

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة جيجل

ABB.05/04

كلية العلوم

٥٤  
٥٢

# مذكرة تخرج لنيل شهادة



## الدراسات الجامعية التطبيقية

### D.E.U.A

فرع : التحاليل البيولوجية والبيوكيميائية

الموضوع :

مرض الهيوفيليا :  
التشخيص والعلاج



لجنة المناقشة :

من إعداد الطالبة :

- الرئيس : بوحوس مصطفى .
- المناقش : بوطلبة نادية .
- المشرف : حيرش صليحة .

- شريز لامية .
- بوشلوش فتيحة .
- مريوة مريم .

دفعلة 2004

# كلمة شكر

Ben Houssem

*[Handwritten signature]*

الحمد لله الذي أعاننا على إتمام عملنا

وألمنا القدرة على ذلك وما كنا لنفعل لولا إعانه لنا

نتقدم بشكرنا الجزيل إلى الأساتذة المشرفة / حيرش صليحة التي تابعتنا حتى النهاية كما نشكر كل ممرضين وأطباء المستشفيات التي زرناها على مساعدتهم لنا ، خاصة الأخصائين في علم الدم / بن عسكر ، دوفار ، والمرضة/ بولغرابل ، ورئيسة مخبر علم الدم بقسنطينة / صليحة ، وخاصة إلى السيد / زطيلي عبد الحميد بمستشفى ميله ، وإلى كل من ساهم من قريب أو من بعيد في إنجاز هذا العمل .. إلى " فيصل" الذي ساعدنا في طبع هذه المذكرة.

إمضاء : لامية + قتيحة + مريم

الفصل الأول : الجزء النظري

|    |   |
|----|---|
| 3  | 1-I-التخثر الدموي ودور العاملين VIII و IX في التخثر       |
| 5  | I-1-1-الطريق الداخلي                                      |
| 6  | I-1-2-الطريق الخارجي                                      |
| 10 | I-2-تعريف مرض الهيموفيليا                                 |
| 10 | I-1-2-الهيموفيليا الوراثية                                |
| 11 | I-2-2-الهيموفيليا المكتسبة                                |
| 12 | I-3-أعراض المرض   |
| 13 | I-4-دراسة العاملين VIII و IX                              |
| 13 | I-4-1-التخليق الحيوي للعامل VIII                          |
| 15 | I-4-2-تركيب بروتين العامل VIII                            |
| 15 | I-4-3-التخليق الحيوي للعامل IX                            |
| 16 | I-4-4-تركيب بروتين العامل IX                              |
| 17 | I-5-تشخيص الهيموفيليا                                     |
| 17 | I-5-1-التشخيص السريري                                     |
| 17 | I-5-1-1-في حالة الهيموفيليا الحادة                        |
| 18 | I-5-1-2-في حالة الهيموفيليا المتوسطة والخفيفة             |
| 18 | I-6-العلاج  |
| 18 | I-7-مضاعفات العلاج بالمركبات الدموية                      |
| 18 | I-7-1-العدوى الفيروسية                                    |
| 19 | I-7-2-ظهور منبسط مناعي (أجسام مضادة ضد العامل VIII أو IX) |
| 20 | I-8-الحلول المقترحة من أجل علاج مرضى الهيموفيليا          |
| 20 | I-8-1-إنشاء مراكز متخصصة                                  |
| 20 | I-8-2-توعية وإرشادات                                      |
| 21 | I-8-3-نصائح واستفسارات                                    |

الفصل الثاني : الجزء التطبيقي

|    |                            |
|----|----------------------------|
| 22 | II-1-وقف النزيف            |
| 22 | II-1-1-وقف النزيف الأولي   |
| 22 | II-1-2-وقف النزيف الثانوي  |
| 23 | II-2-الوسائل والطرق        |
| 23 | II-1-2-الوسائل والعينات    |
| 23 | II-1-1-2-الوسائل           |
| 23 | II-2-1-2-المحاليل والكواشف |

|    |       |   |
|----|-------|---|
| 23 | ..... | II 2-1-3-العينات  |
| 23 | ..... | II 2-2-الطرق  |
| 24 | ..... | II 1-2-2-قياس زمن التخثر                                |
| 24 | ..... | II 2-2-2-قياس زمن الـ Céphaline Kaolin                  |
| 25 | ..... | II 3-2-2-تقدير نشاطية العامل VIII                       |
| 27 | ..... | II 4-2-2-تقدير نشاطية العامل IX                         |
| 27 | ..... | II 3-التشخيص البيولوجي                                  |
| 28 | ..... | II 4-البحث عن المثبط (مضاد التخثر الساري Acc)           |
| 28 | ..... | II 5-الاسترجاع وزمن نصف العمر للعامل VIII أو IX المحقون |
| 28 | ..... | II 1-5-1-زمن نصف العمر                                  |
| 29 | ..... | II 2-5-2-الاسترجاع                                      |
| 29 | ..... | II 6-العلاج المعطى بالمستشفيات في حالة عدم وجود مثبطات  |
| 29 | ..... | II 7-العلاج في حالة وجود مثبطات                         |
| 29 | ..... | II 8-العلاج الموجود بالمنشورات العلمية                  |
| 29 | ..... | II 1-8-1-العلاج الاستبدالي                              |
| 30 | ..... | II 2-8-2-علاجات إضافية                                  |
| 31 | ..... | II 3-8-3-العلاج الوقائي                                 |
| 31 | ..... | II 4-8-4-العلاج المحلي                                  |
| 31 | ..... | II 5-8-5-علاج الألام                                    |
| 34 | ..... | مناقشة عامة   |
| 36 | ..... | الخاتمة   |
|    |       | الملخص  |
|    |       | المراجع   |

-المختصرات :

Anti-thrombine III : ATIII  
Active prothrombine complex : APC  
Complementary Deoxy ribose nucleic Acid : CDNA  
Cross Reacting Material : CRM  
Deoxy Ribose nucleic Acid : DNA  
Epidermal Growth Factor A : EGFA  
Epidermal Growth Factor B : EGFB  
Factor II : F II  
Platelet Factor 3 : F P3  
Factor V : F V  
Factor VIII coagulant : F VIII : C  
Factor von willebrand : F VW  
Factor X : F X  
Factor XI : F XI  
Factor VIII : F VIII  
Heavy chain : Hch  
Light chain : Lch  
messenger RiboNucleic Acid : M RNA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ الْمَوْتَادَ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ الْمَوْتَادَ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ الْمَوْتَادَ

المفترمة

## المقدمة :

هناك أمراض وراثية عديدة تهدد العالم أدت إلى موت الكثير من الناس ، فأصبحت تشكل كابوسا يهدد البشرية ، ومن بين هذه الأمراض مرض الهيموفيليا ، الذي يتساعل الكثير من الناس : عن ماهيته ؟ اكتشافه؟ علاجه؟ و عما يجب اتخاذه كإجراءات لمواجهةته؟

فالهيموفيليا هي القابلية المفرطة لحدوث نزيف في أي جزء من أجزاء الجسم ، كما تتعلق بالانتقال الوراثي المرتبط بالجنس والنتاج عن نقص العامل VIII (الهيموفيليا A) والعامل IX (الهيموفيليا B). تعتبر الهيموفيليا A شائعة بنسبة تعادل 5 مرات نسبة شيوع الهيموفيليا B ، وتصيب مولود في 5000 مولود ذكر كما أن المرض ينتقل من الأمهات (الحاملات) إلى الذكور (Goudmand ، 1997). ولقد عرف على مر العصور إذ عرف قديما عند الفراعنة والعرب ، أما حديثا وبالتحديد في القرن 19 عرف بالمرض الملكي نسبة لانتشاره في عائلة الملكة فيكتوريا ملكة إنجلترا سنة 1853 م ، والتي حملت جينات المرض وورثته إلى بناتها ، ثم إلى أحفادها ممن تزوج ونقلن المرض إلى ثلاث عائلات ملكية أخرى ، في إسبانيا ، ألمانيا وروسيا (جريدة الرياض ، 2003). واكتشف علاج الهيموفيليا سنة 1840 م بإعطاء الجسم كمية معتبرة من الدم أو البلازما العادية وبذلك تتم عملية التخثر. وفي سنة 1937 م اكتشف العالمان Taylor و Patek عاملي التخثر VIII و IX "المضادين للهيموفيليا" (Goudmand ، 1997) وقبل هذا التاريخ كانت حياة المريض قصيرة جدا ، فكان موته محققا بسبب النزيف الذي يحدث له. ولقد أسفرت عدة اجتماعات ومباحثات علمية في الشرق الأوسط ، قام بها عدد من الأطباء والمختصين ، بينت حاجة المريض الماسة للمراكز المتخصصة وهي نتاج تجارب خاضها الأطباء والاختصاصيون مع مرضى الهيموفيليا من خلال العيادات والمستشفيات والتي على إثرها خلصوا إلى هذه النتائج.

1- إن وضع الطفل الصحي سيئ وحياته قد تبدو قصيرة ونادرا ما يصل إلى ما بعد

المراهقة.



2- لا يصل الطفل إلى سن البلوغ ، إلا ويعاني من مشاكل التهابات المفاصل ، وقد يفقد أحد ساقيه أو يديه ، أو يصاب بتخلف ذهني نتيجة لنزيف الدماغ ، وهذا له مرجعه في المقام الأول إلى الأسلوب العلاجي المتبع غير الصحيح ، وكذلك في تقديم سبل الرعاية والوقاية والإرشادات غير الكافية ، فالمجهودات المبذولة مبعثرة بين المستشفيات والاجتهادات الفردية ، لا تعمل تحت نظام موحد (صحيح) بالإضافة إلى عدم توفر العلاج غالبا خلال أشهر السنة (جريدة الرياض ، 2003).

ونظرا لهذه المشاكل التي يعاني منها مرضى الهيموفيليا ، قمنا بمتابعة التشخيصات التي تجري لهؤلاء المرضى في مخابر مستشفيات جيبل ، الطاهير ، قسنطينة وميلة ومقارنتها مع ما يجب أن يكون عليه التشخيص ، كما عرفنا العلاج المتوفر عموما في بلادنا ومقارنته مع العلاج المعطى والمنشور في منشورات علمية كما قمنا بتكوين قصير فيما يتعلق بالاختبارات الداخلة في الهيموستاز أضفناه كملحق لمن أراد الاستفادة منه وهذا في إطار دعم مذكرتنا بتكوين عملي يفيدنا في حياتنا العملية.

الفقه الإسلامي :

