مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الثالث والعشرون - المجلد الثامن - علوم الحياة - تموز 2024 م
doi.org/10.52866/esj.2023.08.23.05

دراسة العلاقة الارتباطية بين متغيرات الكيموحيوية المتمثلة بالانترلوكينات (IL1b,IL-37) وعوامل التخثر (F7,F8,F9) في دم الاشخاص المرضى المصابين بالهيموفيليا

عبير عواد خليفة[1] ، د. قصي نوري ردام[2] ، أ.د. تغريد خضر محمد[3]
[1,2] الجامعة العراقية - كلية التربية ، [3] الجامعة التقنية الوسطى- المعهد الطبي التقني/ المنصور
Email: taghreidkheder@gmail.com

مستخلص

اجريت هذه الدراسة بهدف معرفة العلاقة الارتباطية بين عوامل تخثر الدم (F9,F8,F7) والعوامل المناعية الانترلوكينات (IL1b,IL-37) في دم المرضى المصابين بالهيموفيليا وقد تم اخذ العينات من عدة مستشفيات في العراق (مستشفى الرمادي للنسائية والطفل في محافظة الانبار، مستشفى تكريت العام في محافظة صلاح الدين، مستشفى حماية الطفل في بغداد، مختبرات مستشفى بغداد التعليمي)، حيث شملت الدراسة 65 عينة من المرضى المصابين بنزف الدم الوراثي بمختلف انواعه (W.V.P ,HA,HB,HC) . اشتملت الدراسة قياس مستويات عوامل التخثر (F9,F8,F7) باستخدام تقنية الامتزاز المناعي (الاليزا). بينت نتائج الدراسة الحالية ان عامل التخثر السابع F7 فيه انخفاض معنوي لدى المرضى مقارنة بنسبته لدى الاصحاء، بينما عامل تخثر الدم الثامن F8 لايملك فرق معنوي اما عامل تخثر الدم التاسع F9 فقد وجد انخفاض معنوي في قيم العامل لدى المرضى المصابين مقارنة بالاصحاء كمابينت الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في مستوى قيم الانترلوكين IL-37 لدى المرضى مقارنة في دم الاصحاء اما الانترلوكين IL1b فقد بينت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في قيم العامل لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالاصحاء.

الكلمات المفتاحية: الهيموفيليا، الثرومبوبلاستين، الانترلوكينأعوامل تخثر الدم , IL1b .

Studying the correlation between biochemical variables represented by interleukins (IL1b, IL-37) and clotting factors (F7, F8, F9) in the blood of patients with hemophilia

Abeer Awad Khaleefa[1], Qussay Noori Raddaam[2] and Taghreed Khudhur Mohammed[3]
[1, 2] Iraqi University - College of Education, [3] Central Technical University - Medical Technical Institute / Al-Mansour
Corresponding Author: Email: taghreidkheder@gmail.com

Abstract:

This study was conducted with the aim of identifying the correlation between blood clotting factors (F9, F8, F7) and immune factors (IL1b, IL-37) in the blood of patients with hemophilia. Samples were taken from several hospitals in Iraq (Ramadi Women's and Children's Hospital/Anbar, Tikrit General Hospital/Salah al-Din, Child Protection Hospital/Baghdad, Baghdad Teaching Hospital laboratories), where the study included 65 samples from patients with various types of hereditary bleeding. The study included measuring the levels of clotting factors (F9, F8, F7) using the ELISA technique. The results of the current study showed that F7 had a significant decrease in the factor values in patients compared to healthy people, while F8 had no significant difference. As for F9, a significant decrease in the factor values was found in patients compared to healthy people. The study also showed a significant decrease in the level of IL-37 values in patients compared to the blood of healthy people. As for IL1b, the results of the study showed a significant increase in the values of the factor in patients compared to healthy people.

Keywords: hemophilia, thromboplastin, interleukin.Clotting factors,IL1b,

المقدمة

يعرف مرض الهيموفيليا عادة بالنزيف الوراثي، لا يتخثر فيه الدم بشكل صحيح. هذا يمكن ان يؤدي الى نزيف عفوي وكذلك النزيف بعد الاصابة او الجراحة. يحتوي الدم على العديد من البروتينات التي تسمى عوامل التخثر والتي يمكن ان تساعد في وقف النزيف. الاشخاص المصابون بالهيموفيليا لديهم مستويات منخفضة من العامل الثامن(F8) والعامل التاسع (F9) بتم تحديد شدة الهيموفيليا التي يعاني منها الشخص من خلال كمية العامل الموجود في الدم. كلما انخفضت كمية العامل زاد احتمال حدوث النزيف الذي يمكن ان يؤدي الى مشاكل خطيرة. وفي حالات نادرة يمكن ان يصاب الشخص بالهيموفيليا في وقت متأخر من حياته. وتتعلق غالبية الحالات باشخاص في منتصف العمر او كبار السن. او شابات أنجبن حديثا او في مراحل لاحقة من الحمل غالبا ما يتم حل هذه الحالة بالعلاج المناسب (Ataullakhanov *et al*., 2013; Merck , 2022).

