شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات لم ترد بالأصل

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

٦١٦,٠٧٥٦

فائدة تقصي وجود أضداد التخثر الذنبية الجوالة في الدم في التحري عن الأسباب المحتملة لحدوث الإسقاطات المتكررة والمجهولة السبب.

The importance of detecting the prevalence of lupus anticoagulant in investigating the various possible causes of recurrent miscarriages of unknown origin.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد
الدكتورة:أحلام محمود حميد

بإشراف
الأستاذة الدكتورة
وديعة ريحاوي

ورئاسة
الأستاذ الدكتور
عماد أبو عسلي

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر والعرفان لكل من ساهم في جعل الحلم حقيقة ، بتذليل الصعوبات التي اعترضت طريقي .....

وأخص بالذكر الأستاذة الدكتورة وديعة الريحاوي التي ما بخلت عني بالعلم أبداً، وكذلك الأستاذ الدكتور عماد أبو عسلي رئيس قسم الطب المخبري، والأستاذ الدكتور مروان زيات ، و كل الأساتذة المحترمين الذين نلت شرف التعرف إليهم في هذه المرحلة من التحصيل العلمي.

ولا أنسى في هذا المقام أن أشكر كل من ساعدني من زملاء وزميلات ، وموظفين وموظفات في مشفى المواساة ، ومركز جراحة القلب ،لانجاز هذه الدراسة التي أتمنى أن تترك أثراً هاماً في ميدان العلم .

أحلام حميد

مخطط البحث

- الدراسة النظرية

البحث الأول: الارقّاء الدموي

- مقدمـــــــة
- أولاً :الارقاء البدئي
- ثانياً :الارقاء الثانوي
- ثالثاً: آليات التخثر

البحث الثاني :الإجهاض المتكرر recurrent abortion

البحث الثالث: متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS

البحث الرابع:مضاد التخثّر الذّئبي lupus anticoagulant

- أولاً: مقدمــة
- ثانياً: الامراضية
- ثالثاً :التشخيص المخبري

الدراســـــــة العمليـــــــة

البحث الأول: الارقاء الدموي

مقدمـــــــــة:

الارقاء Haemostasis : هو مجموعة الأحداث الفيزيولوجية التي تهدف إلى تدارك النزف العفوي، وإيقاف النزف المحرض على مستوى الأوعية الصغيرة والشعريات الدموية التي تسببها الآفات الناجمة عن الوخز والجروح الصغيرة والسحجات.(المرجع 1)

الشكل ١/١ مقطع في وعاء دموي

ويتضمن الارقاء ثلاث مراحل متداخلة مع بعضها البعض وهي : ١٨٥٨٨٨

- الارقاء الأولي
- التخثر الدموي
- انحلال الفيبرين

- ولا بد لارقاء طبيعي أن يكون هناك توازن محكم في العضوية بين هذه الآليات، حيث أن تشكل الخثرة وحلها تتواسطه مجموعة من الأنظيمات والبروتينات، وإلا فإننا معرضون لحدوث النزف أو التخثر عند غلبة أحد الطرفين على الآخر.

تندرج العناصر التي تتدخل في نظام الارقاء ضمن مجموعتين أساسيتين :(المرجع33)

1- الأولى : مركبة خلوية وهي بشكل أساسي الصفيحات، الخلايا البطانية، العدلات ، وكذلك الوحيدات .

2- أما الثانية: فهي مجموعة كبيرة من بروتينات البلاسما التي تتدخل في تشكل الخثرة (clot forming) ، وحلها (أي حل الفيبرين) (clot lysing)، ومجموعة من المثبطات الطبيعية لبروتياز السيرين (الأنظيمات البروتينية) حيث توقف نشاط تلك الأنظيمات التي تقود للتخثر ، وكذلك تحد من حل الفيبرين، أي أنها تعد المنظمة لعملية التخثر (regulating) ، وبالتالي لا يوجد رجحان لإحدى الكفتين في الحالة الطبيعية .

أولاً : الارقاء الأولي

وهو الخطوة الأولى في الارقاء الدموي، يؤدي إلى انسداد الجرح بعلقة مؤلفة من الصفيحات الدموية في أغلبها، وهي علقة غير ثابتة.(المرجع 1)

يتطلب الارقاء الأولي تداخل العوامل التالية :

- التقبض الوعائي الموضعي .
- الصفيحات الدموية .
- عامل فون ويلبراند.

الجدار الوعائي : يتألف من ثلاث طبقات ، أهمها القميص الباطن الذي يتألف من البطانة وما تحتها . Sub Endothelium -Endothelium.