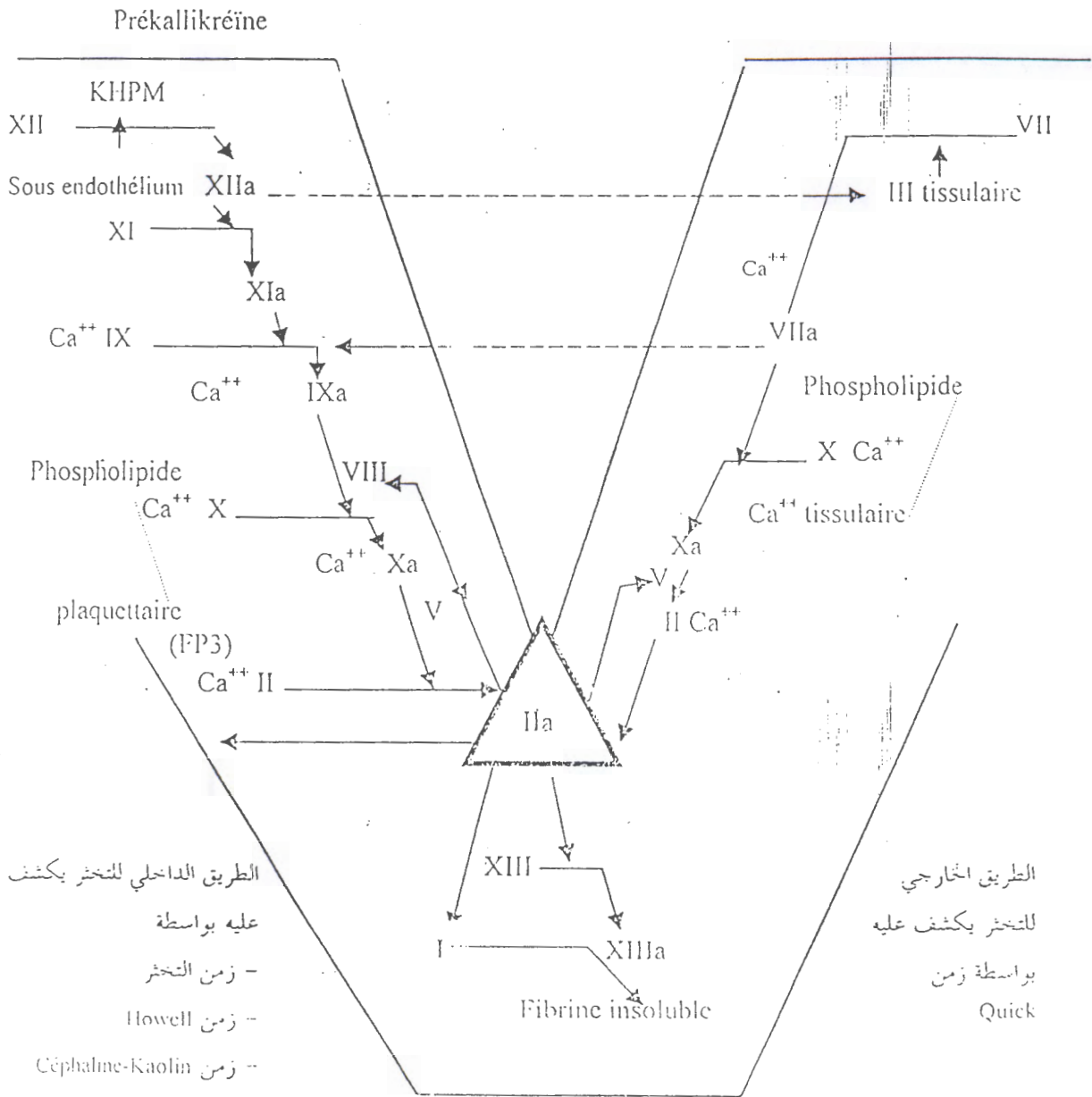
الجزء الثاني

## I-1- التخر الدموي ودور العاملين VIII و IX في التخر :

يمثل التخر من الناحية البيوكيميائية تسلسلا مرتبا ومنظما من التنشيط الإنزيمي ، ويتواجد كل عامل من عوامل التخر الدموي بالبلازما في شكل طليع غير نشط (Zymogène) يكون تنشيطه بعملية تحلل بروتيني محدود ومتخصص به إذ يتحول بعد ذلك إلى إنزيم. تتم التفرقة بين الهيئة النشطة وغير النشطة للإنزيم بأن ترفق الأولى بحرف a ، فمثلا يوافق الثرومبين العامل IIa في حين يوافق البروثرومبين العامل II . وهناك عاملان خاليان من النشاط الإنزيمي هما العامل المضاد للهيوفيليا A (F VIII : C) والعامل V وهما عبارة عن عاملين مساعدين يسرعان من تنشيط الإنزيمات الأخرى. يعتبر التخر الدموي آلية تضخم ذاتيا فالثرومبين الذي ينشط الصفائح وبشكل ضعيف العاملين V و VIII : C يتحول تشكيله الذاتي. يعتبر التخر الدموي ظاهرة متمركزة تحدث على سطح فوسفوليبيدي توفره الأغشية الخلوية ويحمل هذا النشاط اسم العامل P3 على مستوى الصفائح ويحمل على مستوى الخلية الطلائية والأنسجة اسم الثرومبوبلاستين النسيجي. وعموما تتطور الخثرة (ثرومبوز) على الجدار الوعائي المتضرر أين تلتصق الصفائح وتتجمع مما يوفر لإنزيمات التخر السطح المخفف اللازم لها (Boneu و Cazenave ، 1982). يبين الجدول 1 الطبيعة ، الوزن الجزيئي ، والتركيز البلازمي لمختلف العوامل (Samama ، 1990).

جدول 1 : الوزن الجزيئي، التركيز البلازمي وطبيعة مختلف العوامل البلازمية للتخثر (Samama، 1990).

| العامل                        | طبيعة العامل وكتلته الجزيئية                  | عدد لسلاسل | مكان التخليق | فعالية الفيتامين K | زمن نصف الحياة | تركيزه بالبلازما العادية مغ/ل |
|-------------------------------|---|------------|--------------|--------------------|----------------|-------------------------------|
| Fibrinogène (I)               | Glucoprotéine<br>340000                       | 3 أزواج    | الكبد        | 0                  | 3-5 أيام       | 4000-2000                     |
| Prothrombine (II)             | Glucoprotéine<br>72000                        | 1          | الكبد        | +                  | 3-4 أيام       | 150-100                       |
| Proaccelérine (V)             | Euglobuline migre avec l'albumine<br>330000   | 1          | الكبد SRH    | 0                  | 24-15 ساعة     | 10-5                          |
| proconvertine (VII)           | Glucoprotéine<br>50000                        | 1          | الكبد        | +                  | 4-6 ساعة       | 0.60-0.35                     |
| F. antihémophilique A (FVIII) | Glucoprotéine ><br>280000                     | ~          | الكبد        | 0                  | 18-12 ساعة     | 0.2-0.1                       |
| F. von Willebrand             | Glucoprotéine > 1 000 000                     | -          | -            | 0                  | -              | 7                             |
| F. antihémophilique B (FIX)   | Glucoprotéine<br>56000-57000                  | 1          | الكبد        | +                  | 30-18 ساعة     | 5-3                           |
| F. Stuart (FX)                | Glucoprotéine<br>60000                        | -          | -            | +                  | 50-40 ساعة     | 17-7                          |
| FPTA (FXI)                    | Glucoprotéine<br>16000                        | 1          | الكبد        | 0                  | -              | 6-3                           |
| F. Hageman (FXII)             | Glucoprotéine<br>80000-90000                  | 1          | الكبد        | 0                  | 84-60 ساعة     | 45-15                         |
| FXIII                         | Glucoprotéine<br>310000                       | زوجين      | -            | 0                  | -              | 10                            |
| prékallikreine                | Glucoprotéine<br>310000                       | 1          | -            | -                  | -              | 50-30                         |
| Kininogène - KHPM             | Migre avec les α globulines rapides<br>120000 | 1          | -            | -                  | -              | 90-70                         |



تشكيل الفيبرين الذي يكشف عليه بواسطة : زمن الثرومين

الشكل 1 : منطلقات التخثر الدموي (Cazenave و Boncu، 1982).

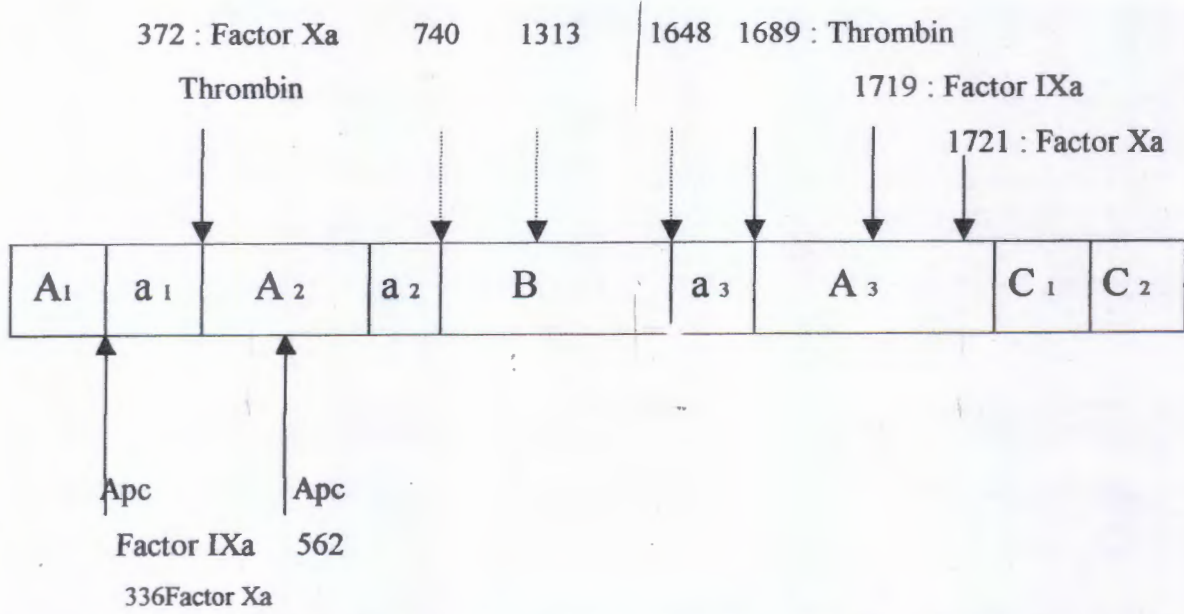
يتم التخثر الدموي بطريقتين مختلفتين :

**I-1-1-1-الطريق الداخلي :** يتم تنشيط عامل Hageman (XII) ، ويتطلب هذا التنشيط تدخل  $\text{kininogène}$  و  $\text{prékallikreine}$  المرتفع الوزن الجزيئي ويكون تسلسل التنشيط كما يبينه الشكل (1).

**I-2-1-1-الطريق الخارجي :** يوافق هذا التسلسل التفاعلات التي تتدخل في زمن Quick أين نضيف الثرومبو بلاستين النسيجي للبلازما ويبدأ الطريق الخارجي للتخثر بتنشيط العامل VII باتصال مع العامل III ، وينشط العامل VII a بدوره العامل X ، وانطلاقاً من هذه الخطوة تتشابه الآليات المستعملة في الطريقتين (الشكل 1) (Boneu و Cazenave، 1982). داخل المعقد المنشط للعامل X يتعزز النشاط المميّه للبروتينات الذي يقوم به العامل IXa بشكل ملحوظ بالعامل VIII. لكي ينشط هذا الأخير يتطلب إماهة بروتينية لتوليد نشاطه كعامل مساعد (Eaton وآخرون ، 1986) ، إذ لا يعمل العامل VIII غير المقطوع على تعزيز نشاطية العامل IXa (Donatch وآخرون ، 1995). تتمثل الإنزيمات القادرة على منح العامل VIII وظيفة مساعد إنزيم في الثرومبين والعامل Xa. يقطع الثرومبين العامل VIII في موقع خاص واحد داخل السلسلة الخفيفة  $\text{Arg}^{1689}$  وبموقعين بالسلسلة الثقيلة هما  $\text{Arg}^{372}$  و  $\text{Arg}^{740}$ .

يتدخل في الإماهة البروتينية للسلسلة الثقيلة للعامل VIII بالعامل Xa ثلاث

مواقع :  $\text{Arg}^{336}$  وموقعي القطع  $\text{Arg}^{372}$  و  $\text{Arg}^{740}$  الخاصين بالثرومبين (الشكل 2).



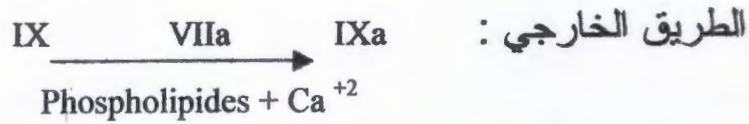
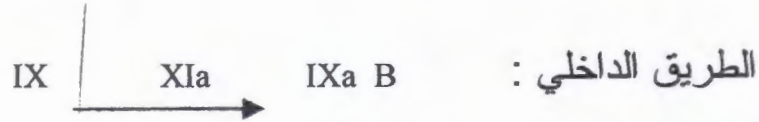
الشكل 2: تنشيط العامل VIII بواسطة الإماهة البروتينية بالإنزيمات (Lenting وآخرون ، 1998).

يسري معظم العامل VIII كقطعة بوحدين غير متجانستين مكونة من سلسلة خفيفة (a<sub>3</sub>-A<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) وسلسلة ثقيلة (A<sub>2</sub>-a<sub>2</sub>-B-A<sub>1</sub>-a<sub>1</sub>). يتغير قد السلسلة الثقيلة بسبب التحليل البروتيني المحدود داخل المجال B. قد يحدث بعض القطع داخل الخلية بالمواقع 1313 و 1648 (الأسهم المتقطعة). يمكن تحويل العامل VIII إلى هيئته النشطة بالتحليل البروتيني لكل من السلسلة الخفيفة والسلسلة الثقيلة بمختلف Serine protease (الأسهم غير المتقطعة المتجهة للأسفل) بما فيها الثرومبين والعامل Xa. نظرا لكون القطع بالعامل Xa وليس بالثرومبين يثبط ب FvW يحتمل أن الثرومبين هو المنشط الفيزيولوجي للعامل VIII. يتهدم العامل VIII عبر القطع بالمجالات A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub> بمختلف Serine protease (الأسهم المتجهة للأعلى) وينتج عنه تحرير المجال الحامضي a<sub>1</sub> وقطع المجال A<sub>2</sub> إلى قطعتين وعلى عكس ما افترض سابقا ، فإن القطع بالسلسلة الخفيفة بالعامل IXa أو العامل Xa لا ينتج عنه إيقاف تنشيط العامل VIII ، لكن يساهم في تطوير نشاطية العامل VIII كعامل مساعد.

