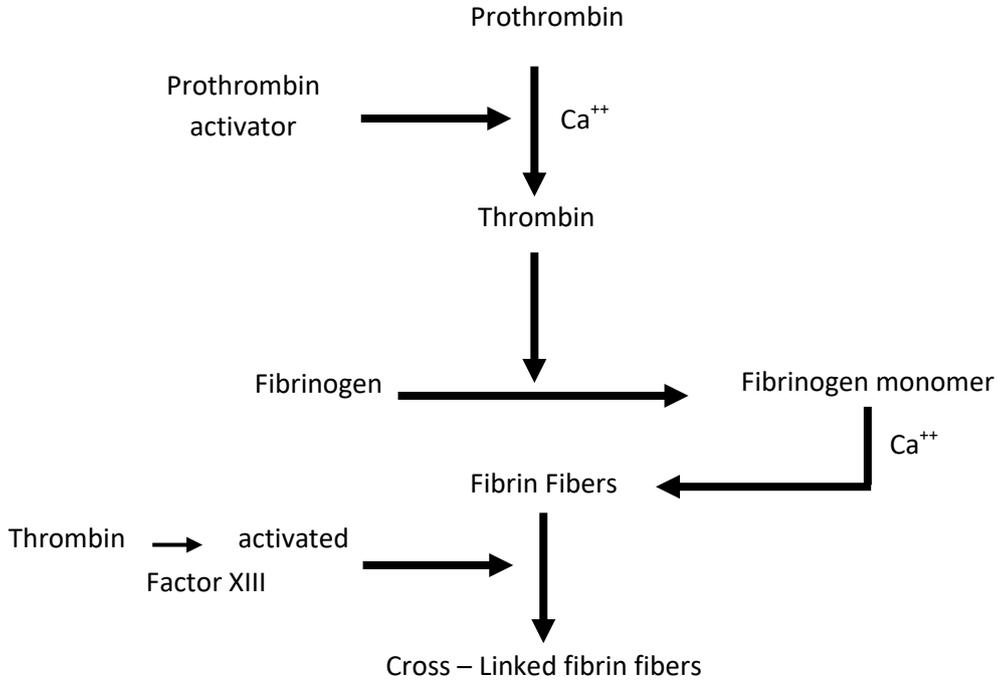
يقوم الثرومبين بأعمال مختلفة وحاسمة أثناء التخثر فضلاً عما يقوم به من شطر جزيئة الفيبرينوجين وتتلخص أعمال الثرومبين بما يلي :

- يفعل الصفائح الدموية بإظهار فاعلية عواملها للتخثر , أي يربط مواضع معقد البروثرومبينز (Prothrombinase complex) ويساعد على تحرير إنزيم الثرومبوكسان A₂ (Thromboxan, A₂) الذي يعمل على زيادة تكتل الصفائح الدموية لتكوين سدادة الصفائح الدموية (Platelet plug) وايونات الكالسيوم و ادينوسين ثنائي فوسفات ADP وعامل فون ويلبيراند والفيبرونكتين Fibronectin والثرمبوسبونين Thrombosponin .
- يشطر العامل الثامن (Factor VIII) والعامل الخامس (Factor V) ويعزز التخثر ويشطر العامل الثالث العاشر (Factor XIII) ويعزز ثبات الخثرة .
- يعمل على البطانة بارتباطه على سطح بروتين الثرميوموديولين Thrombomodulin .
- وبالتالي يعمل على تفعيل البروتين C ويعتبر الأخير العامل الذي يعمل على العاملين الثامن والخامس اللذين يعملان على تنشيط انحلال الفيبرين .
- يسبب تقلص البطانة الوعائية (Marder & Sherry, ١٩٨٨; Engl, ١٩٨٩; Adcock et al., ٢٠٠٢).

٤.٤.١ آلية تخثر الدم Blood Clotting Mechanism

تبدأ تفاعلات عملية التخثر بعد إصابة الوعاء الدموي بأذى وتساهم في هذه العملية أكثر من عشرين بروتينا تدعى بعوامل التخثر Coagulation factors, وتجول هذه البروتينات بشكل غير فعال في البلازما وتعرف بالزايروجينات Zymogene , (Davies et al., ١٩٦٩; Meckenna et al., ٢٠٠٥).

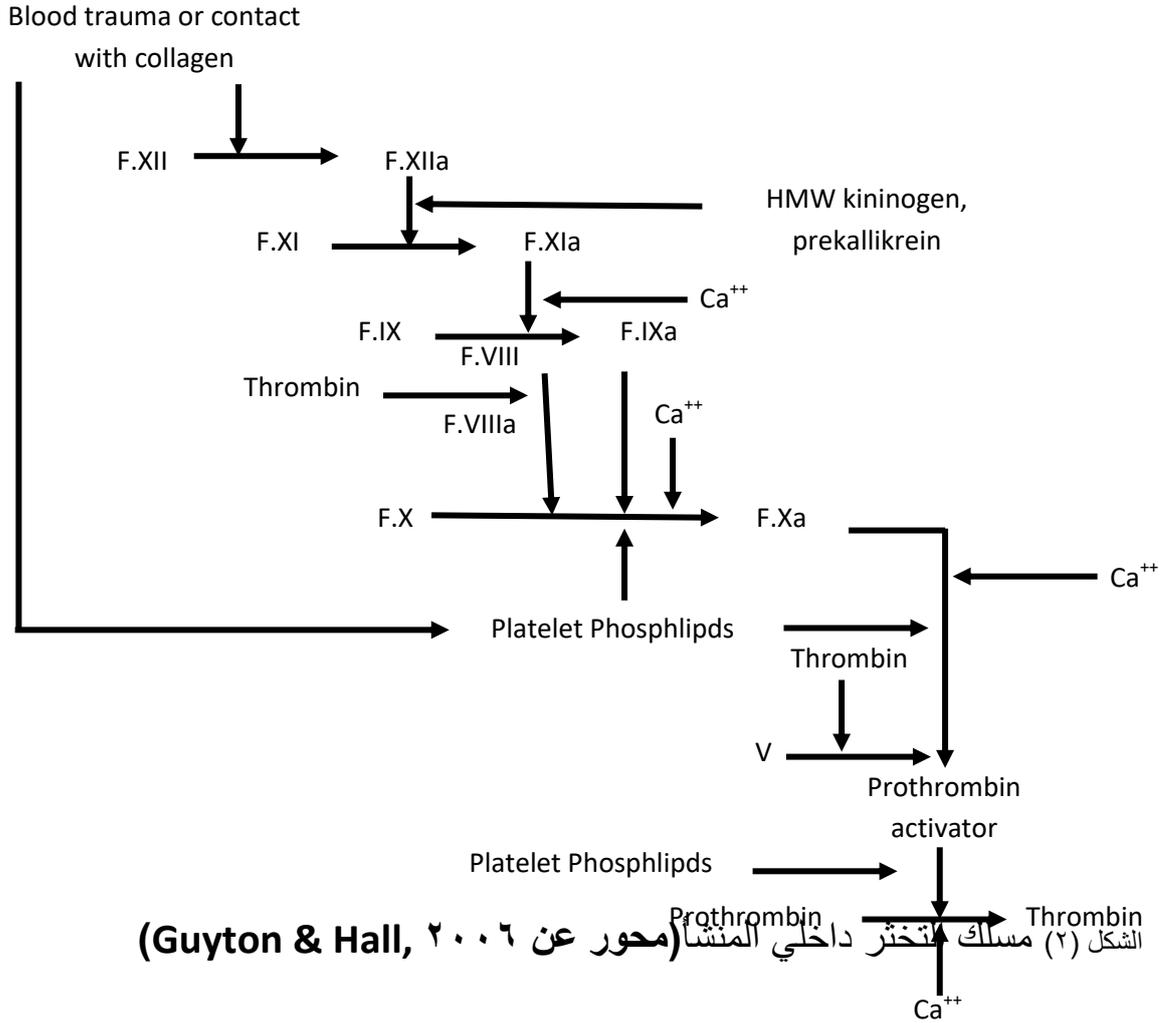
وتشمل هذه الآلية تكوين إنزيم الثرومبين والذي له قدرة كبيرة على شطر الفيبرينوجين , وهو احد بروتينات البلازما الذائبة فتتكون ألياف غير ذائبة من خيوط الفيبرين فتتصنص الكريات الحمر والصفائح لتكوين الخثرة الثابتة الشكل (١) كما وضحنا سابقاً وقد عرف مسلكان لتخثر الدم (Hutton ١٩٨٩ ; Meckenna et al., ٢٠٠٥).



الشكل (١) تكون الثرومبين وبلمرة الفيبرينوجين وتحوله الى الياف الفيبرين(محور
عن Guyton & Hall, ٢٠٠٦)

١.٤.٤.١ المسلك داخلي المنشأ Intrinsic Coagulation Pathway

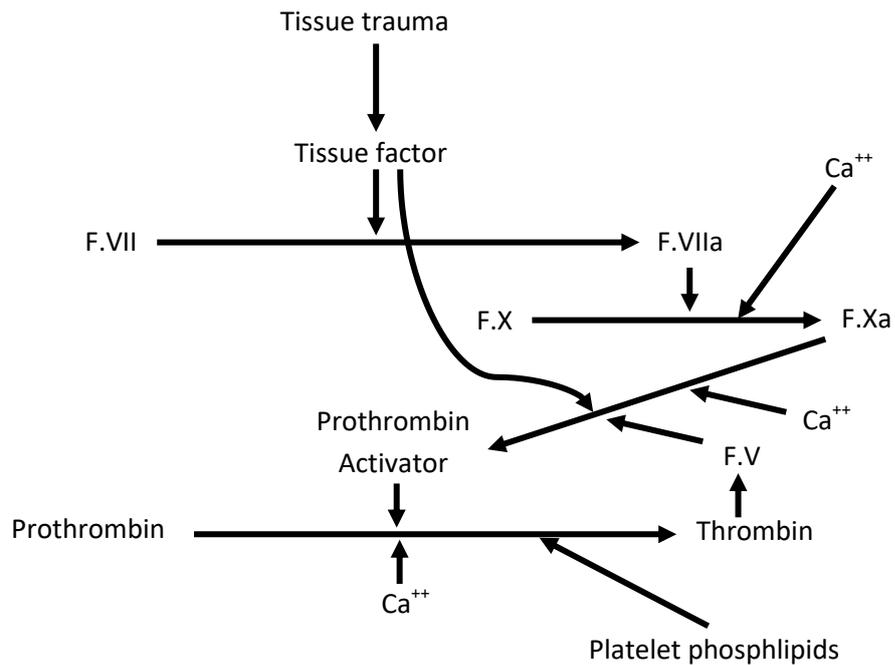
يستحث هذا المسلك عن طريق تماس الدم الدائر بالسطوح الغريبة والتي تكون بنوعين أما سطوح فسلجية كالكولاجين (Collagen) , الأغشية القاعدية (Basement membranes) والسكريات المتعددة الدهنية (Lipopolysaccharide) والسطوح الغير فسلجية كالزجاج (Glass) والتي تؤدي الى تحفيز عملية التخثر في الدم . وبالتالي فان تعرض الدم الى السطوح السالبة الشحنة تؤدي الى تنشيط عامل التخثر XII والذي يصبح بشكله الفعال (XIIa) , فيحول بدوره العامل (XI) اللافعال الى شكله الفعال (XIa) والذي يعمل على تفعيل العامل التاسع (IX) ويحوله الى الشكل الفعال (IXa), وبعد ذلك يقوم عامل التخثر التاسع الفعال (IXa) بتنشيط عامل التخثر العاشر (X) والذي بدوره يكون معقد مع عامل التخثر الثامن والخامس بالإضافة إلى ايونات الكالسيوم والدهون الفوسفاتية لعشاء الصفيحات الدموية ويؤدي ذلك الى تنشيط عامل التخثر العاشر ويحوله الى الشكل (Xa) وبعد ذلك يكون هذا العامل معقدا مع العامل الخامس (V) والذي يدعى معقد البروثرومبينيز (Prothrombinase) أو يسمى بالثرموبلاستين (Thromboplastin) الذي يقوم بتحويل البروثرومبين الى ثرومبين (Hougie, ١٩٨٢), المسلك موضح كما في الشكل (٢).



٢.٤.٤.١ المسلك الخارجي لتخثر الدم Extrinsic Coagulation Pathway

يبدأ هذا المسلك بتأثير العامل النسيجي Tissue factor ذي الفعالية الإنزيمية والذي يتحرر من النسيج المصاب فيعمل على تنشيط العامل السابع (VII) ويحوّله إلى الشكل الفعال (VIIa) الذي يعمل مباشرة على تفعيل العامل (X) , ويحوّله إلى الشكل الفعال (Xa) ان عامل التخثر العاشر (Xa) يعمل بصورة مباشرة مع عامل التخثر الخامس (V) بالاضافة الى العامل الدهني الفوسفاتي للنسيج المصاب (Tissue phospholipids) ويدعى هذا المعقد بإنزيم الثرموبلاستين (Thromboplastin) أو يدعى بالبروثرومبينز (Baumann & Heuck, ١٩٩١) .

إن تجمع إنزيم بروثرومبينز Prothrombinase البلازما على سطح الصفائح المفعلة يحسن من كفاءة تفعيل البروثرومبين ويحوّله إلى الثرومبين على سطح الصفائح بوجود العامل الخامس (V) والذي هو منظم آخر يرتبط نوعياً مع سطح غشاء الصفائح والثرومبين الناتج يعمل على شطر جزيئة الفيبرينوجين الذائب الغير متناظر الذي يتألف من ثلاثة أزواج من سلاسل ببتيدية هي Cc, Bb, Aa محولا اياه الى ألياف غير ذائبة الشكل(٣) , (Vancott et al., ٢٠٠١).



الشكل (٣) المسلك الخارجي لتخثر الدم (محور عن ٢٠٠٦، Guyton & Hall).

٥.١. تكون الأجسام المضادة Antibodies Formation

إن من المشاكل المرافقة لمرض الهيموفيليا هو تكون الأجسام المضادة (Antibodies) أو المثبطات (Inhibitors), ضد عامل التخثر الثامن (F.VIII) والتاسع (IX) بعد فترة من أخذ العلاج التعويضي والذي يحتوي على مستويات عالية من هذه العوامل (Hoyer ١٩٩٤; Lollar ١٩٩٥; Leissinger, ٢٠٠٤).

إن الأجسام المضادة المتكونة ضد عوامل التخثر هي عبارة عن كلوبولينات مناعية متعددة النسيلة Poly clonal immunoglobulin (Fulcher et al., ١٩٨٧). إن الأجسام المضادة المتكون ضد عامل التخثر الثامن هي من نوع أمينوكلوبولين G (IgG) وعلى وجه التحديد IgG٤ (Lacroix et al., ٢٠٠٢) بينما أشار Rick وجماعته (٢٠٠٣) و Christophe وجماعته (٢٠٠١) إن نوع الأجسام المضادة التي قد تتكون ضد عامل التخثر التاسع هي أمينوكلوبولين G (IgG٢ , IgG٤), وفي بعض الأحيان يتكون أمينوكلوبولين E (IgE).

بينت كثير من الدراسات ومنها الدراسة التي قام بها كل من Pasi (٢٠٠١) و Saenk

وجماعته (٢٠٠٢) ان هناك نوعين من الاستجابة للأجسام المضادة التي قد تتكون لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا بعد استخدام العلاج التعويضي يدعى النوع الأول بالاستجابة الواطنة (Low responders) وعندها يكون مستوى الأجسام المضادة أقل من ٥ BU / mL والنوع الآخر هو الاستجابة العالية (High responders) وعندها يكون مستوى الأجسام المضادة أكثر من ٥ BU / mL.

أظهرت الدراسات إن نسبة تكون الأجسام المضادة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A

تتراوح ما بين ٢٠-٣٥% وتكون هذه النسبة ١-٤% لدى مرضى الهيموفيليا من النوع B (Ghosh et al., ٢٠٠٢; Bril et al., ٢٠٠٦).

أما الآلية التي تعمل بها الأجسام المضادة التي تتكون في أجسام المرضى فهي واضحة بالنسبة للعامل الثامن لكنها أقل وضوحاً بالنسبة للعامل التاسع (Rick et al., ٢٠٠٣). بصورة عامة فإن الأجسام المضادة لها القدرة على الارتباط بمواقع معينة من جزيئة العامل الغير فعالة فتؤدي إلى حدوث تغير في شكل الجزيئة (Van der Bom et al., ٢٠٠٣).

أظهرت الدراسات إن جزيئة العامل الثامن تحتوي على تراكيب تدعى إبيتوب (Epitopes) موجودة على سطح الجزيئة وهذه التراكيب يتم تمييزها من قبل الأجسام المضادة وتتمركز في

(C٢, A٢, A٣) من الدومين التي تتكون منها جزيئة العامل الثامن (Gilbert & Drinkwater, ١٩٩٣; Reding et al., ٢٠٠٤).

تعمل الأجسام المضادة على مهاجمة الجزيئة عند المواقع الحساسة ضمن الجزيئة والتي تسمى بمواقع الارتباط حيث يتم فيها ارتباط كل من العامل فون ويلبراند والعامل التاسع بجزيئة العامل الثامن بالإضافة إلى موقع لارتباط الدهون المفسفرة (Phospholipids) (McMillan et al., ١٩٨٨; Scandella et al., ٢٠٠١; Lacroix et al., ٢٠٠١).

أثبتت الدراسات التي قام بها كل من Oldenburg (١٩٩٧) و Oldenburg وجماعته (٢٠٠٢), إن خطر تكون الأجسام المضادة أو المثبطات يعتمد على نوع الطفرة الوراثية الموجودة في الجين المسؤول عن تصنيع عامل التخثر أو بروتينات التخثر.

فقد أشار Fijnvadraat وجماعته (١٩٩٧) إلى إن زيادة معدل تكون الأجسام المضادة بما يقارب ٤٠٪ لدى مرضى الهيموفيليا الذين يعانون من حدوث الطفرات الوراثية من نوع الطفرة المبعثرة (Messiness mutation), بينما أكد Liu وجماعته (٢٠٠٠) إلى إن الزيادة الحاصلة في

نسبة الأجسام المضادة لدى مرضى الهيموفيليا ومن النوع A يتزامن مع وجود الطفرات من نوع طفرة الحذف (Deletion mutation) والطفرة المعكوسة (Inversion mutation) فضلا عن مساهمتها في فشل التعبير الجيني في تكوين البروتين في حين أكد Rick وجماعته (٢٠٠٣) إلى دور الطفرات الجينية في غياب المستضدات (عوامل التخثر) , من الدورة الدموية في حالة غياب التحمل المناعي (Immune tolerance) للمستضدات المذكورة وهذا يؤكد حدوث الاستجابة المناعية لعوامل التخثر (البروتينات الغريبة) .

في حين أظهرت بعض الدراسات إن خطر تكون الأجسام المضادة لدى مرضى الهيموفيليا من النوع B , (ضد العامل التاسع) يتزامن مع وجود الطفرات من نوع طفرة حذف Gene deletion وطفرة إعادة الترتيب Rearrangement (Lusher & Warriar ١٩٩٨; Lusher ١٩٩٩) و أكد أيضا إن معدل تكوين الأجسام المضادة لا يظهر أي زيادة معنوية مع استعمال العلاج التعويضي من نوع (Recombinant F.IX , rF.IX), مقارنة مع العلاج التعويضي المتمثل بالعوامل المشتقة من البلازما (Plasma derived F. IX , pd F.IX) وبالتالي يشابه لما يحدث مع العامل الثامن F.VIII.

في حين أشارت إحدى الدراسات إلى إن الأجسام المضادة الأولية (Primary antibodies)

تتكون في بعض الأحيان بعد اخذ القليل من العلاج التعويضي والذي يحتوي على عوامل التخثر وعزا ذلك إلى احتواء جسم المريض على أنواع مختلفة من الكلوبولينات المناعية, أما الأجسام المضادة الثانوية (Secondary antibodies) فإنها قد تتكون عند بعض المرضى المصابين بالهيموفيليا والذين يأخذون العلاج لوقت طويل, (Briet & Peter ٢٠٠١), في حين وجد Hay (٢٠٠٢) إن معدل متوسط الوقت اللازم لتكون الأجسام المضادة يتراوح ما بين ٩ إلى ١٢ يوم بعد التعرض المستمر للعلاج التعويضي (Replacement treatment).

ولهذا السبب فإن إجراء الفحوصات اللازمة للتخثر عن تكون أو وجود الأجسام المضادة في أجسام المرضى المصابين بالهيموفيليا سواء كان الفحص بواسطة إجراء دراسة الخليط (Mixing study) أو عن طريق استخدام طريقة Bethesda Unit والتي يتم إجراؤها بعد ٥٠ يوما من العلاج أو كل ثلاثة أشهر أو بعد ٦ – ١٢ شهرا (Hay, ٢٠٠٢). وقد أكد Hoyer (١٩٩٥) أيضا إن الأجسام المضادة لها القابلية على الانتقال بمعنى إنها قد توجد بمستويات واطئة وبعد ذلك تختفي بصورة ذاتية بعد فترة قصيرة من الزمن بينما قد يوجد البعض الآخر بمستويات عالية جدا وربما تبقى في الجسم.

لقد اقترح Yee و Lee (٢٠٠٠) إن الرضاعة الطبيعية قد تعمل على حماية الوليد الذكر حديث الولادة المصاب بمرض الهيموفيليا من تطور الأجسام المضادة لديه في حين أكد Knobe وجماعته

(٢٠٠٢) عدم وجود علاقة بين الرضاعة الطبيعية وتكون الأجسام المضادة ضد عوامل التخثر .

أكدت دراسات أخرى انه بالإمكان تحديد أو منع تكوين الأجسام المضادة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا وذلك عن طريق استخدام علاج التحمل المناعي (Immune Tolerance Therapy , ITT) مثل Rituxmab (Linde et al., ٢٠٠١) بينما أكد Morado وجماعته (٢٠٠٥) إن استعمال العلاج التعويضي المتمثل بالبروفيلاكسس (Prophylaxis) له دور كبير في انخفاض معدل تكون الأجسام المضادة لدى الأطفال المصابين بالهيموفيليا. إضافة إلى ذلك أكدت

بعض الدراسات الحديثة إن منع تعرض الأطفال للعلاج التعويضي في سن مبكر يؤدي إلى انخفاض نسبة تكون الأجسام المضادة لدى مرضى الهموفيليا الذين تعرضوا للعلاج بعد أكثر من سنة ونصف من عمرهم (Lorenzo *et al.*, ٢٠٠١; Van der Berg *et al.*, ٢٠٠٢; Dimichele & Kroner *et al.*, ٢٠٠١).

٦.١. التهاب الكبد الفيروسي Viral Hepatitis

التهاب يصيب الخلايا الكبدية و يؤدي إلى إحداث تلف فيها ويعقبها بعد ذلك موت الخلايا الكبدية المصابة يحدث هذا المرض نتيجة للإصابة بالفيروسات (Posthouwer *et al.*, ٢٠٠٥) كما قد يحدث التهاب الكبد نتيجة التعرض للمواد الكيماوية والكحول (Walsh & Alexander, ٢٠٠٠).

قد يكون هذا الالتهاب حادا (Acute hepatitis) عندما لا تتجاوز فترة الإصابة ستة أشهر والتهاب كبدي مزمن (Chronic hepatitis) عندما تتجاوز مدة الإصابة الستة أشهر وفي كثير من الأحيان يستمر هذا الالتهاب ويؤدي إلى تليف الكبد (Fibrosis) (Makris *et al.*, ١٩٩٧; Walsh & Alexander, ٢٠٠١; Jevon & Grade ٢٠٠١).

هنالك ستة أنواع من الفيروسات التي قد تهاجم الخلايا الكبدية وتسبب التهاب الكبد الفيروسي وتشمل (A, B, C, D, E, G) وتشكل الأنواع الثلاثة الأولى (A, B, C) حوالي ٩٥% من أنواع الفيروسات التي قد تسبب التهاب الكبد الفيروسي (Mannucci *et al.*, ٢٠٠٢; Goedert *et al.*, ٢٠٠١; Bonkovsky & Mehta, ٢٠٠١; *et al.*, ١٩٩٤).

تحدث الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع A نتيجة لتناول الطعام والشراب الملوثين بهذا الفيروس A وقد تم اكتشاف هذا الفيروس في عام ١٩٧٠ وتم تحضير لقاح خاص ضد الإصابة به (نادرا ما ينتقل عن طريق الدم) (MCPhee *et al.*, ٢٠٠٣).

أما التهاب الكبد الفيروسي من نوع B فإنه واسع الانتشار وينتقل عن طريق الدم وسوائل الجسم المختلفة وتكون أعراض المرض خفيفة أي بدون أي علامات وأحيانا يتقدم المرض ويسبب التهاب كبدي مزمن ويسبب بعد ذلك فشل كبدي (Liver failer). تم اكتشاف الفيروس المسبب لهذا النوع في عام ١٩٦٠ وتم تحضير لقاح خاص ضد الإصابة به (Carman *et al.*, ١٩٩١; Dragoni *et al.*, ١٩٩٦; Perrillo, ٢٠٠١).

يحدث التهاب الكبد الفيروسي من نوع C بانتقال الفيروس بواسطة الدم ومشتقاته وسوائل الجسم المختلفة ويمكن أن تنقله الأم إلى طفلها وتكون أعراضه أيضا خفيفة وتتطور تدريجيا ليصاب المريض بأمراض الكبد المزمنة في معظم الأشخاص المصابين بهذا المرض. تم اكتشاف هذا النوع من الفيروس في عام ١٩٨٩ وكان حوالي ٩٠% من حالات الإصابة بهذا النوع كان تعرف سابقا بغير النوعين A و B (Non A – Non B), (Rumi *et al.*, ١٩٩٠; Lauer & Walker, ٢٠٠١).