تتميز البطانة بأنها مقاومة لتشكل الخثرات خلافاً لما تحت البطانة المولدة للخثرات، فهي تسمح بالتصاق وتجمع الصفيحات الدموية من جهة ، وبتفعيل السبيل الداخلي للتخثر الدموي بدءاً من العامل XII من جهة أخرى.

الخلية البطانية :

تساهم الخلية البطانية السليمة بآلية مضادة للتخثر، فهي تنتج nitric oxide (NO) الذي يمنع تفعل الصفيحات ، والبروستاسيكلين وكلاهما يعد موسعاً وعائياً، وعامل فون ويلبراند VWF، والترمبومـوديلين، ومـضاد التـرومبين III، EctoADPase - Ectonucleotidase الذي يحطم ADP وهو (CD39) .

بينما النسيج تحت البطاني، فيتألف من الكولاجين النمط (VI, III , I) ، ألياف مرنة ، بروتوغليكان ، فيبرونكتين ، وعامل فون ويلبراند VWF. (المرجع 67)

يحدث التقبض الوعائي الموضعي بتأثير السيروتونين المنطلق من الصفيحات المخربة ، وكذلك من الأنجيوتنسين II ، وTXA2 اللذين تنتجهما الخلايا البطانية، معززة التقبض الوعائي الموضعي، بالإضافة إلى الضغط السلبي للدم النازف في الأنسجة المجاورة على الوعاء المتأذي. **(المرجع 2-67)**

الصفيحات الدموية: وهي عبارة عن أجزاء هيولية صغيرة غير منواة ، تتشكل ضمن نقي العظم من خلايا كبيرة هي النواءات Megakaryocyte ، وتكون الصفيحات في حالة الراحة بشكل أقراص ذات قطر يتراوح بين 2-3 ميكرون ، مدة حياتها في الدم لا تتجاوز 8-10 أيام باستخدام الكروم المشع، ويتراوح تعدادها الطبيعي بين 150-400 ألف صفيحة في الميكروليتر .

تلعب الصفيحات دوراً هاماً في الارقاء الدموي عبر البنى المختلفة التي تتميز بتخصص وظيفي وكيماوي حيوي، فجدار الصفيحات الذي يتألف من كوليسترول الفوسفوليبيد، وغليكوليبيد ، وعلى الأقل تسعة غليكوبروتينات مرقمة بدءاً من GPI وحتى GPIX، هو مكان حدوث التفاعل مع البلاسما ومع جدار الوعاء المتأذي.(المرجع67)

دور الصفيحات في الارقاء الاولي:(المرجع 1)

- عند حدوث أذية في جدار الوعاء الدموي فان طبقة الكولاجين تنكشف وتلتصق الصفيحات في موقع الأذية (Adherence) , يساعد عامل فون ويلبراند الصفيحات على الالتصاق بجدار الوعاء المتأذي ، وذلك بارتباطه إلى كل من الكولاجين المنكشف ، ومستقبلات الصفيحات (GPIb, IX ,V), ، أما GPIa الغشائي للصفيحات الدموية فيلعب دوراً هاماً في التصاق الصفيحات المباشر على ألياف الكولاجين .

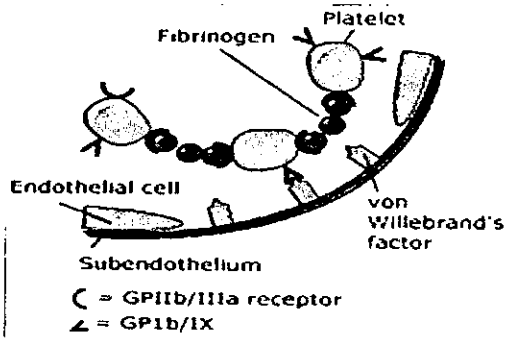
- بعد التصاق الصفيحات على مستقبلها يتغير شكلها، وتقوم بطرح محتوى حويصلاتها من ADP، والسيروتونين الذي يعزز بدوره التقبض الوعائي، كما يتم تركيب(TXA2) الترمبوكسان A2 ، وهو أقوى المواد التي تؤدي إلى تجمع الصفيحات ، بالإضافة إلى تشكل الترومبين على سطحها، وهكذا تتجمع الصفيحات مشكلة علقة الارقاء الأولي.