فيما يتعلق بالسلسلة الخفيفة للعامل VIII يقطع بها العامل Xa ب Arg<sup>1689</sup> ، الموقع المشترك مع الثرومبين ، وب Arg<sup>1721</sup> الموقع الخاص بالعامل Xa (Eaton وآخرون ، 1986) ، وتجدر الإشارة إلى أن هذا الموقع يقطع بالعامل VIII البشري ولا يقطع بالعامل VIII الخنزيري (Parker وآخرون ، 1997) ، ولا يعرف ما إذا كان القطع ب Arg<sup>1721</sup> يساهم في تنشيط العامل VIII أو في وقف نشاطه ، لأن حضنه

المطول مع العامل Xa ينتج عنه ضياع في النشاطية بالموازاة مع القطع بالمواقع 336 و 1721 (Eaton وآخرون ، 1986). لقد تم حل هذا المشكل بدراسة وحدتي العامل VIII المعاد تجميعهما للسلسلة الخفيفة المقطوعة بالثرومين أو العامل Xa (Donatch وآخرون ، 1995) مع السلسلة الثقيلة السليمة . كانت وحدتا العامل VIII الناتجتان غير مختلفتين وظيفيا مما يدل على أن القطع بالعامل Xa للسلسلة الخفيفة لا يتعلق بإيقاف النشاط. لقد تقرر أن العامل VIII المنشط بالعامل Xa يبدي نشاطية أقل من العامل VIII المنشط بالثرومين (Lollar وآخرون ، 1985 ، Neuvenschwonders و Jesty ، 1992) ، وبما أن قطع السلسلة الخفيفة ليس المسؤول عن هذه الظاهرة ، فمن المحتمل أن هذا ناتج عن القطع الإضافي بالعامل Xa بالموقع Arg<sup>336</sup> للسلسلة الثقيلة للعامل VIII . ولأن تنشيط العامل VIII يشمل الإماهة البروتينية لكل من السلسلة الخفيفة والسلسلة الثقيلة ، فإنه من المهم مقارنة المساهمة النسبية لكل قطع في تطوير وظيفة العامل VIII كعامل مساعد. إن مساهمة قطع العامل VIII بالموقع Arg<sup>1740</sup> محدودة لأن الطفرات بهذا الموقع لا تتداخل مع تنشيط العامل VIII ووظيفته (Pittman و Kaufman ، 1988). يولد القطع الانتقائي للعامل VIII بـ Arg<sup>372</sup> بواسطة البروتياز المشتق من سم الأفعى جزيئة العامل VIII تملك 60 % من نشاط العامل VIII النشط بكامله (Hill وآخرون ، 1989) ، كما تملك وحدتي العامل VIII المقطوعتين في السلسلة الخفيفة 25% إلى 30 % فقط من النشاط الذي يملكه العامل VIII المنشط كلياً (Bajaj وآخرون ، 1992). يسمح كل ما ذكر بخلاصة تتمثل في كون القطع بـ Arg<sup>372</sup> أو Arg<sup>1689</sup> لازماً لممارسة العامل VIII وظيفته كعامل مساعد ويدعم هذه الفكرة ملاحظة العامل Recombinant VIII الطافر الذي يحتوي على استبدالات في Arg<sup>372</sup> أو Arg<sup>1689</sup> والذي يكون غير قادر على تصحيح زمن التخثر للبلازما الخالية من العامل VIII (Lenting وآخرون ، 1998). يمكن تنشيط العامل IX حسب طريقتين مختلفتين :

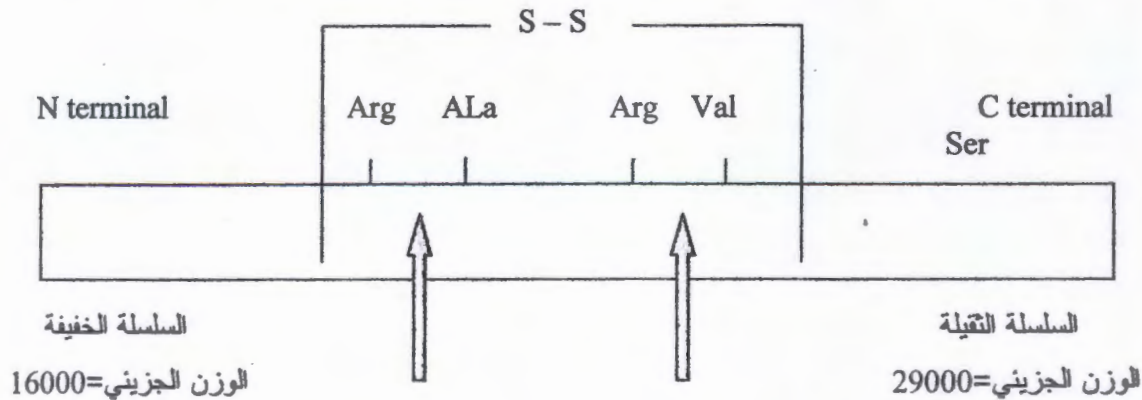




يمكن لسم الأفعى الخبيثة Stypven تنشيط العامل IX معطيا عامل IXa مختلفا عن ذلك المحصل عليه بالكائن الحي ويدعى العامل IXa ، يبلغ وزنه الجزيئي أيضا 55000 دالتن لكنه يتكون من سلسلتين متعددتي بيبتيدي متحدتين بجسر كبريتي.

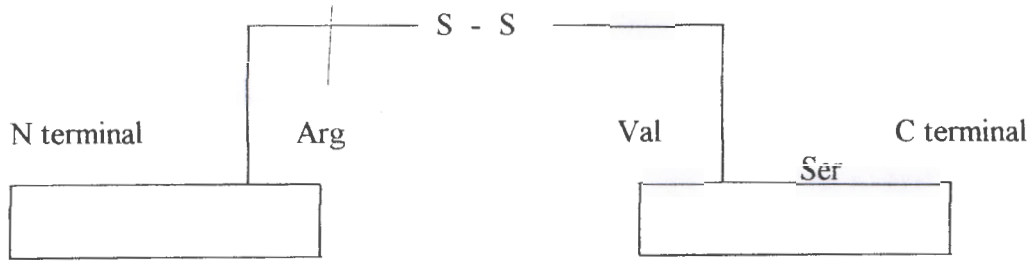
يحدث تنشيط العامل IX عبر مرحلتين :

يحدث أولا تحويل العامل IX ذي سلسلة متعدد بيبتيدي واحدة إلى عامل IX غير نشط أو ما يعرف بالعامل IX\* لكنه مكون من سلسلتي متعدد بيبتيدي. يتكون العامل IX\* (وسيط التنشيط) بقطع رابطة بيبتيديّة Arg - ALa مع الاحتفاظ بجسر كبريتي يربط السلسلتين. تضم السلسلة الثقيلة المركز النشط Serine (الشكل 3) ، وتتكون النهاية الأمينية لها من الـ Alanine ، وتكون مجاميع Carboxyglutamiques الضرورية لتثبيت العامل IX على الفوسفوليبيدات الصفيحية أو النسيجية واقعة على مستوى السلسلة الخفيفة.



الشكل 3 : مخطط البنية الجزيئية للعامل IX ( Samama ، 1990 ).

ينزع في المرحلة الثانية والتي تتطلب وجود أيونات Ca<sup>2+</sup> غليكوبيبتيد Ala...Arg بوزن جزيئي يقارب 10000 دالتن وهذا بالإمالة على مستوى النهاية الأمينية للسلسلة الثقيلة ، مما يولد العامل IXa ذو الوزن الجزيئي الذي يقارب 45000 (شكل 4).



السلسلة الخفيفة  
الوزن الجزيئي=16000

السلسلة الثقيلة  
الوزن الجزيئي=29000

الشكل 4 : البنية الجزيئية للعامل IXaB بعد تحرير ببتييد Arg... Ala بوزن جزيئي 10000 دالتن (Samama ، 1990).

يبدو من المهم تسجيل أن السلسلة الثقيلة للعامل IXa وتلك الخاصة بالعوامل Xa و IIa (أو الثرومبين) تظهر بنية كيميائية جد مماثلة لتلك الخاصة بـ Serine proteases مثل Trypsine، ونفس الشيء يقال عن الطلائع الثلاثة للعوامل II ، IX ، و X إذ تنشط بصفة متماثلة ويتنشط نشاط العامل IX بواسطة ATIII (Samama ، 1990).

I-2-تعريف مرض الهيموفيليا :

I-2-1-الهيموفيليا الوراثية :

الهيموفيليا أو مرض نزيف الدم هو عبارة عن خلل وراثي في المادة التي تمنع التخثر ، و هذه المادة تتكون من عدة بروتينات تعمل مع بعضها البعض لمساعدة الدم على التخثر ( الطويل ، 2000).

و لمرض الهيموفيليا تسميات عديدة منها الناعور و النزاف ( مجلة الرياض ، 2003 ) ولقد عرف منذ زمن طويل ، و يشيع عند الذكور ( DREYFUS ، 1971 ) وينتقل مع الأمهات الحاملات للمرض وراثيا دون ظهور أعراضه.

ينقسم المرض إلى A و B حيث يكون لهما نفس الأعراض السريرية و الوراثية و يختلفان من ناحية البروتينين المتورطين في المرض : العامل VIII ( العامل المضاد للهيموفيليا A ) و العامل IX ( العامل المضاد للهيموفيليا B ) ( DREYFUS ، 1971).

## I-2-2-الهيموفيليا المكتسبة :

يختلف هذا النوع من الناعورية عن سابقه لكون المصابين به لا يعتبرون من الناحية الوراثية أشخاصا ناعوريين ، و لكن يفرزون أجساما مضادة ضد عوامل التخثر تدعى المثبطات ، كما يكون هذا المرض حادا و معقدا كالناعورية بمثبطات. لا يعرف المحفز المناعي الذي يثير إنتاج هذه المثبطات ، و يبدو أن هناك أسبابا متغيرة لذلك. توجه معظم المثبطات الشائعة بالناعورية المكتسبة ضد العامل VIII و لكن تعرف أيضا أجساما مضادة ضد عوامل التخثر الأخرى و على سبيل المثال تقرر بأن الأجسام المضادة ضد العامل IX والعامل V تخلق مشاكل حادة أيضا. تصيب الناعورية المكتسبة كل من الرجال و النساء، و يعتبر مرض مناعة ذاتية لكون الأجسام المضادة موجهة ضد بنيات الذات.

يسبب النقل السلبي للأجسام المضادة أو للبلازما إلى شخص آخر الأعراض لكن ليس بالضرورة الإحتفاظ بالمرض ( Dhôte و آخرون، 1998 ).

يعتبر هذا المرض نادر الحدوث و يقدر ظهوره بحوالي فرد إلى بعض الأفراد في المليون و السنة ( Freiburghaus و آخرون، 1998 ).

و يقدر معدل مرض الهيموفيليا A بـ 1 لكل 5000 مولود ذكر و 1 لكل 30 000 مولود ذكر بالنسبة للهيموفيليا B . و تمثل الهيموفيليا A بنسبة 80 إلى 85 % من الحالات المرضية ( GÉRARD ، 2000 ).

و لمرض الهيموفيليا ثلاث خصائص هي :

\* سريريا : أعراض نزيفية مرتبطة في حالة الهيموفيليا الحادة بالنزيف الخاص بالمفاصل الكبيرة و الأورام الدموية ، و خاصة الأورام الدموية العميقة.

\* وراثيا: يكون العيب وراثيا بواسطة الإنقال المتنحي المرتبط بالكروموزوم الجنسي X.

\* بيولوجيا : يعود غالبا إلى غياب أو عيب في العامل VIII (هيموفيليا A) أو العامل IX

(هيموفيليا B) و ينقسم نقص عوامل التخثر في الدم إلى :

- نقص شديد (الهيموفيليا الحادة) وتكون في هذه الحالة نسبة عامل التخثر أقل من 1 %.
- نقص متوسط (الهيموفيليا المتوسطة) و تكون في هذه الحالة نسبة عامل التخثر بين 2-5 % .
- نقص خفيف (الهيموفيليا الخفيفة) و تكون في هذه الحالة نسبة عامل التخثر أكثر من 5 % ( CLAUDE وآخرون ، 2000 ) .

### I-3-أعراض المرض :

يبدأ ظهور أعراض مرض الهيموفيليا عندما يبدأ الطفل في الحبو أو المشي ، حيث يتكرر سقوطه ، وبالتالي إصابته بكدمات زرقاء ونزيف في المفاصل وخاصة في الركبتين ، ويؤدي تكرار نزيف المفاصل إلى حدوث تيبس في هذه المفاصل نتيجة لحدوث التهاب في مرحلة ما بعد النزيف ، مما يؤدي إلى ضعف في العضلات وبعد سنوات قليلة يصبح الطفل معاقا حركيا ، وقد يحتاج إلى عملية لتغيير المفاصل عند سن البلوغ ما لم يتلقى العلاج المناسب منذ بدأ تشخيص المرض في مرحلته المبكرة ، وقد يظهر المرض بحدوث نزيف بعد الختان الذي يستمر لبضع ساعات أو أيام.