أظهرت الدراسات أن أكثر الأشخاص تعرضا للإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع B و C (HBV و HCV) هم من المرضى الذين يعانون من اعتلالات في عملية التخثر والذين يستعملون باستمرار العلاج التعويضي المتمثل بمشتقات الدم ومنهم مرضى الهموفيليا على وجه التحديد (Reesink *et al.*, ١٩٩٢; Telfer *et al.*, ١٩٩٥).

وأشارت إحدى الدراسات إلى إن الإصابة بالنوع C أو النوع B قد تجعل المرضى أكثر عرضة للإصابة بسرطانات الكبد (Hepatocellular carcinoma) (Makris & Preston ١٩٩٣; Conry – Gantilean *et al.*, ١٩٩٦; Gordon *et al.*, ١٩٩٦) فضلا عن ذلك فإن الإصابة بهذا النوع من الفيروسات قد تسبب حالة تدعى بالحامل المزمن (Chronic carrier) ولا

يحدث ذلك عند الإصابة بالنوع A وتكون نسبة الإصابة بسرطان الكبد في المرضى المصابين بالتهاب كبد فيروسي مزمن حوالي ستة أضعاف النسبة في الأشخاص الطبيعيين (Darby et al., ١٩٩٧) .

هناك ستة أنماط جينية من الفيروس C (Isobe et al., ١٩٩٥) وان الإصابة بأحدى الأنماط يساعد في الإصابة بالأنماط الأخرى (Toyoda et al., ١٩٩٩) . أظهرت إحدى الدراسات إن التهاب الكبد الفيروسي من النوع C يمثل المشكلة الأكثر خطورة للمرضى المصابين بالهيموفيليا (Jevon, ٢٠٠١; Posthouwer et al., ٢٠٠٥), أما الأنواع الأخرى G و E و D فتكون قليلة الانتشار مقارنة بالأنواع الأخرى المذكورة سابقا. في حين أشار Tong وجماعته (١٩٩٧) إن مرضى الهيموفيليا المصابين بالنوع G (HGV) لا تظهر عليهم أي علامات سريرية .

١.٦.١ الكبد Liver

عضو اهليجي الشكل , كبير نسبيا , يبلغ وزنه في الإنسان البالغ الطبيعي حوالي ١٥٠٠ غرام

فضلا عن كونه أكبر غدة في الجسم (Taylor ١٩٩٨; Fimbs & Pallister, ١٩٩٩), يقع في الجهة اليمنى من التجويف البطني , تحت الحجاب الحاجز ويتكون من فصين رئيسيين أحدهما أيمن كبير

الحجم , وآخر أيسر (Snell, ٢٠٠٠). ولخلايا الكبد القدرة على التجدد باستمرار إذ أن ٨٠٪ أو أكثر من الخلايا الكبدية تتحطم وتفقد وظيفتها ويتم استبدالها بخلايا جديدة (Damjanov et al., ١٩٩٨). ينجز الكبد آلاف الوظائف الحيوية المختلفة والتي يمكن تصنيفها بشكل رئيس بعدد محدد , يشمل الوظائف الايضية و الافراغية و الترشيحية والتخزينية والتصنيعية (Zilva et al., ١٩٩٤; Mayne et al., ١٩٨٨) .

٢.٦.١ فحوصات وظائف الكبد Liver Function tests

هي مجموعة من الفحوصات المخبرية تستعمل للتحري عن وجود الاعتلالات الكبدية وتحديد نوعها , وتعين درجة تطورها. وتشمل هذه الفحوصات تقدير فعالية إنزيمات الكبد كافة والتي تشمل الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين مثل (Glutamic Pyruvate Transaminase , GPT) , و (Glutamic Oxaloasetate Transaminase , GOT) وكذلك إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (Alkaline phosphates , ALP) وتركيز البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن وكذلك تركيز البروتينات الكلية والألبومين في المصل (Macsween & Whaley, ١٩٩٢; Mayen et al., ١٩٩٤) .

١.٢.٦.١ أنزيمات الكبد وأهميتها السريرية في تقييم فحوصات وظائف الكبد

يعد تقدير فعالية إنزيمات الكبد في المصل جزءا مهما من فحوصات وظائف الكبد . إذ إن

هذا التقدير لا يساعد في تشخيص الاعتلال الكبدي فحسب بل يساعد في تشخيص طبيعته وبدل على

موقعه في النسيج الكبدي (Kachmar & Moss, ١٩٨٢). وعلى الرغم من ذلك فهناك بعض النقاط التي يجب أخذها بنظر الاعتبار عند تقدير فعالية هذه الإنزيمات منها سعة انتشار بعض الإنزيمات في أنسجة الجسم المختلفة ومثال على ذلك الفوسفاتيز القاعدي (ALP) الذي ينتج في الكبد إضافة إلى العظام و الأمعاء الدقيقة و المشيمة و مصادر أخرى . يكون المتناظر الكبدي الأكثر توفرا (٦٠ %) في المصل ولذلك فان زيادة فعالية هذا الإنزيم قد تكون بسبب أمراض العظام وحتى الأمعاء وليس الكبد فقط . وفي مثل هذه الحالة لا يعطي تقدير الفعالية الكلية للإنزيم في المصل إشارة واضحة إلى مصدره , كذلك إن بعض الإنزيمات قد ترتفع فعاليتها في البلازما استجابة لحالات فسيولوجية مختلفة كارتفاع فعالية إنزيم ALP , في فترة الحمل وفي مرحلة الطفولة (Dufour et al., ٢٠٠١) , فضلا عن إن فعالية بعض الإنزيمات قد تختلف اعتمادا على العمر والجنس وعلى مؤشر كتلة الجسم (Manolio et al., ١٩٩٨ ; Piton et al., ١٩٩٢) .

يعد تقدير فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP دالة تشخيصية مفيدة لأمراض الانسداد الكبدي (Cholestasis) والذي قد ينتج تحرر هذا الإنزيم من الغشاء الخلوي للفتحات الصفراوية إلى مجرى الدم والذي قد يتسبب عن وجود أورام الكبد والقنوات الصفراوية والبنكرياس وكذلك حصى المرارة وفي حالة اليرقان الشديدة تزداد فعالية إنزيم ALP إلى عشرة أضعاف مستوياته مقارنة مع القيم الطبيعية (Dufour et al., ٢٠٠١) . ويضم هذا الإنزيم خمس متناظرات إنزيمية , تمثل مجموعة من الإنزيمات التخصصية , التي تقوم بتحليل الأواصر الفوسفاتيزية الاسترية في ظروف قاعدية وينتشر في أنسجة الجسم المختلفة (Mayne et al., ١٩٩٤) فضلا عن ذلك يعد إنزيم الفوسفاتيز القاعدي من الإنزيمات المرتبط بالغشاء (Fimbs & Pallister ١٩٩٩) .

١.١.٢.٦.١ . الإنزيمات الذاتية في الساييتوبلازم

من أهم إنزيمات الكبد الذاتية في الساييتوبلازم هما الإنزيمان الناقلان لمجموعة الأمين (GPT) و(GOT), (Taylor ١٩٩٨ ;) ويتواجد هذان الإنزيمان بشكل واسع في معظم أنسجة الجسم وبصورة خاصة في العضلات الهيكلية و العضلة القلبية والكبد والكلية وبكميات اقل في الرئة والطحال وتعد الخلايا الحشوية الكبدية مصدرا أساسيا لهما في المصل (Fimbs & Pallister, ١٩٩٩) , فضلا عن وجودهما في سوائل الجسم المختلفة كالبلازما والصفراء وسائل النخاع الشوكي واللحاح , إلا إن تواجدهما في البلازما لا يشكل أي أهمية وظيفية لذلك فهما ينتميان إلى مجموعة الإنزيمات البلازمية غير الوظيفية (Non - functional enzyme) , (Kachmar&Moss ١٩٨٢ ; Whitby et al., ١٩٨٨) .

ويزداد نضوح هذان الإنزيمان من الخلايا الحشوية الكبدية في حالة الاعتلالات الكبدية التي يصحبها تلف في الخلايا (Kaplan, ١٩٨٢), ولا يعد تقديرهما دالة على وجود التلف الخلوي فحسب بل مؤشرا لتطور هذا التلف أيضا . ويشترك هذان الإنزيمان في عمليات إنتاج الطاقة من الأحماض الامينية أو تحويلها إلى مركبات يمكن تخزينها , إذ يقومان بنقل مجموعة الأمين من الحامض الاميني إلى Oxoacid - ٢ بوجود بريدوكسال الفوسفات بوصفها عاملا مساعدا (Mayne et al., ١٩٩٤) .

ينتشر إنزيم GPT في الساييتوبلازم , في حين يتواجد GOT في الماييتوكوندريا فضلا عن تواجده في الساييتوبلازم. ولهذين الإنزيمين أهمية سريرية كبيرة في فحوصات وظائف الكبد إذ يعد الأول دالة جيدة لأمراض الكبد الحادة في حين يعد الثاني دالة جيدة لأمراض الكبد المزمنة. تكون فعالية GPT في البلازما في الحالة الأولى أعلى من فعالية GOT , بسبب عمر نصفه الطويل نسبيا في البلازما الذي يكون بحدود ٥٠ ساعة مقارنة مع عمر نصف GOT في البلازما والذي يكون بحدود ١٤ ساعة .

وفي حالة الأمراض المزمنة فان فعالية GOT تفوق فعالية GPT لان التئخر والتلف الخلويان قد تجاوزا الغشاء البلازمي للخلايا ليصلا إلى العضيات , ومن ضمنها المايتوكونديريا مما يؤدي إلى انسياب GOT من مصدره الساييتوبلازم والمايتوكونديريا مسببا ارتفاع فعالية GOT (Mayen et al. ١٩٩٩) .

وبصورة عامة تزداد فعالية GOT وGPT في المصل عند تلف الخلايا الحشوية قبل ظهور الأعراض السريرية لليرقان .
فمثلا تزداد فعالية هذين الإنزيمين في حالة التهاب الكبد الفيروسي Viral hepatitis قبل أسبوعين من ظهور أعراض اليرقان (Dufour et al., ٢٠٠١) .

٢.٢.٦.١. البليروبين وأهميته السريرية في تقييم فحوصات وظائف الكبد

يحتوي المصل على نوعين من البليروبين , البليروبين غير المقترن (Unconjugated bilirubin) والذي ينتقل من الجهاز الشبكي للمفاوي مرتبطا بالألبومين والبليروبين المقترن

(Conjugated bilirubin) والذي يذوب بالماء ويصل إلى البلازما بعملية الانتشار عبر الأغشية الخلوية ويكون معظم البليروبين في المصل من النوع غير المقترن (Burtis & Ashwood, ١٩٩٩) يرتفع تركيز البليروبين في المصل بسبب العديد من الاختلالات الايضية, وتدعى مجموعة الحالات التي تصحبها زيادة في تركيز البليروبين باليرقان (Jaundice, Damjanov et al., ١٩٩٨) .

٣.٢.٦.١. بروتينات البلازما وأهميتها السريرية في تقييم فحوصات وظائف الكبد

يصنع الكبد كافة بروتينات البلازما باستثناء الكلوبولينات المناعية , التي تنتج في الجهاز الشبكي للمفاوي Lymphoreticular system . إذ تصنع هذه البروتينات في الخلايا البلازمية والخلايا للمفاوية من نوع B (Murray et al., ١٩٩٣) .

يعد الألبومين الأكثر توفرا في البلازما و ينتج في الكبد , ومعدل إنتاجه حوالي ١٢ غم في اليوم الواحد. ويؤدي هذا البروتين عدد من الوظائف في البلازما , منها نقل عدد من المركبات غير الذائبة في الماء مثل الهرمونات الستيرويدية والبليروبين والعقاقير التي يتناولها الإنسان كما يحافظ على الضغط التناظفي للدم, فهو مسؤول عن ٧٥-٨٠% من هذا الضغط (Fimbs & Pallister . ١٩٩٩) .

يقل تركيز الألبومين في البلازما في الاعتلالات الكبدية المزمنة وليس الحادة ولا يلاحظ انخفاض في تركيزه في الحالات الأخيرة بسبب عمر نصفه الطويل نسبيا (٢٠ يوما), فضلا عن قابلية الكبد العالية على تصنيعه. ويستعمل تقدير الألبومين بوصفه دالة تشخيصية للاعتلالات الكبدية المزمنة في الوظائف التصنيعية لهذا العضو (Fimbs & Pallister, ١٩٩٩) .

أما البروثرومبين فهو من البروتينات التي يصنعها الكبد أيضا ويعد إنزيما ضروريا لحدوث التجلط الدموي إذ يتحول إلى إنزيم الثرومبين, والذي بدوره يحفز تحويل الفايبرينوجين الذائب في الماء إلى فيبرين غير ذائب مما يكون الخثرة وبمساعدة الصفائح الدموية (Hall & Adair ١٩٩٨) . ويستعمل تقدير زمن التخثر بوصفه دالة تشخيصية لتركيز البروثرومبين في البلازما ويقدر هذا الزمن أيضا عند تقويم الوظيفة التصنيعية للكبد أيضا. وتلاحظ زيادته في أمراض الكبد الشديدة والمزمنة بسبب قلة تركيز البروثرومبين. ويعد تقدير زمن التخثر أكثر حساسية من تقدير تركيز الألبومين في تشخيص هذه الأمراض (Hall & Adair ١٩٩٨) .

أما الفايبرينوجين هو أحد البروتينات التي يصنعها الكبد ويكون معدل إنتاجه حوالي ١.٧-٥ غرام في اليوم الواحد (Hantgan *et al.*, ١٩٨٧), ويعتبر أحد عوامل التخثر المهمة حيث يتحول إلى فيبرين بواسطة الثرومبين وتكوين الخثرة بالاشتراك مع الصفائح الدموية. ويتراوح تركيزه في البلازما ما بين ١.٥ - ٤.٠ غرام / لتر, ويبلغ الوزن الجزيئي للفيبرينوجين ٣٤٠ كيلو دالتن فضلا عن اعتباره العامل رقم ١ ضمن عوامل التخثر (Turgeon, ٢٠٠٤).

يقل تركيز الفيبرينوجين في البلازما نتيجة إصابة الكبد بأمراض الكبد المزمنة وفي حالات أخرى مثل الأمراض الوراثية نتيجة حصول طفرة في أجين المسؤول عن تصنيع هذا البروتين ويقع أجين المسؤول عن تصنيع الفيبرينوجين على الكروموسوم الجسيمي الرابع وتم اكتشاف الفيبرينوجين لأول مرة عام ١٩٢٠ ويتراوح عمر النصف للفيبرينوجين حوالي ٣-٥ يوم (Hantgan *et al.*, ١٩٨٧).

٣.٦.١. تأثير الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي في فحوصات وظائف الكبد لدى المرضى

المصابين بالهيموفيليا .

أنجزت دراسات عديدة في هذا المجال لبيان تأثير الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي

(Viral hepatitis), في بعض فحوصات وظائف الكبد لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بهذا المرض. وأجمعت الدراسات على أهمية تقييم مستوى الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأامين

Transaminase, والتي تشمل GPT و GOT على اعتبار إن الكبد هو المصدر الرئيسي لهذه الإنزيمات وخاصة GPT حيث إن تقديره يعتبر دالة تشخيصية لبيان مستوى التلف الذي يحدث في الخلايا الكبدية من جراء وجود الفيروس أو مهاجمته لها (Kaplan, ١٩٩٩; Walker & Edwards, ١٩٩٢; Leslie *et al.*, ١٩٨٣). تضاربت النتائج حول العلاقة بين الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي والزيادة في مستوى GPT المصلية. فقد أشار McVerry وجماعته (١٩٧٩) على عدم وجود علاقة معنوية بين الزيادة في مستوى GPT المصلية والتلف الحاصل في الخلايا الكبدية وأشاروا أيضا إن النتيجة الموجبة للأجسام المضادة لالتهاب الكبد الفيروسي من نوع C, (HCV - Ab) حيث تظهر بالرغم من القيم الطبيعية لفعالية GPT المصلية بعد أكثر من ستة أشهر من الإصابة. في حين أشار Colombo وآخرون (١٩٩١), إلى إن الزيادة غير الطبيعية في فعالية GPT المصلية تظهر في واحد على الأقل من المرضى المصابين بهذا المرض, أما Steven وجماعته (١٩٨٦) فقد لاحظوا حدوث التهاب كبد مزمن على الأقل في احد المرضى.

أما Mannucci وجماعته (١٩٧٥) فقد بينوا حدوث اليرقان Jaundice والنتائج غير الطبيعية لفحوصات وظائف الكبد بين مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C في حين أكد Ascartin وجماعته (١٩٩١) إن الزيادة في فعالية GPT المصلية ليست لها علاقة بالتأثيرات النسيجية للمرض وأشاروا أيضا إلى إن نتائج فحوصات وظائف الكبد قد تكون طبيعية في أي مرحلة من مراحل التهاب الكبد المزمن.

وأشارت نتائج بعض الدراسات إلى إن ٢٠% من مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C تحدث لهم تصفية للفيروس بصورة طبيعية في حين يبقى الفيروس في القسم الأخر ويتطور المرض تدريجيا ويتحول إلى التهاب كبدي مزمن (Eyster *et al.*, ٢٠٠٤). يصاب حوالي ٢٠% من هؤلاء المرضى بتشمع الكبد Cirrhosis وأحيانا يؤدي إلى فشل كبدي Liver failure أو الإصابة باورام الكبد Hepatoma (Gordon *et al.*, ١٩٩٤).

توصل بعض الباحثين إلى إيجاد علاقة معنوية بين فعالية GPT المصلية ونسج الكبد عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع HCV (Esteban *et al.*, ١٩٩٠) في حين لم يجد البعض الآخر في إيجاد مثل هذه العلاقة (Gordon *et al.*, ١٩٩٤; Spero *et al.*, ١٩٧٨; Ryder and Beckingham, ٢٠٠١) عدم حدوث أي زيادة في مستوى ALP والبيروبين لدى المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن .

أشارت بعض الدراسات إلى دور العلاج التعويضي المستعمل من قبل مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من حيث نوعه وتركيز الجرعة في التأثير في فحوصات وظائف الكبد , فقد لاحظ Cerderbaun وجماعته (١٩٨٢) وجود تنوع في نتائج فحوصات وظائف الكبد وأشاروا أيضا إلى إن المرضى الذين لم يستعملوا العلاج التعويضي المتمثل بالعامل الثامن أقل تأثرا مقارنة بالذين يستعملون ٥٠ وحدة لكل غرام من العامل الثامن لكل سنة أشهر .

أما Ghanaei وجماعته (٢٠٠٢) فقد وجدوا إن الأجسام المضادة للفيروس C , تكون أكثر شيوعا عند المرضى الذين يستعملون مركبات العامل التاسع (F. IX Concentration) والبلازما المجمدة حديثا (Fresh Frozen Plasma , FFP) مقارنة مع المرضى الذين يستعملون FFP البلازما المجمدة الحديثة لوحده . وقد أشار Dev (١٩٨٧) إلى زيادة في فعالية GPT المصلية لدى مرضى الهيموفيليا من نوع A وعدم حدوثها عند مرضى الهيموفيليا من نوع B .

أشارت نتائج بعض الدراسات الحديثة إلى إن نسبة الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي بين مرضى الهيموفيليا هي أقل مما كانت عليه في السنوات السابقة بعد التقنيات الحديثة المستخدمة في تحضير العلاج التعويضي لمرضى الهيموفيليا (Mansure *et al.*, ٢٠٠٣; Bjorkman, ١٩٩٧; Lofqvist *et al.*, ١٩٩٥; *al.*) في حين أشارت دراسات أخرى إلى إن التقنيات الحديثة ساهمت في الحد من الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV) لكنها لم تساهم في الحد من انتشار الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي (Leslie *et al.*, ١٩٩٢) .

٨.١ التهاب المفاصل Arthropathy

التهاب المفاصل المزمن واحد من أهم المشاكل التي يعاني منها جميع مرضى الهيموفيليا الشديدة (Hakbyan *et al.*, ١٩٩٥) والذي يحدث نتيجة النزف المتكرر في المفصل وان استمرار النزف وعدم العلاج المباشر له يؤدي بعد ذلك إلى تلف في المفصل وتحديد حركته (Soucie *et al.*, ٢٠٠٠) .

أشارت الكثير من الدراسات إلى إن أكثر المفاصل تعرضا للإصابة والتلف مفصل الركبة (Knee joint) ومفصل الكاحل (Ankle joint) (Jorge *et al.*, ٢٠٠٦) ومفصل المرفق (Elbow joint) , (Lee, ٢٠٠٠; Dekleijn *et al.*, ٢٠٠٤) .

أشار Dalzell (٢٠٠٤) إلى إن حدوث النزف المستمر والمتكرر في مفصل الكتف (Shoulder joint) يؤدي إلى تحديد حركة المفصل مع الألم الشديد ومن ثم انخفاض في معدل حركته وأكدت دراسة أخرى أن معدل حركة المفصل (Range of movement) لدى مرضى الهيموفيليا بأنواعها المختلفة ينخفض معنويا مع تقدم العمر وخاصة في الأنواع الشديدة والمتوسطة منها (Miners *et al.*, ١٩٩٨; Soucie *et al.*, ٢٠٠٤) , في حين لاحظ Barnes وجماعته (٢٠٠٤) إن هناك انخفاضا معنويا في كثافة الأملاح المعدنية في العظام (Bone Mineral Density BMD) , في الأطفال المصابين بالهيموفيليا وان هذا الانخفاض يعتبر عاملا خطراً لأنه يؤدي إلى الإصابة (Osteoporosis) مع تقدم العمر , فضلاً عن ذلك فقد لاحظ كل من NIH (٢٠٠١) وEisman وجماعته (١٩٩٣) إن تجمع الأملاح المعدنية في العظام في عمر مبكر له دور مهم في منع حدوث تنخر العظام Osteoporosis عند تقدم العمر . من جانب آخر أكدت الكثير من الدراسات إن استعمال العلاج التعويضي المتمثل بالجرعة

الوقائية (Prophylaxis) من قبل مرضى الهيموفيليا له دور كبير في انخفاض أو منع حدوث تلف المفاصل (Smith et al., ٢٠٠٥ ; Dunn ١٩٨٩) .

ولهذا السبب فقد ذكر Bolton (٢٠٠٦) إن العناية المثالية لمرضى الهيموفيليا تتضمن التشخيص الدقيق والمبكر جدا وأخذ الجرعات الكافية من العلاج التعويضي المتمثل بالبروفيلاكسس بعمر مبكر لمنع حدوث النزف في المفاصل وبالتالي المحافظة على وظيفتها وعدم تطور الالتهاب الذي قد يحدث من جراء تجمع الدم فيها ويؤدي إلى أمراض مزمنة. فضلاً عن ذلك فقد أكد الكثير من الباحثين والمهتمين بهذا المجال على العلاج المباشر لمثل هذه الحالات لمنع تجمع الدم بكميات كبيرة في فراغات المفصل في حالات النزف الحاد Haemarthrosis لدى مرضى الهيموفيليا (Eickhoff et al., ١٩٩٨ ; Gill et al., ١٩٨٩) .

٨.١. مكونات الدم

١.٨.١ كريات الدم الحمر Red Blood Cells

تراكيب قرصية مقعرة الوجهين تصنع في نخاع العظم (Bone marrow) وتفقد أنويتها قبل

دخولها الدورة الدموية . يتراوح معدل عمر الكرية حوالي ١٢٠ يوماً و معدل عددها في الذكور حوالي ٥.٤ مليون كرية / لكل ملم , بينما في الأنثى حوالي ٤.٨ مليون كرية / ملم (Ganong, ١٩٩٧) .

٢.٨.١ خلايا الدم البيض Whit Blood Cells

إحدى أنواع خلايا الدم , يتراوح المعدل الطبيعي لعدد هذه الخلايا في الإنسان السوي (١١٠٠٠ - ٤٠٠٠) خلية لكل مايكروليتر وتتأثر من الخلايا الجذعية في نخاع العظم (Guyton & Hall, ٢٠٠٦) وهي بنوعين الحبيبية وغير الحبيبية والحبيبية تكون على ثلاثة أنواع , القاعدية(Basophiles) والحامضية (Eosinophils) والمتعادلة (Neutrophils) ,والخلايا الغير حبيبية وحيدة النواة Monocytes واللمفاوية Lymphocytes وتشكل الخلايا الحبيبية النسبة الأكبر من انواع خلايا الدم البيض , أما الخلايا وحيدة النواة Monocytes فإنها تشكل مع الخلايا اللمفاوية Lymphocyte قوة دفاعية عن الجسم عن طريق التهام وتكوين المناعة المكتسبة ضد الأجسام الغريبة , كالتفيليات , والفيروسات والبكتريا (Ganong, ١٩٩٧) .

٣.٨.١. خضاب الدم Hemoglobin

صبغة بروتينية، تتألف من جزء بروتيني ومجموعة هيم Heme تحتوي على حديد . يتألف الجزء البروتيني من أربعة سلاسل اثنتين من نوع ألفا واثنين من نوع غير ألفا , وترتبط كل سلسلة بمجموعة هيم Heme (Ganong, ١٩٩٧) , وتعتبر صبغة الهيموكلوبين الصبغة المسؤولة عن نقل الأوكسجين وثاني اوكسيد الكربون إلى أنسجة الجسم الأخرى (Hall and Malia , ١٩٨٤) .

٤.٨.١. الصفائح الدموية Platelet

تراكيب سايتوبلازمية عديمة النواة قرصية الشكل تشتق من خلايا ضخمة النواة (Megakaryocytes), والتي تنشأ من أرومة الخلايا الدموية (Powers, ١٩٨٩) . يتراوح عدد الصفائح الدموية في الأشخاص الطبيعيين حوالي ١٥٠٠٠٠ – ٤٥٠٠٠٠ /ملم ويصل معدل فترة حياتها ٩ – ١٠ يوم في الدورة الدموية, ويتواجد ثلثا الصفائح الدموية في الدورة الدموية , بينما يخزن الثلث الأخير في الطحال (Harker , ١٩٧٧ ; Aster, ١٩٦٦) . ويزال يوميا حوالي ١٠ – ١٥% من مجموع الصفائح من الدورة الدموية (Hanson & Slichter, ١٩٨٥) .