- انكماش العلقة Retraction:

ويعود هذا للفعالية التقلصية للصفيحات الدموية ، والى تشكل شبكة من الفيبرين الناجمة عن تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين تحت تأثير الترومبين الآتي عبر آليات التخثر الدموي الذي يبدأ بشكل ملازم ومساند للارقاء البدئي.

<u>عامل فون ويلبراند</u>: (المرجع 1)

هو بروتين سكري يشكل جزءاً من معقد العامل الثامن، تشكله الخلايا البطانية و النواءات، ويقوم بلصق الصفيحات على بعض مكونات ما تحت البطانة عبر أحد مستقبلاتها GPIb ، كما يلعب دوراً في تجمع الصفيحات عبر ارتباطاته مع بعض مستقبلاتها الموجودة على سطحها المعقد GPIIb -GPIIIa. كما هو موضح في الشكل 1/2

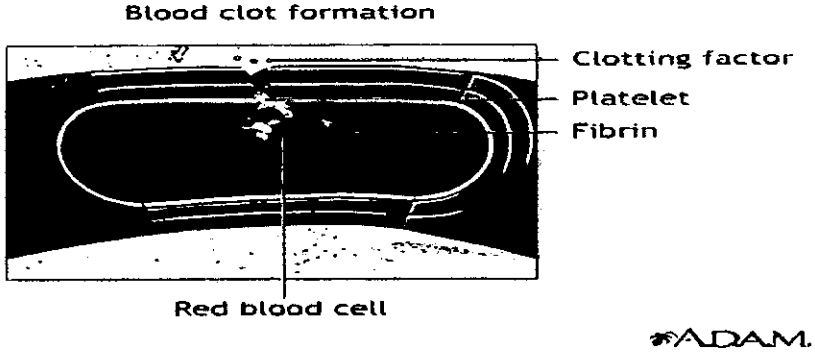


الشكل 1/2

دور عامل فون ويلبراند في الارقاء الأولي

ثانياً: مرحلة التخثر الدموي

وتهدف هذه المرحلة إلى تشكل الخثرة الصلبة وبالتالي تحويل المصورة السائلة إلى شكل هلامي عبر تحويل الفيبرنوجين المنحل الى الفيبرين غير المنحل.(المرجع1) الشكل1/3



الشكل1/3 : مرحلة التخثر الثانوي

عوامل التخثر الدموي :(المرجع33)

هي عبارة عن (zymogens) طلائع أنظيمية، وعوامل مساعدة (cofactor), وتقسم إلى :

- طلائع أنظيمية مرتبطة بالفوسفوليبيد تعتمد على وجود الفيتامين k: II,X,IX,VII
- طلائع انظيمية مرتبطة بالفوسفوليبيد وترتبط بالسطح :Prekallikrein, XII,XI.
- وعوامل مساعدة هي : V, VIII, I, HMWK .

تحمل هذه العوامل أسماء خاصة بالإضافة إلى رقم روماني من I وحتى XIII، بالإضافة إلى بروتينات بلاسمية هي Prekallikrein , وHigh Molecular Weight Kininogen (HMWK).

ملاحظات:

- تقوم الخلية الكبدية بتصنيع جميع عوامل التخثر ما عدا العامل الثالث(الترمبوبلاستين النسيجية)، والرابع (الكالسيوم)، وكذلك العامل الثامن الذي يتركب في خلايا الجهاز الشبكي البطاني. **(المرجع 1)**
- يدعى مجموع العوامل XII و XI وprekallikrein : نظام التماس CONTACT SYSTEM، وذلك لأن العامل XII يتفعل ذاتياً عندما يرتبط مع سطح سالب الشحنة مثل أنبوب الزجاج.(المرجع68,67)

- هناك أربعة عوامل (II,VII,IX,X) تعتمد في تركيبها على الفيتامين K كعامل مساعد للأنظيم الذي يدعى Carboxylase ، وهو ضروري لإضافة جذور الكاربوكسيل لهذه العوامل وبالتالى تمكنها من تثبيت شوارد الكالسيوم الضرورية لربط هذه العوامل مع السطوح الفوسفوليبيدية الغشائية، التى تسرع وتثبت عملية التخثر. ومن المفيد ذكره أن كلاً من البروتين S,C هي عوامل تعتمد في تركيبها على الفيتامين K .(المرجع 4)
- الأشكال المفعلة من عوامل التخثر تدعى ببروتيازات السيرين (أنظيمات بروتينية سيرينية) لأنها عبارة عن بروتيازات تحمل الحمض الأميني- السيرين، على مواقعها الأنظيمية الفعالة وهى X,XI,IX,VII,II, XII. (المرجع 4)
- إن العامل XIII هو ترانس غلوتاميناز، بينما العاملان V,VIII غير أنظيمين، وإنما هما Cofactors أي تميما عاملين، حيث يشكلان معقدات مع بروتينات التخثر المفعلة وشوارد الكالسيوم والشحوم الفوسفورية الصفيحية ، وتقوم هذه المعقدات بتحويل هذه العوامل التي تليها إلى شكل فعال . (المرجع 4)
- العاملان III,IV عاملان غير أنظيميين، لذلك فالعوامل الأربعة غير الأنظيمية ليس لها شكل فعال أي لا نجد VIIIa,Va,IVa,IIIa.