من أسباب المرض هو نقص عامل التخثر رقم 8 VIII (Hemophilia-A) أو العامل رقم (9 -IX (He mophilia-B أو العامل الحادي عشر (Hemophilia-C) XI (Knowles, 2023). الهيموفيليا A (المعروف أيضًا باسم الهيموفيليا الكلاسيكي) والهيموفيليا B (المعروف أيضًا باسم مرض الكريسماس Christmas disease) هي سمة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X مع جينات F8 و F9 المعيبة في الذراع الطويلة للكروموسوم X مع حدوث واحد من كل 5000 وواحد من كل 30.000 ذكر على التوالي، بينما الهيموفيليا C (المعروف أيضًا باسم نقص الثرومبوبلاستين thromboplastin an- tecedent في البلازما (PTA) أو متلازمة ميلكرسون روزنتال (Melkersson-Rosenthal Syndrome) له وراثة جسمية متنحية مع الجين المعيب في الكروموسوم ويحدث واحدًا من كل 100000 ذكر. يمكن أيضًا اكتساب الهيموفيليا بسبب تطور الأجسام المضادة الذاتية autoantibodies directed الموجهة ضد عوامل التخثر. الهيموفيليا المكتسبة نادرة جدًا مع حدوث واحد من كل مليون شخص (Ataullakhanov *et al*., 2013) . الهيموفيليا نزيف داخلي أو خارجي قد يكون تلقائي spontaneous أو مصحوبًا بصدمة بسيطة. يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات مثل فقر الدم المزمن chronic anaemia ونزيف المفاصل haemarthrosis والنزيف داخل الجمجمة و مُتَلازِمة المَقْصُورة (Com- partment syndrome) وهي زيادة الضغط داخل حَيِّز في الجسم يحتوي على العضلات والأعصاب كالساق والذراع. التشخيص المبكر والمتابعة مطلوبان لمنع تطور هذه المضاعفات (Sahu *et al*. 2011). الهيموفيليا هو اضطراب نزفي خطير وراثي حيث لا يتجلط دم الشخص بشكل صحيح، مما يؤدي إلى نزيف لا يمكن السيطرة عليه. يمكن أن يغير بشكل كبير من نمط حياة الأشخاص المصابين، وكذلك أسرهم وكل من يحيط بهم (Merck, 2022).

الهيموفيليا (A) هو النوع الأكثر شيوعاً، ويشار إليه بالهيموفيليا الكلاسيكية. وهو نتيجة نقص عامل التخثر الثامن ويسمى أيضًا (الهيموفيليا الكلاسيكية أو الهيموفيليا القياسية) (Scott *et al*.2019), تنتج الهيموفيليا A وB عن نقص عوامل التخثر الثامن والتاسع، على التوالي (Garagiola *et al*., 2018). أما الهيموفيليا (B) هو نقص في عامل التخثر التاسع ويسمى أيضًا Christmas Disease. يمكن لبعض الأفراد المصابين بالهيموفيليا A أو B تطوير مثبطات، تمنع العلاج البديل للعامل الثامن أو التاسع من العمل على تكوين جلطة لوقف النزيف. يمكن استخدام نوع مختلف من عوامل التخثر يسمى عامل التجاوز بدلاً من ذلك (Srivastava *et al*., 2020).

يتم التعبير عن IL-37 بشكل أساسي في العديد من الأنسجة والخلايا البشرية المختلفة، مما قد يساعد في الحفاظ على التوازن المناعي. يتم التعبير عن IL-37 في الخلايا المناعية بشكل أساسي في الخلايا الوحيدة المنتشرة، والبلاعم الأنسجة، والخلايا الجذعية (DC)، وخلايا اللوزتين B، وخلايا البلازما (Bufler *et al*., 2004). يتم زيادة تعبير IL-37 بشكل ملحوظ عن طريق بعض المحفزات المؤيدة للالتهابات في خلايا الأنسجة (Nold *et al*., 2010). بعد التحفيز، تعبر الخلايا المناعية مثل الخلايا الوحيدة والخلايا DC والخلايا التائية عن IL-37، على الرغم من أن الغالبية العظمى من خلايا الدم أحادية النواة المحيطية (PBMCs) IL-37$^+$ هي خلايا وحيدة (٨١٪-٩١٪) (Rudloff *et al*., 2017). خلاصة القول، على الرغم من أن التعبير التأسيسي له منخفض نسبيًا، إلا أن التعبير المحفز لـ IL-37 يمكن أن يمارس تأثيرًا قويًا مضادًا للالتهابات أو دورًا تنظيميًا مناعيًا (McNamee *et al*., 2011).

