بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومـــــات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

﴿ قـــسـم ﴾

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد اعدت دون آية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيداً عن الغبار

في درجة حرارة من 15 – 20 مئوية ورطوبة نسبية من 20-40 %

To be kept away from dust in dry cool place of
15 – 25c and relative humidity 20-40 %

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصـــل

٢٤١٠ و

جامعة حلوان
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

المعالجة الوريدية في فرفرية نقص الصفيحات الأساسي

دراسة مقارنة بين الـ IVIG والميثيل برد نيزولون وريدي

Randomized trial comparing IVIG and MPPT in acute ITP

بحث علمي أعده طالب الدكتوراه

د. عثمان طالب حمدان

لنيل شهادة الدكتوراه بأمراض الدم والأورام عند الأطفال

إشراف الأستاذ الدكتور

أ. د. محمد زياد الشربجي
رئيس شعبة أمراض الدم والأورام
مشفى الأطفال

B١٠٠٦٩

الفصل الأول

مقدمة البحث

الارقاء HEMOSTASIS: (2-1).

ويعرف بالتوقف الفيزيولوجي للنزف ، ويشمل مجموعة معقدة من الاليات التي تشمل : آلية

الارقاء الأولي primary hemostatic :

وتتكون من (الأوعية الدموية ، و الصفيحات) .

آلية الارقاء الثانوى secondary hemostasis :

وتتكون من البروتينات التخثرية coagulation proteins.

ويتم تنظيم هذه العملية عادة عبر مجموعة من الآليات تتمثل بـ : الآلية الحالة لليفين fibrinolytic وجملة العوامل الطبيعية المضادة للتخثر و التي تتمثل بالبروتين C، البروتين S ومضاد الثرومبين AT III ومثبطات الصفيحات مثل prostacyclin .

** عندماتحدث الأذية الوعائية تتداخل موضعياً ثلاث آليات لضبط النزف :.

1- تقبض الأوعية الدموية .
2- تشكل السدادة الصفيحية platelet plug.
3- تشكل خثرة الليفين f ibrin thrombus.

وتؤدي الآليات الثلاثة مجتمعة لتشكل الخثرة ، وهي ضرورية لحدوث الارقاء الجيد . وتتداخل معاً باليات تلقيم ، وتلقيم راجع feed back. ويكون الارقاء حصيلة توازن قائم بين التخثرthrombus و النزف hemarrhage.

و يبين الشكل رقم I التوازن الحاصل بين العمليتين السابقتين .