وفي بعض الأحيان يكون المرض من الدرجة الخفيفة ، أو المتوسطة بحيث لا تظهر أعراضه إلا عند تدخل جراحي مثل : خلع الأسنان أو استئصال اللوزتين . كما توجد أشكال أخرى للنزيف الداخلي ، مثل نزيف العضلات الذي يعتبر أقل شيوعا من نزيف المفاصل ، ويحدث تلقائيا لأي عضلة في الجسم من أشهرها : عضلة الساق ، اليد ، الفخذ والبطن ، ويعد نزيف الرأس من أخطر أنواع النزيف ويحتاج لسرعة في العلاج ، لا يمكن التنبؤ به وقت حدوثه وقد يؤدي إلى وفاة المريض أو إعاقته نتيجة لارتطام الرأس ، ويكثر عند الأطفال خلال اللعب (الرياضات العنيفة) ، وتتمثل أعراضه في : زغلة العينين ، صداع ، حرارة ،

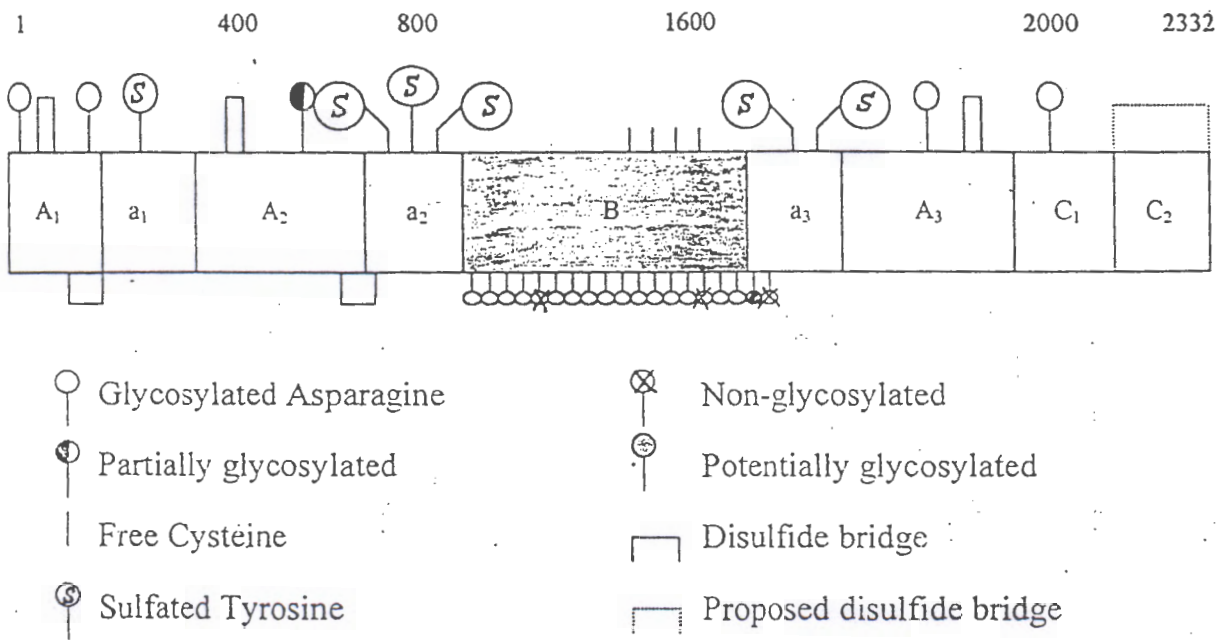
غثيان ، تشنجات ، قيء ، أما باقي أنواع النزيف فهي نزيف الفم ، الأمعاء ، الكليتين وهي أيضا أقل شيوعا من نزيف المفاصل... (مجلة الرياض ، 2003).

#### I-4-دراسة العاملين VIII و IX :

##### I-4-1-التخليق الحيوي للعامل VIII :

تملك العديد من الأنسجة القدرة على التعبير عن مورثة العامل VIII إذ وجد m RNA الخاص به بمختلف الأنسجة بما فيها الطحال ، العقد اللمفاوية ، الكبد و الكلى ، و يمثل الكبد المنبع الأساسي لهذا العامل. لقد تبين بأن الخلايا من النوع hépatocytes داخل الكبد تعتبر أكبر الخلايا إنتاجا للعامل VIII ، و في الدراسات المناعية لفوق البنية وجد العامل VIII بالشبكة الأندوبلازمية المحببة و جهاز كولجي لخلايا hépatocytes ، و يجب الإشارة إلى أنه توجد تقارير أخرى تبين وجود العامل VIII بالخلايا الطلائية للكبد باستعمال التقنيات النسيجية الكيمائية، و هذا لا يعني أنها مكان لتخليقه لخلوها من m RNA الخاص به.

من الممكن أن هذه الملاحظة تظهر سطح ربط العامل FVIII ، أو مكانا لتخزينه أكثر ما تدل على أنها مكان لتخليقه ( Lenting و آخرون، 1998 ). تستسخ مورثة العامل VIII و تترجم حسب مخطط التخليق الحيوي العام للبروتينات ، و بالمقابل يكون نضجه الموالي للترجمة مميزا له . يخضع البروتين لعملية إضافة الجلوكوز بالشبكة الأندوبلازمية المحببة ويخضع في جهاز كولجي لعملية إضافة مجاميع الكربوكسيل للأسبرجين، تثبيت السلاسل السكرية على جذور thréonine و sérine وعملية كبرته لعدد من جذور tyrosine للمنطقة الحامضية لهذا العامل (Kaufman وآخرون، 1988). ينظم وجود FvW في الوسط داخل الخلية إفراز العامل VIII ويتثبت هذا الأخير على مستوى الحمض الأميني 272 للنهاية الأمينية لـFvW و هذا بالكالسيوم المتأين و تهدم السلاسل الحرة للعامل VIII في غياب عامل FvW (Jorieux و آخرون، 1987).



الشكل 5: بنية البروتين الخاص بالعامل FVIII غير الناضج (Lenting وآخرون، 1998).

## I-4-2- تركيب بروتين العامل VIII :

تشفر خرجونات (Exo) مورثة العامل VIII لسلسلة متعدد بيبتيدي مكونة من 2351 حمضا أمينيا وبيبت التحاليل المستنتجة من c DNA المستنسخ للعامل FVIII وجود بنية بمجالات متقطعة C2 - C1 - A3 - a3 - B - a2 - A2 - a1 - A1 (شكل 5).  
يحد المجالات A مجالات قصيرة (a1 ، a2 و a3) تحتوي على تجمعات من Asp و Glu ، و لهذا تدعى بالمناطق الحامضية (Lenting و آخرون ، 1998). بعد نزع الأحماض الأمينية التسعة عشر و التي تمثل بيبتيدي الإشارة الضروري لإفراز البروتين يصبح هذا الأخير مكونا من 2332 حمضا أمينيا (Takahashi و آخرون ، 1984) و كتلته المولية حوالي 265 كيلودالتن (kda). استنتج تسلسل الأحماض الأمينية للعامل c: VIII أساسا انطلاقا من تسلسل الـ c DNA و يكشف التحليل المفصل لهذه السلسلة وجود عدة أنماط من المجالات كما يبينه الشكل 5.

- 3 تسلسلات A (A<sub>1</sub> ، A<sub>2</sub> ، A<sub>3</sub>) يحتوي كل منها على حوالي 350 حمضا أمينيا.
- منطقة مركزية تفصل التسلسلان A<sub>2</sub> و A<sub>3</sub> للعامل VIII تقع بين الجذرين 741 و 1689 تتميز بوجود عدد من المواقع تتسكر بكثرة (Asn -x Ser / Thr) و يحتمل أن السلسل السكرية تتمركز بهذه المنطقة (Vehar و آخرون، 1984 ، Foole و آخرون، 1984).
- تسلسلان C من 150 حمض أميني يقعان بعد منطقة A<sub>3</sub> (Davies و Kane ، 1986).  
يترتب هذا العامل في سلسلة مكونة من وحدتين غير متجانستين مرتبطين بـ Me<sup>2+</sup> ، تنتج بالقطع بمنطقة الإتصال B - A3 مما يولد سلسلة خفيفة (Lch) تتألف من منطقة حامضية (AR) و مجالات A<sub>3</sub> ، C<sub>1</sub> و C<sub>2</sub> و سلسلة ثقيلة (Hch) تتألف من المجالات A<sub>1</sub> ، A<sub>2</sub> و B (Saenko و آخرون، 1998).

## I-4-3- التخليق الحيوي للعامل IX :

يخلق العامل IX بالكبد على شكل طليع مكون من 555 حمض أميني (40 منها خاصة بالبيبتيدي الإشارة). يوافق ناتج الإستنساخ الأولي سلسلة بسبع مجالات وينزع

النضج الموالي له بخلايا الكبد hepatocytes البيبتيد الإشارة والبيبتيد الأولي قبل الإفراز. يتعرض العامل IX بالشبكة الأندوبلازمية المحببة إلى :

- A carboxylation لجذور الغلوتاميل بالنهاية الأمينية بوجود الفيتامين k و يتم هذا بواسطة نظام الكربوكسيلاز المتعلق بالفيتامين k ، و هذا ضروري لنشاطه في عملية التخثر ، و تنشط العملية بواسطة مضاد التخثر warfarin (Larson و Hugh ، 1992).

- B-hydroxylation للأسبرتات 64 لمجال Gla.

- تثبيت سلاسل الكربوهيدرات على الجذور 157 و 167.

يتكون بروتين العامل IX الناضج من 5 مجالات : Gla ، EGF A ، EGF B التي ترتبط بمجال Serine protease بجسر ثنائي الكبريت ، مجال التنشيط و مجال Serine protease (Galeffi و Brownlee ، 1987).

#### I-4-4-تركيب بروتين العامل IX :

تشفّر مورثة العامل IX لطليع مكون من 555 حمضا أمينيا تتخصص أربعون منها في تكوين البيبتيد الإشارة (Camerino و آخرون ، 1984) و يفرز بالكبد إذ يكون زمن نصف حياته من 18 إلى 24 ساعة (Larson و Hugh ، 1992). العامل IX الناضج هو غليكوبروتين مكون من 415 حمضا أمينيا (Thompson ، 1986)، يشمل 17\_20 % من الكربوهيدرات (Meriane ، 1991) ، و ينقسم هذا العامل إلى عدة مجالات :

- مجال Gla : يمتد هذا المجال بين الجذور 17 و 40 ، يضم جذري Cysteine 18 و 23 اللذان يمكنهما تشكيل جسرا ثنائي الكبريت . يقع مجال Gla بمنطقة النهاية الأمينية و يسمح هذا للبروتين بتثبيت أيونات  $Ca^{+2}$  و ربط الفوسفو ليبيدات المشحونة سلبا (Boneu و Gazenave ، 1982 ، Astermark و آخرون ، 1991).

- المجال العطري (الآروماتي) : يتكون من أحماض أمينية كارهة للماء (phe - trp - x - x - tyr) (Bajaj و Birktoft ، 1993).



- المجالين المماثلين لعامل نمو البشرة EGF-A و EGF-B: يتماثل تقريبا هذان المجالان من الناحية البنيوية و تحتوي هاتان المنطقتان 12 جذرا من Cys من بين 22 جذر موجودة بالجزيء الكامل (Thompson، 198). يعرف الدور الكامل لـ EGF-B في حين يبقى دور EGF-A غير معروف ( Bottema و آخرون ، 1991 ) ، ويعتبر الأول مسؤولا عن تثبيت أيونات  $Ca^{+2}$  التي تضمن ثبات العامل IX (Astermark وآخرون، 1991) في تفاعله مع العامل VIII النشط. أثبتت بعض الدراسات أن Tyr69 لمجال EGF-B ضرورية لتنشيطه في وقف النزيف ( Hughes و آخرون، 1993 ).

- مجال التنشيط : تقع مواقع التنشيط بهذا المجال بين  $Ala^{146} - Arg^{145}$  ، و بين  $Val^{181} - Arg^{180}$ ، تشمل هذه المنطقة جسرا ثنائي الكبريت بين  $Cys^{132}$  و  $Cys^{189}$  (Samama، 1990، Thompson، 1989).

- منطقة التحفيز : تقع على مستوى السلسلة الثقيلة للعامل IX ، تشمل Serine (365) بموقعها النشط و الحمضين الأمينيين Hys ، Asp بالمواقع 221 و 269 على الترتيب وتعتبر هذه المنطقة مسؤولة عن نشاط العامل IX (Thompson، 1986، Hamaguchi وآخرون، 1991).

#### I-5-1 تشخيص الهيموفيليا :

#### I-5-1-1 التشخيص السريري :

تتماثل أعراض الهيموفيليا A و B سريريا و يحدد مستوى العامل VIII أو IX نوع الهيموفيليا ، تختلف أعراض المرض حسب حدته و تكون حدة الأعراض السريرية متناسبة مع مقدار النقص البيولوجي ، يكون كشف المرض مبكر عندما يكون المرض حادا ويحدث النزيف عادة بالصددمات الخفيفة والمتكررة ( GÉRARD ، 2000).

#### I-5-1-1-1 في حالة الهيموفيليا الحادة :

- النزيف المفصلي : و يمثل 80 % من الحوادث النزيفية غير المنتبه لها ، تظهر في سن المشي أو بعد صدمة صغيرة ، يكون متكررا و مؤلما و ترتبها كما يلي :

الركب 45 % ، المرافق 30 % ، الوند 15 % ، المعصم 3 % ، الكتف 3 % ،  
الورك 2 % .

يؤدي غياب العلاج إلى داء مفصلي خطير ( Jean وآخرون ، 2001 )  
وخطورة داء المفصل الدموي تعود إلى خصائصه المتكررة و يؤدي تدريجيا إلى  
التخريب المفصلي فتعطي مرض المفصل الهيموفيلي مع أوجاع و تشويه مفصلي  
وتحديد وظيفي و انكماش وتري ( GÉRARD ، 2000 ) .