يمكن أن يعزز أنواعًا مختلفة من الاستجابات الالتهابية. أثناء تطور مرض الحساسية، تنتج خلايا TH2 المستجيبة IL-4 وIL-5 وIL-9 وIL-13 ، يساهم إنتاجهم لـ IL-25 و IL31 و IL-33 في استجابات TH2 والالتهابات.هذه السيتوكينات لها دور في إنتاج مسببات الحساسية المحددةIge، فرط الحمضات Eosinophils، والمخاط. ومع ذلك، تنتج خلايا TH1 السيتوكين انترفيرون IFN- ، الذي يحمي من مسببات الأمراض داخل الخلايا ويلعب دورًا في موت الخلايا الكيراتينية الجلدية الناجم عن التنشيط، الخلايا الظهارية المخاطية، والخلايا التائية (Larche et al ., 2006).

العامل السابع FVII هو عامل حر تركيبه بروتين سكري ينتمي إلى عائلة البروتيز سيرين. إنه البروتين المعتمد على فيتامين K والذي يتم تصنيعه حصريًا بواسطة الكبد. تتراوح مستويات البلازما حوالي 0.35 إلى 0.60 ملغم / لتر(لنشاط تخثرطبيعي يتراوح بين ٧٠٪ و١٤٠٪) وهو أقل 10مرات من فيتامين K المعتمد على الأنواع الأخرى عوامل. عمر النصف له قصير للغاية (6-4 ساعات). العامل السابع هو عامل التخثر الوحيد الذي يحتوي على نسبة صغيرة (١٪-٣٪) من الشكل المنشط الحر المتداول (FVIIa) في غياب تفعيل التخثر. العامل السابع في حد ذاته لا يكفي لبدء عملية التخثر فهو يتطلب وجود العامل النسيجي (TF) عقب الإصابة، يتعرض بروتين العامل النسيجي TF إلى الأوعية الدموية التجويف ويمكنه ربط FVIIa الحر المتداول من أجل البدء بتجلط الدم(Bolton-Maggs and Pasi 2003). أما FVIII هو بروتين سكري عالي الوزن الجزيئي يعمل كعامل مساعد في سلسلة التخثر. وهو موجود على الذراع الطويلة للكروموسوم X في الموضع Xq28 (Tantawy, 2010). العامل الثامن (FVIII) هو عامل غير مستقر يدور في البلازما، ويرتبط وينقل بواسطة عامل فون ويلبراند (vWF)، الذي يعمل كجزيء مرافق. ويبلغ عمر النصف له حوالي 12 ساعة عند البالغين، وفي الأطفال، يميل إلى تكون أقصر (Bolton-Maggs and Pasi ,2003). العامل الثامن محمي من التحلل البروتيني بواسطة VWF ويتركز في المواقع التي تكون فيها مجالات C الوعائية أو المتماثلة بالترتيب (A1-A2-B) (Castillo-González, 2012). من النهاية الأمينية إلى النهاية الكربوكسيلية. للمجالات أهمية حيوية في وظيفة العامل الثامن لأن كل مجال يحتوي على مواقع ربط محددة لمكونات سلسلة التخثر (Tantawy ,2010) يتم تصنيعه بشكل رئيسي بواسطة خلايا الكبد (خلايا الكبد). (Bogdanova et al., 2007) . في حين ان العامل التاسع Factor IX يعد أحد البروتيز السيري للمسار الجوهري لسلسلة التخثر من الإرقاء الثانوي. يتم تصنيع FIX كسلسلة بولي ببتيد واحدة تخضع لتعديلات ما بعد الترجمة واسعة النطاق

بما في ذلك انقسام الببتيد الإشارة، وتكوين رابطة ثاني كبريتيد، والغليكوزيل، وغاما المعتمدة على فيتامينK. الكبد هو الموقع الرئيسي لتخليق FIX وخلايا الكبد تفرز FIX مباشرة في البلازما. يتم تنشيط FIX بشكل بروتيني بواسطة العامل XIa أو العامل. VIIa لتكوين FIXa، والذي بدوره ومع العوامل المساعدة الأخرى (العامل المنشط VIII، الدهون الفوسفاتية، وأيونات الكالسيوم) يشكل «معقد الإنزيم» وينشط العامل X لتكوين العامل Xa، العضو الأول في مسار التخثر المشترك النهائي الناتج في النهاية في الفيبرين المتقاطع (Bolton-Maggs ,.*et al* 2003).