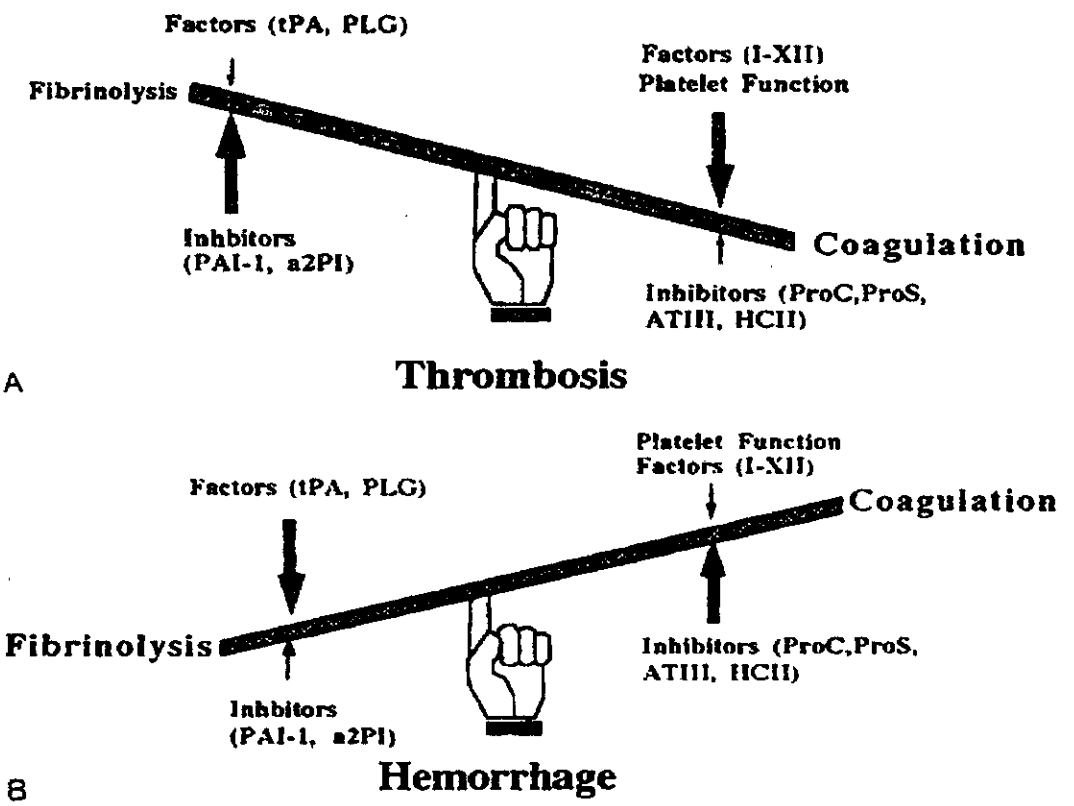

Figure 1. Imbalance of the hemostatic system can lead to either *A*, thrombosis or *B*, hemorrhage. Imbalances leading to thrombosis are most often due to increased coagulation or decreased fibrinolytic function *(B)*. Imbalances leading to hemorrhage are most often due to decreased coagulation or platelet function or increased fibrinolytic function. (tPA, tissue plasminogen activator; PLG, plasminogen; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; a2PI, alpha 2 plasmin inhibitor; ATIII, antithrombin III; HCII, heparin cofactor II).

فالنزف Hemorrhage: يحصل عندما يحدث تمزق في جدار الأوعية الدموية ، وهنا تبدأ عملية الارقاء الأولي و الثانوي بشكل متزامن simultaneously .

وفي الحالات الطبيعية يتم جريان الدم بشكل حر داخل الأوعية الدموية السليمة ، حيث تجول الصفيحات حرة دون ان تتعرض للتكدس aggregationأو الالتصاق adhision. كذلك تفقد الخلايا البطانية السوية قدرتها المولدة للثرومبين non- thrombogenic و بالتالي فهي تعدل من فعالية الثرومبين وتزيد من فعالية protion C أو مضاد الثرومبين Anti thrombin III والتي تلعب دوراً في آلية الأرقاء الثانوي ويلعب الهيبارين Heparin دور العامل المساعد cofactor ، كما أن العامل المرخي Relaxing factor المشتق من الخلايا البطانية يقوم بارخاء العضلات الملس ويمنع بالتالي التكدس والإلتصاق الصفيحي .

وعندما تحدث الاذية الوعائية تصبح الخلايا الاندوتليالية مولدة للثرومبين ، Thrombogenic وتقوم القينينات Cytokines بتفعيل الخلايا الأندوثليالية التي تحرر العوامل النسيجية إلى الخلايا تحت البطانية Subendothelial، وتتفاعل هذه الآليات متآزرة لايقاف النزف وبدء تشكيل سدادة الارقاء .

ويبين الشكل II ما ذكر سابقاً من عملية التوازن في عملية الارقاء.