- الورم الدموي : ( نزيف داخل الأنسجة تحت الجلدية و العضلات ) يمثل 10 إلى 20 %  
من النزيف بعد الصدمات و حسب تركزه تكون خطورته مما يؤدي إلى ضغط  
وعائي (إسكيميا) أو عصبي (شلل) ( JEAN وآخرون ، 2001 ) .

- النزافات التي تحدث داخل الجمجمة و هي نادرة و قد تكون خطيرة في حالة صدمة  
خلال الولادة ولا تظهر إلا بعد ستة أشهر ، و هناك أعراض نزيفية أخرى نادرة مثل  
نزيف الجهاز الهضمي ( GÉRARD ، 2000 ) .

#### I-5-1-2- في حالة الهيموفيليا المتوسطة و الخفيفة :

في أغلب الحالات يكون النزيف غير ظاهر ، و يكشف عند إجراء عملية  
جراحية أو حدوث صدمات ، و في غياب هذه الظروف لا يتحقق التشخيص إلا في سن  
البلوغ و أحيانا بعده ( GÉRARD ، 2000 ) .

#### I-6- العلاج :

يتنوع العلاج من استبدالي إلى وقائي إلى علاج الآلام حسب حالة المريض  
(الشرح موضح في الجزء التطبيقي) .

#### I-7- مضاعفات العلاج بالمركبات الدموية :

#### I-7-1- العدوى الفيروسية :

على الرغم من أن دم المعطين يختبر من حيث احتوائه على فيروسات التهاب  
الكبد B ، غير أن مركبات العوامل المضادة للهيموفيليا تنقل فيروسات التهاب  
الكبد B ، وفيروسات التهاب الكبد غير B و غير A كما يحمل حاليا 60-70 % من

مرضى الهيموفيليا الأجسام المضادة للالتهاب الكبدي C (JANINE وآخرون ، 1992). من أجل هذا اتخذت إجراءات عديدة لجعل مرضى الهيموفيليا بعيدا عن هذه المضاعفات ، منها تلقيح كل الأطفال المرضى غير المحقونين بعد باللقاح Hevac B من معهد باستور ، إلغاء الأشخاص المتبرعين الحاملين للمستضدات ومن أجل تفادي انتقال فيروسات الالتهاب الكبدي غير A وغير B ، أجريت عدة عمليات إزالة النشاط الفيروسي بالإضافة إلى احتياطات تخص المتبرعين. كما يبدو أن المركبات الجديدة المعالجة بطريقة مذيب / منظف (D/S) ، بالبخار تحت الضغط ، والعوامل المنقاة بالكروماتوغرافيا بأجسام مضادة وحيدة النسلية ، لا تنتقل فيروسات الالتهاب الكبدي C. ووجد الحل لجزء كبير من هذه المشاكل وهذا بتوفير العامل VIII المخلوق بالطرق الوراثية الذي مازال بصدد الدراسة ويمكن أن يكون ذو استعمال سريري واسع في السنوات القادمة... (LAMBERT وآخرون ، 1999).

### I-7-2- ظهور مثبت مناعي (أجسام مضادة ضد العامل VIII أو IX) :

كذلك تسمى مضادات التخثر السارية ، وهي مضاعفات خطيرة لهذا العلاج تظهر في 5 إلى 10 % من الحالات بعد عدد معين من عدد مرات العلاج خاصة إذا تكرر بعد مجال زمني قصير.

بعض مرضى الهيموفيليا يكتسبون مناعة ويخربون العامل المنقول ، ويصبح علاج النزيف صعب جدا ومنه يلجأ المعالج إلى عدة حلول :

-حقن جرعات مرتفعة من العامل المضاد للهيموفيليا من أصل بشري ، أو من أصل حيواني (العامل VIII الخنزيري) لتعديل الأجسام المضادة إذا كان معدلها غير مرتفع.

-استعمال مركبات منشطة التي تعمل على الحد من مفعول الأجسام المضادة وتحفز تخثر الدم بطريق مستقل عن العوامل المضادة للهيموفيليا.

-تخفيض معدل الأجسام المضادة بتبادلات بلازمية متكررة .

خارج حلقات النزيف ، تستعمل القوامع المناعية مثل " les Corticoïdes " والأجسام المضادة داخل الأوردة وهذا من أجل علاج الظاهرة المناعية الحادثة في حد ذاتها (JANINE وآخرون ، 1992).

I-8-1- الحلول المقترحة من أجل علاج مرضى الهيموفيليا :

I-8-1-1-إنشاء مراكز متخصصة :

-إن تدهور الحالة الصحية لمرضى الهيموفيليا لن تثمر معها أي جهود ما لم يكن هناك مركز علاج متخصص يستقطب جميع الحالات التي لديها قابلية مفرطة في سيولة وعدم تخثر الدم يتلقون علاجهم بشكل صحيح مثالي من خلال فريق طبي متخصص على دراية كافية وتدريب عالي وفهم لطبيعة المرض يتضمن أخصائيين في كل من أمراض الدم -العظام-الأشعة-العلاج الطبي -الجراحة-طب الأسنان- خدمات اجتماعية بالإضافة إلى جهاز تمريض متدرب .

-إن بنية المشروع تستنزف بذل مجهودات كبيرة في مقدمتها وأهمها :

. أولاً : وجود رخصة رسمية من الدولة لقيام مشروع يساعد في التخاطب مع المنظمات الرسمية كما تفتح قنوات للعالم الخارجي وتعتبر حلقة وصل بين الخبرة المحلية والعالمية من ناحية التثقيف الصحي والإمدادات بأحدث الأجهزة ووسائل العلاج ومنح بعثات تدريبية للفريق الطبي على مستوى عال .

. ثانياً : توفر العلاج أي عنصر التخثر طوال شهور السنة مما يلزم توفر موارد مادية ضخمة باعتباره عصب المشروع ، فلا يمكن للمركز تقديم الخدمات العلاجية والوقائية بدونه .

-إن تجاوزنا هاتين العقبتين نكون بذلك قد أنشأنا أول مركز علاجي لمرضى الهيموفيليا (النزاف) يقدم خدماته بنفس مستوى المنظمات والمراكز العالمية الأخرى (مجلة الرياض ، 2003 ) .

I-8-2-توعية وإرشادات :

وتكون هذه التوعية والإرشادات حول :

أنواع النزيف ، أشكال النزيف الشائعة وغير الشائعة التي تحدث له على مختلف مراحل عمره ، الأنشطة الرياضية المناسبة للمريض ، أنواع الأدوية المحذور منها ، الأمراض التي تزيد من النزيف ، أكثر الأعضاء إصابة ، أكثر المواسم إصابة ، أنواع عناصر التخثر التجارية الموجودة بشكل عام وأفضلها نوعا بشكل خاص وغير المسبب لالتهابات الكبد. وقد تضم الكتيبات الموجودة في المركز كل هذا وأكثر. (مجلة الرياض ، 2003).

### I-3-8-3 نصائح واستفسارات :

حول المشاكل والأحداث الممكن حدوثها في ظل الممارسة اليومية (البيت ، المدرسة ، العمل).

الاحتياطات الواجب الأخذ بها في السفر والرحلات وكذلك في الألعاب والنشاطات التي يمارسها الطفل مع أصدقائه في المدرسة أو مع إخوته في البيت.

تعليم المرضى كيفية حقن عنصر التخثر في المنزل.

وسائل تأمين الحماية للمريض من النزيف داخل المنزل وخارجه.

مساعدة الأبوين في معرفة المرض وراثيا ، ومصدره ، وكيف ينتقل عائليا وتحديد عدد الأبناء المحتمل إصابتهم. (مجلة الرياض ، 2003)



الفصل الثاني :

الجزء الثاني

## II-1-1-وقف النزيف L' Hémostase :

يتعلق بمختلف التقنيات المعقدة التي تسمح بالحفاظ على الميوعة الداخلية للأوردة ، كما تسمح بسد ثقب في وعاء ذو قطر صغير مما يؤدي إلى توقف النزيف بعد بضع دقائق وتنقسم إلى :

### II-1-1-وقف النزيف الأولي :

يتمثل في مجموع التفاعلات المعقدة بين جدار الأوعية الدموية والصفائح ، والبروتينات اللاصقة ولمعرفة ما إذا كان الخلل في هذه المرحلة نقوم بإجراء الاختبارات التالية :

-قياس زمن التخثر (TC).

-قياس زمن النزيف (TS).

-قياس زمن Howell.

-قياس معدل الصفائح.

### II-2-1-وقف النزيف الثانوي : وينقسم حسب نوع العوامل المتدخلة إلى :

**طريق داخلي :** ويكون داخل الجسم ويتدخل في هذه المرحلة كل من

العوامل : I ، II ، V ، VIII ، IX ، X ، XI ، XII ولمعرفة ما إذا كان الخلل في هذه المرحلة نقوم بإجراء اختبار : زمن السيفالين Kaolin أو زمن سيفالين Activé وللتأكد من إصابة المريض بالهيموفيليا نقوم بقياس كمية العاملين IX و VIII.

**طريق خارجي :** يكون خارج الجسم ويتدخل في هذه المرحلة كل من

العوامل : I ، II ، V ، X ، VII وفي حالة استمرار النزيف الخارجي نقوم بإجراء الاختبار التالي : قياس زمن Quick (TQ).

لمعرفة ما إذا كان الشخص مريضا بالهيموفيليا ، نقوم بإجراء عدة اختبارات بيولوجية تعتمد على قياس زمن التخثر ثم زمن السيفالين Kaolin وإذا كان هذا الأخير ممدد نقوم بمعايرة كمية عوامل التخثر لتحديد نوع الهيموفيليا والعلاج.

II-2-الوسائل والطرق :

II-2-1-الوسائل والعينات :

II-2-1-1-الوسائل: للقيام بهذا العمل التطبيقي نحتاج إلى عدة وسائل :

-أنابيب اختبار زجاجية.

-ماصة باستور : للتحريك وسحب المادة المتخثرة.

-حمام مائي : لحضن أنابيب الاختبار التي تحتوي على العينات المختبرة

والأنابيب التي تحتوي على الكاشف في درجة حرارة 37 ° م.

-جهاز الـ Coagulomètre لقياس أزمنة التخثر.

-جهاز الـ Chronomètre لقياس الزمن.

-جهاز الطرد المركزي "Centrifugeuse" لفصل البلازما عن الخثرة الدموية.

-ورق مليميترى : لرسم المنحنى المعياري لكمية العامل VIII و IX.

-حقنة معقمة لأخذ عينة الدم.

-قطن ، كحول أو الإيثر لتنظيف منطقة أخذ العينة.

II-2-1-2-المحاليل والكواشف :

سيترات الصوديوم 3.8 % ، السيفالين Kaolin ، كلوريد الكالسيوم (0.025

مولر) ، البلازما الخالية من العامل VIII والبلازما الخالية من العامل IX.

II-2-1-3-العينات :

العينة المدروسة هي عبارة عن دم لعدة أشخاص نريد التأكد من إصابتهم

بالهيموفيليا.

II-2-2-الطرق :

انطلاقاً من معلومات مأخوذة من مخبر مختص في أمراض الدم بولاية ميله

عرفنا أن تشخيص مرض الهيموفيليا لأول مرة يعتمد على قياس زمن التخثر ( Temps de

Coagulation TC) وقياس زمن الـ Céphaline Kaolin (TCK).



**II-2-2-1- قياس زمن التخثر :**

-المبدأ : يرتكز مبدأ هذا الاختبار على التخثر العادي لعينة الدم المأخوذة في درجة حرارة 37 م°.

**-الطريقة العملية :**

نقوم بأخذ عينة من دم المريض ونضعها في أنبوب اختبار جاف ، ونشغل جهاز الكرونومتر بدءاً من وضع العينة في الأنبوب ، ونضع الأنبوب في حمام مائي درجة حرارته 37 م° ، ونراقب عملية التخثر بواسطة التحريك بماصة باستور.

ويكون الزمن العادي للتخثر ما بين 10 – 12 دقيقة.

أما إذا تجاوز 60 دقيقة يمكن اعتبار المريض مصاباً بالهيموفيليا ، وللتأكد من ذلك نقوم بإجراء الاختبار الثاني (TCK).

**II-2-2-2- قياس زمن الـ Céphaline Kaolin (TCK) (يعبر عن الطريق الداخلي).**

-المبدأ : يرتكز هذا الاختبار على استرجاع الكالسيوم لبلازما منزوعة الكالسيوم وخالية من الصفائح الدموية في وجود الفوسفو لببيدات (Céphaline Kaolin).  
**-الطريقة العملية :**

نضع عينة من دم المريض في أنبوب اختبار يحتوي على سيترات الصوديوم (3.8 %) بحجم 9/1 إلى حجم الدم.

وبعدنا نخضع الأنبوب لعملية الطرد المركزي بمعدل 3000 دورة لمدة 15 دقيقة ، فنحصل على بلازما فقيرة من الصفائح الدموية.

نأخذ بعد ذلك 0.2 مل من هذه البلازما ونضعها في أنبوب اختبار ، ثم نضيف لها 0.2 مل من الـ Céphaline Kaolin وبعد ذلك نضعه في حمام مائي درجة حرارته 37 م° لمدة دقيقتين.