تلعب الصفائح الدموية دورا مهما وأساسيا في وقف النزف الدموي فضلا عن اشتراكها في أتمام عملية التخثر (١٩٨٩) , (James & Koneti) .

١.٢. المواد والأجهزة المستعملة : Materials

١.١.٢. المواد الكيميائية والمحاليل :

استعملت المواد المدرجة أسماؤها ومناشئها في أدناه :

المنشأ	المادة
شركة Fluka السويسرية	كلوريد الكالسيوم
شركة Biomerieux الفرنسية	كاشف الثرومبين البقري
شركة Biomerieux الفرنسية	كاشف الثرموبلاستين
شركة Randox الأمريكية	عدد تقدير ALP و GPT و GOT
شركة STAGO الفرنسية	عدة لتقدير تركيز الفيبرينوجين
شركة STAGO الفرنسية	عدد لتقدير كل من عامل التخثر الثامن والتاسع
شركة BDH الإنكليزية	كلوريد الصوديوم
شركة Biomegreb الأمريكية	عدد لتقدير البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن
شركة Biomerieux الفرنسية	سيفالبيت
شركة Randox الأمريكية	عدد تقدير تركيز البروتين الكلي والألبومين
شركة BDH الإنكليزية	سترات الصوديوم
شركة BDH الإنكليزية	هيدروكسيد الصوديوم

٢.١.٢ الأجهزة المستعملة :

استعملت الأجهزة المدرجة أسماؤها ومناشئها في أدناه :

المنشأ	الجهاز
France	جهاز المطياف الضوئي (Cecil)
Germany	جهاز حمام مائي (Memmert)
Japans	جهاز النبذ المركزي نوع (Kokuson)
Russia	جهاز تقطير نوع (Glass Bidistlla)
France	جهاز (STAGO) لتقدير معايير تخثر الدم
Germany	فرن كهربائي (Fisher Scientific)
USA	جهاز عداد معايير الدم (Coulter ACT. Diff ^٢)
Turkey	ساعة توقيت (Damon)
France	جهاز مكداس الدم Haemotcrit centrifuge
Japans	محاقن طبية نبيذة

٢.٢. طرائق العمل Methods .

١.٢.٢. تصميم التجربة

شملت الدراسة ٨٨ ذكراً مصاباً بمرض الهيموفيليا إضافة إلى ٣٣ ذكراً سوياً كمجموعة سيطرة وتراوحت أعمارهم ما بين ٥ سنة إلى ٤٠ سنة. تم تقسيم ٨٨ ذكراً المصاب إلى مجموعتين رئيسيتين حسب نوع عامل التخثر الناقص إلى هيموفيليا A وكان عددهم حوالي ٥٥ ذكراً مصاباً وهيموفيليا B

وكان عددهم ٣٣ ذكرا مصاب وتم تقسيم كل مجموعة رئيسية إلى ثلاث مجاميع ثانوية حسب الفئات العمرية وكذلك مجموعة السيطرة .

المجموعة الثانوية الأولى ويتراوح معدل أعمارهم بين (> ٥ - ١٠) سنة, والمجموعة الثانوية الثانية من هم بعمر (> ١٠ - ١٥) سنة (Gill and O'Brien , ١٩٨٨), والمجموعة الثانوية الثالثة من ١٦ - ٤٠ سنة وقد تم إجراء جميع الفحوصات للمرضى قبل إعطائهم العلاج .

تم إجراء الدراسة في مختبرات كل من مستشفى مرجان التعليمي التخصصي / بابل ومختبر الأمراض النزفية في مستشفى حماية الأطفال / بغداد من الفترة ١ - ٦ - ٢٠٠٥ إلى ١ - ٥ - ٢٠٠٦ .

٢.٢.٢. جمع العينات

تم سحب ١٥ مليلتر من الدم الوريدي لكل من المرضى والأسوياء بوساطة محقنة نبيذة قبل إعطائهم العلاج بالنسبة للمرضى ومن ثم نقل جزء منه إلى أنابيب نظيفة حاوية على مانع التخثر EDTA لغرض تقدير عدد الكريات الدم الحمر (RBC) والخلايا الدم البيضاء (WBC) وعدد الصفيحات الدموية وحجم الخلايا المضغوط (PCV) ومعدل ترسيب الكريات الحمراء (ESR) بالإضافة إلى تركيز الهيموكلوبين (Hb) .

وتم اخذ ١.٨ مل من الدم الوريدي ونقل إلى أنابيب حاوية على ٠.٢ مليلتر من مانع التخثر سترات الصوديوم (Sodium Citrate) ومن ثم وضعت هذه الأنابيب في جهاز الطرد المركزي وبسرعة ١٠٠٠ دورة في الدقيقة ولمدة ١٠ دقائق لغرض فصل البلازما عن باقي مكونات الدم الأخرى وبعد ذلك تم نقل البلازما إلى أنابيب نظيفة لغرض تقدير زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي (PTT) وفعالية عامل التخثر الثامن (F.VIII) وعامل التخثر التاسع (F.IX) وتركيز الأجسام المضادة لكل من العامل الثامن والتاسع وكذلك تقدير تركيز الفيبرينوجين وزمن التخثر .

وتم أخذ ٥ مليلتر من الدم الوريدي ووضعه في أنابيب اختبار نظيفة وترك لمدة ساعة لغرض ترسيب الفيبرينوجين بالإضافة إلى معظم عوامل التخثر ومن ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي وبسرعة ٣٠٠٠ دورة لمدة نصف ساعة لفصل المصل عن باقي المكونات الخلوية للدم ومن ثم نقل المصل إلى أنابيب اختبار نظيفة وحفظ في -٢٠ درجة مئوية لحين إجراء التحاليل الخاصة بفحوصات الكبد وشملت هذه التحاليل الآتي :

تقدير إنزيمات الكبد (Alkaline phosphates , ALP و (Glutamic Pyruvic Transaminase,) و (GPT) و (Glutamic Oxaloasetic transaminase , GOT) وتقدير تركيز البروتينات الكلية والألبومين وتركيز البليروبين الكلي بالإضافة إلى جزئيه المقترن وغير المقترن .

٣.٢. فحوصات الاتزان البدني

١.٣.٢. تقدير زمن البروثرومبين (PT)

تم إتباع طريقة (Quick method) لحساب زمن البروثرومبين (Talib, ١٩٩٦) وأجريت التجربة كالاتي .

تم وضع (٠.١) مل من البلازما في أنبوبة اختبار معقمة وجافة مثبتة في حمام مائي بدرجة ٣٧ درجة مئوية بواسطة مثبت الأنابيب tube rack ولمدة ١٠ دقائق . وبعدها تم إضافة (٠.٢ ml) من ثرموبلاستين المصنع عند لحظة الإضافة الأخيرة تم ضبط ساعة التوقيت لحساب الزمن اللازم لظهور الخثرة .

٢.٣.٢. تقدير زمن الثرموبلاستين الجزئي (PTT)

تم إتباع الطريقة الموصوفة في (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) لحساب الثرموبلاستين الجزئي وتتلخص الطريقة كالاتي :

تم وضع (٠.١ ml) من كاشف السيفاليت في أنبوبة اختبار ثم بعد ذلك تم إضافة (٠.١ ml) من البلازما ومن ثم تم وضع المزيج أعلاه في حمام مائي بدرجة ٣٧ درجة مئوية ولمدة ثلاث دقائق وبعدها

تم إضافة (ml ٠.١) من محلول كلوريد الكالسيوم للمزيج وعند نفس لحظة الإضافة الأخيرة تضبط ساعة التوقيت لحساب الزمن اللازم لظهور الخثرة .

المحاليل :

جميع المحاليل مجهزة من قبل الشركة المجهزة .

• كاشف الثرموبلاستين الجزئي PTT Reagent.

محلول كلوريد الكالسيوم

تم تحضير محلول كلوريد الكالسيوم من إذابة ٠.٢٧ غرام من كلوريد الكالسيوم في ١٠٠ مل من الماء المقطر (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) .

٣.٣.٢. تقدير زمن النزف Bleeding Time

تم حساب زمن النزف حسب طريقة دوك (Duks method) والذي يتم خلالها وخز شحمة الأذن وخزة قوية عندها يتم نضوح الدم وفي بداية النضوح يتم ضبط ساعة التوقيت ويكون متزامنا مع استعمال ورقة الترشيح حيث نقوم بملامسة هذه الورقة كل ١٥ ثانية إلى منطقة النضوح لحين توقف النزف عندها يتم وقف ساعة التوقيت ويسجل الزمن الكلي المستغرق لوقف النزف (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) .

٤.٣.٢ . تقدير تركيز الفايبرينوجين .

تم إتباع طريقة Clauss (١٩٥٧) لتقدير تركيز الفايبرينوجين وتم إجراء التجربة كالتالي :

تم وضع (ml ٠.١) من البلازما في أنبوبة جافة ونظيفة ومن ثم تم وضع الأنابيب في حامل الأنابيب في حمام مائي وتترك لمدة دقيقتين ومن ثم تم إضافة (ml ٠.١) من الكاشف رقم (٢) إلى الأنبوبة وعند هذه اللحظة يتم ضبط ساعة التوقيت لحساب الزمن اللازم لظهور الخثرة ومن ثم يقارن الزمن المسجل مع الجدول المزود مع عدة التحضير من قبل الشركة المصنعة لحساب تركيز الفايبرينوجين .

ملاحظة : يتم استعمال التخفيف ٥ : ١ في تقدير تركيز الفيبرينوجين حيث يتم تخفيف البلازما بإضافة (٠.٨ مل) من بلازما المريض إلى (٠.٢ مل) من الكاشف رقم (١) .

المحاليل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المصنعة لعدة تقدير الفيبرينوجين وتشمل ما يأتي :

- الكاشف رقم (١) يتم تحضيره عن طريق إضافة (٢ مل) من الماء المقطر إلى العبوة التي تحتوي على الكاشف رقم (١) ويترك لمدة نصف ساعة وبعدها يصبح جاهز للاستعمال .
- الكاشف رقم (٢) ويكون جاهز للاستعمال مباشرة .

٥.٣.٢. تقدير زمن التخثر Clotting Time

تم حساب زمن التخثر (Clotting Time) حسب طريقة الأنبوب الشعري لرايت Wright method of capillary tube وتم جمع الدم بوساطة أنابيب شعرية لا تحتوي على مانع تخثر ومن ثم يتم كسر جزء صغير من هذه الأنابيب كل (٣٠) ثانية إلى حين ملاحظة خيوط الخثرة بين النهائيين المكسورين ويتم عندها تسجيل الزمن (٢٠٠٢, Dacie & Lewis).

٦.٣.٢. تقدير فعالية عامل التخثر الثامن F. VIII والتاسع F. IX

تم تقدير فعالية العامل الثامن والتاسع حسب الطريقة الموصوفة في عدة التقدير المجهزة من قبل الشركة المصنعة وهي مطابقة للطريقة الموصوفة في (٢٠٠٢, Dacie & Lewis) وتم إجراء التجربة كالاتي :

تم وضع (٠.١ ml) من STAGO deficient لكل من العامل الثامن أو العامل التاسع في أنبوبة اختبار نظيفة وبعدها يتم إضافة (٠.١ ml) من البلازما إلى الأنبوبة ومن ثم تم إضافة (٠.١ ml) من كاشف الثرموبلاستين الجزئي وبعد ذلك تم مزج الأنابيب جيداً وتركها في الحمام المائي بدرجة ٣٧ درجة مئوية او عن طريق استعمال جهاز STAGO لمدة ثلاث دقائق وبعدها تم إضافة (٠.١ ml) من محلول كلوريد الكالسيوم إلى المزيج ومن ثم يتم ضبط ساعة التوقيت عند لحظة الإضافة الأخيرة لحساب الزمن اللازم لظهور الخثرة وبعدها يتم إسقاط الوقت المحسوب على المنحني القياسي لكل من عامل التخثر الثامن والتاسع لحساب التركيز لكل منهما .

المحاليل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المجهزة وتشمل ما يأتي :

- STG Deficient لكل من عامل التخثر الثامن والتاسع .
- كاشف الثرموبلاستين الجزئي (PTT Reagent) .
- محلول المنظم Buffer solution .
- محلول كلوريد الكلسيوم تم ذكر تحضيره في الفقرة (٢.٣.٢) .

٧.٣.٢. تقدير تركيز الأجسام المضادة لكل من عامل التخثر الثامن والتاسع

تم إتباع طريقة Bethesda Unites (Kasper et al., ١٩٧٥) لتقدير تركيز الأجسام المضادة ضد عامل التخثر الثامن والتاسع , وتم إجراء التجربة كالاتي :

١ - تم تحضير أربعة أنابيب اختبار نظيفة وتعلم كالاتي أنبوبة السيطرة (C) وأنبوبة (P١) و(P٢) و(P٣) .

٢ - تم وضع (٠.٢ ml) من البلازما الطبيعي في جميع الأنابيب الأربعة .

٣ - بعدها يتم إضافة (٠.١ ml) من المحلول المتعادل البفر إلى الأنبوبة (C) .

٤ - تم إضافة (٠.١ ml) من بلازما المريض غير المخففة إلى الأنبوبة رقم (P١) .

٥ - يتم إضافة (٠.١ ml) من بلازما المريض المخففة ١:٥ إلى الأنبوبة رقم (P٢) و ١:١٠ إلى الأنبوبة (P٣), ولايتم استخدام قيم الأنابيب (P٢) و(P٣) إلا إذا كانت قيمة فعالية العامل المتبقية Residual اقل من ٢٥% .

ومن ثم تم مزج الأنابيب جيدا وتترك في حمام مائي بدرجة حرارة ٣٧ مئوية ولمدة ساعتين وبعدها يتم إجراء تقدير فعالية العامل الثامن المذكورة في الفقرة (٦.٣.٢), لكل من أنبوبة الفحص C أنبوبة الفحص (P١) .

الحسابات

تم حساب فعالية العامل الثامن أو التاسع المتبقية كالاتي :

$$\text{فعالية العامل الثامن (P1)} \times 100$$

فعالية العامل الثامن (C)

ومن ثم يتم مقارنة القيمة الناتجة مع الجدول للحصول على تركيز الأجسام المضادة .

ملاحظة : يتم تقدير تركيز الأجسام المضادة لعامل التخثر التاسع مباشرة بدون فترة حضان كما في حالة العامل الثامن .

المحاليل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المجهزة وتشمل ما يأتي :

- STG Deficient لكل من عامل التخثر الثامن والتاسع .
- كاشف الثرموبلاستين الجزئي (PTT Reagent) .
- المحلول المنظم Buffer solution .
- أما محلول كلوريد الكلسيوم تم ذكر تحضيره في الفقرة (٢.٣.٢).

٤.٢. تقدير فحوصات وظائف الكبد

١.٤.٢. تقدير فعالية إنزيمات الكبد .

١.١.٤.٢. تقدير فعالية الإنزيمين الناقلين لمجموعة الامين (GOT و GPT).

اعتمدت طريقة Reitman and Frankel (١٩٥٧) لغرض تقدير فعاليتي GOT و GPT. والتي تعتمد على تقدير البايروفيت , والاوكلز الوأسييتيت المتحررتين من التفاعلين المحفزين بوساطة

الأنزيمين على التوالي بواسطة تفاعلها مع ثنائي فنيل الهيدرازين, وأجريت التجربة كما يأتي (جميع الحجم محسوبة بالمليتر) .

المحلول	أنبوية الفحص	أنبوية الكفاء
العينة (المصل)	٠.١	-
محلول الفوسفات الدارىء	٠.٥	٠.٥
مزجت محتويات الأنابيب جيداً وحضنت لمدة ٣٠ دقيقة بدرجة حرارة ٣٧ مئوي		
محلول ثنائي فنيل الهيدرازين	٠.٥	٠.٥
العينة (المصل)	-	٠.١
مزجت محتويات الأنابيب وحضنت لمدة ٢٠ دقيقة بدرجة حرارة ٢٠ - ٢٥ مئوي		
محلول هيدروكسيد الصوديوم	٥.٠	٥.٠

بعد مزج محتويات الأنابيب جيداً, تم قياس الامتصاص لها عند الطول الموجي ٥٤٠ نانومتر.

المحاليل :

جميع المحاليل مجهزة من قبل الشركة المصنعة وتشمل :

١- المحلول الدارىء:

أ - لإنزيم GPT ويتكون من الالنين (٢٠٠ mM) والفاكيتوكلوتاريت (٢.٠ mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارىء (٧.٤ pH) .

ب - لإنزيم GOT ويتكون من حامض الاسبارتيك (١٠٠ mM) والفاكيتوكلوتاريت

(٢.٠ mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارىء (٧.٤ pH) .

٢ - محلول ٤,٢ ثنائي نايتروفنيل هيدرازين (٢.٠ mM) .

٣ - محلول هيدروكسيد الصوديوم (N ٠.٤) : تم تخفيف هذا المحلول عشر مرات بواسطة الماء المقطر قبل استعماله .

٤ - محلول البايروفيت القياسي (٢.٠ mM) .

٢.١.٤.٢. تقدير فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) .

تم إتباع طريقة Kind and King (١٩٥٤) التي تعتمد على تفاعل الفينول (المتحرر بسبب تحلل المادة الأساس) مع ٤ - امينو أنتي بايرين بوجود عامل مؤكسد قاعدي , وأجريت التجربة كما يأتي (جميع الحجم محسوبة بالمليتر) .

لمحلول	أنبوبة الفحص	أنبوبة الكفاء
الكاربونات الداري والمادة الأساس (pH ١٠)	٢	٢
حضنت الأنابيب بدرجة ٣٧ مئوية لمدة ٥ دقائق		
العينة (المصل)	٠.٠٥	-
حضنت الأنابيب بعد مزجها جيداً بدرجة ٣٧ مئوية لمدة ١٥ دقيقة		
محلول ٤ - امينو أنتي بايرين وارسنات الصوديوم (R٣)	٠.٥	٠.٥
محلول سيانيد البوتاسيوم الحديديكي (R٤)	٠.٥	٠.٥
العينة (المصل)	-	٠.٠٥

مزجت محتويات الأنابيب جيداً بعد كل إضافة ثم تم قياس الامتصاص لها عند الطول الموجي ٥١٠ نانومتر .

المحاليل :

استعملت محاليل العدة الخاصة بتقدير فعالية الفوسفاتيز القاعدي, التي تجهزها شركة Randox وتحتوي هذه العدة على المحاليل الآتية :

- ١ - محلول المادة الأساس (Sodium phenyl phosphate) بتركيز ٥ mM , المذابة في محلول البيكربونات الدارىء المائي (١٠ pH, ٥٠ mM) .
- ٢ - محلول الفينول القياسي الذي يكافىء ٢٠ KAU .
- ٣ - محلول ال ٤ - امينو أنتي بايرين (٦٠ mM) مع ارسنات الصوديوم (٧٥ g /L) .
- ٤ - محلول سيانيد البوتاسيوم الحديديكي (١٥٠ mM) .

٢.٤.٢. تقدير تركيز البروتينات في المصل

١.٢.٤.٢ تقدير البروتين الكلي في المصل

تم استعمال عدة الفحص الخاصة بتقدير تركيز بروتينات المصل الكلية واتبعت طريقة البايوريت (Plummer ١٩٧١) والتي تعتمد على تفاعل ايونات النحاس مع الأواصر البيتيديية في وسط قاعدي لتكوين معقد أزرق اللون يمكن اعتباره دالة على تركيز البروتينات الكلية في المصل وقد أجريت التجربة كما يأتي (جميع الحجم محسوبة بالمليتر) .

المحلول	أنبوبة الفحص	أنبوبة الكفاء
كاشف البايوريت	٥.٠	٥.٠
المصل	٠.١	-
الملح الفسيولوجي	-	٠.١

مزجت محتويات الأنابيب جيداً بعد كل إضافة وتركت لمدة ٣٠ دقيقة بدرجة حرارة ٢٠ - ٢٥ درجة مئوية وبعد ذلك تمت قراءة الامتصاص عند الطول الموجي ٥٤٠ نانومتر.

المحالييل:

جميع المحالييل محضرة من قبل الشركة المصنعة للعدة وتتضمن ما يأتي :

- ١ - كاشف البايوريت ويحتوي على:

- هيدروكسيد الصوديوم (M ٠.١) .
- تترترات الصوديوم – البوتاسيوم (M ٠.٠١٦) .
- يوديد البوتاسيوم (٠.٠١٥) .
- ٢- المحلول الكفاء : ويحتوي على :
 - هيدروكسيد الصوديوم (M ٠.١)
 - تترترات الصوديوم – البوتاسيوم (M ٠.٠١٦)
 - ٣ - محلول البروتين القياسي (٦.٠ g / dl)

٢.٢.٤.٢. تقدير تركيز الألبومين في المصل

استعملت عدة الفحص الخاصة بتقدير الألبومين في المصل المستوردة من شركة Randox واتبعت طريقة (Rodkey ١٩٥٧) التي تعتمد على الارتباط الكمي للألبومين بالكاشف (B . C . G), (٣,٣,٥,٥- Tetrabromo- m- cresol- Sulphathaline) إذ يشير المعقد الأخضر. الذي يتكون بسبب هذا الارتباط إلى تركيز الألبومين في المصل . وأجريت التجربة كما يأتي (جميع الحجوم محسوبة بالمليتر).

المحلول	أنبوبة الفحص	أنبوبة الكفاء
العينة (المصل)	٠.٠١	-
الماء المقطر	-	٠.٠١
كاشف الصبغة	٦.٠	٦.٠

مزجت الأنابيب جيداً بعد كل إضافة , وتركت لمدة ٥ دقائق في درجة حرارة ٢٥ مؤوي
ثم تم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي ٦٣٠ نانومتر .

المحالييل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المصنعة وتشمل :

١- محلول الصبغة ويحتوي على :

محلول السكسنتات الدارىء (M ٠.٧٥ ، pH ٤.٢) المذابة فيه صبغة البروموكريسول الخضراء (M ٠.١٥) والذي يحتوي على مادة حافظة . وتم تخفيف ٣٥ مليلتر من هذا المحلول بإكماله إلى حجم نهائي قدره ٢٥٠ مليلتر .

٢- ألبومين المصل البشري القياسي (٤.٥ g / dl) .

٣.٢.٤.٢ . تقدير تركيز الكلوبيولين في المصل .

تم حساب تركيز الكلوبيولين من طرح تركيز الألبومين من تركيز البروتين الكلي لكل مريض .

٣.٤.٢ . تقدير تركيز البليروبين في المصل

١.٣.٤.٢ . تقدير تركيز البليروبين الكلي في المصل

تم استعمال عدة الفحص الخاصة بتركيز البليروبين الكلي والمقترن , المجهز من قبل الشركة المصنعة (Biomegrb) واتبعت طريقة Van den Berg (١٩٧٠ Gerard & Walter) الموضحة أدناه لتقدير تركيز البليروبين الكلي (جميع الحجم محسوبة بالمليلتر) .

المحلل	أنبوبة الفحص	أنبوبة الكفاء
الكاشف الأول	١.٠	-
المحلل العامل	-	١.٠
العينة (المصل)	٠.٠٥	-

تركت الأنابيب لمدة خمس دقائق وبدرجة حرارة ٣٧ مئوية وقرىء الامتصاص عند الطول الموجي ٥٥٥ نانومتر.

المحاليل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المصنعة وتشمل :

١ - الكاشف الأول ويحتوي على حامض السلفانيليك (٣٠ mM) المذاب في حامض

الهيدروكلوريك (١٥٠ mM) , ومحلل ثنائي مثيل السلفوكسايد (٧.٠ M) .

٢ - الكاشف الثالث : يحتوي على نتريد الصوديوم (٢٠ mM) .

٣ - المحلول العامل : يحضر أنيا بمزج ٢٠ مليلتر من الكاشف الأول مع ١.٠ مليلتر من الكاشف الثالث , ويحفظ في قنينة معتمة .

٤ - المحلول القياسي : ويحتوي على محلول البليروبين الكلي (٤.٤ mg / dl) والبليروبين المقترن (٣.٠ mg / dl) .

٢.٣.٤.٢. تقدير تركيز البليروبين المقترن في المصل

لتقدير تركيز البليروبين المقترن , تم إتباع طريقة العمل , المذكورة في تقدير تركيز البليروبين الكلي .

المحاليل :

جميع المحاليل محضرة من قبل الشركة المصنعة للعدة المذكورة في الفقرة السابقة (١.٣.٤.٢) .

باستثناء مايلي :

١- الكاشف الثاني : ويحتوي على حامض السلفانيليك (٣٠ mM) وحامض الهيدروكلوريك (١٥٠ mM) المذابين في الماء المقطر .

٢ - المحلول العامل : ويحضر أنيا بمزج ٢٠ مليلتر من الكاشف الثاني مع ١.٠ مليلتر من الكاشف الثالث المذكور في الفقرة (١.٣.٤.٢) .

٣.٣.٤.٢. تقدير تركيز البليروبين غير المقترن في المصل

تم الحصول على تركيز البليروبين الغير المقترن من طرح البليروبين المقترن من البليروبين الكلي لكل مريض .

٥.٢. الفحوصات الدموية الأخرى .

١.٥.٢. تقدير عدد كريات الدم الحمر والخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية وتركيز

الهيموكلوبين وحساب علامات الدم (MCV , MCH , MCHC) Blood indices .