فيما يخص العلاقة الارتباطية بين الانترلوكينات (IL1b,IL-37) ونقص عوامل التخثر (F8,F9) المسببة لمرض الهيموفيليا فان الهيموفيليا A و B هي بسبب نقص عوامل التخثر الثامن والتاسع، على التوالي. بناءً على مستويات البلازما من عوامل التخثر والهيموفيليا يمكن تصنيفها على أنها شديدة (عامل مستويات <1٪)، معتدلة (مستويات العامل 1٪ إلى 5٪)، أو معتدل (مستويات العامل> 5٪ إلى 30٪) الاعتلال المفصلي الهيموفيليك HA هو المظهر الأكثر شيوعًا الناجم عن النزيف المتكرر عند مرضى الهيموفيليا. أن الإنترلوكين (IL) 1b- هو الوسيط الرئيسي من تلف الغضاريف. حجب IL-1b يمكن أن تمنع موت الخلايا المبرمج الغضروفية والغضاريف ضرر. وتشير هذه النتائج الجديدة إمكانيات الوقاية من الدم الناجم تلف المفاصل في الهيموفيليا. في بالإضافة إلى ذلك، العديد من حاصرات IL-1b، بما في ذلك مستقبل IL-1 المؤتلف مضاد)، ريلوناسيبت (مضاد لـ IL-1b بروتين سكري ديمريك)، وكاناكينوماب (أحادي النسيلة بشري مضاد لـ IL-1b الأجسام المضادة)، تم استخدامها سريريا ل علاج التهاب المفاصل الناجم عن النقرس IL-1b ينتمي إلى عائلة IL-1 (IL-1F)، والتي لديه 11 عضوا و 10 مستقبلات. ومع ذلك، فإن مستويات التعبير عن الأعضاء من هذه العائلة في الهيموفيليا كانت نادرا ما التحقيق IL-37 هو السيتوكين IL-1F الذي اكتشفه (كومار وآخرون في 2000) . الوظيفة الرئيسية من IL-37 مضاد للالتهابات 2 و تم العثور على IL-37 ليلعب دورًا مهمًا دور في مجموعة متنوعة من الأمراض الالتهابية ، أمراض المناعة الذاتية، والأورام IL-37 لا يتم التعبير عنها بشكل أساسي في الدم حيدات من الأفراد الأصحاء ولكن الناجم عن المحفزات المؤيدة للالتهابات، مثل كما IL-1b؛ 15 تفعيل IL-37 هو وقائي آلية لمنع غير المنضبط الالتهاب والتلف المفرط للأنسجة (Van Vulpen *et al*.,2015).

تهدف هذه الدراسة الى تقدير مستويات عوامل التخثر (F7, F8, F9) في دم الاشخاص المصابين بمرض نزف الدم الوراثي الهيموفيليا. وتقدير مستويات انترلوكين IL1b وانترلوكين IL-37 في مصول المرضى. وذلك باستخدام الاليات والاختبارات المناسبة ثم نجري العمليات الاحصائية لإيجاد عوامل الارتباط بين هذه المتغيرات.

المواد وطرائق العمل

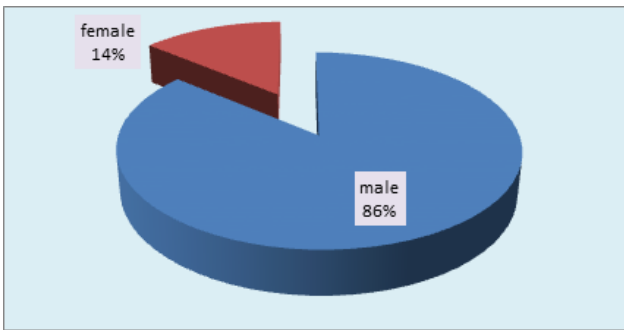
تم جمع العينات من مستشفيات (مستشفى بغداد التعليمي ومستشفى حماية الطفل في بغداد ومستشفى تكريت العام في صلاح الدين ومستشفى الرمادي للنسائية والطفل في الانبار) للفترة من تشرين الاول من عام2023 الى كانون الاول من عام 2024. وجمعت 65 عينة من المرضى المصابين بالهيموفيليا و 25 عينة من الاشخاص الاصحاء غير المصابين . وضعت عينات الدم في جهاز الطرد المركزي على سرعة 1500 دورة لمدة 5 دقائق للحصول على المصل، وتم اجراء الاختبارات المقايسة المناعية ELISA باستخدام العدة التشخيصية الخاصة لقياس مستويات الانترلوكينات

وعوامل التخثر Quantitative Sandwich enzyme technique immunoassay (من شركة Elabsciene) التي تمت دراستها في هذه الدراسة وتم اتباع التعليمات الخاصة بالشركة المصنعة.

النتائج والمناقشة

Results and discussion

جمعت (65) عينة من مرضى يعانون من الهيموفيليا من (مستشفى بغداد التعليمي ومستشفى حماية الطفل في بغداد ومستشفى تكريت العام في صلاح الدين ومستشفى الرمادي للنسائية والطفل في الانبار)، تراوحت اعمارهم بين (3 – 66) سنة، ومن كلا الجنسين (ذكور ، اناث)، حيث كانت نسبة الاناث 14٪ ونسبة الذكور 86٪ كما مبين في الشكل 1. وبذلك تكون نسبة الإصابة عند الذكور اعلى بكثير مما هو عليه عند الاناث.



شكل رقم 1:
نسبة انتشار الهيموفيليا في كلا الجنسين (الذكور والاناث)

كانت الاعمار من 1 – 15 سنة، 20 عينة، اي بنسبة 30.8٪، ومن 16 – 30 سنة، 28 عينة، اي بنسبة 43.1٪، ومن 31 – 45 سنة، 14 عينة، اي بنسبة 21.5٪ ، ومن 46–66 سنة، 3 عينة، اي بنسبة 4.6٪، كما مبين في الجدول رقم 1. وبذلك تسجل الفئة العمرية (16–30) سنة أعلى الفئات التي تعاني من الإصابة بالمرض.