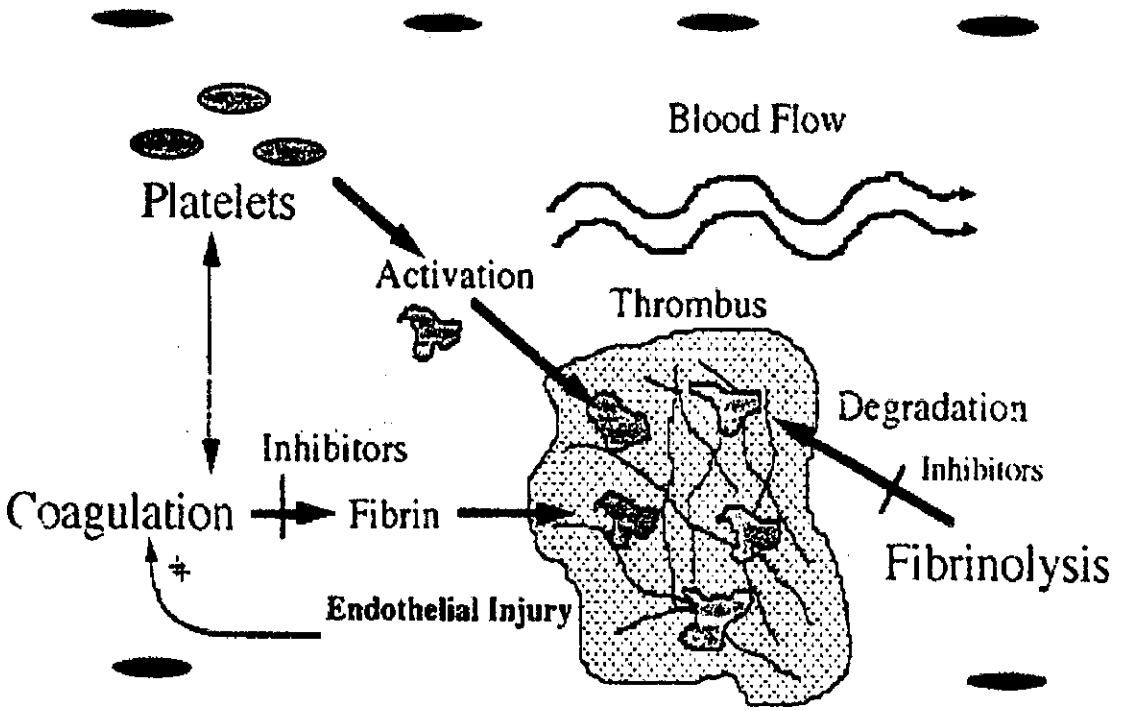

Figure 1. The balance of hemostasis. Hemostasis, or the physiologic cessation of bleeding, is a balance of complex mechanisms that involve primary hemostatic systems (blood vessels and platelets) and secondary hemostatic systems (coagulation proteins). It is regulated by the fibrinolytic system, the naturally occurring anticoagulants, such as protein C, protein S and antithrombin III, and blood flow which dilutes out activated coagulation components.

وما يهمنا في هذه الدراسة ، دراسة لوظائف الصفيحات الدموية ، والاضطرابات الدموية وخاصة نقص الصفيحات الأساسي أو المناعي "Idiopathic thrombcytopenia"

اضطرابات الصفيحات والأوعية الدموية

** نظرة عامة في الطور الصفيحي الوعائي :

يتواسط التفاعل الصفيحي – الوعائي عملية الارقاء الأولى primary hemostasis.
.وتحدث الاضطرابات النوعية لوظيفة الصفيحات الدموية نتيجة للاضطراب الحاصل في وظائف مكونات الصفيحات أي ((الحبيبات granules))؛ بروتينات الغشاء membrane protiens.
أما الاضطراب الناجم عن اضطرابات الصفيحات الكمي فلا علاقة له بوظيفة الصفيحات وإنما يرتبط بنقص عدد الصفيحات اللازم للارقاء .
.. يؤدي الخلل في وظيفة الصفيحات ،أو في الأوعية الدموية إلى حدوث الفرفريات purpura ، الذي ينجم عن تسرب leak الدم عبر جدران الأوعية الدموية .
وتتراوح أحجام الفرفريات عادة بين النمشات ((الحبرات petechias)) وهي شبيهة بالنقاط المحدثة نتيجة لضغط رأس القلم الأحمر على الجلد ، ولكنها لا تزول عادة بالضغط ، وتكبر لتأخذ أحجاما مختلفة تدعى الكدمات echymosis ، وقد تسبب نزفاً في الأغشية المخاطية .