تم تقدير عدد الكريات الحمراء والخلايا البيضاء والصفائح الدموية وتركيز الهيموكلوبين و علامات الدم (MCV , MCH , MCHC) عن طريق وضع عينة الدم الوريدي في جهاز عداد الدم Coulter Act. diff٢ وبعد ذلك تم تسجيل جميع الفحوصات الدم المذكورة اعلاه مباشرة من قبل الجهاز (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) .

٢.٥.٢. تقدير حجم الكريات المتراص (PCV)

جمعت كمية من الدم في الأنبوب الشعري الحاوي على ٢ وحدة عالمية (IU) من مانع التخثر التخثر الهيبارين عن طريق الخاصية الشعرية ثم تم غلق النهاية التي تحتوي على العلامة الزرقاء بالطين الاصطناعي ومن ثم تم وضع الأنبوبة الشعرية في جهاز مكداس الدم (Haematocrit centrifuge) وبسرعة (١٠٠٠) دورة في الدقيقة ولمدة خمس دقائق ثم تم قراءة النسبة المئوية لحجم الدم المتراص PCV% بواسطة المسطرة المدرجة (Haematocrit reader) (Dacie & Lewis ٢٠٠٢) .

٣.٥.٢. تقدير معدل ترسيب الكريات (ESR)

تم حساب معدل ترسيب كريات الدم الحمراء باستعمال كاشف معدل الترسيب للكريات وهو عبارة عن ٠.١٠٥ من محلول مولاري لسترات صوديوم مضافا إلى لتر واحد من الماء المقطر في قنينة زجاجية معقمة وتتلخص طريقة العمل بسحب ٠.٥ مل من محلول سترات الصوديوم بواسطة ماصة مدرجة ومن ثم إضافة المحلول إلى أنبوبة اختبار سعة ٥ مل مضافا إليها ٢ مل من الدم بعدها نقوم بمزج المحتويات باعتناء بعد ذلك يتم سحب المزيج بواسطة ماصة وسترجرين (Westergrens pipette) إلى العلامة ٠ ومن ثم تعليق الأنبوبة عمودياً لمدة ساعة على حامل خاص لهذا الغرض وبعد ساعة يقرأ معدل ترسيب كريات الدم الحمراء (Dacie & Lweis , ٢٠٠٣) .

٦.٢. الإحصاء

تم تحليل النتائج إحصائياً باستعمال اختبار الطالب t (student t test) (Daniel ١٩٩٩) واعتبر الفرق معنوياً إذا كانت قيمة ($P < ٠.٠٥$) ، ومعنوياً جداً إذا كانت قيمة ($P < ٠.٠١$) .
وتم التعبير عن النتائج بدلالة المعدل \pm الخطأ القياسي.

١.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على فحوصات الاتزان البدني في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

تم تقدير زمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي وفعالية عامل التخثر الثامن والتاسع وزمن النزف , وزمن التخثر وتركيز الفيبرينوجين وتركيز الأجسام المضادة لكل من عامل التخثر الثامن والعامل التاسع في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B بالإضافة إلى مجموعة السيطرة.

دلت نتائج تقدير زمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي وزمن النزف في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١) على زيادة غير معنوية في زمن البروثرومبين في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , في حين دلت نتائج تقدير زمن الثرمبوبلاستين الجزئي زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في مجاميع المرضى الثلاث مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم تظهر نتائج تقدير زمن النزف فروقا معنوية في مجاميع المرضى الثلاث عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة.

وأظهرت نتائج تقدير زمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي وزمن النزف

(الجدول ٣-٢) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B زيادة غير معنوية في زمن البروثرومبين في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , في حين أظهرت نتائج تقدير زمن الثرمبوبلاستين الجزئي زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في مجاميع المرضى الثلاث مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم تظهر نتائج تقدير زمن النزف أي فروقات معنوية في مجاميع المرضى الثلاث عند المقارنة مع مجموعة السيطرة .

أما نتائج تقدير تركيز الفيبرينوجين في كل من مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A (الجدول ٣-٣) ومجاميع المرضى الثلاث المصابة بالهيموفيليا B (الجدول ٣-٤) فقد دلت النتائج على عدم وجود فروق معنوية في تلك المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة .

في حين أظهرت نتائج تقدير زمن التخثر في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A (الجدول ٥-٣) والهيموفيليا B (الجدول ٦-٣) زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في زمن التخثر لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أما نتائج تقدير تركيز عامل التخثر الثامن (الجدول ٧-٣) في مجاميع المرضى الثلاث المصابة بالهيموفيليا A فقد أظهرت انخفاضا معنوياً ($P < ٠.٠١$) في المجاميع الثلاث عند المقارنة مع مجموعة السيطرة . وأشارت نتائج تقدير تركيز عامل التخثر التاسع (الجدول ٨-٣) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B الى انخفاض معنوي ($P < ٠.٠١$) في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

أما نتائج تقدير تركيز الأجسام المضادة لعامل التخثر الثامن والعامل التاسع (الجدول ٩-٣) فقد أظهرت النتائج ان نسبة الأجسام المضادة المتكونة ضد عامل التخثر الثامن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A بنسبة ٥.٤٥ % من المجموع الكلي للمرضى المصابين بالهيموفيليا A في حين لم تظهر أي نسبة بالنسبة لمجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٩-٣).

٢.٣ . تأثير الإصابة بالهيموفيليا في فحوصات وظائف الكبد .

١.٢.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا في تركيز أنزيمات الكبد (ALP, GPT, GOT) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

تم تقدير الفعاليات المصلية لأنزيمات الكبد (ALP و GPT و GOT) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B وكذلك لمجموعة السيطرة . أظهرت نتائج تقدير الفعالية المصلية لأنزيمات الكبد في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٠) زيادة معنوية في فعالية إنزيم ALP ($P < ٠.٠٥$) في كل من المجموعتين الثانية والثالثة وزيادة غير معنوية في المجموعة الأولى عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة . أما نتائج تقدير فعالية إنزيم GOT المصلية فقد لوحظت زيادة معنوية ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة و غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية مقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين دلت نتائج تقدير فعالية إنزيم GPT المصلية على زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في المجموعة الثالثة فقط وزيادة غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

أما نتائج تقدير الفعالية المصلية لأنزيمات الكبد في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٣-١١) فقد لوحظت زيادة معنوية في الفعالية المصلية لإنزيم ALP في كل من المجموعتين الثانية ($P < ٠.٠٥$) والثالثة ($P < ٠.٠١$) و غير معنوية في المجموعة الأولى عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة وبينت نتائج تقدير الفعالية المصلية لإنزيم GOT زيادة معنوية ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة وزيادة غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية المصابتين بالهيموفيليا B عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , في حين أشارت نتائج تقدير فعالية إنزيم GPT المصلية إلى زيادة معنوية ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثانية وزيادة غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثالثة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

٢.٢.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا في تركيز البروتينات لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

دلت نتائج تقدير تركيز البروتينات الكلية في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٢) على انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة و غير معنوي في كل من المجموعتين الأولى والثانية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , في حين دل تقدير تركيز الألبومين (الجدول ٣-١٢) على انخفاضه معنويًا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة و غير معنوي في كل من

المجموعتين الأولى والثانية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , أما نتائج تقدير الكلوبولين (الجدول ٣-١٢) فقد أشارت إلى عدم وجود فروقات معنوية في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

في حين دلت نتائج تقدير تركيز البروتينات الكلية في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B (الجدول ٣-١٣) على انخفاض غير معنوي في مجاميع المرضى الثلاث مقارنة مع مجموعة السيطرة , أما نتائج تقدير تركيز الألبومين فقد أظهرت انخفاضه معنويا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة وغير معنوي في كل من المجموعتين الأولى والثانية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في حين دلت نتائج تقدير الكلوبولين على انخفاض غير معنوي في مجاميع المرضى الثلاث عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة .

٣.٢.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا في تركيز المعايير البليروبينية لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

أشار تقدير تركيز البليروبين المصلي (الجدول ٣-١٤) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A إلى زيادة تركيزه الكلي معنويا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة وغير معنوي في كل من المجموعتين الأولى والثانية , كذلك فقد ازداد تركيز البليروبين المقترن معنويا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة وزيادة غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , من ناحية أخرى فقد ازداد تركيز البليروبين غير المقترن معنويا ($P < ٠.٠١$) في المجموعة الأولى و ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة وغير معنوي في المجموعة الثانية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة .

في حين أشار تقدير تركيز البليروبين الكلي (الجدول ٣-١٥) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B إلى زيادة غير معنوية في مجاميع المرضى الثلاث مقارنة مع مجموعة السيطرة أما تركيز البليروبين المقترن فقد أظهر زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في المجموعة الثالثة وزيادة غير معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة , من ناحية أخرى فقد ازداد تركيز البليروبين غير المقترن معنويا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة في حين لم تظهر فروقات معنوية في كل من المجموعتين الأولى والثانية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

٣.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على بعض معايير فحوصات الدم .

١.٣.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على أعداد كريات الدم الحمراء وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B.

أشارت نتائج تقدير عدد الكريات الدم الحمراء (الجدول ٣-١٦) في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A إلى انخفاض معنوي ($P < ٠.٠١$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية وانخفاض غير معنوي في المجموعة الثالثة مقارنة مع مجموعة السيطرة . بينما أظهرت نتائج تقدير عدد الخلايا الدم البيض زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في كل من المجموعتين الثانية والثالثة وزيادة غير معنوية في المجموعة الأولى عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة . أما نتائج تقدير عدد الصفائح الدموية فلم تظهر أي فروقات معنوية في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

أشارت نتائج تقدير عدد الكريات الدم الحمراء (الجدول ٣-١٧) في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا B إلى انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في كل من المجموعتين الثانية والثالثة وغير معنوي في المجموعة الأولى عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , في حين دلت نتائج تقدير عدد خلايا الدم البيض على زيادة معنوية ($P < ٠.٠٥$) في كل من المجموعتين الثانية والثالثة وزيادة غير معنوية في

المجموعة الأولى عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين لم تظهر نتائج تقدير عدد الصفحات الدموية فروقات معنوية في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

٢.٣.٣ تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المتراص (PCV) ومعدل ترسيب الكريات (ESR) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

أما نتائج تقدير تركيز الهيموكلوبين (الجدول ٣-١٨) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A فقد أشارت إلى انخفاضه معنويا ($P < ٠.٠١$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية و ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة. كذلك دلت نتائج تقدير حجم الكريات المتراص (الجدول ٣-١٨) على انخفاضه معنويا ($P < ٠.٠١$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية وانخفاضا معنويا ($P < ٠.٠٥$) في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة. بينما أشارت نتائج تقدير معدل ترسيب الكريات الحمراء إلى زيادتها معنويا ($P < ٠.٠١$) في مجاميع المرضى الثلاث عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة .

أظهرت نتائج تقدير تركيز الهيموكلوبين (الجدول ٣-١٩) في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B انخفاضا معنويا ($P < ٠.٠٥$) في كل من المجموعتين الأولى والثالثة وغير معنوي في المجموعة الثانية عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة . في حين أظهرت نتائج تقدير حجم الكريات المضغوط (الجدول ٣-١٩) انخفاضا معنويا ($P < ٠.٠٥$) في كل من المجموعتين الأولى والثالثة وانخفاض معنوي ($P < ٠.٠١$) في المجموعة الثانية عند إجراء المقارنة مع مجموعة السيطرة , أما نتائج تقدير معدل ترسيب الكريات الحمراء (الجدول ٣-١٩) فقد أظهرت زيادة معنوية ($P < ٠.٠١$) في مجاميع المرضى الثلاث عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

٣.٣.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على معدل حجم الكرية الحمراء (MCV) ومعدل تركيز الهيموكلوبين في الكرية الحمراء (MCH) ومعدل تركيز الهيموكلوبين في الكريات الحمر (MCHC) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B.

أظهرت نتائج تقدير MCV و MCH و MCHC في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A (الجدول ٣-٢) إلى انخفاض معدل حجم الكرية الحمراء (MCV) معنويًا ($P < 0.01$) في مجاميع المرضى الثلاث المصابة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة، كما دلت نتائج تقدير معدل تركيز الهيموكلوبين (MCH) على انخفاضه معنويًا ($P < 0.01$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية وانخفاض معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة الثالثة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة و أظهرت نتائج تقدير تركيز الهيموكلوبين في الكرية الواحدة (MCHC) انخفاضًا معنويًا ($P < 0.05$) في المجموعتين الأولى والثالثة وغير معنوي في المجموعة الثانية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

في حين أظهرت نتائج تقدير MCV و MCH و MCHC في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا B (الجدول ٣-٢١) انخفاض معدل حجم الكرية (MCV) معنويًا ($P < 0.05$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية مقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين دلت نتائج تقدير معدل تركيز الهيموكلوبين (MCH) على انخفاضه معنويًا ($P < 0.05$) في كل من المجموعتين الأولى والثانية في حين لم تظهر المجموعة الثالثة فروقات معنوية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة، وبينت نتائج تقدير معدل تركيز الهيموكلوبين في الكرية (MCHC) انخفاضًا معنويًا ($P < 0.05$) في المجموعة الأولى في حين لم تظهر كل من المجموعتين الثانية والثالثة فروقات معنوية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة.

٤.١. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على فحوصات الاتزان البدني .

٤.١.١. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن تخثر البروثرومبين و زمن تخثر الثرمبوبلاستين الجزئي وزمن النزف وزمن التخثر وتركيز الفيبيرينوجين في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

أظهرت نتائج تقدير زمن تخثر البروثرومبين (PT) فروقات غير معنوية في معظم مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١) وهيموفيليا B (الجدول ٣-٢) وهذه النتائج تتفق مع كثير من الدراسات (Bolton & Pasi, ٢٠٠٣; Russel et al., ٢٠٠٣) والتي أجمعت على عدم تغير زمن تخثر البروثرومبين للمرضى المصابين بالهيموفيليا على اعتبار أن سبب الإصابة بالهيموفيليا يعود إلى نقص في احد عوامل التخثر التي لها علاقة في عملية تخثر الدم ذات المسلك الداخلي وإن اختبر

زمن تخثر البروثرومبين يعكس التركيز والفعالية السوية لعوامل التخثر ذات المسلك الخارجي والتي تشمل كل من الفيبرينوجين و عامل التخثر الثاني II والخامس V والسابع VII وتصنع هذه العوامل في الكبد (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢).

أظهرت نتائج تقدير زمن تخثر الثرموبلاستين الجزئي (PTT) زيادة معنوية في مجاميع المرضى الثلاث المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ١-٣) و B (الجدول ٢-٣) وهذه نتيجة طبيعية حيث إن اختبار PTT يعكس مختبرياً فعالية وقف النزف الدموي لعوامل التخثر داخلية المنشأ والتي تشمل العوامل التاسع IX والثامن VIII والثاني عشر XII والعاشر X والحادي عشر XI (Chamblain, ١٩٩٥) وان نتائج الدراسة الحالية تتفق مع كثير من الدراسات السابقة والتي أجمعت على زيادة زمن الثرموبلاستين الجزئي لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا (Turgeon, ٢٠٠٤; Giangrande, ٢٠٠٣).

دلت نتائج تقدير زمن النزف على عدم وجود فروق معنوية في زمن النزف لدى جميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ١-٣) و B (الجدول ٢-٣) وهذه النتيجة تتفق مع بعض نتائج الدراسات السابقة (Turgeon, ٢٠٠٤) على اعتبار أن زمن النزف يعكس لنا عدد الصفائح الدموية وتركيز الفايبرينوجين في الدم بالإضافة إلى تركيز عامل فون ويلبراند حيث إن نقص احدهم له علاقة في طول زمن النزف (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢).

أشارت نتائج تقدير تركيز الفيبرينوجين إلى عدم وجود فروق معنوية بين مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-٣) والهيموفيليا B (الجدول ٤-٣) مقارنة بمجموعة السيطرة وان هذه النتيجة مطابقة لكثير من نتائج الدراسات السابقة والتي أظهرت عدم تأثير تركيز الفيبرينوجين في بلازما المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B (Turgeon, ٢٠٠٤). فضلا عن احتواء العلاج التعويضي السابق على تراكيز من الفيبرينوجين سواء كان كرايو أو مشتقات البلازما الأخرى (McKenna et al., ٢٠٠٥) وأكد صحة النتائج عدم تأثير زمن النزف في مجاميع مرضى الهيموفيليا على اعتبار أن نقص تركيز الفيبرينوجين أو زيادة تركيزه في البلازما سوف يؤثر على معدل زمن النزف (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) فضلا عن ذلك أن معدل تركيز الفيبرينوجين في البلازما يعكس الوظيفة التصنيعية للكبد باعتبار الفيبرينوجين احد البروتينات التي يصنعها الكبد (Hantgan et al., ١٩٨٧).

أظهرت نتائج تقدير زمن التخثر زيادة معنوية في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٥-٣) والمصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٦-٣) وان الزيادة عادة تعود إلى النقص الحاصل في عامل التخثر الثامن والتاسع والذي يؤثر على سلسلة شلال التخثر Clotting Time (Jovic et al., ١٩٩٩; Dacie & Lewis, ٢٠٠٢).

٢.١.٤. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر الثامن والعامل التاسع لدى

المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .

أظهرت نتائج تقدير عامل التخثر الثامن (الجدول ٧-٣) وعامل التخثر التاسع (الجدول ٨-٣) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B انخفاضا معنويا في معظم مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B وأظهرت النتائج في جميع المجاميع المصابة بأنها من النوع الشديد وذلك لكون تركيز العامل الثامن والعامل التاسع اقل من ٠.٠١. وهذه النتيجة تتفق مع الدراسات السابقة التي صنفت مرض الهيموفيليا إلى ثلاثة أنواع حسب مستوى العامل في البلازما إلى خفيفة عندما يكون مستوى عامل التخثر أكثر من ٠.٠٥ ومتوسطة عندما يكون مستوى عامل التخثر ما بين ٠.٠٥-٠.٠١ وحدة لكل ليتر وشديدة عندما يكون مستوى عامل التخثر اقل من ٠.٠١ (Briet et al., ١٩٨٤; Kamiya et al., ١٩٩٥).

أما سبب الإصابة بالهيموفيليا A أو B فعادة تعود إلى النقص الحاصل في مستوى العامل الثامن بالنسبة للنوع A (Ljung ١٩٩٩) والعامل التاسع بالنسبة للنوع B (Pipe ٢٠٠٤; Bolton, ٢٠٠٦), وأجمعت الدراسات السابقة على إن سبب النقص في تصنيع هذه البروتينات يعود إلى حدوث طفرة وراثية في الجين المسؤول عن تصنيع هذه البروتينات وكدوا أيضا بان طفرة الحذف Deletion mutation مسؤولة عن الإصابة بالهيموفيليا الشديدة أكثر من بقية الطفرات الأخرى (Ljung ١٩٩٥; Fukuda et al., ٢٠٠٤).

٣.١.٤. تكون الأجسام المضادة ضد عامل التخثر الثامن والتاسع لدى مجاميع المرضى

المصابين بالهيموفيليا A و B .

أظهرت نتائج تقدير الأجسام المضادة ضد عامل التخثر الثامن والعامل التاسع لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا من النوع A و B في الدراسة الحالية بعد اخذ العلاج التعويضي لمدة من الزمن اختلافات واضحة مقارنة بالدراسات السابقة حيث دلت نتائج الدراسة الحالية على إن نسبة تكون الأجسام المضادة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A بحدود ٥.٤٥ % في حين لم تسجل لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B وان عدم تكون الأجسام المضادة في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا B مطابقة لكثير من نتائج الدراسات السابقة والتي أكدت ندرة الحالات التي تظهر فيها الأجسام المضادة ضد العامل التاسع (Mizuno et al., ٢٠٠٤; Lollar ٢٠٠٣; Russel et al., ٢٠٠١; Christophe et al., ١٩٩٩).

إن سبب تكون الأجسام المضادة لدى بعض المرضى وعدم تكونها عند البعض الآخر فانه قد يعود إلى نوع العلاج المستخدم وكميته وطول الفترة الزمنية التي تم التعرض فيها للعلاج (Hodge et al., ٢٠٠٦) فضلا عن الإصابة بمرض نقص المناعة المكتسبة (HIV) حيث أكدت الدراسات إن العلاج المستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسبة HIV له دور كبير في زيادة نسبة تكون الأجسام المضادة لدى هؤلاء المرضى مقارنة بالمرضى غير المصابين بمرض نقص المناعة المكتسبة (Scharrer et al., ١٩٩٩; Shima et al., ١٩٩٤).

وقد يعود سبب تكون الأجسام المضادة لدى بعض المرضى إلى عدم إكمال تكون التحمل المناعي (Immune , IT Tolerance) وعليه فقد اكدوا على دور علاج التحمل المناعي (Immune Tolerance Therapy , ITT) في انخفاض نسبة تكون الأجسام المضادة لدى بعض المرضى (Moschovi et al., ٢٠٠٦; Wight et al., ٢٠٠٣; DiMichele ١٩٩٨) فضلا عن ذلك فان الكثير من المرضى المصابين بالهيموفيليا انخفضت عندهم نسبة تكون الأجسام المضادة بعد فترة من الزمن وهذا يعود إلى تكون التحمل المناعي لديهم ضد عامل التخثر الثامن بعد فترة من استخدام العلاج التعويضي لفترة متواصلة من الزمن بالإضافة إلى ذلك فان بعض الباحثين اكدوا على ضرورة عدم التعرض للعلاج التعويضي من قبل مرضى الهيموفيليا بعمر مبكر جداً حيث اكدوا إن استخدام العلاج التعويضي بعد سنة ونصف من عمر المريض يجنب المرضى من تكون الأجسام المضادة حيث ان التحمل المناعي لا يتكون في الجسم بعمر مبكر (Lorenzo, ٢٠٠١; Van der Bom et al., ٢٠٠٣). في حين عزا البعض

الآخر سبب تكون الأجسام المضادة قد يعود إلى نوع الطفرات التي تحدث في الجين المسؤول عن تصنيع عامل التخثر لدى بعض المرضى (Rick et al., ٢٠٠٣).

أما سبب ندرة حدوث تكون الأجسام المضادة في أجسام المرضى المصابين بالهيموفيليا B مقارنة بالمرضى المصابين بالهيموفيليا A فقد يعود إلى تركيب جزيئة العامل الثامن التي تحتوي على سلسلة من الدومين Domain واحتوائها على مواقع عديدة للارتباط حيث إنها تحتوي على موقع لارتباط العامل التاسع وموقع لارتباط عامل فون ويلبراند (Ruggeri & Zimmerman ١٩٨٧; Spiegel et al., ٢٠٠٤) مما يعطي فرصا أكثر لتكون الأجسام المضادة لها فضلا عن عمر النصف الطويل بالنسبة للعامل التاسع والذي يبلغ حوالي ١٨ - ٢٤ ساعة (Briet et al., ١٩٨٤) مقارنة بعمر النصف للعامل الثامن والذي يبلغ حوالي ٩ - ١٢ ساعة (Rosendale et al., ١٩٩٣).

أما سبب انخفاض نسبة تكون الأجسام المضادة في دراستنا الحالية مقارنة بالدراسات السابقة فإنه قد يعود إلى نوع العلاج المستخدم وكميته وذلك لأن كثيرا من الدراسات أكدت على إن نسبة تكون الأجسام المضادة ضد العامل الثامن من جراء استخدام الكرايو فقط بحدود

٧ % (Peerling et al., ١٩٩٣) مقارنة بالمرضى الذين يستخدمون الكرايو مع مشتقات البلازما Plasma derived حيث أشارت الدراسة إلى ارتفاع نسبة تكون الأجسام المضادة ضد العامل الثامن لديهم (Strauss, ١٩٦٩), ومن خلال الإطلاع على نوع العلاج المستخدم من قبل المرضى فإن أغلبية العلاج المستخدم من قبل مرضى الهيموفيليا A هو الكرايو بينما تستخدم مشتقات البلازما في حالة المرضى المصابين بالهيموفيليا B بالإضافة إلى استخدام العلاج المتمثل بالعوامل المركبة

(Recombinant Factor , rF.VIII) حسب توفرها إذ إن هذا العلاج ليس متوفرا دائما في مراكز الأمراض النزفية التي يتم علاج المرضى فيها وإن توفرت فإن المرضى لا يأخذون دائما الكمية الكافية من العلاج الذي يحتاجونه , وقد أثبتت نتائج الدراسة التي توصل إليها كل من Hodge وجماعته (٢٠٠٦) إلى إن المرضى الذين يستعملون العامل الثامن المركز الموجود في مشتقات البلازما (Plasma derived factor VIII, pdF.VIII) لهم أقل نسبة تكون أجسام مضادة مقارنة بالمرضى الذين يستعملون العوامل المصنعة rF.VIII وقد عزوا سبب ذلك إلى إن العلاج المتمثل rF.VIII الذي يعمل على حث تغير المستقبلات الموجودة في الساييتوكاين Cytokine receptor expression أكثر مما تحدثه العلاج المتمثل pdf.VIII .

٢.٤. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على فحوصات وظائف الكبد لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B :

١.٢.٤. تأثير الإصابة على الفعالية المصلية لإنزيمات الكبد (ALP, GPT, GOT) لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا.

يعد تقدير فعالية أنزيمات الكبد من الاتجاهات المهمة في تقويم وظائف الكبد, إذ تشير هذه الإنزيمات إلى مدى اعتلال هذا العضو بسبب حالات مرضية وفسيولوجية مختلفة, ويعد تقدير فعالية GPT و GOT اتجاهًا مناسبًا لتقييم مدى حدوث تلف في الخلايا الحشوية الكبدية. في حين يعد تقدير فعالية ALP المصلية وسيلة مهمة للاستدلال على الانسدادات الكبدية الداخلية والخارجية (Zilva et al., ١٩٨٨; Damjnove et al., ١٩٩٨).