جدول رقم 1:
نسبة انتشار مرض الهيموفيليا في المجاميع العمرية المختلفة

Age group (year سنة)	Frequency (n)	(%) Percent
15 – 1	20	30.8
30 – 16	28	43.1
45 – 31	14	21.5
66 – 46	3	4.6
Total	65	100

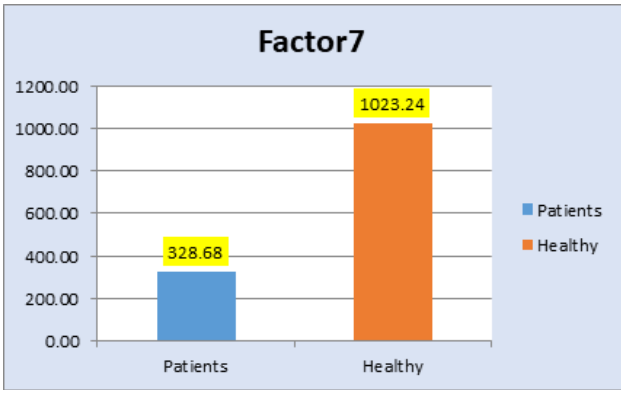
وجمعت (25) عينة من الاصحاء كمجموعة للسيطرة من المختبرات التعليمية لمستشفى بغداد بنسبة 38٪، وكانت المقارنة بين عوامل تخثر الدم (F7,F8,F9) والانترلوكينات (IL1b,IL-37) للمرضى والاصحاء باستعمال الانحراف المعياري والمتوسط الحسابي واختبار الفروق t كما مبين في الجدول (2).

جدول 2 : الاحصاء الوصفي – المتوسط والانحراف المعياري والمقارنة بين المرضى والاصحاء

group		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	T	Sig. (2-tailed)
Factor7	Patients	65	328.68	127.80	15.851897	**-18.905 A**	**.S 0.000**
	Healthy	**25**	**1023.24**	**214.03**	**42.805912**		
Factor 8	Patients	65	12.94	97.64	12.110448	**0.531 B**	**N.S 0.597**
	Healthy	**25**	**2.54**	**0.40**	**080436.**		
Factor 9	Patients	65	5.72	2.17	269569.	**-20.534 A**	**.S 0.000**
	Healthy	**25**	**17.14**	**2.81**	**561729.**		
IL-37	Patients	65	101.41	24.07	2.984934	**-11.135 A**	**.S 0.000**
	Healthy	**25**	**238.64**	**92.25**	**18.450457**		
IL-1b	Patients	65	341.64	69.23	8.5875023	**13.206 A**	**.S 0.000**
	Healthy	**25**	**142.29**	**47.98**	**9.5960571**		

N.S non sig. at (0.05) , S. sig at (0.05)

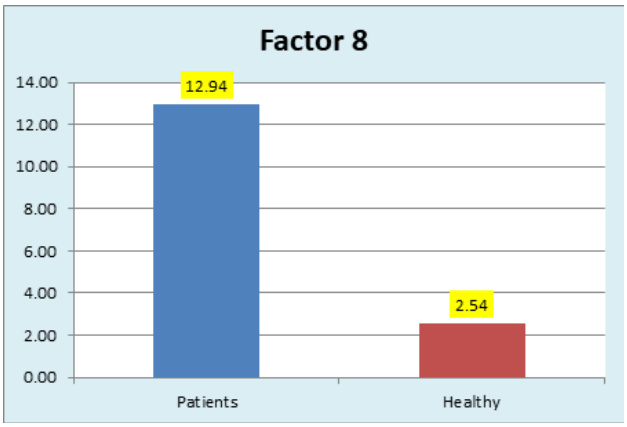
اشارت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الشكل (2) في الملحق الى وجود انخفاض معنوي في قيم لعامل تخثر الدم السابع (F7) والذي بلغت قيمته (328.68± 127.80) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالاشخاص الاصحاء الغير مصابين التي بلغت (1023.24±214.03) عند مستوى معنوي P≤0.05. مما يبين ان العامل السابع ينخفض بانخفاض او غياب العامل التاسع والعامل الثامن وقد توافقت هذه الدراسة مع دراسة (Hemophilia, 2005).