لمحة تاريخية

تشير كلمة الفرفرية purpura إلى النزف الحاصل داخل الجلد و الأغشية المخاطية ، وكلمة فرفرية مشتقة من الأصل اللاتيني porphyra وهي وصف السمك الأرجواني purplefish أو purpura labillus ولكن هذه الكلمة لم تأخذ معناها السابق حتى القرن السادس عشر ، لوصف الحميات الاندفاعية مثل ((الطاعون ، التيفوس typhus)) قبل ان تأخذ معناها الضيق والمرتبط باضطراب الارقاء.
وقد ابتدأت المعارف الحالية عن الصفيحات بدء ا من عام 1960 ، بعد ذلك اشارت التقارير المختلفة الى وجود اضطراب صفيحي يتميز باضطراب في تكدس الصفيحات Aggregation وهو ناجم عن نقص توليد ADP بعد ذلك بين Frinkin - Howard دور ال Ristocin في احدات التكدس الصفيحي والتصاق الصفيحات Adhesion في كل من داء فون ويللبراند Von-Willbrand وفي حالات نادرة من متلازمة Beranard-soulier أومايعرف بمتلازمة الصفيحات العرطلة Giant.Platelet-syndrome .

تتابعت الابحاث المرتبطة بتثبيط الصفيحات وذلك باستعمال Aspirin وقدرته على تثشيط اصطناع Prostaglandines وأن هذه العملية تتم باستلة غير عكوسة
Irreversible Acetylation للخميرة cyclooxygenase وهي خميرة تتواسط تحول حمض الاراشيدوني في الجدار الصفيحي من شكله الدسم إلى طليعة غير ثابتة،
End peroxidase ، وهذه ليست فقط طليعة للحمض الاراشيدوني Arachidonic بل مستقلبات تدعى thromboxane تتواسط التكدس والإفراز الصفيحيين مشكلة thromboxaneA2والـ thromboxane B_2 .
في عام 1972 بين Moncada وزملاؤه وجود سبيل آخر لاستقلاب حمض الاراشيدوني في الخلايا البطانية وهو سبيل البروستاغلاندين PGI2 أو Prostacyclin وهو متواسط يلعب دوراً موسعاً للأوعية الدموية وله تأثير مثبط لتكدس الصفيحات وافرازها .
وعلى ذلك فإن كلا من PGI2 وال TXA2 يلعبان دورا في تنظيم وظيفة الاوعية الدموية والارقاء الصفيحي في طور الارقاء الاولى .
يتم تنظيم فعل كل من PGI2 و الـ TXA2 بواسطة النوكليوتيدات الحلقية Cyclic-nucleotides داخل الصفيحات؛وتبديل شاردة ca^{+2}الهيولية .
وعلى ذلك فإن تفعيل عملية التكدس الصفيحي بواسطة TXA2 يترافق مع نقص فعالية cAMPو ارتفاع مستوى ca^{+2} داخل الخلية بينما يقوم PGI2 بتثبيط عملية التكدس الصفيحي ، وبالتالي زيادة مستوى$c\ a^{+2}$ الهيولي .بعد ذلك تقدمت معارفنا حول دور $c\ a^{+2}$ في لعمليات الاستقلابية ، باكتشاف البروتين الناظم المعتمد على الكالسيوم Calcim binding أوcalcium dependent regulatory protien.
وهو بروتين شبيه بالـ cAMP والموجود في كافة الخلايا وهو ما يعرف بالـ calmodulin حيث يقوم بفعله ذاتيا عند غياب $c\ a^{+2}$ مرتبطا إلى أربع أماكن ويصبح بذلك مفعلا ومرتبطا إلى تميم أنظمي – Apoenzyme ومتحولا إلى أنظيمة مفعلة holo Enzyme وهذا الشكل المفعل من الانظيم يتواسط تفعيل الصفيحات بتفعيلة phospholipase 2 والتي تقوم بعملية فصل catalyse للزمرة 2-Acyl من الفوسفوليبيد الغشائي وتحرير الحمض الأراستيدوني و تفعيل خميرة phosphodiesterase التي تقوم بتدرك degradationالcAMP .