وتفرز الإنزيمات الكبدية الثلاث المذكورة أعلاه من مصادر مختلفة, وعندها تدعى بالمتناظرات الإنزيمية (Taylor, ١٩٩٨) وتحرر هذه الإنزيمات إلى المصل الأمر الذي يحدد استعمالها في تقويم وظائف الكبد في بعض الحالات مثلًا ارتفاع فعالية ALP عند الأطفال وفي فترة الحمل تقل أهمية هذا الإنزيم بوصفه أداة تشخيصية لأمراض الكبد (Dufour et al., ٢٠٠١).

بالرغم من استخدام بعض إنزيمات الكبد مثل GPT و GOT لتشخيص الأمراض الكبدية إلا إن Moss وجماعته (١٩٨٦) أكدوا على ندرة الحالات التي تلاحظ فيها زيادة فعليتي GPT و GOT والتي لا تتضمن تلفًا في الخلايا الكبدية الحشوية.

وقد وردت في الدراسات السابقة بعض الأعمال التي تتضمن تقويماً للفعالية المصلية لإنزيمات الكبد لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي وغير المصابين كانت هذه النتائج متفاوتة في كلتا الحالتين من حيث عدم التأثير إلى الزيادة في تركيز هذه الإنزيمات, وقد عزوا سبب ذلك التفاوت إلى نوعية وكمية الجرعة المستخدمة في العلاج التعويضي فضلاً عن الفترة الزمنية التي يتعرض فيها المرضى إلى العلاج التعويضي (Cederbaum et al., ١٩٨٢; Ghanaei et al., ٢٠٠٢), إضافة إلى الإصابة بمرض نقص المناعة المكتسبة (HIV) (Sabin et al., ٢٠٠٢) حيث أشارت الدراسات إلى قيم غير طبيعية لفحوصات وظائف الكبد لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي ونقص المناعة المكتسبة وقد عزى سبب الزيادة إلى زيادة تضاعف الفيروسات مما يسبب إجهاداً على الكبد بالإضافة إلى العلاج المستخدم في علاج مرض نقص المناعة المكتسبة HIV الذي يؤثر على الخلايا الحشوية الكبدية (Hernandez, ١٩٩٣; Sabin et al., ٢٠٠٢).

نرى أن نتائج الدراسة الحالية لنتائج الفعالية المصلية لإنزيمات الكبد نرى إن تفاوتاً واضحاً في النتائج بين بعض المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة, فالزيادة في الفعالية المصلية GPT و GOT في المجموعة الثالثة بالنسبة للأشخاص المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٠) في حين أظهرت المجاميع الأخرى فروقات غير معنوية بالرغم من النتائج الموجبة عند التحري عن الأجسام المضادة ضد التهاب الكبد الفيروسي من نوع C (HCV-Ab), وأظهرت النتائج أيضاً زيادة معنوية في الفعالية المصلية GOT في المجموعة الثالثة فقط و GPT في المجموعة الثانية فقط بالنسبة للأشخاص المصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٣-١١), إن سبب الزيادة في الفعالية المصلية لهذين الإنزيمين في هذه المجاميع فإنه يعود إلى التلف الحاصل في الخلايا الحشوية الكبدية من جراء إصابتها بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع C (HCV) (MacSween & Whaley, ١٩٩٢), وإن هذه النتيجة تتفق مع الكثير من النتائج (Sultan et al., ١٩٧٧; Schuman & Wiechel, ١٩٨٤).

أما سبب عدم وجود فروقا معنوية في الفعالية المصلية لهذين الإنزيمين في المجاميع الأخرى سواء في المرضى المصابين بالهيموفيليا A أو المصابين بالهيموفيليا B عند المقارنة مع مجموعة السيطرة بالرغم من كونهم مصابين بالتهاب الكبد الفيروسي وكانت نتائج الأجسام المضادة لالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C (HCV- Ab) الموجبة تؤكد حدوث الإصابة في هذه المجاميع بهذا النوع من الفيروس مع عدم وجود أي علامات سريرية مثلا ارتفاع درجة الحرارة و الم في الجهة اليمنى من منطقة البطن وعدم الشهية و التقيؤ واصفرار الجلد. وهذه النتيجة تتفق مع نتائج الدراسات السابقة حيث أظهرت عدم وجود فروق معنوية في مستويات الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين (Transaminase , GPT, GOT) و عزا البعض سبب عدم زيادة مستويات هذين الإنزيمين إلى قدرة الدم على تصفية الفيروس بصورة طبيعية بعد فترة من زمن الإصابة بالرغم من عدم استخدام أي علاج وهذه الفترة الزمنية تقدر بحوالي سنة إلى سنتين بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا وحوالي أربعة أسابيع بالنسبة للأشخاص غير المصابين بهذا المرض (Hofer et al., ٢٠٠٣; Zhang et al., ٢٠٠٦) لكن النتيجة الموجبة للفحص (HCV- Ab) تؤكد حدوث الإصابة بهذا المرض سابقاً بهذا الفيروس من خلال وجود الأجسام المضادة في الدم (Mauser et al., ١٩٩٥).

في حين أعزا البعض الأخر من الباحثين عدم زيادة مستويات هذين الإنزيمين إلى إن الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع C و B تسبب حالة تدعى بحامل الفيروس المزمن Chronic carriers وفي هذه الحالة يكون الفيروس بحالة غير فعالة ولا يؤثر على الخلايا الحشوية الكبدية وفي هذه الحالة تكون مستويات الإنزيمين طبيعية في أي مرحلة من مراحل الإصابة التي يمر بها الفيروس في جسم الشخص المصاب وهذه تحدث فقط مع التهاب الكبد الفيروسي من النوع C و B ولا تحدث مع النوع A وهؤلاء الأشخاص يكونون معرضين للإصابة بسرطانات الكبد (Colombo et al., ١٩٩١; Telfer et al., ١٩٩٤).

أما البعض الأخر فقد عزا عدم الزيادة في مستويات هذين الإنزيمين إلى إن الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي تسبب التهاب كبد مزمن (Chronic hepatitis) ويتطور المرض للإصابة بتشمع الكبد (Cirrhosis) وفي هذه الحالة سوف تدخل الخلايا ببرنامج موت الخلايا الفسلجي Apoptosis والذي يسبب موت الخلايا المصابة وان موت الخلايا المصابة سوف يؤثر على إنتاج هذين الإنزيمين وبالتالي فان انخفاض إنتاج هذه الإنزيمات سوف ينعكس على كمية الأنزيمات المتحررة إلى المصل وبالتالي لا تزداد مستوياتهم في المصل بالرغم من تقدم المرض فضلا عن عدم وجود أي علامات مرضية تذكر عند المرضى المصابين (Spero et al., ١٩٧٨; Kaplan, ١٩٩٣; Kamath, ١٩٩٦).

أكدت دراسة أخرى إن مستويات الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين تكون طبيعية عند مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C (HCV) فقط مقارنة بالمرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C ونقص المناعة المكتسبة معاً (Maor et al., ٢٠٠٦) وعزي سبب ذلك إلى تأثير الإصابة بنقص المناعة المكتسبة HIV على الخلايا الحشوية الكبدية وان الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C فقط سوف تحدث تصفية للفيروس في معظم مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي HCV فقط , في حين بين Telfer وجماعته (١٩٩٥) إلى حدوث فشل كبدي لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي HCV ونقص المناعة المكتسبة HIV معاً.

على العموم إن معظم نتائج دراستنا الحالية عدا المجموعة الثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا A و B تتفق مع نتائج هذه الدراسات والتي تؤكد على إن معظم مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي من نوع C (HCV) هم مرضى حاملون للفيروس دون أن يؤثر ذلك على خلايا الكبد ولهم القدرة على نقل الفيروس إلى الأشخاص الآخرين (Colombo et al., ١٩٩١).

أما نتائج تقدير الفعالية المصلية لإنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP فقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة معنوية في المجموعتين الثانية والثالثة لمجاميع مرضى الهيموفيليا A و B المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة

وقد يعود ذلك إلى انسدادات كبدية داخلية أو خارجية من جراء إصابتهم بالتهاب الكبد الفيروسي (Bruix *et al.*, ٢٠٠١) , أو قد تكون العظام هي مصدر الزيادة في مستوى ALP على اعتبار إن العظام هي احد مصادر هذا الإنزيم في المصل (Dufour *et al.*, ٢٠٠١) , ولاسيما إن معظم مرضى الهيموفيليا يعانون من التهاب المفاصل المزمن (Malhotra *et al.*, ٢٠٠٥) وان الإصابة تزداد سوءا كلما تقدم العمر, فضلا عن ذلك فقد أظهرت الدراسات إن مرضى الهيموفيليا معرضين للإصابة بتخر العظام (Osteoporosis) مع تقدم العمر وخاصة المرضى الذين يعانون من انخفاض في كثافة العظام وقد عزوا سبب ذلك إلى الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي سوف يؤثر معنويا على كثافة العظام على اعتبار إن أمراض الكبد تؤثر على ايض فيتامين D وبالتالي سوف تؤدي إلى انخفاض تكوين العظام

(Olsson *et al.*, ١٩٩٤ ; Gallacher *et al.*, ١٩٩٤ ; Tsuneoka *et al.*, ٢٠٠٣) .

وتتفق نتائج دراستنا الحالية مع نتائج الدراسة التي توصل إليها كل من Federici وجماعته (٢٠٠٦) حيث أشاروا إلى حدوث زيادة في الفعالية المصلية لإنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي.

٢.٢.٤. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تراكيز البروتينات لدى مجاميع المرضى

المصابين بالهيموفيليا A و B .

يصنع الكبد بروتينات بلازما الدم كافة باستثناء الكلوبولينات المناعية التي تصنع في الجهاز الشبكي البطاني Reticular endothelium system والخلايا للمفاوية من نوع B (Guyton & Hall ٢٠٠٦) . وقد تعتل وظيفة هذا العضو التصنيعية لأسباب مرضية كثيرة , إلا إننا لا نلاحظ نقصاً في تركيز البروتينات المصلية إلا في حالات أمراض الكبد المزمنة والشديدة (Whitby *et al.*, ١٩٨٨) وهذا يعود إلى كفاءة الكبد وقابليته العالية في تصنيع البروتينات . أما الحالات التي تتضمن زيادة في تركيز البروتينات فليس لها علاقة سريرية واضحة بقابلية الكبد التصنيعية , بل قد تعود بالدرجة الأساس إلى أمراض مختلفة , أهمها أورام الخلايا البلازمية الخبيثة (Multiple Myeloma) إذ يزداد في هذا المرض تكوين نوع واحد من الكلوبولين المناعي أحادي النسيلة (Kooistra *et al.*, ١٩٩٠ ; Fusi *et al.*, ١٩٩٣) .

ولذلك فإن الحالات التي تهتم بنقصان البروتينات هي الأكثر أهمية سريرياً والأكثر جدلا في علاقتها بالكبد . تم تقويم تأثير الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي في تراكيز البروتينات لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B و لوحظ عدم تغير تركيز البروتينات الكلية لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B على الرغم من انخفاضها معنويا في المجموعة الثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٢) وانخفاض غير معنوي بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٣-١٣) , وقد لوحظ تأثير الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C واضحا في تركيز الألبومين في المجموعة الثالثة بالنسبة للمرضى المصابين بالهيموفيليا A و B في حين لم تظهر فروقات معنوية بالنسبة للمجاميع الأخرى عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

إن سبب الانخفاض في تركيز البروتينات والألبومين في المجموعة الثالثة ربما يعود إلى التلف الحاصل في الخلايا الكبدية من جراء إصابتها بالتهاب الكبد الفيروسي (Dufour *et al.*, ٢٠٠١) . إن نتائج تقدير تراكيز البروتينات في هذه الدراسة تتفق مع الكثير من الدراسات السابقة والتي أكدت على عدم حدوث تغير في فحوصات وظائف الكبد للمرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي HCV بما فيها تراكيز البروتينات, وان عدم التغير يعود إلى كفاءة الخلايا الحشوية الكبدية على تصنيع البروتينات بالرغم من إصابتها بالفيروسات أو إن عدم التغير ربما يعود إلى تكيف الكبد مع الظروف الايضية المستحدثة من جراء إصابتها بالفيروسات (Makris *et al.*, ١٩٩٦) . كذلك أكدت الكثير من الدراسات على عدم تأثير الوظيفة التصنيعية للخلايا الحشوية الكبدية حتى بعد أن

يفقد الكبد أكثر من ٨٠٪ من خلاياه (Kaplan, ١٩٩٣; Kamath, ١٩٩٦) لذلك فإن الانخفاض الذي حدث في تركيز الألبومين والبروتينات الكلية في المجموعة الثالثة فإنه قد يعود إلى التخفيف الدموي وليس إلى تأثير الوظيفة التصنيعية للخلايا الحشوية الكبدية بعد إصابتها بالفيروس .

٣.٢.٤. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على المعايير البليروبينية لدى مجاميع المرضى

المصابين بالهيموفيليا A و B.

بينت نتائج تقدير المعايير البليروبينية لمجاميع مرضى الهيموفيليا المصابة بالتهاب الكبد الفيروسي زيادة غير معنوية في تركيز البليروبين الكلي وكذلك المقترن وغير المقترن في معظم مجاميع المرضى بالرغم من زيادة البليروبين المقترن معنويا في المجموعة الثالثة فقط وغير المقترن في المجموعة الأولى (الجدول ٣-١٤) في المرضى المصابين بالهيموفيليا A وزيادة البليروبين غير المقترن في المجموعة الثالثة في المرضى المصابين بالهيموفيليا B (الجدول ٣-١٥), إن سبب الزيادة في تراكيز البليروبين في هذه المجموعة ربما يعود إلى حدوث انسدادات كبدية داخلية (Fimbs & Pallister ١٩٩٩), أو قد يعود إلى الانخفاض الحاصل في تركيز الألبومين في الدم حيث انه يعمل على نقل البليروبين إلى الخلايا الحشوية الكبدية (Guyton & Hall ٢٠٠٦) .

لكن بصورة عامة فإن الزيادة في تركيز البليروبين في هذه المجاميع لم يصل إلى مستوى ظهور علامات اليرقان لدى مجاميع مرضى الهيموفيليا المصابة بالتهاب الكبد الفيروسي .

إن الزيادة الحاصلة في تركيز البليروبين في المجموعة الثالثة للمرضى المصابين تتفق مع نتائج الدراسة التي قام بها Frohlich وجماعته (١٩٩٦) حيث اكدوا على زيادة تركيز البليروبين المقترن وغير المقترن عند الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي .

٣.٤ . تأثير الإصابة بالهيموفيليا على بعض المعايير الدموية لدى مجاميع

المرضى المصابين بالهيموفيليا.

١.٣.٤. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد الكريات الدم الحمراء وعدد الخلايا البيض

وعدد الصفائح الدموية لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B.

أظهرت نتائج تقدير عدد كريات الدم الحمراء في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B انخفاضا معنويا في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٦) B (الجدول ٣-١٧) عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة .

إن الانخفاض الحاصل في أعداد كريات الدم الحمراء في مجاميع المرضى من الطبيعي تعود إلى النزف المتكرر التلقائي والذي يعتبر احد المظاهر السريرية المرافقة للمرضى المصابين بالهيموفيليا على اعتبار إن النزف المتكرر والتلقائي في العضلات والمفاصل بالإضافة إلى الأنسجة الرخوة من العلامات السريرية التي تظهر عند المرضى المصابين بالهيموفيليا (Lofqvist et al., ١٩٩٧) .

في حين أظهرت أعداد خلايا الدم البيضاء زيادة معنوية في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٦) و B (الجدول ٣-١٧) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة , وهذه نتيجة طبيعية إذ تزداد أعداد هذه الخلايا في الدم عند حدوث الالتهابات على اعتبار إن وظيفة الخلايا الدم البيضاء هو الدفاع عن الجسم ضد الجراثيم والأجسام الغريبة التي تدخل الجسم (Guyton & Hall ٢٠٠٦), ولأن هذه المجاميع تعاني من الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي والتهاب المفاصل المزمن نتيجة للنزف المستمر في المفاصل فضلا عن استعمال العلاج التعويضي المتمثل بالكرياو وبعض مشتقات البلازما الأخرى كعلاج تعويضي لهؤلاء المرضى (Nilsson et al., ١٩٩٢) .

وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية في أعداد الصفائح الدموية في مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٦) و B (الجدول ٣-١٧) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة وهذه نتيجة تتفق مع كثير من النتائج والتي تؤكد على عدم تأثر الصفائح الدموية عند الإصابة بالهيموفيليا (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) .

٤.٣.٢. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين Hb وحجم الكريات المرصوص PCV ومعدل ترسيب الكريات الحمراء ESR لدى مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A و B .

أظهرت نتائج تقدير تركيز الهيموكلوبين في الدراسة الحالية انخفاض تركيز الهيموكلوبين في معظم مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٨) و B (الجدول ٣-١٩) عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة وهذه النتيجة تعود عادة إلى انخفاض أعداد الكريات الدم الحمراء نتيجة النزف المتكرر (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢; Soucie et al., ٢٠٠٤) .

أما الانخفاض المعنوي في حجم الكريات المتراص في بعض مجاميع المرضى المصابين بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٨) و B (الجدول ٣-١٩) فإنه قد يعود إلى الانخفاض الحاصل في عدد الكريات من جهة وانخفاض تركيز الهيموكلوبين من جهة أخرى في هذه المجاميع (Kumar et al. ١٩٩٢; Wedward et al., ١٩٩٥) .

في حين أظهرت نتائج تقدير معدل ترسيب كريات الدم الحمراء في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A (الجدول ٣-١٨) و B (الجدول ٣-١٩) زيادة معنوية في معدل ترسيب كريات الدم الحمراء في هذه المجاميع عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , وقد يعود سبب هذه الزيادة إلى الالتهابات المزمنة التي يعاني منها مرضى الهيموفيليا مثلا التهاب المفاصل المزمن (Hakobyan ٢٠٠٦, Bolton, ٢٠٠٤; et al.,) على اعتبار إن احد الأسباب التي تزيد من معدل ترسيب الكريات هو شكل الكريات وكذلك الالتهابات التي تحدث في الجسم (Dacie & Lewis, ٢٠٠٢) .

٤.٣.٣. تأثير الإصابة بالهيموفيليا على معايير محتويات الدم (MCHC, MCH, MCV) لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B .

أظهرت نتائج تقدير محتويات كريات الدم الحمراء لدى مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A

(الجدول ٣-٢٠) و B (الجدول ٣-٢١) انخفاضا معنويا في معدل حجم الكرية MCV ومعدل تركيز الهيموكلوبين MCH ومعدل تركيز الهيموكلوبين في الكرية MCHC في مجاميع المرضى المصابة بالهيموفيليا A و B وسبب ذلك يعود إلى الانخفاض في تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المضغوطة نتيجة النزف المتكرر والذي يعاني منه مرضى الهيموفيليا (Dekleijn et al., ٢٠٠٤).

الاستنتاجات

- ١ - ترافق الإصابة بالهيموفيليا انخفاضا في تركيز كل من عامل التخثر الثامن والعامل التاسع مما أدى إلى حدوث زيادة في زمن تخثر الدم وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي وبالتالي أدى إلى فقدان كميات من الدم مما اثر على معايير الدم الأخرى (عدد كريات الدم الحمراء وعدد خلايا الدم البيض وحجم الخلايا المضغوطة ومحتويات كرية الدم الحمراء) .
- ٢ - تسبب الإصابة بالهيموفيليا الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C من جراء عمليات نقل الدم المتكررة للمرضى المصابين بالهيموفيليا فضلا عن استعمال العلاج التعويضي لعوامل التخثر سواء كان كرايو أو مشتقات البلازما الأخرى الملوثة بهذه الفيروسات .
- ٣ - تسبب الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي من النوع C (HCV) زيادة في الفعالية المصلية لبعض إنزيمات الكبد .
- ٤ - قد يعتل أيضا البليروبين بسبب الإصابة بالهيموفيليا والتهاب الكبد الفيروسي لكن هذا الاعتلال لا يؤدي إلى ظهور علامات اليرقان المرضي .
- ٥ - تؤثر الإصابة بالهيموفيليا والتهاب الكبد الفيروسي على فحوصات وظائف الكبد مع تقدم العمر .

التوصيات

- ١- دراسة علاقة مجاميع الدم لمرضى الهيموفيليا .
- ٢- فصل وتشخيص المتناظرات الإنزيمية الكبدية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا والتهاب الكبد الفيروسي .
- ٣- تقييم تركيز فيتامين K لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا .
- ٤ - التأكيد على استخدام الطرق الحديثة والدقيقة في تشخيص وتحليل الدم مثل (PCR) .
- ٥ - دراسة بعض أنواع الكهارل (الكالسيوم والفسفور والمغنسيوم والبوتاسيوم) الموجودة بالدم .
- ٦- التأكيد على تقدير الأجسام المضادة لعوامل التخثر للمرضى بين مدة وأخرى .

References

- Aledort, LM.; Miners A.; Bohan R.; *et al.*, (١٩٩٩): Economic aspects of haemophilia care. *Haemophilia*;٥:٢١٦-٩.
- Alexander, P.; Earl W.(١٩٩٥): The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease. Seventh Edition. Vol III. New York. E D. Mc Craw – Hill, Inc. PP:٣١٨١-٣٢٧٠.
- Adcock, D.M.; Jensen, R.; Johns, C.S. and Macy, P.A. (٢٠٠٢):Coagulation Hand Book. Austin, Texas: Esoterix coagulation Academic pub, Hungaria, pp: ٢٤٦-٢٥٤.
- Ananyeva, NM; Lacroix-Desmazes S; Hauser CA *et al.*(٢٠٠٤): Inhibitors in haemophilia A: mechanisms of inhibition, management and perspectives. *Blood coagul Fibrinolysis*. ١٥:١٠٩-٢٤.

- Aronson, T.(١٩٧٣): The Royal disease, in Grandmama of Europe: The Crownend L Queen Victoria , PP. ١٧٠-١٨٠.
- Antonarakis, SE.(١٩٨٨): Molecular genetics of coagulation factor VIII gene and haemophilia A. State of the art issue ١٩٩٥ XV Congress ISTH Thrombosis Haemost.٧٤:٣٢٢-٣٢٧.
- Auerswald, G.; Von Depka Prondizinski M.; Ehlken B. *et al.*,(٢٠٠٤): Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients inhibitors in Germany. Haemophilia;١٠:٤٩٩-٥٠٨.
- Aster, R.H.(١٩٦٦): Pooling of platelate in the spleen: Role in the Pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia. J.Clin. Inves., ٤٥:٩٤٥-٦٥٦.
- Ascrtin *et al.*, (١٩٨٧): Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with clotting disorders in Victoria. Relationship with other blood borne viruses and liver disease .Liver . Gastro. ٩٥:٥٦٤-٥٦٨.
- Barnes Chris; Fracp; Patricia Wong; Brendan Egan; App Sci; Tessa Spller; Fergus Cameron; Graeme Jones, *et al.*, (٢٠٠٤): Reduced bone density among children with severe haemophilia. Pediatrcs;١١٤(٢):١٧٧-١٨١.
- Basu U. and Banerjee S.(٢٠٠٤): An engineered EBV vector expressing human factor VIII and Von willebrand factor in cultured B-Cells. J Ge Med.٦(٧):٧٦٠-٨.
- Baumann , P. and Heuck C.C.(١٩٩١): Stimulation of the extrinsic pathway of the plasmatic clotting system. Haemostasis, ٢١:٣٢٩-٣٣٧.
-
- Bechmann, F.(١٩٨٠): Diagnostic approach to mild bleeding disorders. Semin Hematol, ١٧: ٢٩٢ .
- Bjorkman S.(٢٠٠٣): Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia.٩(١):١٠١-١١٠.