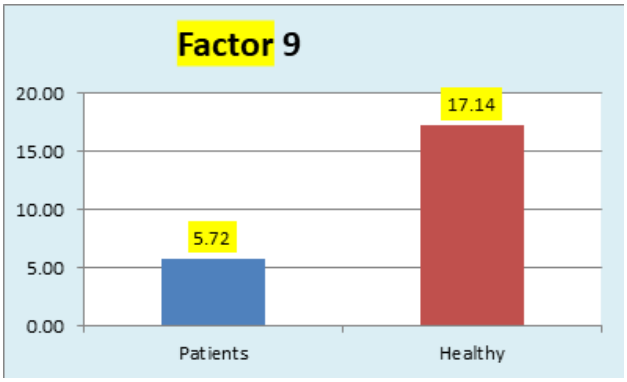
الشكل 2 :
انتشار عامل تخثر الدم السابع (F7) بين المرضى والاصحاء

كما اشارت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الشكل (3) الى عدم وجود فرق معنوي في القيم لعامل تخثر الدم الثامن (F8) والذي بلغت قيمته (12.94 ± 97.64) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالاشخاص الاصحاء الغير مصابين التي بلغت (0.40±2.54) لان مستوى المعنوية P = 0.531 اي انه اكبر من 0.05 . وهذا يعني ان مستوى العامل الثامن لا يتأثر بانخفاض او ارتفاع بقية العوامل السابع والتاسع وانما هو محمي من قبل عامل ويلبراند V.W.P ولا يتعرض للتحلل البروتيني من قبل عامل ويلبراند وان انخفاضه يكون بسبب وراثي يرتبط بالكروموسوم X وقد توافقت هذه الدراسة مع (Bolton-Maggs and Pasi ,2003). كما اشارت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الشكل (4) الى وجود انخفاض معنوي في قيم لعامل تخثر الدم التاسع (F9) والذي بلغت قيمته (2.17 ± 5.72) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالأشخاص الاصحاء غير المصابين التي بلغت (2.81±17.14) عند مستوى معنوي P≤0.05 وذلك يدل على ان العامل التاسع يتم

تنشيطه بوساطة العامل F11 والعامل السابع F7 وهذه الدراسة توافقت مع دراسة (Bolton-Maggs et al.,2003). وكذلك دراسة (Knowles، 2023) .

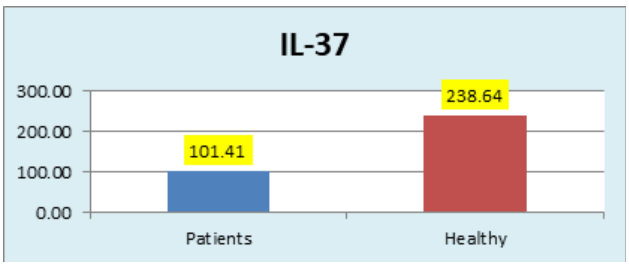


الشكل 3 :
انتشار عامل تخثر الدم الثامن (F 8) بين المرضى والاصحاء



الشكل 4 :
انتشار عامل تخثر الدم التاسع (F 9) بين المرضى والاصحاء

كما اشارت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الشكل (5) الى وجود انخفاض معنوي في قيم الانترليوكين (IL-37) والذي بلغت قيمته (101.14 ± 24.07) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالأشخاص الاصحاء غير المصابين التي بلغت (238.64±92.25) عند مستوى معنوي P≤0.05. وذلك لان هذا الانترلوكين له وظيفة مضاد للالتهابات اي هو يخص المناعة الذاتية لذلك وجد انه منخفض عند المرضى وقد توافقت هذه الدراسة مع دراسة (كومار وآخرون، 2000).



شكل 5 :
انتشار الانترليوكين (IL-37) بين المرضى والاصحاء

كما اشارت نتائج الدراسة الحالية المبينة في الشكل (6) والجدول (3) الى وجود ارتفاع معنوي في قيم الانترلوكين (IL 1b) والذي بلغت قيمته (341.64± 69.23) لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالأشخاص الاصحاء غير المصابين التي بلغت (142.29±47.98) عند مستوى معنوي P≤0.05 . وذلك لان الانترلوكين IL1b هو الوسيط الرئيس من تلف الغضاريف. حجب IL-1b يمكن أن تمنع موت الخلايا المبرمج الغضروفية والغضاريف ضرر. وتشير هذه النتائج الجديدة إمكانيات الوقاية من الدم الناجم تلف المفاصل في الهيموفيليا. في بالإضافة إلى ذلك، العديد من حاصرات IL-1b، بما في ذلك مستقبل IL – 1 المؤتلف مضاد، وهذه الدراسة توافقت مع (Van -Vul-pen et al. , 2015).