والخلاصة : فإن الصفيحات تتواسط سلسلة عمليات ذات وظائف نوعية(1): .
1-الأرقاء الأولى والذي يتكون من الالتصاق ' التفعيل الصفيحيactivation.والتكدس الصفيحي Aggregation .
2- البلعمة phagocytosis والارتكاس الإلتهابي المرافق .
3- التفاعل مع الخلايا البطانية الوعائية مشكلة عنصرا داعما للأوعية الدقيقة .
وهو مبين في الشكل (III)

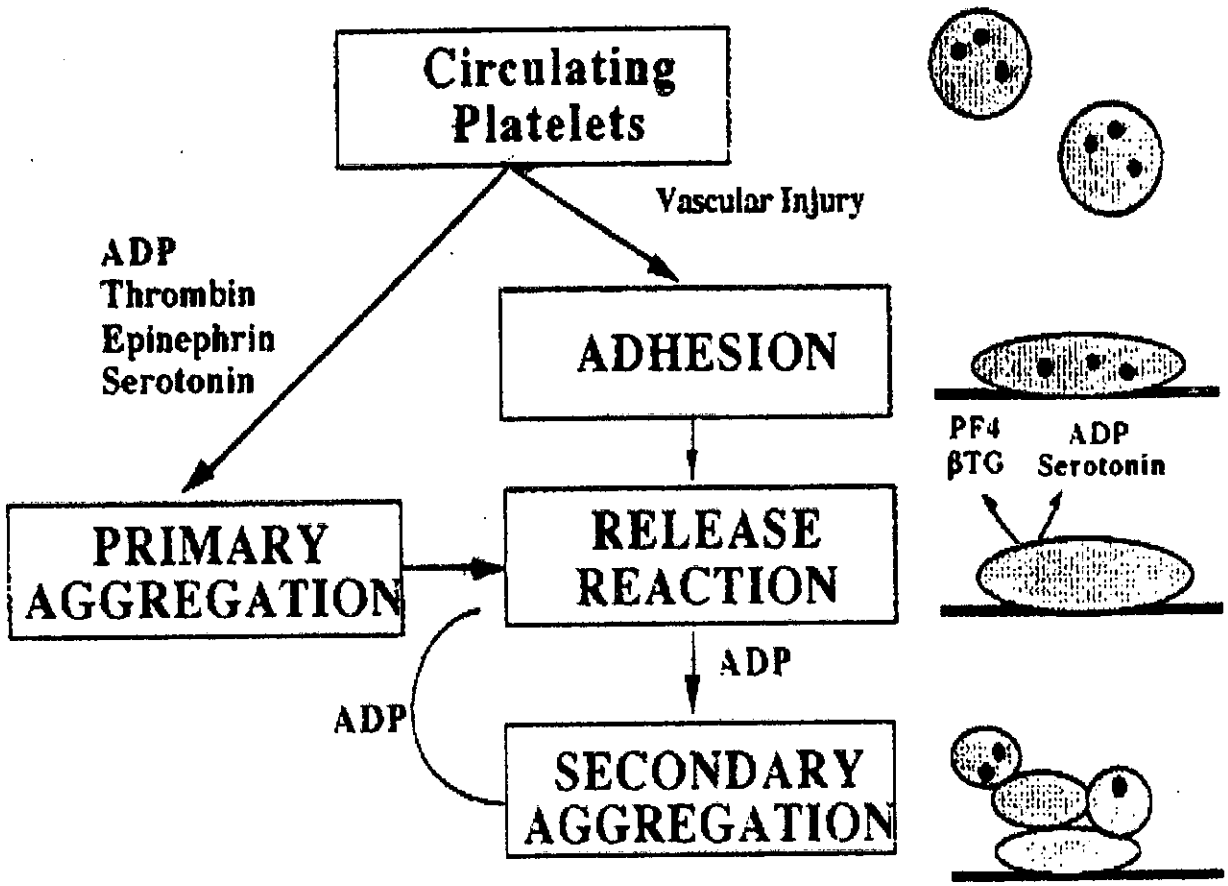

Figure 3. Platelet activation. Platelet function in hemostasis consists of platelet adhesion to injured vascular surface, release of platelet granule contents and aggregation of platelets to form a platelet plug. Platelets can either be aggregated directly in solution by agonists such as ADP, thrombin, epinephrine and serotonin, or indirectly through ADP release from platelets already adherent to the surface. (ADP, adenosine diphosphate; PF4, platelet factor 4; βTG, beta thromboglobulin)

الفصل الثاني

الصفيحات الدموية

الصفيحات الدموية ***Normal platelets*** (2,3,4,5).