- Bolton-Maggs PH. and Pasi KJ.(٢٠٠٣): Haemophilia A and B. Lancet. ٣٦١:١٨٠١-٩١١.
- Bolton-Maggs PH.(٢٠٠٦): Optimal haemophilia care versus the reality. Br J Haematol. ١٣٢(٦):٦٧١-٨٢.
- Bolton-Maggs PHB.; Peretz H.; Butler R.; *et al.*.(٢٠٠٤): A common ancestral mutation (C١٢٨X) occurring in ١١ non-jewish families from the UK with factor XI deficiency. J Thromb Haemost. ٢:٩١٨-٩٢٤.
- Bond M. ; Jankowski M.; Patel H., *et al.*(١٩٩٨): Biochemical characterization of recombinant factor IX. Semn Haematol. ٣٥:١١-١٧.
- Bonkovsky and Metha S. (٢٠٠١) : Hepatitis C: A review and update. J Am Acad Dermatol. ٢٠٠١; ٤٤:١٥٩.
- Bovenschen, N.; Joachim H.; Jos M.G.; Peter J.L.; Louis M.H.; Koen M. and Bart J.M. van Vlijmen.(٢٠٠٣): Elevated plasma factor VIII in a Mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency. Blood J. ١٠١(١٠): ٣٩٣٣-٣٩٣٩.
- Bradford, M.(١٩٧٦) : A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein day binding. Anal Biochem., ٧٢: ٢٤٨-٢٥٠.
- Bray, GL. and Luban NL.(١٩٨٧): Haemophilia presenting with intracranial hemorrhage. N approach to the infant with intracranial bleeding and coagulopathy. Am J Dis Child. ١٤١:١٢١٥-١٢١٧.
- Briet, E. and Peters M.(٢٠٠١) : The incidence of inhibitors in haemophilia A and the induction of immune Tolerance. Adv Exp Med Biol.; ٤٨٩:٨٩-٩٧.
- Briet, E.; Reisner HM.; Roberts HR.(١٩٨٤): Inhibitors in Christmas disease. Prog Clin Biol Res. ١٥٠:١٢٣-١٣٩.
- Bril, WS.; Van Helden PM.; Hausal C.; Ahmad RU.; Hollestelle MJ.; Reitsma PH.; Fijnvandraat K; Van Lier RA; Peter Schwarz H; Mertens

- K. Reipert BM. and Voorberg. (٢٠٠٦): Tolerance to factor VIII in a transgenic mouse expressing human factor VIII cDNA carrying an Arg (٥٩٣) to Cys substitution. *Thromb Haemost* . ٩٠(٢):٣٤١-٧.
- Brinkhous, KM.(١٩٧٥): A short history of haemophilia with some comments on the word "Haemophilia".Brinkhous KM; Hemker HC; eds. *Handbook of haemophilia* . New York , NY: Elsevier S, ١٩٧٥:٣.
 - Brinkhous, KM.; Sandberg H.; Garris JB. *et al.*.(١٩٨٥):Purified human factor VIII procoagulant comparative hemostatic response after infusions into haemophilic and von willebrand *Proc Natl Acad Sci U S A*; ٨٢(٢٤):٨٧٥٢-٦.
 - Burtis, C. and Ashwood E.(١٩٩٩):Clinical Enzymology: In tietz testbook of clinical chemistry (Burtis C. and Ashwood E. editers) ٣rd ed. WB Saunders company, London. Vol(٢):PPs٤٧٧-٤٨٠.
 - Bruix, J.; Sherman M; Llovet JM; Beaurgnad M; Lencioni R; Christensen F; *et al.*.(٢٠٠١): Clinical management on hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; ٣٥:٤٢١-٣٠.
 - Carman, WF.;Hadizyannis S.; Fagan EA.; *et al.* (١٩٩١): Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology* ; ١٤:٢١٩-٢٢.
 - Cederbaum, A. I.; Blatt P. M. and Levine, P. H.(١٩٨٢): Abnormal serum transaminase levels in patients with haemophilia A. *Arch Intern Med*. ٤٢ (٣): ١٤٢-١٤٨.
 - Cerarde W. and Walter I.(١٩٧٠): A confirmed method determination of serum Bilirubin by using dimethylsufxide. *Microchem/ j*. ١٥: ٢٣١-٢٣٨.
 - Chamberlain, G.(١٩٩٥): *Obstetries*. ٦th . ed. Edward Arnold. London. NW. ٢BH.

- Christophe OD.; Peter JL. Ghislaine C.; Mariette BS. Jean-Maurice L.; Ria B.; Marie-Elisabeth B .*et al.*,(٢٠٠١) : Functional mapping of anti-factor IX inhibitors developed in patients with severe haemophilia B. *Blood*. ٩٨(٥):١٤١٦-١٤٢٤.
- Clauss A. (١٩٥٧): "Gerinnungs physiologische Schanell method zur Bestimmung des fibrinogens". *Acta Haematol.*, ١٧:٢٣٧-٢٤٦.
- Columan, R.: Hirsh,J. and Marder, V. (١٩٨٧): Hemostasis and Thrombosis – Basic Principles and Clinical Practice. ٢nd ed. Philadelphia, J.B Lippin Cott.Co., PP: ٣-١١.
- Colombo, M.; Mannucci PM.; Brettler DB.; Girolami A.; Lian ECY. ; Rodeghiero F. *et al.*(١٩٩١) : Hepatocellular carcinoma in haemophilia. *Am J Hematol.*;٣٧:٢٤٣-٦.
- Conry - Cantilena C.; VanRaden M.; Gible .; *et al.*, (١٩٩٦): Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection . *N Engl J Med.*;٣٣٤:١٦٩١.
- Dacie, J. V. and Lewis, S.M.(٢٠٠٢): *Practical Heamatology* Churchill. ٦th ed Edinburgh.
- Dalzell, R.(٢٠٠٤): Shoulder Hemiarthroplasty to manage haemophilic arthropathy: Two case studies. *Haemophilia*. ١٠(٥):٥٨٢-٨٥.
- Damjanov, I.; Genran P. and Galfhlatt P. (١٩٩٨): *Rypins intensive reviews: Pathology*. Ist ed. Philaeiphia. New York. PP ١٦٩-١٨٠.
- Daniel W.W.(١٩٩٩): *Biostatistics :a Foundation for Analysis in the Health Sciences*. ٧th ed. John Wiley.P: ٨٣.
- Darby SC; Ewart DW; Giangrande PLF; Spooner RJD; Rizza CR; Dusheiko GM; *et al.*, (١٩٩٧): Mortality from liver disease and liver cancer in haemophilic men and boys in UK given products contaminated with

hepatitis C. Lancet ;٣٥٠:١٤٢٥-٣١.

- Darby SC.; Keeling DM.; Spooner RJ.; Giangrand PL.; Collins PW.; Hill FG.; Hay CR.; UK haemophilia Center Doctors Organisation. (٢٠٠٤):
The incidence of factor VIII and IX inhibitors in the haemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, ١٩٧٧-٩٩. J Thromb Haemost. ٢(٧):١٠٤٧-٥٤.
- Davies, E.W.; Hougie, C. and Iunbland, R.L.(١٩٦٩):Recent advances in blood coagulation, pp: ١٧, Churchill, London.
- Dev J. (١٩٨٧):Liver dysfunction. Acta Med Scand.١٤٥(٥):٢١٤-٢٠.
- De Kleijn, P.; Gilbert M.; Roosendaal G.; Poonnose PM. Narayan PM. And Tahir N.(٢٠٠٤): Functional recovery after bleeding episodes in Haemophilia. Haemophilia. ١٠(٤):١٥٧-٦٠.
- Denis, C.; Methia PS. *et al.*, (١٩٩٨): A mouse model of severe von Willebrand disease : defects in hemostasis and Thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A.٩٥:٩٥٢٤-٩٥٢٩.
- DiMichele, D. (١٩٩٨): Immune Tolerance: a synopsis of the international experience. Haemophilia;٤:٥٦٨-٧٣.
- DiMichele, D. and Kroner BL.(٢٠٠٢): The North American Immune Tolerance Registry: Practices, outcomes predictors. Thrmbo. Haemost.٨٧:٥٢-٥٧.
- Do, H.,Healey, J.F.; Waller, E. K. and Lollar, P. (١٩٩٩): Expression of factor VIII by murine liver sinusoidal endothelial cells. J. Biol. Chem. ٢٧٤, ١٩٥٨٧.
- Dufour, D. (٢٠٠١):Evaluationof liver function and injury in clinical (Henry J. editor). W.B. Sunders Company. P٢٦٤.
- Dragoni, F. *et al*;(١٩٩٦): Rapid liver failure related to chronic hepatitis C in an

HIV seropositive haemophilic patient with severe immunodepression.

Haematologica; ٢٢١(٥):٣٣٥-٨.

- Dunn, AL.(٢٠٠٥): Management and prevention of recurrent hemarthrosis in patients with haemophilia .Curr Opin Hematol. ١٢(٥):٣٩٠-٤.
- Eickhoff HH.; Raderschadt G.; Koch W.; Barackman HH.Control of the synovium in haemophilia. Haemophilia. ٤:٥١١-٥١٣.
- Eisman J.; Kelly P.; Morrison N.(١٩٩٣): Peak bone mass and osteoporosis prevention. Osteoporosis Int. ٣:٥٦-٦٠.
- Engle, J.(١٩٦٩): Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism: Jama., ٢٥٦:٧-١٠. Jam
- Esteban JI; Gonzalez A; Hernandez JM; *et al.* ,(١٩٩٠):Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. N Engl J Med.; ٣٢٣:١١٠٧.
- Eyster, ME.; Sanders J.; Goedert JJ.(٢٠٠٤): Viral clearance occurs very early during the natural resolution of hepatitis C virus infection in persons with haemophilia. Haemophilia. ١٠:٧٥-٨٠.
- Estiman J; Kelly P, and Morrison N.(١٩٩٣): Peak bone mass and osteoporosis prevention. Osteoporosis Int.; ٣:٥٦-٦٠.
- Favier R; Lavergne JM; Costa JM, *et al.*(٢٠٠٠): Unbalanced X-chromosome inactivation with gene mutation resulting in severe haemophilia A in a female. Blood. ١٥;٩٦(١):٧٨٩.
- Federici, AB.; Elena S.; Maria GR.; Antonio R.; Maria EM.; Roberta S.; Massimo, C.(٢٠٠٦): The natural history of hepatitis C virus infection in Italian patients with von willebrand disease: a cohort study. Hematology J.; ٩١(٤):٥٠٣-٥٠٧.
- Fijnvandraat, K.; Turenhout EA.; Van den Brink EN.; Peters M. and Voorberg J.(١٩٩٧): The missenes mutation Arg ٥٩٣-Cys is related to antibody formation in a patient with mild haemophilia A. Blood. ٨٩, ٤٣٧١-٤٣٧٧.

- Fimbs, R. and Pallister T. (١٩٩٩): Clinical Biochemistry. ١st Butter worth Heinemann. Oxford. P ١٢٣-٢٣٠.
- Fisher, K. and Van der Berg M.(٢٠٠٣):Prophylaxis for severe Haemophilia: clinical and economical issues. Haemophilia;٩(١):٣٧١-٨١.
- Fletcher, ML.; Trowel JM.; Craske J.; Pavier K.; Rizza CT. (١٩٨٣): Non-A non B hepatitis after transfusion of factor VIII in infrequently treated patient. Br Med J.;٢٨٧:١٧٥٤-٧.
- Forbes, CD; Malodor LM; Madhok R.(١٩٩٧): haemophilia . London, England Chapman & Hall. ١-٣٧١.
- Froehlich, E.(١٩٩٦):Rypins Intensive reviews. ١st ed Internal Medicine, Philadelphia, New York. PP ١١٩-٢٢٥.
- Fulcher, C.A.; Graaf M.S. and Zimmerman T.S.(١٩٨٧):F.VIII inhibitor IgG subclass and FVIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. Blood.٦٩:١٤٧٥-١٤٨٠.
- Fukuda, K.; Naka H.; Morichika S.; Shibata M.; Tanaka I.; Shima M. and Yoshioka A.(٢٠٠٤): Inverssion of the factor VIII gene in Japanese patients with severe haemophilia A. Int J Hematol. ٧٩(٣):٣٠٣-٦.
- Fusi, D.; Corsello F; Piacentio R. *et al.*.(١٩٩٣): Cholestasis in pregnancy. Minerua. Gynecol. ٤٥: ٣١٤-٣١٨ .
- Gallacher, SJ.; Deighan C.; Wallace AM.;*et al.*.(١٩٩٤): Association of severe Haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. Q J Med.; ٨٧:١٨١-١٨٦.
- Ganong, W.F.(١٩٩٧) Review of Medical physiology. ١٨th ed., Prentice-Hall intern. Inc.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E.(٢٠٠٦): Text Book of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. ١١ ed. PP٩٥٧-١٠١٥ .
- Ghanaei Mansour F.; Fallah MS.; Shafaghi A.; Yosefi-Mashhoor M.;

- Nassiri, R.; Ramezani N. and Farazaneh F. (٢٠٠٢) : Prevalence of Hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran) .Med Sci Monit.;٨(١٢) : ٧٩٧ – ٨٠٠.
- Ghamari, M. and Hashemieh M.(١٩٩٨): Hepatitis C in haemophilia and thalasemia major in Markazi proinew. Zendegi ٣(١٠):٦٣.
 - Ghosh, K; Jijina F; Shetty S; Madkaikar M; Mohanty D. (٢٠٠٢): First time development of FVIII inhibitor in haemophilia patients during the postoperative period. Haemophilia;٨:٧٧٦-٨.
 - Giangrande, PL.(٢٠٠٣): Six characters in search of an author: the history of The nomenclature of coagulation factors. Br J Haematol.;١٢١:٧٠٣-١٢.
 - Gilbert GE and Drinkwater D.(١٩٩٣): Specific membrane binding of factor VIII is mediated by serine, a moiety of phosphatidylserin. Biochemest ry . ٢١;٣٢(٣٧):٩٥٧٧-٨٥.
 - Gillchrist GS; Piegras DG; Roskos RR.(١٩٨٩): Neurologic complication in haemophilia. In: Pochedly cC, ed. Haemophilia and the child and adult. New York, NY: Raven Press: ٤٥-٦٨.
 - Gill JC; Thometz J; Scott JP; Montgomery RR.(١٩٨٩): Musculoskeletal problem in haemophilia in the child and adult. Hilgartner M, Pochedly C, eds. New York, NY: Raven Press;٢٧-٤٣.
 - Goedert JJ.; Eyster E.; Lederman MM.; *et al.*, (٢٠٠٢): End stage liver disease in persons with haemophilia and transfusion-associated infections. Blood;
 - Gordon SC.; Kodali VP.; Silverman AL.(١٩٩٤): Levels of hepatitis C virus RNA and liver Histology in chronic type C hepatitis . Am J Gastroenterol.;٨٩:١٤٥٨.
 - Guyton A.C. and Hall J.E. Text book of Medical Physiology W.B. Saunders Company. Philadelphia ١٩٩٦, ٩th . ed.
 - Hall J. And Adair T.(١٩٩٨): Physiology, Philadelphia. New York, PP:٥٣.
 - Hall. R. and Malia R. G.(١٩٨٤): Medical labortary Haematology. Butterorth. London. PP: ٤٠-٩١.

- Haig H.; Edward G.D.; Stylianos E.A.(١٩٩٥): Haemophilia A and Parahemophilia. Deficiencies of Coagulation Factor VIII and V. Chapter ١٠٦. In: Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly, David Valle. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Seventh Edition, Volume III, New York. Mc Graw- Hill, Inc. PP ٣٢٤١-٣٢٦١.
- Haig KA.and Roberts HR.(١٩٩٥): Factor IX. Molecular basis of Thrombosis and Hemostasis. New York: Marcel Dekker, Inc; ٢١٥-٢٣٨.
- Hakobyan N.; Kazarian T.; Jabbar AA.; Jabbar KJ; Valentino LA. (٢٠٠٥): Pathobiology of haemophilic synovitis I: overexpression of md,٢ oncogene.١٥;١٠٥(٨):٣٣٨١-٢.
- Hantgan R.; Francis C.W.; Scheraga H.A.;Marder V.J.(١٩٨٧): "Fibrinogen Structure and physiology" in "Hemostasis and Thrombosis Basic principles and clinical practice" Colman R.W, Hirsh J.,Marder V.J., Salzman E.W., Philadelphia:J.B Lippincott Company, ٢٦٩-٢٨٨.
- Harker,L.A. (١٩٧٤): Hemostasis Manual .F.A. Davis Company, Philadelphia, ٦٢.
- Hasiba, U. ;Spero, JA. and Lewis JH. (١٩٧٧):Chronic hepatitis in haemophilia. Scand J Haematol . ٣٠:٢٧-٣٢.
- Hay C.R.(٢٠٠٢):Porcine factor VIII:current status and future development. Haemophilia;٨:٢٤-٢٧.
- Hay C.R.M.(٢٠٠٢) :The ٢٠٠٠ united kingdom haemophilia center doctors organization inhibitor guidelines. Pathophysiol Haemost Thromb. ٣٢(١):١٩-٢١.
- Hay C.R.; Baglin TP.; Collins PW., et al.,(٢٠٠٠): The diagnosis and management of factor VIII inhibitors: a guideline from the UK haemophilia Center Doctors Organization . Haematol.;١١١(١):٧٨-٩٠.
- Hay C.R.; Ludlam CA.; Colvin BT.; Hill FG.; Wasseem N; Bagnall R; Peake IR.; Bernthrop E; Mauser Bunschoten EP.; Fijvandraat K.; Kasper CK; White G.; Santagostino E.(١٩٩٨): Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. Thrombo Haemost.;٧٩:٧٦٢-٦.
- Heldebrant CM.; Friedman AE.; Fedor EJ.(١٩٨٧): Evaluation of human viral disease transmission through plasma products. Dev Bio Stand.;٦٧:٣١٩-٢٢.
- Hernandez V.(١٩٩٥): Liver function and HIV-١ infection. STEP Perspect.;٧(٢): ١٣-٥.
- Hougie, C.(١٩٨٢): The biochemistry of blood coagulation. In Triplett, D.A. laboratory evaluation of coagulation, American Society of clinical pathologists press, PP:٢. Chicago.
- Heyworth BE.; SU EP.; Figgie MP.; Acharya SS.and Sculco TP. (٢٠٠٥): Orthopedic management of haemophilia. Am J Orthop.; ٣٤(١٠):٤٧٩-٨٦.
- Hodge G.; Saxon B.; Revesz T.(٢٠٠٦): Effect of factor VIII concentrate on leukocyte cytokine receptor expression in vitro: relevance to inhibitor formation and tolerance induction. Haemophilia; ١٢(٢):١٣٣-٩.

- Hofer H.; Watkins-Riedel T.; Janata O.; Penner E.; Holzmann H.; Steindl-Munda P.; *et al.*(٢٠٠٣) : Spontaneous Viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicated by repeated measurement of serum viral load. *Hepatology*;٣٧:٦٠-٤.
- Hollestelle MJ.; Thinnes T.; Crain K. *et al.*, (٢٠٠١): Tissue distribution of factor VIII gene expression in Vivo:a closer look. *Thromb Haemost.* ٨٦:٨٥٥-٨٦١.
- Hoyer L.(١٩٩٥): The incidence of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A. In Aledort L. Hoyer LW; Lusher JM; Reisner HM; White GC(eds) *Inhibitors to coagulation factors*. Plenum Press N. Y.; p. ٣٥-٢٠٠.
- Hoyer L.W.(١٩٩٤): Haemophilia A. *New England Journal of Medicine*. ٣٣٠:٣٨-٤٧.
- Hutton, R.A.(١٩٨٩): *Normal homeostasis : Postgraduate Haematology*, ed. By Hoffbrand, A.V. and Lewis, S.M., ٣ed. Heinemann Medical Books, London. PP: ٥٦٠-٥٩٧.
- James Day.H. and Koneti Rao A.(١٩٨٦): Evaluation of platelet function. *Seminars in hematology*. ٢٣:٨٩-١٠١.
- Jevon G.P. and Grade (٢٠٠١):end stage in chronic hepatitis C pediatric Dev. *Patholo.* ٤:٣٧٢.
- Jones P. (٢٠٠٠): The early history of haemophilia treatment : a personal perspective. *Br J Haematol.*;١١١:٧١٩-٢٥.
- Jorge F.; Battistella LR.; Lourenco C.(٢٠٠٦): Computerized pedobarography in the characterization of ankle-foot instabilities of haemophilic patients. *Haemophilia*. ١٢(٢): ١٤٠-٦.
- Josic D.; Buchacher A.; Kannicht C. *et al.*(١٩٩٩): Degradation products of factor VIII which can lead to increased immunogenicity. *Vox Sang.*٧٧:٩٠-٩٩.
- Kane W.H. and Davie E. W.(١٩٨٨) : Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood*;٧١:٥٣٩-٥٥٥.
- Kachmer J. and Moss D. (١٩٨٢): *Enzymes In: Fundamentals of clinical chemistry*. (Tietz editor). ٢thed. Sunders Company, London. PP:٥٦٥-٥٧٠.
- Kamath PS. (١٩٩٦): Clinical approach to the patient with abnormal liver function test results. *Mayo Clin Proc*;٧١:١٠٨٩-٩٤.
- Kamiya T.; Takahashi I. and Saito H.(١٩٩٥): Retrospective study of inhibitor formation in Japanese haemophiliacs. *Int J Hematol.* ٦٢:١٧٥-١٨١.
- Kaplan MM.,(١٩٨٣): *Clinical chemistry, theory, practice and correlation*. ١st ed. New York, Ltd. Company. PP:٦٨٨.
- Kasper C. K. and Kipnis S. A. :(١٩٧٢) *Hepatitis and clotting – factor concentrates*. J. Amer. Med. Ass., ٢٢١, ٥١٠.
- Kasper CK.; Aledort L.; Aronson D. *et al.*,(١٩٧٥) :Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh.* ٣٤:٨٦٩-٨٧٢.

- Kaufman, R. J. and Antonarakis, S. E. (٢٠٠٠): Structure, biology, and genetics of factor VIII. In Haematology: Basic Principles and Practice. Churchill Livingston Press.
- Kazazian JR HH.; Tuddenham EG.; Antonarakis SE.(١٩٩٥): Haemophilia A and Parahemophilia of coagulation factors VIII and V. In: Scriver CR; Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. Molecular bases of inherited Disease. ٧th ed. New York, NY: McGraw-hill.
- Kind, P.R. and King, E.T.(١٩٥٤): Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolyzed phenol with aminoantipyrine. J. Clin. Pathol. ٧:٣٢٢-٣٢٥.
- Knobe K.E.; Tengborn L. I.; Petringi P. and Ljung.(٢٠٠٢) : Breastfeeding dose not influence the development of inhibitors in haemophilia. Haemophilia;٨:٦٥٧-٦٥٩.
- Kooistra T.; piter J. And Jespersen J.(١٩٩٠): Studies on the mechanism of action of oral contraceptives with regard to fibrinolytic variables. Am. J. Obste. Gynecol. ١٦٣:٤٠٤-٤١٢.
- Kravtsov DV.; WU W; Meijers JC. *et al.*,(٢٠٠٤): Dominant factor XI deficiency caused by mutations in the factor XI catalytic domain. Blood. ١٠٤:١٢٨-١٣٤.
- Kreuz W.; Mentzer D.; Aueerswald G.; Becker S.; Joseph-Steiner J.(١٩٩٦): Successful immune tolerance therapy of factor VIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentration. Haemoph. ٢:١٩.
- Kulkarni R.; Aledort LM.; Berntorp E.(٢٠٠١): Therapeutic choice for patients with haemophilia and high-titer inhibitors, Am J Heematol. ٦٧:٢٤٠-٦.
- Lacroix-Desmazes S.; Bayry J. Misra N. *et al.*,(٢٠٠٢): The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in Haemophilia A. N Engl J Med. ٣٤٦(٩):٧٠٢-٧٠٣.
- Lauer GM. And Walker BD.(٢٠٠١) : Hepatitis C Virus infection. N Engl J Med.; ٣٤٥; ٤١.
- Lawler P.; White B.; Pye S.; *et al.*,(٢٠٠٢): Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with inhibitor secondary to severe factor XI deficiency. Haemophilia. ٨:١٤٥-١٤٨.
- Lee C.(١٩٩٩): Recombinant clotting factors in the treatment of haemophilia. Thromb Haemost. ٨٢(٢):٥١٦-٢٤.
- Lee DH.; Walker IR.; Teitel J. *et al.*(٢٠٠٠): Effect of the factor V mutatin on the clinical expression of severe haemophilia A. Thromb Haemost. ٨٣:٣٨٧-٣٩١.
- Leissing CA.(٢٠٠٤): Prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors: emerging data and clinical direction. Am J Hematol.; ٧٧(٢): ١٨٧-٩٣.
- Lenting P.J.; van Mourik J.A. and Mertens K.(١٩٩٨): The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. Blood ; ٩٢:٣٩٨٣-٣٩٩٦.
- Leslie DE.; Rann S.; Nicholson S.; Fairley CK. And Gust ID. (١٩٩٢): Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with clotting disorders in Victoria. Relationship with other blood borne viruses and liver disease.

- Levine P.H. and Brettler D.B.(١٩٩١):Clinical Aspects and therapy for haemophilia A. In: Haematology . pp١٢٩٠-١٣٠٤. Churchill Livingstone, New York.
- Lewis, J. H.; Bontempo, F. A.; Spero, J. A.; Ragin, M. V.; And Strazl, T. E.(١٩٨٥): liver transplantation in a haemophiliac. N. Engl. J. Med.٣١٢, ١١٨٩.
- Liu I.; Xia S.; Seifert J.(١٩٩٤): transplantation of spleen cells in patients with haemophilia A: a report of cases. Transplant Int.;٧:٢٠١-٢٠٦.
- Ljung RC. Annotation.(١٩٩٨): Can haemophilic arthropathy be prevented? Br J Haematol.١٠١:٢١٥-٢١٩.
- Ljung RC.(١٩٩٥): Gene mutations and inhibitor formation in patients with haemophilia B. Acta Haematol. ٩٤(١):٤٩-٥٢.
- Ljung SC.(١٩٩٩): Prophylactic infusion regimens in the management of haemophilia. Thrombo J. ٢٨(٥):٥٢٥-٣٠.
- Linde R.; Ettinghausen CE.; Voight B.; Klingebiel T.and Kreuz W.(٢٠٠١):First successful inhibitor elimination with a new protocol in a high responding haemophilia A patient after failure of various immune tolerance induction regimens. Blood. ٩٨:٥٣٣a.
- Liu M.L.; Shen B.W.; Nakaya S.; Pratt K.P.; Fujikawa K.; Davie E.W.; Stoddard B.L. and Thompson A.R.(٢٠٠٠): Haemophilic factor VIII C1- and C٢- domain missense mutations and their modeling to the ١.٥-angstrom human C٢- domain crystal structure. Blood. ٩٦:٩٧٩-٩٨٧.
- Lofqvist T.; Nilsson IM.; Berntrop E.; Pettersson H.(١٩٩٧): Haemophilia prophylaxis in young patients along term follow up.J Intern med. ٢٤١:٣٩٥-٤٠٠.
- Lollar P.; Hill-Eubanks DC.; Parker CG.(١٩٨٨): Associationn of the factor VIII light chain with von Willebrand factor. J Biol Chem.٢٦٦:١٠٤٥١-١٠٤٥٥.
- Lollar P.(١٩٩٥): Structure and function of factor VIII. In Aledort L, Hoyer LW, Usher JM, Reisner HM, White GC(eds). Inhibitors to coagulation factors. Plenum Press N.Y.p.٣-١٣.
- Lollar P.(٢٠٠٤): Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX. J Thromv Haemost. ٢(٧):١٠٨٢-٩٥.
- Lorenzo JI.; Lopez A.; Altisent C.; Anzar JA.(٢٠٠١): Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of agge. Br J Haematol. ١١٣:٦٠٠-٦٠٣.
- Lusher JM. And Warriar I.(١٩٩٨): Haemophilia A. Hematol Onc Clin North Am.; ٦: ١٠٢١-١٠٣٣.
- Lusher JM.(١٩٩٩):Inhibitor development in prospective clinical trials with recombinant factor VIII preparations in previously untreated patients. Vox Sang.٧٧:١٩.
- Isobe K.; Imotom .; Nakano I.(١٩٩٥): Hepatitis C virus infection and genotypes in Japanese Haemophiliacs. Liver. ١٥(٣):١٣١-٤.
- Makris M. and Preston FE. (١٩٩٣): Chronic hepatitis in haemophilia. Blood Reviews, ٧:٢٤٣-٢٥٠.