ثم نضيف للأنبوب 0.2 مل من  $CaCl_2$  "كلوريد الكالسيوم" (0.025 مولر) ونرجعه للحمام المائي ثم نضغط على جهاز الكرونومتر ، ونسجل الوقت عند حدوث عملية التخثر.

يكون زمن التخثر عادي ما بين 22 - 38 ثانية.

أما إذا تجاوز 60 ثانية ، هذا يعني أن TCK ممدد الذي يستوجب تقدير

نشاطية العاملين VIII و IX.

### II-2-2-3- تقدير نشاطية العامل VIII :

يمكن تقدير نشاطية العامل VIII في بلازما المريض بإنشاء مستقيم

عياري كخطوة أولى باستعمال خليط لـ 7 أشخاص عاديين كبلازما شاهد

(يمكن تعويضه ببلازما معياري تجاري) ، تحضر منه تخفيف متسلسلة (10/1 ، 20/1

40/1 ، 80/1) حيث يمثل التخفيف 10/1 النشاطية التخثيرية 100 %.

وتتم العملية كما هو مبين بالجدول (02) وتقاس أزمنة التخثر باستعمال جهاز

التخثر من النوع 4 Coagulomètre biomerieux option.

جدول 2 : ملخص اختبار زمن الـ Céphaline-Kaolin التفاضلي لقياس نشاطية

العامل VIII :

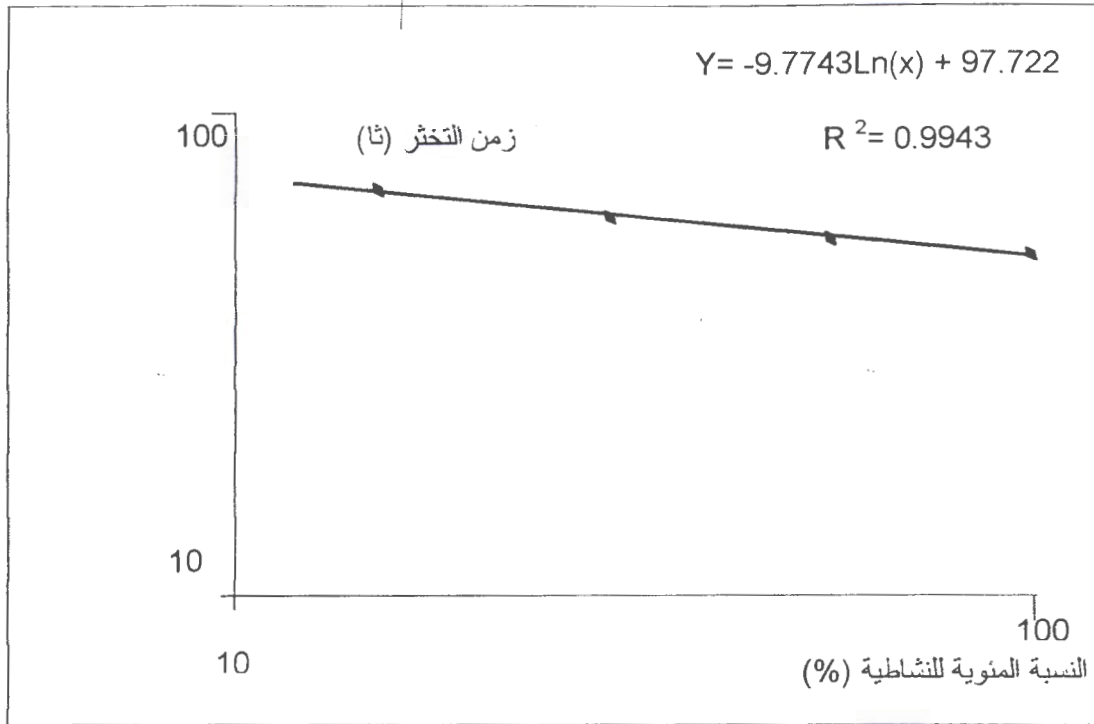
|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| البلازما المخففة                | في أنبوب اختبار 2-8 م <sup>0</sup> 50 ميكرو لتر |
| البلازما الخالية من العامل VIII | 50 ميكرو لتر                                    |
| Céphaline-Kaolin                | 50 ميكرو لتر                                    |
| الحضن لمدة 3 دقائق في 37° م     |   |
| كلوريد الكالسيوم 0.025 مولر     | 50 ميكرو لتر                                    |
| تسجيل زمن التخثر                |   |

نضع على محور الفواصل النسب المئوية للنشاطية ونضع على محور

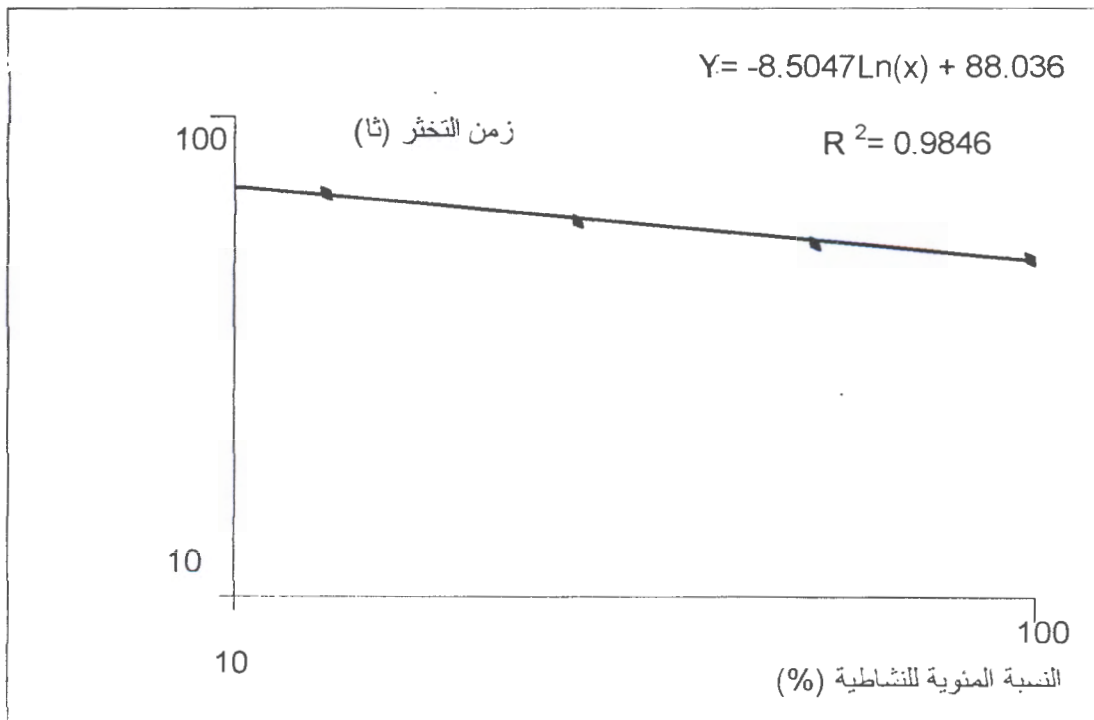
التراتب زمن التخثر والموافق لتخفيف الخليط الشاهد.

نرسم الخط ، ونسقط على المنحنى زمن تخثر العينة ، ونقرأ على محور

الفواصل النسبة المئوية الموافقة للزمن المحصل عليه كما هو موضح في الشكل 6.



الشكل 06 : منحني معايرة نشاطية العامل VIII.



الشكل 07 : منحني معايرة نشاطية العامل IX.

في حالة نسبة العامل VIII المنخفضة (أقل من 5% عند المرضى) فإنه من الضروري استعمال التخفيف 5/1 وتقسيم النتائج المحصل عليها على إثنين.

#### II-2-2-4- تقدير نشاطية العامل IX :

يمكن تقدير نشاطية العامل IX في بلازما المريض بنفس طريقة تقدير نشاطية العامل VIII مع استبدال البلازما الخالية من العامل VIII ببلازما خالية من العامل IX والشكل (07) يوضح منحنى نشاطية العامل IX.

هذا بالنسبة لما يتم عندنا ، أما ما يجب أن يكون ففي المراجع نجد خطوة أخرى هي البحث عن المثبط.

#### II-3- التشخيص البيولوجي :

يرتكز التشخيص البيولوجي للأشخاص الناعوريين على تقدير نشاطية التخثير للعاملين VIII و IX ( F VIII : c و F IX : c ) و يسمح التقدير الكيميائي المناعي للعامل VIII أو IX ( F VIII : Ag و F IX : Ag ) بتفرقة شكلين و هذا حسب انخفاض النشاطية التخثيرية و المستضدية بشكل متجانس ، فهناك A<sup>-</sup> و B<sup>-</sup> أو ما يعرف بـ CRM<sup>-</sup> أو كون هذه النشاطية منفصلة ، حيث تكون النشاطية المستضدية أكبر من النشاطية التخثيرية A<sup>+</sup> ، B<sup>+</sup> أو ما يعرف بـ CRM<sup>+</sup> (جدول 3)، و تنقسم الناعورية B بدورها إلى عدة أنماط بما فيها الناعورية Bm .

يعتمد كشف حامل مرض الناعورية على تحديد النشاطية التخثيرية لـ F VIII مع التقدير المناعي لعامل Von Willebrand ( FvW : Ag ) بالنسبة للناعورية A، و على تقدير النشاطية البيولوجية و المستضدية لـ F IX ( F IX : c و F IX : Ag ) بالنسبة للناعورية B ( جدول 3 ) و يجب أن تتم هذه التقديرات خارج أي فترة حمل.

جدول 3 : التشخيص البيولوجي لمرض الناعورية (Girodon و آخرون، 1995).

|                 | Hémophilie A        | Hémophilie B                         |                               |
|-----------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
|                 |                     | CRM <sup>-</sup>                     | CRM <sup>+</sup>              |
| مرض الهيموفيليا | FVIII < 30%         | F IX:c < 30%<br>F IX:Ag < 30%        | F IX:c < 30%<br>F IX:Ag > 30% |
| حامئ المرض      | F VIII: c/FvW < 0.7 | F IX:c < 60%<br>F IX:c / F IX:Ag = 1 | F IX:c / F IX:Ag < 0.7        |

#### II-4- البحث عن المثبط (مضاد التخثر الساري A cc) :

بعدما تشخص الهيموفيليا ، يجب المراقبة النظامية لظهور الأجسام المضادة

ضد العامل VIII أو IX عند الأشخاص الذين تلقوا علاجاً استبدالياً.

يتم البحث بطريقة تعرف بطريقة Bethesda تركز على تقدير العامل المثبط.

تعطى قدرة المثبط بوحدات Bethesda وتمثل 1 وحدة كمية المثبط

بالميليلتر التي تعادل 50 % من العامل الموجود ببلازما شاهد. (Kasper وآخرون،

1975).

في حين يكون لبعض الأشخاص الناعوريين معدل منخفض من الأجسام

المضادة لا يمكن توضيحه بهذه الطريقة، ويؤدي إلى خفض زمن نصف العمر للعامل

VIII المعوض (GÉRARD ، 2000).

#### II-5- الاسترجاع وزمن نصف العمر للعامل VIII أو IX المحقون :

هي أفضل تقنية لكشف أو تأكيد المثبط بعيار ضعيف وتعطي أيضاً فكرة هامة

بالنسبة للعلاج إذ تسمح بتكييف جرعة العلاج الاستبدال وتوازنه.

II-5-1- زمن نصف العمر : هو الزمن الذي يبقى خلاله 50 % من القيمة

الأعظمية للعامل VIII أو IX الساري بعد حقن متواصل لكمية معطاة من العامل المختبر.

**II-5-2-الاسترجاع :** هو عبارة عن حركية العامل VIII أو IX الساري بعد حقن متواصل لكمية معطاة. نقدر العامل VIII أو IX في مختلف العينات المأخوذة خلال 24 ساعة (0 ، 10 دقيقة ، 30 دقيقة، ساعة، 3 ساعات، 6 ساعات ، 12 ساعة، 24 ساعة). ( GÉRARD ، 2000 )

### II-6-العلاج المعطى في المستشفيات في حالة عدم وجود المثبطات :

انطلاقاً من تحقيقنا الميداني حول مرض الهيموفيليا توصلنا إلى أنه يوجد علاج وحيد والمتمثل في حقن العامل المخثر VIII او العامل المخثر IX والذي تكون نشاطيته مرتبطة بوزن المريض.

في حالة الهيموفيليا المعتدلة والخفيفة نحقنه بـ 20-40 وحدة /كغ.

في حالة الهيموفيليا الشديدة : 50 وحدة/كغ.

### II-7-العلاج في وجود مثبطات :

بناءً على معلومات تحصلنا عليها من الجناح الخاص بأمراض الدم بمستشفى جيجل وجدنا أن العلاج في حالة ظهور مثبطات لم يتوصل إليه بعد وفي حالة الشك في وجودها يمكن تخفيف الحالة بما يلي :

نقل دم جديد أو بلازما جديدة.

-أو حقن كمية معتبرة من العامل المخثر ( F VIII أو F IX ) .