جزيئات صغيرة الحجم ، قرصية الشكل Disc-Shaped ، غير منواة ، تنشأ من انقسام النواءات Megakaryocyte في نقي العظام .
تقيس حوالي 2-1 ميكرو لتر قطراً ، ويبلغ ثخنها حوالي. 0.5 – 1 ميكرو لتر ، وتقيس حوالي 6 ميكرو ليتر حجماً (5 – 7 ميكرو ليتر) . وثمة تباين في هذه القياسات و اختلافها ، ومرد ذلك سرعة توليدها ، أما الاختلافات في ثخانتها وكثافتها فيعود إلى اختلاف محتواها من الحبيبات الذي يتناقص مع إزدياد عمر الصفيحات .
بعد تكون الصفيحات من هيولى النواءات في نقي العظام تنطلق إلى الدوران حيث تجول فيه لمدة تقرب حوالي (10) أيام حيث تزال منه بواسطة الطحال .
وهي تجول حرة دون أن تلتصق الى الجدار الوعائي ، إو إلى بعضها ، وعندما يتم تفعيلها تأخذ الشكل الكرويSpherical مع تشكل استطالات قدمية موهمة Pseudopodes وبالتصاقها إلى بعضها والى الجدار الوعائي تبدأ عملية الإرقاء

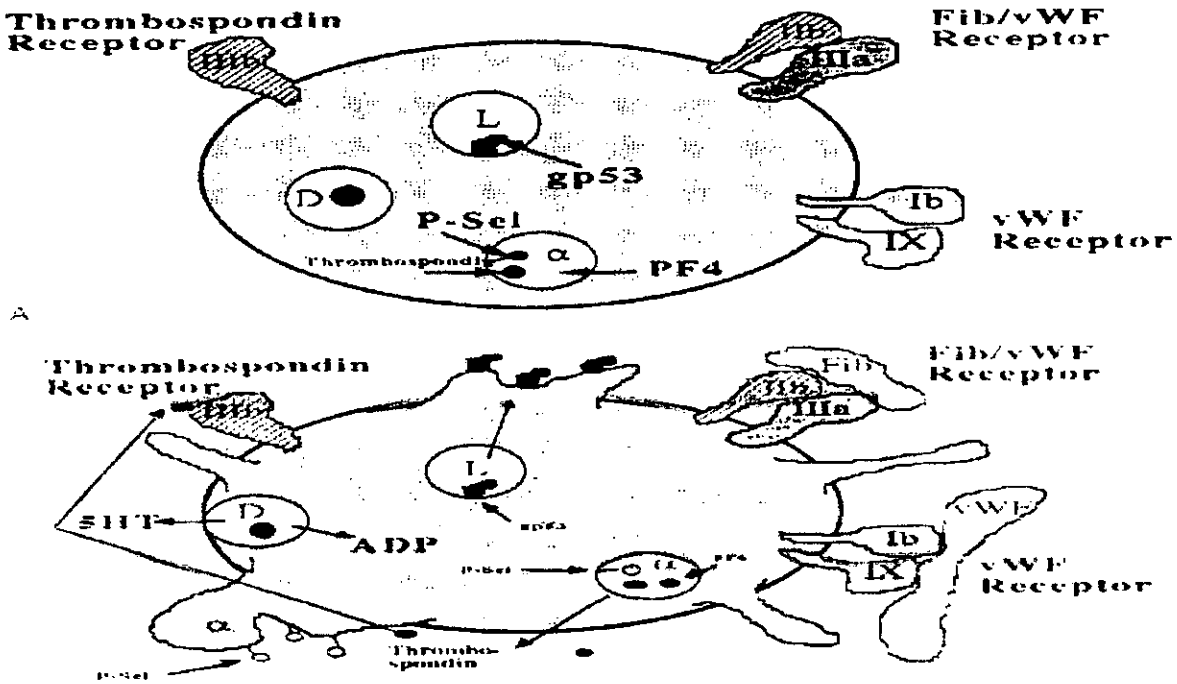

Figure 4. Diagram of platelet activation. A. Resting platelets have many glycoproteins on their surface, including GP IIb/IIIa (fibrinogen-vWF receptor), GP IB-IX (vWF receptor) and IIb (thrombospondin receptor). They also contain alpha granules, dense granules and lysosomes. B. Activated platelets change shape from discoid to irregular with pseudopodes. The granules release their contents into the open canalicular system and extracellular milieu. Proteins like P-selectin and gp 53 that normally face into the granule become expressed on the platelet surface upon activation. The alpha granules contain many proteins like thrombospondin, fibrinogen and vWF which can bind to surface glycoproteins upon their release (vWF, von Willebrand's factor; Fib, Fibrinogen; PF4, platelet factor 4; TS, thrombospondin; ADP, adenosine diphosphate; 5HT, serotonin; α, alpha granule; D, dense granule; L, lysosomal granule).