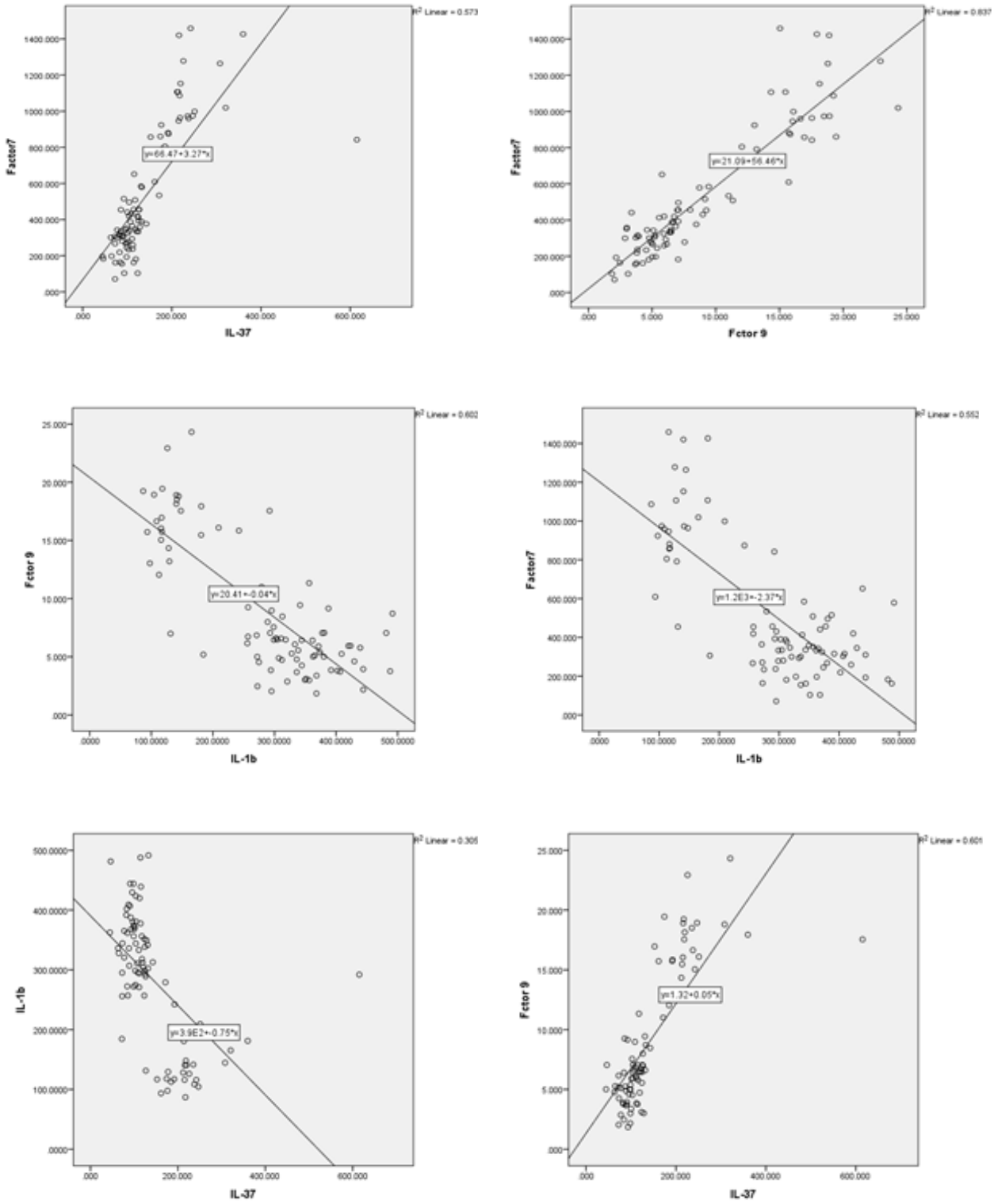
تم قياس تراكيز كلا من المؤشرات عن طريق جهاز قارئ لوحة الميكروتيتر ، ثم قراءة التراكيز من خلال جهاز HumaReader HS على طول موجي nm450 نانومتر ، اظهرت النتائج ان عامل التخثر السابع F7 فيه انخفاض معنوي لدى المرضى مقارنة بنسبته لدى الاصحاء، عامل تخثر الدم الثامن F8 لايملك فرق معنوي، وهذا يعني ان مستوى العامل الثامن لايتاثر بانخفاض او ارتفاع بقية العوامل السابع والتاسع، وعامل تخثر الدم التاسع F9 فقد وجد انخفاض معنوي في قيم العامل لدى المرضى المصابين مقارنة بالاصحاء،

يدل ذلك على ان العامل التاسع يتم تنشيطه بواسطة العامل F11 والعامل السابع F7 ، وجود انخفاض معنوي في مستوى قيم الانترلوكين IL-37 لدى المرضى مقارنة في دم الاصحاء، و وجود ارتفاع معنوي في قيم العامل الانترلوكين IL1b لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا مقارنة بالاصحاء. ارتبطت مستويات العامل السابع F7(P=0.913) مع العامل التاسع F9 و (P=0.762) مع الانترلوكين IL-37 بشكل ايجابي .ولم يلاحظ اي ارتباط معنوي بين العامل السابع F7 والعامل الثامن F8 . وتم العثور على ارتباط سلبي (P=-0.729) مع الانترلوكين IL1b عندما تمت المقارنة فيما بينهم باستخدام ارتباط بيرسون Person Corralation.