### II-8-العلاج الموجود بالمنشورات العلمية :

#### II-8-1-العلاج الاستبدالي :

غالباً يكون تصحيح عيب النزيف بحقن العامل الناقص داخل الوريد ضروري لإيقاف النزاف ، وكمية العامل الواجب حقنها موضحة في الجدول 4 والأدوية المستعملة ملخصة في الجدول 5.

حاليا يقدر تركيز العامل الناقص المحقون في حالة الهيموفيليا في غياب مضاد التخثر الساري (ACC) ب : 20-30 وحدة / كغ أثناء الحوادث الاعتيادية على شكل مركبات العامل VIII أو العامل IX ونظرا لقصر زمن نصف حياة هذه البروتينات لا يكون تصحيح النزيف إلا بشكل مؤقت.

-العلاج الاستبدالي لمرض الهيموفيليا موضح في الجدول التالي :

جدول "4" : كمية العامل المحقونة ومدة الحقن ( DORA وآخرون ، 1989).

| الأجل والمدة                               | الكمية المحقونة                    | قيمة العامل المطلوبة | الحالات                         |
|--|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| كل 12 ساعة في اليوم<br>كل 24 ساعة في اليوم | 10 وحدات/كغ VIII<br>20 وحدة /كغ IX | 20 %                 | <u>-أورام المفاصل</u><br>*حديث  |
| كل 24 ساعة ليومين                          | 20 وحدة / كغ VIII                  | 40 %                 | *متأخرة                         |
| كل 24 ساعة متعلق<br>بالموضع والتطور        | 30 وحدة / كغ VIII                  | 60 %                 | <u>-الأورام الدموية العميقة</u> |
|  |                                    |                      | <u>-النزيف</u>                  |
| كل 8 ساعات                                 | 60 وحدة / كغ IX                    | 60 %                 | *الفموي                         |
| كل 12 ساعة                                 | 60 وحدة / كغ IX                    | 60 %                 | *الجهاز الهضمي                  |
| حتى الالتئام                               | 60 وحدة / كغ IX                    | 60 %                 | *خطير (بالغ)                    |
| حتى الالتئام                               | 60 وحدة / كغ IX                    | 60 %                 | <u>التدخلات الجراحية</u>        |

## II-8-2-علاجات إضافية :

تتمثل في Desmopressine (DDAVP) ويستعمل هذا العلاج في حالة الحوادث النزيفية البسيطة وكذلك خلال تدخلات جراحية صغيرة في حالة الهيموفيليا المعتدلة.(JEAN وآخرون ، 2001)

في حالة الأعراض النزيفية الخطيرة أو التدخلات الجراحية يكون من الضروري حقن تراكيز كبيرة ويجدد هذا الحقن كل 8-12 ساعة (هيموفيليا A) أو كل 12 إلى 24 ساعة (هيموفيليا B) (Lusher وآخرون ، 1993 ، Goudemand ، 1997 ، LAMBERT وآخرون ، 1999 ) والجدول 4 يوضح ذلك.

### II-3-8-العلاج الوقائي :

يتمثل هذا العلاج في الحقن المنتظم للطفل بالعامل F VIII بتركيز 25-40 وحدة / كغ ثلاث (3) مرات في الأسبوع أو بالعامل IX بنفس التركيز كل ثلاثة (3) أيام إلى أن يبلغ العشرين من عمره ، وهذا يسمح بالحصول الدائم على آثار العامل VIII أو IX الساري والذي يحول مؤقتا الهيموفيليا الشديدة إلى هيموفيليا معتدلة بهدف تجنب ظهور حوادث نزيفية... (Goudmand ، 1997).

كل الأطفال المصابين بالهيموفيليا الشديدة ليسوا بحاجة إلى هذا العلاج لأن العلاج الاستبدالي المبكر المنزلي يسمح بوضع حد للآثار ويكون أقل تكلفة. إن الوقاية المنتظمة منذ أول نزيف مفصلي قد تساهم في الحد من مرض المفاصل المزمن ومنه فقد وضعت في بعض البلدان برامج الوقاية للطفل منذ أكثر من 10 سنوات ، بالإضافة إلى تكلفة هذا العلاج يصطدم هذا العلاج بعدة مشاكل :  
-حقن داخل الوريد مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع.  
-صعوبة الوصول إلى الوريد عند الطفل الصغير وعدم تفهم الطفل.

### II-4-8-العلاج المحلي :

العلاج الاستبدالي غير كافي إذا لم يرفق بحركة محلية ، غالبا مهملة (ضغط ، عدم الحركة ) .

### II-5-8-علاج الآلام :

بالتربية التي يتلقاه عن مرضه ، يكيف مريض الهيموفيليا بالتفكير في كون أي ألم يحس به هو كاشف لحادث نزيفي ، فأول علاج إذن هو علاج استبدالي مباشر بالأدوية المضادة للهيموفيليا.



في حالة الأورام الدموية أو داء المفاصل الدموي ، يختفي الألم المصاحب للانصباب الدموي بصورة سريعة بعد التعويض وعدم الحركة ، لكن خلال تقديره لكي يقرر تدرج العلاج الذي يسمح بتكليف وصفة الدواء وحسب حدة الألم (يقدر الألم باستعمال مسطرة التقييم الذاتي المدرجة انطلاقاً من 5 أو 6 سنوات (LAMBERT ، وآخرون ، 1999).

في حالة ألم خفيف أو معتدل يعطى للطفل دواء Paracétamol مباشرة أو داخل الوريد، عادة يرفق بـ Codéine (شراب Codéfan®) أو بالـ Dextropropoxyphène ( Antalvic إذا كان وزن الطفل أكثر من 20 كغ) (Goudemand ، 1997 ، Mannucci ، 1998 ، LAMBERT ، وآخرون ، 1999).

في حالة ألم حادة لا تزول بعد العلاج الاستبدالي تفوق إمكانيات العلاج بالمنزل وتتطلب إقامة بالمستشفى مباشرة ، كما تتطلب وصف علاج مورفيني مكيف (Di Michele ، 1996 ، LAMBERT ، وآخرون ، 1999).

جدول 5: الأدوية المضادة للهِيموفيليا المتاحة سنة (1998) ( LAMBERT وآخرون ، 1999).

| عرض كمية الدواء   | المخبر                |  |  |
|---|-----------------------|--|--|
| قارورات 5 مل = 500 وحدة   | LFB                   | العامل VIII - LFB                                | العامل VIII من أصل بلازمي              |
| قارورات 10 مل = 1000 وحدة   | Baxter                | Hémofil <sup>®</sup> .M.HépoFil <sup>®</sup> . M |  |
| قارورات 10 مل = 250 وحدة، 500 وحدة، 1000 وحدة   | Baxtercenteon         | Reombinate <sup>®</sup><br>Bioclate <sup>®</sup> | العامل VIII المخلوق بالتقنيات الوراثية |
| قارورات 2.5 مل = 250 وحدة، 5 مل = 500 وحدة، 10 مل = 1000 وحدة                                 | Bayercenteon          | Kogenate <sup>®</sup> Helixate <sup>®</sup>      |  |
| قارورات 5 مل = 250 وحدة، 10 مل = 500 وحدة، 20 مل = 1000 وحدة                                  | LFB                   | عامل IX-FLB manofiltré<br>Manofiltré             | العامل IX من أصل بلازمي                |
| قارورات 5 مل = 250 وحدة، 10 مل = 1000 وحدة  | Baxter AMM en attente | Benef IX <sup>®</sup>                            | العامل IX المخلوق وراثيا               |
| في حالة مضاد التخثر الساري (مع قيمة مرتفعة للأجسام المضادة = مرض الهيموفيليا باستجابة مرتفعة) |                       |  |  |
| في الدلائل الخاصة للمستشفيات فقط  | Baxter                | Antoplex <sup>®</sup>                            | معقد نشط قبل تكوين الخثرة              |
|   | immuno                | Feiba <sup>®</sup>                               |  |
|   | Novo Nordisk          | Novoseven <sup>®</sup>                           | العامل VIIa recombinant                |
|   | Speywood              | Hyate c <sup>®</sup>                             | العامل VIII الخنزيري                   |

المناقشة

## مناقشة عامة :

من خلال تقييمنا للجزء النظري والجزء التطبيقي تبين أن هناك اختلاف كبير بينهما ، خاصة فيما يخص التشخيص والعلاج. حيث أن تشخيص مرض الهيموفيليا في مستشفيات بلادنا يعتمد على قياس زمن التخثر وزمن السيغالين Kaolin وتقدير نشاطية كلا من العامل VIII و IX فقط بالإضافة إلى إجرائه في مراكز قليلة ، في حين يعتمد كشف حاملي مرض الهيموفيليا على تحديد النشاطية التخثرية للعامل VIII مع التقدير المناعي لعامل Von Wille brand بالنسبة للهيموفيليا A ، وعلى تقدير النشاطية البيولوجية والمستضدية للعامل IX بالنسبة للهيموفيليا B.

وعلى هذا يمكن القول بأن تشخيص المرض ببلادنا يعاني من التأخر الشديد بسبب نقص الخبرة والإمكانيات الموجهة للبحث في مجال هذا المرض ، ولا شك أن هذا ينعكس سلبا على حياة المصابين بالمرض وعلى مردودهم الاجتماعي.

أما فيما يخص العلاج المعطى في بلادنا فيتمثل في حقن العامل المخثر الناقص VIII أو IX في حالة النزيف ، على خلاف العلاج المنصوح به عالميا والمتمثل في كل من :

-العلاج الاستبدالي الذي يعطى من أجل تصحيح عيب النزيف.

-العلاج الوقائي الذي يعطى من أجل الحصول الدائم على آثار العامل VIII

أو IX الساري.

-علاج الآلام الناتجة عن حادث نزيفي والذي من خلاله تعطى أدوية مضادة

للهيموفيليا كأول علاج.

ومن هنا نلاحظ أن هناك اختلاف كبير بين العلاج المطبق في بلادنا

(المحلي) والعلاج المطبق في العالم ، إلى جانب غياب اختبارات الكشف عن المثبطات

الذي يؤثر سلبا على العلاج المأخوذ.

ولمن هنا يمكن القول بأن كلا من تشخيص وعلاج مرض الهيموفيليا ناقص جدا في بلادنا ومن أجل تدارك هذا يجب الاهتمام الكبير بكل ما يخص هذا المرض ، بتكوين أكبر للمختصين في هذا المجال ، بتدعيم المخابر الخاصة والعامة بأفراد مكونين في إجراء الاختبارات سواء كانوا بيولوجيين أو من قطاع الصحة.

دخاتمة

## -الخاتمة :

من خلال التحقيق الميداني الذي أجريناه حول مرض الهيموفيليا في كل من مستشفى جيجل ، الطاهير ، ميلة ، قسنطينة ، لاحظنا أن هناك نقص في الامكانيات المخصصة لتشخيص المرض، مما يؤدي بالمريض إلى التنقل رغم حالته التي لا تسمح بذلك بين المستشفيات من ولاية إلى أخرى ، كما لاحظنا نقص في الأطباء المختصين في أمراض الدم مما يؤدي إلى وفاة العديد من المرضى خاصة في حالات النزيف الشديد إضافة إلى نقص عاملي التخثر الدموي VIII و IX بسبب أثمانهما المرتفعة والتي تصل إلى 12000 دج للعبوة المستهلكة خلال مرة واحدة فمن خلال بحثنا لاحظنا أن الاختبارات الداخلة في تشخيص العلاج حسب ما أعطي لنا من معلومات لا توافق ما يجب أن يكون عليه التشخيص التام وأنها تجري في مراكز محدودة رغم سهولتها ، وهذا ما يزيد من معاناة المريض ، كما أن علاجه لا يأخذ بعين الاعتبار ما إذا كان المريض كون أجساما مضادة لعامل التخثر فتؤخذ احتياطات أخرى عاجلة تركز أساسا على رفع جرعة الدواء المعطاة للتغلب على المثبطات دون النظر إلى آثاره الثانوية.

يهدف بحثنا إلى التحسيس بضرورة التعاون بين الهيئات المختصة في رفع مستوى العناية بهؤلاء المرضى من حيث التشخيص ، العلاج ، وكذلك تشجيع البحث في تنقية عوامل التخثر VIII و IX ببلادنا من طرف الباحثين وتكوين مختصين بالمخابر في هذا المجال.

المسألة



-الملحق :

قياس زمن النزيف Temps de saignement :

لقياس زمن النزيف هناك طريقتين : طريقة Divy وطريقة Duck ، وتعد هذه الأخيرة هي الأكثر استعمالاً.

**طريقة Duck :**

نقوم بإجراء وخز في فص أذن شخص ونجمع قطرات الدم على ورق الترشيح حتى يتوقف النزيف ، مع قياس الزمن خلال ذلك.

تكون المدة العادية لتوقف النزيف ما بين 3 إلى 5 دقائق ، أما إذا تجاوزت هذه المدة يعد الشخص غير عادي (مريض).

**طريقة Divy :**

نقوم بتعقيم اليد "Avant-bras" بالإيثر أو الكحول (من الأحسن استعمال الإيثر لأنه يجف بسرعة) ، ثم نضع بعد ذلك Brassad de tention (آلة لقياس الضغط الدموي) في اليد مع ضبطها على 4 ملم زئبقي ، ثم نجري ثقب بواسطة إبرة في الوريد مع جمع قطرات الدم بورقة ترشيح كل 15 ثانية ، ونراقب زمن توقف النزيف بواسطة الكرونومتر.