- Makris M. (٢٠٠٤): Systematic review of the management of patients with haemophilia A and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. ١٥(١):٢٥-٢٧.
- Makris M.; Preston FE.; Rosendaal FR. Underwood JC.; Rice KM. and Triger DR. (١٩٩٧): The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol.*; ٩٦(٤):٨٧٥-٦.
- Malhotra R.; BhanS. And Kiran EK.(٢٠٠٥): Haemarthroses after total Knee arthroplasty caused by an isolated platelet factor ٣ availability defect. *J Bone Joint Surg Br.*; ٨٧(١١):١٥٤٩.
- Mandalaki T.(١٩٩٨):Haemophilia inhibitors- An overview. *Haema* ;١(٢):٧٧-٨٥.
- Mann K.G.(١٩٩٩): Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombo Haemost.* ٨٢:١٦٥-١٧٤.
- Mann KG.; Jenny RJ.; Krishnaswamy S.(١٩٨٨): Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem.*;٥٧:٩١٥-٩٦٥.
- Manno Catherine S.; Amy J.; Syliva Hutchison; Peter J.;Roland W.; Valder R.; Shing Jen Tai; Margrate V.Ragni; Arthur Thompson; Margreth Ozelo, *et al.*.(٢٠٠٣): AAV-Mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe haemophilia B. *Blood.* ١٠١(٨):٢٩٦٣-٢٩٧٢.
- Mannucci P. M.; Anna Capitanion ; Del Ninno E.; Colombo M.; Parwti F. and Ruggeri Z. M.(١٩٧٥) : Asymptomatic liver disease in haemophiliacs . *J. Clin. Path.*; ٢٨: ٦٢٠ – ٦٢٤.
- Mannucci PM.(١٩٨١): Problems in haemophilia therapy. *Ric Clin Lab.*;١١(٤):٣٠١-١١١.
- Mannucci PM; Colombo M; Rizzeto M.(١٩٨٢) : Nonprogressive course of non-A, non-B chronic hepatitis in multitransfused haemophiliacs. *Blood*;٦٠(٣):٦٥٥-٨.
- Mannucci PM; Gdovin S.; Gringeri A. *et al.*, (١٩٩٤): Transmission of hepatitis A to patients with haemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses: the Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med*; ١٢٠: ١-٧.
- Mannucci PM.; Duga S. and Peyvandi F.(٢٠٠٤): Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* ١;١٠٤(٥):١٢٤٣-٥٢.
- Maor Y.; Bashari D.; Kenet G.; Lalezari S.; Lubetsky A.; Luboshitz J.; Schapiro J.M.; Avidan B.; Bar-Meir S. and Martinowitz U.(٢٠٠٦): Hepatitis C at the Israeli National haemophilia Center. *Haemophilia*; ١٢:١٣٦٥-٢٥١٦.
- Mauser-Bunschoten EP; Bresters D; Van Drimmelen AA; Rosendale G; Cuypers HT; Reesink HW; *et al.*(١٩٩٥): Hepatitis C infection and viremia in Dutch haemophilia patients . *J Med Virol.*;٤٥:٢٤١-٦.
- Mayne D.; Zilva J. and Pannall P.(١٩٩٤): Clinical Chemistry in diagnosis and treatment. ٦th ed. Co-published in the USA. Oxford University, Press, Inc., New York. PP ١٥٠-١٦٠.
- MacSween,R.M.N. and Whaley,K.(١٩٩٢):Muir's textbook of Pathology, ٣th ed. Co published in the USA by Oxford University Press, Inc., New York. PP: ٧٤٣-٧٥٠.

- McKenna R. *et al.*, (٢٠٠٥) : Factor VIII. Medicine .١٠(٥):١٥-٨٤.
- McKenna R. (٢٠٠١): Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excess. Med Clin North Am. ٨٥(٥):١٢٧٧.
- McMillan CW; Shapiro SS; Whitehurst D. *et al.* (١٩٨٨): The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with haemophilia A; a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. Blood; ٧١:٣٤٤-٣٤٨.
- MCPhee. Stephen J. Vishwanath R. Lingappa ; William F. Ganong (٢٠٠٣): Pathophysiology disease . ٤th : ٤١٠-٤١٢.
- McVerry, B.A.; Ross, M. G. R.; Wendy, A.; Knowles and Jennifer Voke. (١٩٧٩): Viral exposure and abnormal liver function in haemophilia. J Clin Pathol. ; ٣٢:٣٧٧-٣٨١.
- Marder, V.T. and Sherry, S. (١٩٨٨) : Thrombolytic therapy current status. Med., ٣١٨: ١٥١٢-١٥٨٥.
- Meacham, J. and D. Pedersen. (١٩٩٥): " Was Queen Victoria a bastrand?" Newsweek.
- Meyer WH.; Levin J.; Ness PM.; Bell WR.; Douglass KH.; Camargo EE.; Zinkham WH. (١٩٨٣) : Abnormalities of the spleen and liver in patients with haemophilia. Am J Hematol.; ١٤(٣):٢٣٥-٤٦.
- Meyers F.; Jawetz E. and Goldfien A. (١٩٧٦): Review of medical pharmacology, ٥th ed. Canada. PP: ٣٩٠-٤٠١.
- Michaelides K.; Tuddenham EG.; Turner C.; Lavender B.; Lavery SA. (٢٠٠٦): Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. Thromb Haemost. ٩٥(٢):٣٧٣-٩.
- Michael M.D. (٢٠٠٢): Cholesterol. Medical. Education at the academy . J. Anti.-Aging Research. California, PP: ١-٤.
- Miners AH.; Sabin CA.; Tolley KH.; Lee CA. (١٩٩٨): Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von willebrands disease. J Intern Med.; ٢٤٤: ٥١٥-٢٢.
- Mizuno H. *et al.*, (١٩٩٩) : Crystal structure of coagulation factor IX-binding protein from habu snake venom at ٢.٦ Å: implication of central loop swapping based on deletion in the linker region. Journal of Molecular Biology. ٢٨(٢٨٩): ١٠٣-١١٢.
- Mononine Package insert (Armour:U.S.), Rev ٨/٩٢, Rec ٤/٢٣/٩٣.
- Manno CS.; Amy J. Sylvia H.; Peter J.; Roland WH.; Valder R.; Shing Jen Y.; Margrate V.; Arthur T.; Margareth O.; Linda B.; Debra G.; et al. (٢٠٠٣): AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with Severe haemophilia B. Blood. ١٠١(٨): ٢٩٦٣-٢٩٧٢.
- Moss G.; Tuckennan J. and Hemderrosn A. (١٩٨٦): Biological variations of cholinesterase and α-nucleotidase in serum of healthy persons. Clin. Chem. ٣٢: ١٧٥-١٨١.

- Morado M.; Villar A.; Jimenez Y. V.; Quintana M. and Hernandez F. N.(٢٠٠٥): Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one center. Haemophilia; ١١:٧٩-٨٣.
- Mora S.; Gilsanz V.(٢٠٠٣): Establishment of peak bone mass. Endocrinol Metab Clin North Am. ٣٢:٣٩-٦٣.
- Maor Y.; Bashari .; Kenet G.; Lalezari S.; Lubetsky A. Luboshitz J.; Scharo J.M.; Avidan B.; Bar-Meir S.; Martionowitz U.(٢٠٠٦): Hepatitis C at the Israeli National Haemophilia Center. Haemophilia. ١٢.pp٦٨.
- Mschovi M; Aronis S; Trimis G; Platokouki H; salavoura K; .(٢٠٠٦): Rituximab in the treatment of high responding in severe haemophilia A. Haemophilia; ١٢(١):٩٥-٩.
- Murray R.; Grannner D.; Mayes P.; *et al.*,(١٩٩٣): Harpers Biochemistry ٢٣th ed. Prentic-Hall International Inc. PP: ٥٤٧-٥٦٠.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, JAMA.(٢٠٠١):٢٨٥-٧٨٥-٧٩٥.
- Nilsson IM; Berntrop E; Lofqvist T; Pettersson H.(١٩٩٢): Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med; ٢٣٢:٢٥-٣٢.
- Nolan B; Vidler and High KA.(٢٠٠٣): Oxford Textbook of Medicin, ٤th edition. Eds; warrell DA et al.
- O'Hara P.J.; Grant F.J.; Haldeman BA.; *et al.*,(١٩٨٧): Nucleotide sequence of gene coding for human factor VII, A vitamin K- protein participating in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA. ٨٤:٥١٥٨-٥١٦٢.
- Oldenburg J.; El-Maarri O.; Schwaab R.(٢٠٠٢): Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. Haemophilia; ٨(٢):٢٣-٩.
- Oldenburg J.(١٩٩٧): HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron ٢٢ inversio with and without inhibitors of factor VIII. Thromb Haemost; ٧٧:٢٣٨-٤٢.
- Olsson R.; Johansson C.; Lindstedt G. and Mellstrom D. (١٩٩٤): Risk factors for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol. ٢٩:٧٥٣-٧٥٦.
- Pasi K.J.(٢٠٠١): Gene therapy for haemophilia . British Journal of haematology ١١٥:٧٤٤-٧٥٧.
- Pasi KJ. and Hill FG.(١٩٨٩): Safety trial of heated factor VIII concentrate (٨٧). Arch Dis Child.; ٦٤(١٠):١٤٦٣-٧.
- Peerling, K.; Arnout, J.; Gilles, J.G. *et al.*,(١٩٩٣): A higher than expected incidence of factor VIII inhibitor in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. Thromb. Haemost. ٦٩:١١٥-١١٨.
- Piton A. Boynard T.; Bismut F. *et al.*,(١٩٩٨): Factors associated with serum alanine aminotransferase activity in healthy subjects: Consequences for the definition of normal values,

- for selection of blood donors and for patients with chronic hepatitis C. Multivirc group. Hepatology. ٢٧:١٢١٣-١٢١٩.
- Plummer D.(١٩٧١):An introduction to practical biochemistry. ١st ed. Megraw-Hill Book company (UK) limited, London. PP١١٥٦.
 - Powers, L.W. (١٩٨٩): The normal platelet in diagnostic hematology, clinical and technical principles. The C.V. Mosby company. St. Louis. Philadelphia. PP.١٤٤-١٦٠.
 - Perrillo RP.(٢٠٠١): Acute flares in chronic hepatitis B the natural and unnatural history of immunologically mediated liver disease. Gastroenterology. ١٢٠:١٠٠٩.
 - Posthouwer D. ; Plug I. ;Van der Bom, J.G.; Fischer K. ; Rosendaal F.R. and Mauser-Bunschoten E.P.(٢٠٠٥) : Hepatitis C infection among Dutch haemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment. Haemophilia J.; ١١: ٢٧٠-٢٧٣.
 - Pipe SW.(٢٠٠٤): Coagulation factor with improved properties for haemophilia gene therapy. Semin Thromb Hemost. ٣٠(٢):٢٢٧-٢٣٧.
 - Preston F.E.; Dusheko G.; Lee C.A.; Ludlam C.A; and P.L.F Giangrande .(١٩٩٥):Guidelines on the diagnosis and management of chronic liver disease in haemophilia.haemophilia;١:٤٢-٤٤.
 - Dev ()liver disease. Med J Aust.; ١٥٧(٤):٢٨٤.
 - Provan D. and O'Shaughnessy DF.(١٩٩٩):Recent advances in haematology. BMJ ١٠;٣١٨:٩٩١-٤.
 - Rajiv K. and Mbbs. (٢٠٠٥): Haemophilia: A Practical approach to Genetic testing . Mayo Clin Proc. ٨٠(١١):١٤٨٥-١٤٩٩.
 - Quelin F.; Trossaert M.; Sigaud M.; Mazancourt PDE. And Fressinaud E.(٢٠٠٤): Molecular basis of severe factor XI deficiency in seven families from the West of France. Seven novel mutations, including an ancient Q¹¹X mutation. J Thromb Haemost. ٢:٧١-٧٦.
 - Reding MT.; WU H.; Krampf M. *et al.*.(٢٠٠٠): CD٤ T cells specific to factor VIII as a target for specific suppression of inhibitor production. In: Monroe D, ed.Haemophilia Care in the New Millennium. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publisher:١١٩-١٣٤.
 - Reesink HW.; Bresters D.; Van der Poel CL.; Cuppers HT.; Lelie PN.(١٩٩٢): New developments in hepatitis C. Scand J Gastroenterol Suppl.;١٩٤:٨٢-٦.
 - Retman and Frankel. (١٩٥٧): A colorimetric method for the determination of serum Glutamic Oxaloacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases. AM. J. Clin. Patho. ٢٨:٥٦-٥٩.
 - Rick ME.; Christopher E. and Nigel S.(٢٠٠٣): Congenital bleeding disorders. Hematology. ٥٥٩-٥٧٤.
 - Roberts,H.R. and Escobar,M.A.(٢٠٠٢): Less common congenital disorders of hemostasis. In kitchens C.S., Alving,B.M., and Kessler,C.M.,(eds). Consultative hemostasis and thrombosis, PP: ٥٧-٧١.

- Rodky F.(١٩٦٥): Direct spectrophotometric determination of albumin in human serum. Clin. Chem. ١١:٤٧٨-٤٨٢.
- Rosendaal FR; Nieuwenhuis HK; van den Berg HM, *et al.*,(١٩٩٣): a sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused haemophilia A patients in the Netherlands. Blood;٨١:٢١٨٠-٢١٨٦.
- Rossetti LG.; Goodeve A.; Larripa IB.; De Brasi CD.(٢٠٠٤):Homeologous recombinant between AluSx-Sequences as a cause of haemophilia. Hum Mutat. ٢٤(٥):٤٤٠.
- Ruggeri ZM and Zimmerman TS.(١٩٨٧):Von willebrand factor and von willebrand disease . Blood;٧٠:١٧٣-١٨٠.
- Rumi MG; Colombo M; Gringeri A; Mannucci PM.(١٩٩٠): High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused haemophiliacs with normal transaminase levels. Ann Intern Med.;١١٢:٣٧٩-٨٠.
- Russell KE.; Eva HN.; Robin AR.; Elizabeth PM.; Dwight AB.; Marjorie SR.; Bonita JR.; James CK.; Kyle PM.; Robert GS. and Timothy CN.(٢٠٠٣):Reduced bleeding events with subcutaneous administration of recombinant human factor IX in immune-tolerant haemophilia B dogs. Blood. ١٠٢(١٣):٤٣٩٣-٤٣٩٨.
- Ryder SD. and Buckingham JJ. (٢٠٠١): A cute hepatitis B. M J. ٣٢٢:١٥١.
- Sabin C.; Griffioen A.; Yee TT.; Emery V.; Herrero-Martinez E.; Philips AN. And Lee CA. (٢٠٠٢): Markers of HIV- ١ Disease progression in individuals with haemophilia coinfectd with hepatitis C virus: a longitudinal study. Lancet. ١٦;٣٦٠(٩٣٤٥):١٥٤٦-٥١.
- Sadler JE.(١٩٩٨): Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. Annu Rev Biochem.٦٧:٣٩٥-٤٢٤.
- Saenko E.L.; Ananyeva N.M.; Kouivaskaia D.V.; Khrenov A.V.; Anderson J.A.; Shima M.; Qinan J.; Scott D.(٢٠٠٢):Haemophilia A: effectes of inhibitory antibodies on factor VIII functional intreraction and approaches to prevent their action. Haemophilia;٨:١-١١.
- Samama M.; Conard J.; Horellou M.H.;Lecompte T.; (١٩٩٠): "Physiolpgy et exploration de hemostasis " .paris : Doin.
- Santagostino E. and Mannucci PM.(٢٠٠٦): Protective effect of prophylaxis on inhibitor development in children with haemophilia A: more convincing studies are required .Response to Calvez and Laurin. Br J Haematol. ١٣٢(٦):٨٠٠-١.
- Scandella D.; Mattingly M. And Prescott R.(١٩٩٣):A recombinant factor VIII A٢ domain polypeptide quantitatively neutralizes human inhibitor antibodies that bind to A٢. Blood; ٨٢:١٧٦٧-١٧٧٥.

- Scandella DH.; Nakai H.; Felch M. , *et al.*, (٢٠٠١): In haemophilia A and autoantibody inhibitor factor VIII A γ domain and light chain are most immunogenic. *Thromb Res.* ٨٥.
- Scharrer I.; Bray G.L.; Neutzling O.(١٩٩٩): Incidence of inhibitors in haemophilia A patients-a review of recent studies of recombinant and plasma derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*; ٥:١٤٥-١٥٤.
- Schulman S. and Wiechel B.(١٩٨٤): Hepatitis epidemiology and liver function in haemophiliacs in Sweden. *Acta Med Scand.* ٢١٥(٣):٢٤٩-٥٦.
- Seremetis SV. and Aldort LM.(١٩٩٣): Congenital bleeding disorders. Rational treatment options. *Drugs.* ٤٥:٥٤١-٧.
- Shima M.; Yoshioka A.; Nakai H. and Fukui H.(١٩٩٥): A monoclonal antibody (NMC-VIII/١٠) to factor VIII light chain recognizing Glu^{١٦٧٥}-Glu^{١٦٨٤} inhibits factor VIII binding to endogenous von Willebrand factor in human umbilical vein endothelial cells. *British Journal of Haematology*; ٨١:٥٣٣-٥٣٨.
- Shatos MA.; Orfeo T.; Doherty JM. *et al.*(١٩٩٥):
- Smit C.; Rosendaal FR.; Varekamp I.; *et al.* ,(١٩٨٩): Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs. *BMJ.*; ٢٩٨:٢٣٥-٢٣٨.
- Smith C; Rosendaal FR; Varekamp I. *et al.*,(١٩٨٩):Physical condition, longevity. And social performance of Dutch haemophiliacs. *BMJ.* ٢٩٨:٢٣٥-٢٣٨.
- Smith D.E.; Paterson C.R.; Scatcherd T. and Read N.W. (١٩٨٨): *Textbook of Physiology* . Churchill Livingstone. ١١th ed. PP. ٨٥.
- Snyder RO.; Miao CH.; Patijn GA., *et al.*, (١٩٩٧): Persistent and therapeutic concentrations of human factor IX in mice after hepatic gene transfer of recombinant AAV vectors. *Nat Genet.* ١٦:٢٧٠-٢٧٦.
- Soucie JM.; Nuss R.; Evatt B.; Abdelhak A.; Cowan L.; Hill H.; *et al.*, (٢٠٠٠): Mortality among males with haemophilia: relations with source of medical care. The haemophilia Surveillance System Project .Investigators. *Blood*; ٩٦(٢):٤٣٧-٤٤٢.
- Soucie JM.; Christy C.; Robert LJ.; Roshni K.; Julie H.; Bruce E.; Angela F.; Sue G.; Keith H.; Tom A.; Randall C.; Ann F.; Heather H.; Margrate W. and Gilbert C.(٢٠٠٤): Joint range of motion limitation among young males with haemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*; ١٠٣(٧):٢٤٦٧-٢٤٧٣.
- Soucie JM.; Nuss R.; Evatt B., *et al.* (٢٠٠٠): Mortality among males with haemophilia : relatios with source of medical care. The haemophiliua Surveillance System Project Investigation. *Blood.* ٩٦:٤٣٧-٤٤٢.

- Soukharev Serguei; David Hammond; Nataly M.; Julia A. M.Anderson; Charlotte A. E. Hauser; Steven Pipe and Evgueni L. and Seaenko.(٢٠٠٢): Expression of factor VIII in recombinant and Trasgenic systems. Blood cells, molecules, and Disease;٢٨(٢)٢٣٤-٢٤٨.
- Spero JA.; Lewis JH.;Van thiel DH. And Hasiba U.(١٩٧٨): Asymptomatic structural liver disease in haemophilia.N Engl J Med. ٢٢;٢٩٨(٢٥)١٣٧٣-٨.
- Spiegel PC. ; Jacquemin M.; Saint-Remy JM., *et al.*(٢٠٠١): Structure of factor VIII C γ domain immunoglobulin G κ F ab complex: identify-cation of antibody epitope surface of factor VIII.Blood;٩٨(١):١٣-٩.
- Spiegel PC.; Murphy P.; Stoddard BL.(٢٠٠٤):Surface-exposed haemophilic mutations across the factor VIII C γ domain have variable effects on stability and binding activities. J Biol Chem.;١٧;٢٧٩(٥١):٥٣٦٩١-٨.
- Steven MM.; Small M.; Pettigrew A.; Lowe GD.; Sturrock RD.; Follett EA.; Forbes CD.(١٩٨٦) : Liver dysfunction in haemophilia. Scott Med J.;٣١(٢):١٠٣-٨.
- Strauss HS.(١٩٦٩): Acquired circulating anticoagulats in haemophilia A. N. Engl. J. Med;٢٨١: ٨٦٦-٨٧٣.
- Strickland Donald K.; Caroline A.; Riely; Christian C. Patrick; Dana Jones-Wallace; James M. Boyett; Bradford waters; Jaquelyn Fitch Fleckenstein; Patrick J. Dean; Rene Davila; Tony E. Caver and Melissa M. Hudson.(٢٠٠٠): Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. Blood;٩٥(١٠):٣٠٦٥-٣٠٧٠.
- Sultan Y.; Maisonneuve P.; Simeon J. and Intrator L.(١٩٧٧): Modificatio of factor VIII related antigen in haemophiliaas with acute hepatitis and sub-clinical liver disease. Scand J Haematol.٣٠:١٦-٢٦.
- Tagariello G.; Pontisso P.; Davoli PG.; Ruvoletto MG.; Traldi A.; Alberti A.(١٩٩٥): Hepatitis C virus genotypes and severity of chronic liver disease in haemophiliacs.;٩١(٣):٧٠٨-١٣.
- Talib,V.H.(١٩٩٦): A hand book of medical laboratory technology, W.H.O.CBS. Publishers and Distributors.
- Tamura K.; Kanazawa T.; Suzuki M.; Shioyva A.; Morikawa A.(٢٠٠٦): Successful induction of immune tolerance by continuous infusion of recombinant factor VIII in a haemophilia A patient with high inhibitor titres. Haemophilia;١٢(١):١٠٠-٢.
- Taylor D.(١٩٩٨): Biological Science ٢th ed. Oxford University Press. New York. PP.٦٦٥.
- Telfer P. *et al.*, (١٩٩٥): Alpha interferon for C virus infection in haemophilic Patients. Haemophilia;١:٥٤-٨.
- Telfer P.; Sabin C.; Devereux H.; Scott F.; Dusheiko G.; Lee CA. (١٩٩٤): The progression of HCV-associated liver disease in cohort of haemophilic patients Br J Haematol.; ٨٧:٥٥٥-٦١.

- Thompson AR. (١٩٩٣): Factor IX concentrates for clinical use. *Semin Thromb Hemost.*; ١٩:٢٥-٣٦.
- Thompson AR.; Bajaj SP.; Chen SH.; MacGillivray RT..(١٩٩٠): Founder effect in different families with haemophilia B mutation . *Lancet.* ٣٣٥-٤١٨.
- Tong CY.; Sallam TA.; Williams H.; Mutton KJ.; Gilmore IT.; and Toh CH.(١٩٩٧) : Hepatitis G virus RNA and its relation to hepatitis C infection in adult haemophilic patients. *Br J Haematol.*; ٩٩(٢):٢٩٥-٧.
- Toole JJ; Knopf JL; Wozney JM; *et al.*(١٩٨٤):Molecular cloning of cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature*; ٣١٢:٣٤٢-٣٤٧.
- Toole, J. J.; Knopf, J. L.; Wozney, J. M.; Sultzman, L. A.; Buecker, J. L. Pittman, D. D.; Brown, E.; Shoemaker, C. *et al.*, (١٩٨٤): Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature* ٣١٢, ٣٣٧.
- Toyoda H.; Fukuda Y.; Hayakawa T.; Kumada T.; Nakano S.; Takamatsu J. and Satio H.(١٩٩٩): Presence of multiple genotype-specific antibodies in patients with persistent infection with hepatitis C virus (HCV) of a single genotype: evidence of different genotypes. *Am J Gastroenterol.*; ٩٤(٨):٢٢٣٠-٦.
- Tsuneoka K.; Tameda Y.; Takase K.; Nakano T.(١٩٩٦): Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol.*; ٣١:٦٦٩-٦٧٨.
- Tsuneoka K.; Tameda Y.; Takase K.(٢٠٠٣): Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J. Gastroenterol.* ٣١: ٦٦٩-٦٧٨.
- Turgeon Mary L. (٢٠٠٤): *Clinical Hematology Theory and Procedures.* ٤th edition. PP٣٨١.
- Vancott, E.M.; Laposata, M.; Jacobs, D.S.; Demott, W.R. and Oxley, D.K. (٢٠٠١): *Laboratory test handbook.* ٥th ed. Hudson Ohio: Lexi- Co. PP: ٣٢٧-٣٥٨.
- Van der Berg HM; Fisher K; Mauser- Bunschoten EP, *et al.*,(٢٠٠١): Long-Term outcome of in prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* ١٠(٥):٤.
- Van der Berg HM.; Fisher K.; Van der Bom JG.(٢٠٠٣):Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia; ٩:٢٧-٣١.
- Van der Bom JG.; Mauser-Bunschoten EP.; Fisher K.; Van der Berg HM.(٢٠٠٣) : Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe haemophilia. *Thromb Haemost.* ٨٩:٤٧٥-٤٧٩.
- Vlot AJ.; Mauser-Bunschoten EP.; Zarkova AG., *et al.*(٢٠٠٠):The half-life of infused factor VIII is shorter in haemophilic patients with blood group O than in those with blood group A. *Thromb haemost.* ٨٣(١):٦٥-٩.
- Wagner N. and Rotthauwe HW. (١٩٩٤): Hepatitis C contributes to liver disease in children and adolescents with haemophilia .*Klin Pditar.*; ٢٠٦(١):٤٠-٤.