جدول (3) العلاقة الارتباطية بين المتغيرات Correlations

		Factor7	Factor 8	Factor 9	IL-37	IL-1b	age
Factor7	Pearson Correlation	1	-.068	**.913	**.762	**-.729	-.056
	Sig. (2-tailed)		.523	.000	.000	.000	.657
	N	90	90	90	90	90	65
Factor 8	Pearson Correlation	-.068	1	-.042	-.080	.037-	-.117
	Sig. (2-tailed)	.523		.696	.452	.731	.353
	N	90	90	90	90	90	65
Fctor 9	Pearson Correlation	**.913	-.042	1	**.778	**-.750	.023
	Sig. (2-tailed)	.000	.696		.000	.000	.858
	N	90	90	90	90	90	65
IL-37	Pearson Correlation	**.762	-.080	**.778	1	**-.543	.091
	Sig. (2-tailed)	.000	.452	.000		.000	.470
	N	90	90	90	90	90	65
IL-1b	Pearson Correlation	**-.729	.037-	**-.750	**-.543	1	-.026
	Sig. (2-tailed)	.000	.731	.000	.000		.840
	N	90	90	90	90	90	65
age	Pearson Correlation	.056-	.117-	.023	.091	.026-	1
	Sig. (2-tailed)	.657	.353	.858	.470	.840	
	N	65	65	65	65	65	65

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



الشكل (6) يبين العلاقة الارتباطية بين المتغيرات

المصادر :

Aledort, L, M Bullinger, S Von Mackensen, J Wasserman, NL Young, D Globe, and Health Related Quality of Life Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group %J Haemophilia. 2012. 'Why should we care about quality of life in persons with haemophilia?', 18: e154-e57.

Ataullakhanov, Fazoil I, Natalia M Dashkevich, Claude Negrier, and Mikhail A %J Expert review of hematology Panteleev. 2013. 'Factor XI and traveling waves: the key to understanding coagulation in hemophilia?', 6: 111-13.

Bogdanova, Nadja, Arseni Markoff, Roswith Eisert, Cornelia Wermes, Hartmut Pollmann, Albena Todorova, Marcin Chlystun, Ulrike Nowak-Göttl, and Jürgen %J Human mutation Horst. 2007. 'Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate hemophilia A', 28: 54-60.

Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003.

Bolton-Maggs, Paula HB, and K John %J The Lancet Pasi. 2003. 'Haemophilias a and b', 361: 1801-09.

Bufler, Philip, Fabia Gamboni-Robertson, Tania Azam ,Soo-Hyun Kim, and Charles A %J Biochemical Journal Dinarello. 2004. 'Interleukin-1 homologues IL-1F7b and IL-18 contain functional mRNA instability elements within the coding region responsive to lipopolysaccharide', 381: 503-10.

Castillo-González, Dunia% J Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2012. 'Hemofilia II. Aspectos moleculares y de genética poblacional', 28: 111-19.

CDC, Centers for Disease and Control. 2023. 'What is Hemophilia?', https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inheritance-pattern.html.

Garagiola, Isabella, Roberta Palla, and Flora %J Thrombosis research Peyvandi. 2018. 'Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A', 168: 20-27.

Katarzyna I. Jankowska 1 Zuben E. Sauna 2 and Chintamani D. Atreya Role of microRNAs in Hemophilia and [Journal]. - USA : [s.n.], 2020.

Katarzyna I. Jankowska 1 Zuben E. Sauna 2 and Chintamani D. Atreya Role of microRNAs in Hemophilia and [Journal]. - USA : [s.n.], 2020.

McNamee, Eóin N, Joanne C Masterson, Paul Jedlicka, Martine Mc-

mophilia A in the UK: the THUNDER study', 25: 205-12.

Srivastava, Alok, Elena Santagostino, Alison Dougall, Steve Kitchen, Megan Sutherland, Steven W Pipe, Manuel Carcao, Johnny Mahlangu, Margaret V Ragni ,and Jerzy %J Haemophilia Windyga. 2020. 'WFH guidelines for the management of hemophilia', 26: 1-158.

Tantawy, Azza AG %J Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2010. 'Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives', 11

Manus, Almut Grenz, Colm B Collins, Marcel F Nold, Claudia Nold-Petry, Philip Bufler, and Charles A %J Proceedings of the National Academy of Sciences Dinarello. 2011. 'Interleukin 37 expression protects mice from colitis', 108: 16711-16.

Nold, Marcel F, Claudia A Nold-Petry, Jarod A Zepp, Brent E Palmer, Philip Bufler, and Charles A %J Nature immunology Dinarello. 2010. 'IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity', 11: 1014-22.

Rudloff, Ina, Steven X Cho, Jason C Lao, Devi Ngo, Matthew McKenzie, Claudia A Nold-Petry, and Marcel F %J Journal of Leucocyte Biology Nold. 2017. 'Monocytes and dendritic cells are the primary sources of interleukin 37 in human immune cells', 101: 901-11.

Sahu, Sandeep, Indu Lata, Surendra Singh, Mukesh %J Journal of Emergencies Kumar, Trauma, and Shock. 2011. 'Revisiting hemophilia management in acute medicine', 4: 292.

Scott, Martin J, Hua Xiang, Daniel P Hart, Benedict Palmer, Peter W Collins, David Stephensen, Camelia S Sima, and Charles RM %J Haemophilia Hay. 2019. 'Treatment regimens and outcomes in severe and moderate hae-