يكون الزمن العادي بالنسبة لهذه الطريقة ما بين 4-8 دقائق ، أما إذا تجاوز 10 دقائق يعد الشخص مريضاً.

**قياس زمن التخثر البلازمي أو زمن Howell :**

-المبدأ : يرتكز مبدأ هذا الاختبار على حدوث عملية إعادة الكالسيوم لبلازما منزوعة الكالسيوم في وجود كلوريد الكالسيوم "Ca cl<sub>2</sub>".

**-الطريقة العملية :**

ننظف منطقة أخذ العينة بكحول أو إيثر ، ثم نأخذ عينة دموية ونضعها في أنبوب يحتوي على سيترات الصوديوم (0.025 مولر حضن مقدما في حمام مائي

37 م) لمدة دقيقتين ، وبعدها نضيف 0.2 مل من  $CaCl_2$  ونشغل الكرونومتر ، نحرك ونترك الأنبوب يحضن لمدة دقيقة و 30 ثا.

نتابع التخثر بماصة باستور ، ونكرر العملية كل 15 ثانية ، ونسجل زمن التخثر.

يكون الزمن العادي ما بين دقيقة ونصف ودقيقتين ونصف.

**قياس زمن Quick :**

**-المبدأ :**

يرتكز مبدأ هذا الاختبار على حدوث عملية إعادة الكالسيوم لبلازما منزوعة الكالسيوم في وجود Thromboplastine calsiqye ، ويسمح هذا الاختبار بدراسة عوامل التخثر I، II، V،X، VII .

**-الطريقة العملية :**

نأخذ عينة من دم شخص نضعها في أنبوب اختبار يحتوي على السيترات.

نقوم بحضن الـ Thromboplastine calsiqye في حمام مائي 37 م.

نقوم بأخذ 0.1 مل من بلازما الدم (الفقيرة من الصفائح) المأخوذ سابقاً ،

ونضعها في أنبوب اختبار ثم في حمام مائي لمدة دقيقتين.

وبعدها نضيف للبلازما 200 ميكرو لتر من الـ Thromboplastine calsiqye

مع تشغيل الكرونومتر.

ونبدأ التحريك بماصة باستور داخل الأنبوب حتى نتحصل على خثرة بلازمية.

يكون الزمن العادي ما بين 12.5 ثانية إلى غاية 13 ثانية.

من خلال البحث التطبيقي الذي قمنا به في المستشفيات حول مرض الهيموفيليا لم نجد سوى ملفات فارغة تحتوي فقط على الدواء المعطى لهم والمتمثل في العامل المخثر الناقص VIII أو IX.

وهذا نموذج عن بعض الملفات الخاصة بمرضى الهيموفيليا.

# FEUILLE DE TEMPERATURE

64356

No de fiche sociale

No de classement

Nom et Prénoms

Nom

Lieu et lieu de naissance

Situation de famille

Profession

Adresse

Quartier

Mechta

Salle No

Entrée le

11/10/03

Sortie le

11/10/03

Adressé par

DIAGNOSTIC :

Hémophilie B

Hémophilie A

ETAT A LA SORTIE :

SOMMAIRE DE L'OBSERVATION



Wilaya.....

Secteur Sanitaire

### Résumé Standard de Sortie

Etablissement : Hôpital .....  
Service de : *111* .....  
Chef de service : .....

Réservé au BUREAU DES  
Eltrés

CodeSce : .....

Matricule : *55.6.1*.....

N° : dossier  
Dans le S<sup>CE</sup>.

Nom et Prénoms : .....  
Date de Naissance (Age) : *01* .....  
Lieu de Naissance : .....  
Lieu de Résidence (wilaya) : .....  
Date d'admission à l'hôpital : *1*.....

Code commune  
De Naissance : .....

Code de wilaya  
De résidence : .....

### Dernier service d'hospitalisation

Date d'entrée au service : *11/10/13* .....  
Médecin traitant : .....  
Code de sortie <sup>(1)</sup> : .....  
Date de sortie de l'hôpital : *11/10/13* .....  
Motif d'hospitalisation : *Hémophilie B* .....

Matricule du  
Praticien : .....

Code mode  
De sortie : .....

Diagnostic principal de sortie : *Hémophilie B* .....

CIM'10 DP : .....

CIM'10 - DA1 : .....

CIM'10 - DA2 : .....

CIM'10 - DA3 : .....

### Diagnosics associés

chef de Service

Le Médecin  
Général

Wilaya de.....  
Secteur Sanitai

### Résumé Clinique de sortie

N° : Matricule 5561

Établissement : Hôpital .....

N° : de Dossier : .....

Nom & Prénoms : .....

ate de Naissance 13 Sexe : M.....

Lieu de Naissance ( Commune) : .....

Date D'hospitalisation : 11.10.20.....

Service : Urologie Date d'entrée au S<sup>ce</sup>..... Date Sortie du S<sup>ce</sup>.....

Motif D'hospitalisation. Hémophilie Aiguë pour Facteur IX.....

Bilan Biologique.....

Bilan Radiologique.....

Autres examens.....



Diagnostic principal de sortie Hémophilie A.....

Diagnostics associés.....

Actes et traitements Facteur IX.....

Le chef de service

aitant

- Astermark, J ; Hoggp, G ; Bjork.(1991). Effects of  $\delta$ -carboxyglutamic and epidermal growth factor like modules of factor IX or factor X activation .J.Biol. chem; 5 : 3249.
- Bajaj, S.P ; Birktoft, J.J.(1993). Human factor IX and factor IXa. Méthod . Enzymol. , 222 : 96.
- Bajaj, S.P ; Sabharwal, A.K; Gorka, J ; Birdtoft, J.J. (1992). Antibody –probed conformational transitions in the protease domain of human factor IX upon calcium binding and zymogene activation : putative of high affinity  $Ca^{+2}$  binding site in the protease domain . Proc. Natl. Acad, Sci . USA ; 89 : 152.
- Boneu, B; Cazenave, J.P. (1982). Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Ed. labo- Bechringer. Ingelhem. Reins.
- Bottema, C.D.K ; Ketterling, R.P; yoom, H; John,A; Stev, S.(1991). Missence mutation and evolutionary conservation of amino-acids : evidence that many of amino- acids in factor IX function as « Spacer » elements. Am.J. Genet ; 49 : 820.
- Camerino, C ; Grzeschik, K.H ; Jaye, M ; Delasalle, H ; Tolstoshev, P ; Lecocq, J.P.Heilig, R ; Mandel, J.L.(1984). Régional localization on the human X chromosome and poly-morphysm of the coagulation factor IX gene (hemophilia B locus). Proc. Natl. Acad.USA. Sci ; 81 : 498.
- Dhôte, R ; Sieltjes, N ; Thevenot, T; Pernal, S; permin, N; Malho, P; christoforov, B.(1998). Acquired hemophilia secondary to factor VIII inhibitors after pregnancy. Ann.Med.Interne; 149 : 300.
- Donatch, M.J.S. H; lenting, P.J; Van Mourik, J.A; Mertenz, K. (1995). The role of cleavages at position Arg<sup>1689</sup> and Arg<sup>1721</sup> in subunit interaction and activation of human factor VIII . J.Biol. chen; 270 :3648.
- Dora, B; Balabes, S ; Smaili, F ; Bouzid, K. (1989). Hématologie Tome II. Office des publications universitaires, Place centrale de Ben Aknoun (Alger). P : 48.
- Dreyfus, B. (1997). Le sang. 2<sup>o</sup> éd ; Flammarion Médecine sciences .paris P [441...443].
- Eaton, D; Rodriguez, H; Vehar , G.A. (1986). Proteolytic processing of human factor VIII. Biochem; 25 : 505.
- Foole, J.J; Knopf, J.L.Wozney, J.M, Sultzman, L. A; Brown, F; Shoemaker, C; Onec, Amphlelt, G.W; Foster, W.B; Coe, M.L; Knutson, G.J; Fass, D.N; Hewich, R.M.(1984). Molecular cloning of a c DNA encoding human antihaemophilic factor. Nature; 312 : 342.



- Pittman, D.D; Kaufman; R.J.(1988). Proteolytic requirements for thrombin activation of anti-haemophilic factor (VIII). Proc. Natl. Acad.Sci, USA, 85 : 2429.
- Samama, M. (1990). physiologie et exploration de l'hémostase. Doin (paris).
- Thompson, A.R.(1986). Structure, Function and molecular defects of Factor IX. Blood; 67 : 565.
- Zitoun . R ; M. Sammama ; J.P.Marie. (1992) . Manuel d'hématologie, 4<sup>e</sup> Ed. Doin Editeurs. P [268].

-المراجع العربية :

- مجلة الرياض (2003). مرضى الهيموفيليا. العدد 20313 . الصفحة 41.  
([http : // www.Phelesteen.net/hemophilia](http://www.Phelesteen.net/hemophilia))
- أمجد كنعان الطويل.(2000).الهيموفيليا ... المرض ، المعاناة ، وكيفية المساعدة.  
الجمعية الفلسطينية لأمراض النزف (الهيموفيليا).  
([http : // www.Aryadh.com.Sa/contents/11-12-2003/Main page/saha-20313.php-41 k](http://www.Aryadh.com.Sa/contents/11-12-2003/Main%20page/saha-20313.php-41%20k))

## -المخلص :

الهيموفيليا هي عبارة عن اختلال نزيفي متعلق بالكروموزوم X. يشيع هذا المرض بين الذكور أكثر منه عند الإناث. ويلتزم المريض طوال حياته. يعرف هذا المرض كنقص في عوامل التخثر مما يجعل مريض الهيموفيليا يعاني من نزيف مستمر بعد الإصابة. نميز نوعين من الهيموفيليا : A و B تبعا لنقص العامل VIII أو IX على الترتيب. تأتي دراستنا كمحاولة تخص المقارنة بين التشخيص البيولوجي وعلاج المرض في المستشفيات الدولية وبين تشخيصه وعلاجه حسب ما أعطي لنا من معلومات بمستشفيات جيجل ، الطاهير ، ميلة وقسنطينة ، أين يركز التشخيص فقط على زمن cepheline Kaolin وتقدير نشاطية العوامل VIII و IX ، في حين يجب أن يركز على تقدير كل من العاملين VIII و IX كمستضدات ، نشاطية العاملين VIII و IX وعامل von Willebrand حسب نوع الهيموفيليا زيادة على ذلك يركز العلاج فقط على إعطاء العامل VIII أو IX في حين نجد أنه من الضروري إجراء عدة خطوات مسبقة مثل كشف معدل المثبط مما يكيف العلاج اللازم. أخيرا كل هذه الظروف تجعل حياة المريض في خطر إذا لم يتم تحسينها.

### **Abstract :**

Hemophilia is a bleeding disorder chromosome x dependent. It is known between boys more than girls and it persist with patient during their life. It is known as coagulation factors deficiency which makes the patient suffering from continued bleeding after affection, we distinguish two kinds of hemophilia: A and B depending to coagulation factors VIII or IX respectively. Our study is an attempt concerning comparison between international biological hemophilia diagnostic and treatment of this illness in Jijel, Taher, Mila and constantine hospitals where diagnostic consists only on coagulation time, cephalin kaolin time and dosage of factor VIII and IX activities while it is necessary to consist on dosage of factor VIII, IX antigens, factor VIII and IX activities, factor von Willebrand respecting the kind of hemophilia. Moreover, the treatment in these hospitals consists only on giving factor VIII and IX while it is necessary to do several steps before like detecting the titer of inhibitors which adapt the treatment requiring. Finally, all this conditions make life of the hemophile in danger if they will not be improved.

### **Résumé :**

L'hémophilie est un désordre du saignement dépendant du chromosome x. Il est connu chez les garçons plus que les filles et il persiste avec les malades pendant leur vie. C'est connu comme un manque des facteurs de la coagulation qui fait le souffrir le patient de saignement continué après affection, on distingue deux types d'hémophilie: A et B qui dépend du facteur déficient VIII où IX respectivement. Notre étude est une tentative à propos de comparaison entre le diagnostique biologique international de l'hémophilie et le diagnostique et le traitement de cette maladie dans les hôpitaux de Jijel, Taher, Mila et constantine où le diagnostique consiste seulement sur le temps du cephaline kaolin et le dosage du facteur VIII et IX et leurs activités cependant le temps de coagulation que c'est nécessaire à consister sur le dosage des antigènes, et l'activité des facteurs VIII et IX, et du facteur von Willebrand selon le type d'hémophilie. De plus, le traitement dans ces hôpitaux se repose seulement sur l'injection des facteurs VIII et IX donnés pendant que c'est nécessaire à faire plusieurs pas auparavant comme détecter le titre d'inhibiteurs qui adapte le traitement exigé. Finalement, toutes ces conditions mettent la vie de l'hémophile en danger s'ils ne seront pas améliorés.

-الكلمات المفتاح : الهيموفيليا، النزيف ، التخثر، العوامل المضادة للهيموفيليا (VIII و IX).