- Walker R. and Edwards C.(١٩٩٩):Clinical Pharmacy and therapeutics. ٢nd ed. Churchill living stone. P ٥١.
- Walsh K. and Alexander GJ.(٢٠٠١)Update on chronic liver disease. Postgrad Med J. ٧٧:٤٩٨.
- Walsh K. and Alexander GJ.(٢٠٠٠): Alcoholic liver disease. . Postgrad Med J . ٧٦:٢٨٠.
- Webster WP.; Zukoski CF.; Hutchin P.;(١٩٧١): Plasma VIII synthesis and control as revealed by canine organ transplantation. Am j Physiol.; ٢٢٠:١١٤٧-١١٥٤.
- Wedward, G.R.; Buaucher, I.A.; Haslett,C. and Chilvars, E.R.(١٩٩٥): Davidson principals and practice of medicine. ٤th ed. W.B. Saunders comp.
- Weiss HJ.; Sussman II.; Hoyer LW.(١٩٧٧): Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. J Clin Invest. ٦٠:٣٩٠-٤٠٤.
- Whitby L. Smith A.; and Beckett J.(١٩٨٨): Lecture notes on Clinical Chemistery. ٤th ed. Blackwell Scientific Publications PP:٨١-٣٧٣.
- White GC II.; Rosendaal F.; Aledort LM.; Lusher JM. Rothschild C.(٢٠٠١): Factor VIII and factor IX subcommittee. Definitions in haemophilia: recommendation of the scientific and standardization committee of the Intrnational Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. ٨٥:٥٦٠.
- Wight J.; Paisley S.; Knight C.(٢٠٠٣): Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia:٩:٤٣٦-٦٣.
- Wilson JD.; Braunwald E.; Isselbacher KJ. *et al.*(١٩٩١): Harrisons principles of internal medicine. ١٢th ed. New York :McGraw-Hill, inc.p. ١٥٠٥-٩.
- Wion, K. L.; Kelly, D.; summerfield, J. A.; Tuddenham, E. G.;and Lawn, R. M.(١٩٨٥):Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. Nature ٣١٧, ٧٢٦.
- Yarovoi Helen V.; Dubravka kufrin; Don E.; Michael A.; Sandra L.; Qizhen Shi; Rodney Camire; Steve S. Fakharzadeh; Anna Kowalska; David A. Wilcox; Bruce S. Sachais; Robert R. Montgomery; and Mortimer Poncz.(٢٠٠٣): Factor VIII ectopically expressed in platelets: efficacy in haemophilia A treatment.Blood;١٠٢(٢):٤٠٠٦-٤٠١٣.
- Yee TT. and Lee CA.(٢٠٠٠): Oral immune tolerance induction to factor VIII Via breast milk, a possibility? Haemohilia;٦(٥):٥٩١.
- Yoshitake S.; Schach BG.; Foster DC. Davie EW. And Kurachi K.(١٩٨٥): Nucleotide sequence of the gene for human factor IX(antihemophilic factor B). Biochemistery. ٢٤:٣٧٣٦-٣٧٥٠.
- Zhang M.; Rosenberg PS.; Brown DL.; Preiss L.; Konkle BA.; Eyster M.E; *et al.*(٢٠٠٦):Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with haemophilia . Blood.;١٠٧:٨٩٢-٧.
- Zhong D.; Saenko E.L.; Shima M. Felch M. and Scandella D.(١٩٩٨): Some human inhibitor antibodies interfere with factor VIII binding to factor IX.Blood;٩٢:١٣٦-١٤٢.

- Zilva j. ; Mayne D. and Pannall P. (١٩٨٨): Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment. ٥th ed. PG Publishing Pte Ltd. Company. PP:٢٨٧-٣١٤.

(الجدول ٣-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الفيبرينوجين لدى المرضى المصابين

بالهيموفيليا A .

تركيز الفيبرينوجين ملغرام \ ديسيلتر		
المرضى	السيطرة	
٠.٠٠٥ ± ٢٠٥.٠٠٠	٠.٠٠٧ ± ٢٠٢.٠٠٠	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
٠.٠٠٧ ± ٢١٩.٠٠٠	٠.٠٠٨ ± ٢٠٠.٠٠٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
٠.٠٠٦ ± ٢١٨.٨٠	٠.٠٠٦ ± ٢١٩.٣٣	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

(الجدول ٤-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الفيبرينوجين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B.

تركيز الفيبرينوجين ملغرام \ ديسيلتر		
المرضى	السيطرة	
٠.٠٠٧ ± ٢٠٥.٠٠٠	٠.٠٠٧ ± ٢٠٢.٠٠٠	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
٠.٠١١ ± ٢٠٧.٠٠٠	٠.٠٠٨ ± ٢٠٠.٠٠٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
٠.٠٣٠ ± ٢٢٠.٣٤	٠.٠٠٦ ± ٢١٩.٣٣	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

(الجدول ٥-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن التخثر لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A.

زمن التخثر (دقيقة)		
المرضى	السيطرة	
** ١.٤٥ ± ٢٥.٦٦	٠.٥١١ ± ١٣.١١	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
** ٠.٩٠٦ ± ٢٤.٢٠	٠.٥٢١ ± ١٤.٦٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
** ٠.٧٠٢ ± ٢٦.١٣	٠.٥٥٠ ± ١٣.٦٤	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٦-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن التخثر لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B.

زمن التخثر (دقيقة)		
المرضى	السيطرة	
** ١.٢٥ ± ٢٤.٥٥	٠.٥١١ ± ١٣.١١	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
** ٠.٧٠٦ ± ٢٥.٢٠	٠.٥٢١ ± ١٤.٦٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
** ٠.٦٢٠ ± ٢٧.١٠	٠.٥٥٠ ± ١٣.٦٤	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٧-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر الثامن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .

تركيز العامل الثامن وحدة / مليلتر		
المرضى	السيطرة	
** ٠.٠٠١ ± ٠.٠٠٥	١.٨٩٠ ± ٩٠.٤٢	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
** ٠.٠٠١ ± ٠.٠٠٦	٢.٨٨١ ± ٨٧.٣٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
** ٠.٠٠٢ ± ٠.٠٠٦	١.٩٤١ ± ٩٣.٤١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٨-٣) لتأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز عامل التخثر التاسع لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .

تركيز العامل التاسع وحدة / مليلتر		
المرضى	السيطرة	
** ٠.٠٠١ ± ٠.٠٠٥	١.٨٩٠ ± ٩٠.٤٢	المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
** ٠.٠٠١ ± ٠.٠٠٧	٢.٨٨١ ± ٨٧.٣٠	المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
** ٠.٠٠١ ± ٠.٠٠٦	١.٩٤١ ± ٩٣.٤١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٩-٣) نسبة تكون الأجسام المضادة لعوامل التخثر الثامن والتاسع لدى المرضى المصابين

بالهيموفيليا A و B .

النسبة المئوية	العدد الكلي	مجاميع المرضى
٥.٤٥ %	٥٥	هيموفيليا A
٠ %	٣٣	هيموفيليا B
٣.٤٠ %	٨٨	العدد الكلي

(الجدول ١٠-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن النزف وزمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .

المرضى	زمن البروثرومبين / ثانية		زمن الثرمبوبلاستين الجزئي / ثانية		المرضى	السيطرة	زمن النزف / دقيقة
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة			
١٥٦ ± ١.٦٠	٠.٣٧٩ ± ١٢.٥٠	٠.٣٣٥ ± ١٢.٧٠	١.٣٣٣ ± ٣٣.١٤	٦.٩٦٦ ± ٧٦.١٤	**	٠.٢٧٥ ± ٢.٤٣	١.٦٠
١٢٤ ± ١.٩٠	٠.٢٦٠ ± ١٢.٣٠	٠.٢٧٠ ± ١٣.٣٣	١.٥٥٨ ± ٣١.٦٠	٧.٢٩٨ ± ٨٣.٢٠	**	٠.٢٨١ ± ٢.٧٠	١.٩٠
١٩٩ ± ١.٥٧	٠.٢٨٩ ± ١٢.٤٠	٠.٢٠٩ ± ١٢.٩٦	٠.٧٥٣ ± ٣٤.٧٣	٢.٥٧٩ ± ٧٤.٢٧	**	٠.٢١٥ ± ٢.٦٧	١.٥٧

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٢-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على زمن النزف وزمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا

B .	زمن البروثرومبين / ثانية		زمن الثرمبوبلاستين الجزئي / ثانية		زمن النزف / دقيقة	
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة
المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة	٠.٣٧٩ ± ١٢.٥٠	٠.٤٠٧ ± ١٢.٨٠	٠.٤٠٧ ± ٨٧.٧٥	١.٣٣٣ ± ٣٣.١٤	٠.٤٣٣ ± ٢.٦٨	٠.٢٧٥ ± ٢.٤٣
المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة	٠.٢٦٠ ± ١٢.٣٠	٠.٤٠٧ ± ١٢.٥٠	٠.٤٠٩ ± ٧٢.٥٠	١.٥٥٨ ± ٣١.٦٠	٠.٢٧٠ ± ٢.٧٠	٠.٢٨١ ± ٢.٧٠
المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة	٠.٢٨٩ ± ١٢.٤٠	٠.٢٦٠ ± ١٣.٠٠	٠.٨٩٥ ± ٨٢.٣٣	٠.٧٥٣ ± ٣٤.٧٣	٠.٢١٦ ± ٢.٨٠	٠.٢١٥ ± ٢.٦٧

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ١٠-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على الفعالية الإنزيمية لبعض إنزيمات الكبد (ALP و GOT و GPT) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A.

	ALP وحدة \ لتر		GOT وحدة \ لتر		GPT وحدة \ لتر	
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة
المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة	٠.٣٧٨ ± ١٠.٨٧	٠.٥١٢ ± ١١.٢٠	٠.٥٥٨ ± ٦.٧٠	٠.٥٩١ ± ٦.٧٥	٠.٣٧٨ ± ٦.٩٠	٠.٤٨٠ ± ٦.٨٧
المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة	٠.٤٠١ ± ١٠.٥٠	٠.٤٧٣ ± ١٣.٢٦	١.٠٠١ ± ١١.٨٠	٠.٥٤٧ ± ١٠.١٠	٠.٦٠١ ± ٨.٦٠	٠.٧٠٣ ± ٧.٥٠
المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة	٠.٤٤١ ± ١١.٢٦	٠.٥٠٠ ± ١٤.٧٩	٠.٤٨٧ ± ١٠.٦٢	٠.٥٣٣ ± ٩.٤٩	٠.٤٩٣ ± ٩.٨٦	٠.٥٤٠ ± ٨.٣٣

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$.

(الجدول ٣-١١) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على الفعالية الإنزيمية لبعض إنزيمات الكبد (ALP و GOT و GPT) لدى المرضى المصابين

بالهيموفيليا B.

المرضى	GPT وحدة \ لتر		GOT وحدة \ لتر		ALP وحدة \ لتر		المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	
$0.509 \pm$ ٧.٠٠	$0.480 \pm$ ٦.٨٧	$0.480 \pm$ ٦.٨٧	$0.591 \pm$ ٦.٧٥	$0.399 \pm$ ١١.١٢	$0.378 \pm$ ١٠.٨٧		
* $0.703 \pm$ ٨.٨٠	$0.703 \pm$ ٧.٥٠	$1.415 \pm$ ١١.٧٠	$0.547 \pm$ ١٠.١٠	** $0.790 \pm$ ١٢.٣٠	$0.401 \pm$ ١٠.٥٠		المجموعة الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
$0.375 \pm$ ٩.٤٠	$0.540 \pm$ ٨.٣٣	* $0.796 \pm$ ٩.٦٠	$0.533 \pm$ ٩.٤٩	* $0.623 \pm$ ١٢.٦٠	$0.441 \pm$ ١١.٢٦		المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

٨٦

القيم تمثل المعدلات \pm الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$.

(الجدول ٣-١٢) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البروتينات الكلية والألبومين والكلوبيولين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .

الكلوبيولين غرام ديسيلتر		الألبومين غرام ديسيلتر		البروتين الكلي غرام ديسيلتر		
المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	
٠.٢٣٧ ± ١.٧٣	٠.٢١٩ ± ١.٦٠	٠.١٢٣ ± ٣.٥٦	٠.٢٠٩ ± ٣.٨٥	٠.٣٥٣ ± ٥.٣٣	٠.٢٠٥ ± ٥.٤٣	المجموعة الأولى (١٠ - ٥) > سنة
٠.٢٨١ ± ١.٢٧	٠.٢٨٣ ± ١.٧٦	٠.٠٩٩ ± ٣.٩٨	٠.١٢٤ ± ٤.٠٤	٠.١٥١ ± ٥.٣٠	٠.٣٤٣ ± ٥.٨٠	المجموعة الثانية (١٥ - ١٠) > سنة
٠.١٨٤ ± ١.٧٨	٠.٢٦٩ ± ١.٨٢	* ٠.١٠٨ ± ٣.٨٧	٠.١٣٥ ± ٤.٣٩	** ٠.١٥٨ ± ٥.٥١	٠.٢٠٥ ± ٦.٢١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) > سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < ٠.٠٥$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

(الجدول ٣-١٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البروتينات الكلية والألبومين والكلوبيولين لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .

الكلوبيولين غرام ديسيلتر		الألبومين غرام ديسيلتر		البروتين الكلي غرام ديسيلتر		
المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	
٠.٢٨٧ ± ١.٣٠	٠.٢١٩ ± ١.٦٠	٠.١٣٩ ± ٣.٦١	٠.٢٠٩ ± ٣.٨٥	٠.١٣٤ ± ٥.٢٨	٠.٢٠٥ ± ٥.٤٣	المجموعة الأولى (١٠ - ٥) > سنة
٠.٢٨٤ ± ١.٣٠	٠.٢٨٣ ± ١.٧٦	٠.١٨٩ ± ٣.٩٨	٠.١٢٤ ± ٤.٠٤	٠.٢٣١ ± ٥.٢٨	٠.٣٤٣ ± ٥.٨٠	المجموعة الثانية (١٥ - ١٠) > سنة
٠.٢٢٣ ± ١.٦٨	٠.٢٦٩ ± ١.٨٢	* ٠.١٦٠ ± ٤.٠٠	٠.١٣٥ ± ٤.٣٩	٠.١٧١ ± ٥.٦٢	٠.٢٠٥ ± ٦.٢١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) > سنة

القيم تمثل المعدلات \pm الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

(الجدول ٣-١٤) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .

المرضى	البليروبين المقترن ملغرام \ ديسيلتر		البليروبين الكلي ملغرام \ ديسيلتر		المرضى	السيطرة	المجموعه الأولى (> ٥ - ١٠) سنة
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة			
** ٠.٠٣٤ \pm ٠.٣٦٠	٠.٠٤١ \pm ٠.٢٠٠	٠.٠٣٦ \pm ٠.٢٣٠	٠.٠٢٢ \pm ٠.٢١٠	٠.٥٤٠ \pm ٠.٤٩٠	٠.٠٥٥ \pm ٠.٤١٠		
٠.٠٢٥ \pm ٠.٢٣٥	٠.٠٢١ \pm ٠.٢٣٠	٠.٠١٩ \pm ٠.٢١٠	٠.٠٣١ \pm ٠.٢٠٥	٠.٠٤٦ \pm ٠.٤٤٥	٠.٠٢٧ \pm ٠.٤٣٠		المجموعه الثانية (> ١٠ - ١٥) سنة
* ٠.٠٣٦ \pm ٠.٣٨٠	٠.٠٣١ \pm ٠.٢٦٠	* ٠.٠٢٢ \pm ٠.٢٢٠	٠.٠٣٣ \pm ٠.١٩٠	* ٠.٠٥٦ \pm ٠.٥٤٠	٠.٠٣٦ \pm ٠.٤٥٠		المجموعه الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات \pm الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$.

(الجدول ١٥-٣) تأثيرا لإصابة بالهيموفيليا على تركيز البليروبين الكلي والمقترن وغير المقترن لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .

المجموعة الأولى (> ١٠ - ٥) سنة	البليروبين الكلي ملغرام \ ديسيلتر		البليروبين المقترن ملغرام \ ديسيلتر		البليروبين غير المقترن ملغرام \ ديسيلتر	
	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى
	٠.٠٥٥ ± ٠.٤١٠	٠.٠٥٦ ± ٠.٤٦٠	٠.٠٢٢ ± ٠.٢١٠	٠.٠٣٢ ± ٠.٢٥٠	٠.٠٤١ ± ٠.٢٠٠	٠.٠٤٤ ± ٠.٢١٠
المجموعة الثانية (> ١٥ - ١٠) سنة	٠.٠٢٧ ± ٠.٤٣٠	٠.٠٦٠ ± ٠.٤٨٠	٠.٠٣١ ± ٠.٢٠٥	٠.٠٣٢ ± ٠.٢٢٠	٠.٠٢١ ± ٠.٢٣٠	٠.٠٥٢ ± ٠.٢٦٠
المجموعة الثالثة (٤٠ - ١٦) سنة	٠.٠٣٦ ± ٠.٤٥٠	٠.٠٥٩ ± ٠.٥٤٠	٠.٠٣٣ ± ٠.١٩٠	٠.٠٢٥ ± ٠.٢٣٠	٠.٠٣١ ± ٠.٢٦٠	٠.٠٣٢ ± ٠.٣١٠ *

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < ٠.٠٥$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < ٠.٠١$.

١) (الجدول ١٦-٣) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد كريات الدم الحمر وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية لدى المرضى المصابين

بالهيموفيليا A

المجموعة الأولى (> ١٠ - ٥) سنة	كريات الدم الحمر $١٠^١$ / ملم ^٣		خلايا الدم البيض $١٠^٣$ / ملم ^٣		الصفائح الدموية $١٠^٣$ / ملم ^٣	
	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى
	٠.١٤٠ ± ٤.٤٧	٠.١٦٣ ± ٤.٢٢	٠.٣١٠ ± ٦.٣٠	٠.٧٥٥ ± ٧.١٦	٦.٥٤٨ ± ٢٢٤.٧٥	٦.٥٤٨ ± ٢٢٣.٧٥
المجموعة الثانية (١٥ -) (> ١٠) سنة	٠.١٠٣ ± ٤.٦٠	٠.٠٧٤ ± ٤.٢٨	٠.٢٥٣ ± ٥.٦٦	٠.٥٩٠ ± ٧.١٤	٧.٤٢٩ ± ٢١٨.٠٠	٩.٦٧٨ ± ٢١٧.٢٠
المجموعة الثالثة (٤٠ - ١٦) سنة	٠.١٣٨ ± ٤.٧٨	٠.٠٧٥ ± ٤.٦٠	٠.١٤٨ ± ٥.٨١	٠.١٧٠ ± ٦.٤٧	٨.٥٥٣ ± ٢٣٠.٨٦	٨.٧٨٦ ± ٢٣٣.١٠

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$.

(الجدول ٣-١٧) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على عدد الكريات الحمر والخلايا البيض والصفائح الدموية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B

	كريات الدم الحمر 10^6 /ملم ³		خلايا الدم البيض 10^3 /ملم ³		الصفائح الدموية 10^3 /ملم ³	
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة
المجموعة الأولى (> ٥ - ١٠) سنة	0.138 ± 4.27	0.140 ± 4.47	0.310 ± 6.30	0.517 ± 6.62	6.548 ± 223.75	8.347 ± 231.25
المجموعة الثانية (> ١٥ - ١٠) سنة	0.103 ± 4.34	0.103 ± 4.60	0.253 ± 5.66	0.455 ± 6.52	7.429 ± 218.00	9.478 ± 214.00
المجموعة الثالثة (> ١٦ - ٤٠) سنة	0.105 ± 4.50	0.138 ± 4.78	0.148 ± 5.81	0.499 ± 6.78	8.553 ± 230.86	8.987 ± 229.73

القيم تمثل المعدلات \pm الخطأ القياسي.

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

(الجدول ٣-١٨) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكريات المتراص (PCV) ومعدل ترسيب الكريات (ESR)

لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A.

معدل ترسيب الكريات	حجم الكريات المتراص %		تركيز الهيموكلوبين غرام \ ديسلتر		
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	
** 0.087 ± 26.20	0.744 ± 11.12	** 0.731 ± 34.70	0.560 ± 37.75	** 0.267 ± 11.06	0.193 ± 12.22

						(٥ - ١٠) سنة
**	٣.٨٧٧ ± ٢٨.٤٦	١.٠٤٩ ± ١٤.١٠	**	٠.٩٤٤ ± ٣٤.٠٦	٠.٦٤٠ ± ٣٨.١٠	المجموعة الثانية (١٥ - ١٠) سنة
**	٠.٢٠٩ ± ٢١.٨٦	١.٠٤٠ ± ١٤.٧٣	*	٠.٤٢١ ± ٣٧.٦٨	٠.٧٦٥ ± ٣٩.٧٣	المجموعة الثالثة (٤٠ - ١٦) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياس .

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$.

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

(الجدول ٣- ١٩) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على تركيز الهيموكلوبين (Hb) وحجم الكرياتالمتراص (PCV) ومعدل ترسب الكريات (ESR)

لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .

معدل ترسيب الكريات	حجم الكريات المتراس %		تركيز الهيموكلوبين ملغرام / ديسلتر		المجموعة الأولى (٥ - ١٠) سنة
	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	
**	٠.٧٤٤ ± ١١.١٢	* ١.٠٧٢ ± ٣٥.٥٠	٠.٥٦٠ ± ٣٧.٧٥	* ٠.١٩٣ ± ١١.٤٦	٠.١٩٣ ± ١٢.٢٢
**	٠.٧٤٤ ± ١١.١٢	**	٠.٦٤٠ ± ٣٨.١٠	٠.٢٠٦ ± ١١.٨٤	٠.٢٢٧ ± ١٢.٢٧
**	٠.٥ ± ١٤.٧٣	*	٠.٧٦٥ ± ٣٩.٧٣	* ٠.١٨٣ ± ١٢.٢٨	٠.٢٥١ ± ١٢.٩٠

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$.

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$

(الجدول ٣ - ٢٠) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على علامات الدم (MCV و MCH و MCHC) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A .

	MCHC غرام \ ديسلتر		MCH بيكو غرام		MCV فيمتوليتز		ألمجاميع
	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	
١٨	* ٠.١٧٠ ± ٣١.٨٧	٠.١١٨ ± ٣٢.٣٧	** ٠.١٠٩ ± ٢٦.٢٠	٠.١١٩ ± ٢٧.٣٣	** ٠.١٢٢ ± ٨٢.٢٢	٠.٢٨٤ ± ٨٤.٤٣	المجموعة الأولى (١٠ - ٥) > سنة
	٠.٠٩١ ± ٣٠.٨٨	٠.١٧٢ ± ٣١.٠٥	** ٠.٠٧١ ± ٢٦.١٦	٠.١٠٠ ± ٢٧.٤٤	** ٠.٩٦٥ ± ٧٩.٥٧	٠.٤٤٣ ± ٨٢.٨٢	المجموعة الثانية (١٥ - ١٠) > سنة
	* ٠.٢٦٨ ± ٣٠.١٦	٠.١٣٧ ± ٣١.٧٩	* ٠.٢١٨ ± ٢٥.١٩	٠.١٧٣ ± ٢٦.٩٨	** ٠.٣٢٣ ± ٧٨.٣٣	٠.١٥٧ ± ٨٣.١١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠) سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي

** تعني الفرق المعنوي عند المستوى $P < 0.01$

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < 0.05$

(الجدول ٣ - ٢١) تأثير الإصابة بالهيموفيليا على علامات الدم (MCV و MCH و MCHC) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B .

MCHC غرام ديسلتر		MCH بيكو غرام		MCV فيمتو		
المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	المرضى	السيطرة	
* ٠.٤٤٩ ± ٣٢.٢٠	٠.١١٨ ± ٣٢.٣٧	* ٠.٠٩٦ ± ٢٦.٨٣	٠.١١٩ ± ٢٧.٣٣	* ٠.٢١٧ ± ٨٣.١٣	٠.٢٨٤ ± ٨٤.٤٣	المجموعة الأولى (٥ - ١٠ > سنة
٠.٢٧١ ± ٣٢.٢٧	٠.١٧٢ ± ٣١.٠٥	* ٠.١٠١ ± ٢٧.٢٨	٠.١٠٠ ± ٢٧.٤٤	* ٠.١٣٧ ± ٨١.٤١	٠.٤٤٣ ± ٨٢.٨٢	المجموعة الثانية (١٥ - ١٠ > سنة
٠.٢٦٤ ± ٣٠.٢١	٠.١٣٧ ± ٣١.٧٩	٠.٠٩٥ ± ٢٦.٢٨	٠.١٧٣ ± ٢٦.٩٨	٠.٣٢٤ ± ٨٣.٤٤	٠.١٥٧ ± ٨٣.١١	المجموعة الثالثة (١٦ - ٤٠ سنة

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي .

* تعني الفرق المعنوي عند مستوى $P < ٠.٠٥$