إنتاج الصفيحات

النواءات Megakaryocyte هي الخلية الأم المكونة للصفيحات ، وتتواجد في نقي العظام ، تشتق بدورها من الخلية الجذعية المتعددة القوى Pleuripotent .

Bursa- Forming- Unit – Megakaryocyte (BFU - MEG)-A
Colony- Forming- Unit-Megakaryocyte (CFU- MEG)-B
وإذاكان القليل قد أنجز في دراسات المرحلة الاولى BFU – MEG فإن دراسات المرحلة الثانية أوCFU–MEG قد تركزت على مرحلة التكاثر Proliferation ومرحلة حجم السلاسل Colony-size–
وتقسم العوامل المؤثرة على هذا التكاثر إلى :
1- عوامل باكرة وهي "interleukin 3:Il3 " والـ
Granulo- Macrophage – Colony Stimulating Factor(GM-CSF)
2- عوامل متأخرة وتتمثل بالـ Inteleukin.6 IL6
ويؤدي النضوج الباكر من CFU_MK إلى تكون الأرومة النواءة أوblast-megakaryocyte وهذه بدورها تتضاعف في متوالية هندسية مؤدية إلى تشكل الصفيحات ، حيث يمكن لكل نواءة أن تشكل حوالي 1000 صفيحة دموية .
أما العوامل ذات التأثير المتأخر مثل IL6 وربما IL11 فهي تزيد من عدد الصفيحات داخل النواءات في الزجاج و الحياة InVIVO، in VITRO، وتبين الدراسات على الحيوان بأن الشدة Stress تزيد من توليد الصفيحات من النواءة وجعلها قابلة للإنقسام الهيولي .
أما في نقص الصفيحات المناعي أو الأساسي I T P فيكون هذا الشكل من النواءات متعدد الصبغيات Ploidy – MK أكثر وضوحا في الشكل الحاد من الشكل المزمن ITP.
والصفيحات التي هي جزء صغير من الهيولى ، ذات بنية غشائية مختلفة عن تلك الموجودة في غشاء النواءات ، وهذا يفسر لنا التناقض الحاصل في سياق I T P إذاً إن هؤلاء المرضى يبدون اضدادا صفيحية في الدم المحيطي Antiplatelete مع زيادة عدد النواءات في نقي العظام .
تقوم الصفيحات بعملية امتصاص للعديد من المركبات الجوالة في البلاسما ، حيث تركز هذه المركبات ضمن الحبيبات الصفيحية granules وتضم (السيروتو نين) الذي يميل للتركز في الحبيبات الكثيفة dense والفيبرينوجين وتركزه في الحبيبات، كما أنها تطلق مركبات Adenosine diphosphate (ADP)والأدرينالين شكل (4؛3).
بينت الدراسات أن وجود وعدد النواءات في نقي العظم يقوم بتنظيم ، تكوين النواءات وتوليدها Megakaryocytopoiesis بينما يقوم عدد الصفيحات في الدم المحيطي بعملية ضبط لتكوين الصفيحات Thrombopoiesis وقد يكون ذلك عائداً إلى زيادة في دورة CFU – MK دون زيادة في عدد CFU – MK ذاتها .
ويشبه النقص الحاصل في CFU – MK ماهو حاصل في كل من السلسلتين النقوية والحمراء ولكن غياب العامل المكون الصفيحات –Thrombopoietin يبدو جليا بالمقارنة مع Erythropoietin والـ GM – CSF والـ G – CSF ، وتجرى المحاولات لتحديد واثبات هويته عبر الدراسات الجينية وتحديد جينة العامل الصفيحي GPIIb – PF4 .
وبين الشكل رقم (5) آلية التنظيم الموصوفة سابقاً.