يوضح الجدول التالي1/1 عوامل التخثر واسم كل منها وعمله : (المرجع9)

A Table of Synonyms

Factor	Synonym	Kind of Protein	Function
I	Fibrinogen	Structural	Linkage Strands
II	Prothrombin	Vit K Serine Proteinase	Activates I, V, VII, XIII, Prot C and Plts
V	Proaccelerin	Binding	Helps Xa activate II
VII	Stable Factor	Vit K Serine	Activates Ix and X

		Proteinase	
VIII	Antihaemophilic	Binding	Helps IXa activate X
IX	Christmas Factor	Vit K Serine Proteinase	Activates X
X	Stuart-Prower Factor	Vit K Serine Proteinase	Activates II
XI	Thromboplastin antecedent	Serine Proteinase	Activates IX
XII	Hageman Factor	Serine Proteinase	Activates Kinin system
XIII	Fibrin stabiliser	Transglutaminase	Cross links fibrin
von Willebrand VIII related Ag		Binding	Binds plts and VIII
Extrinsic Pathway Inhibitor		Kunitz inhibitor (2 headed serpin)	Inhibits TF-VIIa and Xa together
Antithrombin III		Serpin	Inhibits Serine Proteinases
Protein C		Vit K serine Proteinase	Inactivates Va VIIIa and PAI-1
Protein S		Vit K protein	Helps Protein C
Plasminogen		Serine Proteinase	Lyses fibrin
Tissue plasminogen activator		Serine Proteinase	Activates plasminogen

الجدول1/1 عوامل التخثرالدموى

ثالثاً : آليات التخثر الدموي

شلال التخثر :

لسنوات مضت فان نظام الارقاء كان يشار إليه بشلال التخثر Coagulation Cascade وفق النظريـــة التـــي وضـــعها كـــل مـــن MacFarland ,Davies, Rattnoff وذلـــك عام 1964م. (المرجع33)

تقول النظرية أن هناك سبيلين للتخثر الدموي: الداخلي والخارجي. **انظر الشكل 1/4**

تبدأ السبيل الداخلية Intrinsic Pathway بتفعيل العامل الثاني عشر لدى تماسه مع كولاجين تحت البطانة، والمكونات الأخرى المشحونة سلبياً (كالزجاج مثلا)، ويتداخل كل من البريكالكرين، والكينينوجين كعامل مساعد ، ولا تحتاج هذه المرحلة لشوارد الكالسيوم ، يتفعل بعدها العامل XI الذي يفعل بدوره العامل التاسع، وبوجود شوارد الكالسيوم والعامل الثامن يقوم بتفعيل العامل العاشر على السطح الفوسفوليبيدي الذي تؤمنه الصفيحات الدموية – العامل الصفيحي الثالث- PF3.

أما السبيل الخارجية Extrinsic Pathway فتبدأ بتفعيل العامل السابع لدى تماسه مع الجزء الفوسفوليبيدي للترمبوبلاستين النسجية ،أي ما يطلق عليه (عامل النسج) ، حيث يقوم بدوره بتفعيل العامل العاشر بوجود شوارد الكالسيوم ca^{+2} .

ربما يقوم العامل XIa بتفعيل العامل السابع من المسلك الخارجي للتخثر، ويشطر البلاسمينوجين ويحوله إلى بلاسمين حيث تبدأ آلية انحلال الفيبرين في الوقت نفسه تقريباً الذي تبدأ فيه آلية التخثر .

تلتقي السبيلان عند تفعيل العامل العاشر الذي بوجود شوارد الكالسيوم والعامل الخامس والسطح الفوسفوليبيدي يشكل معقد أنظيمي هو البرترومبيناز، قادر على تحويل البروترومبين إلى ترومبين IIa ، الذي بدوره يحلمه الفيبرينوجين مما يؤدي لتشكل مواحيـــــد الفيبريـــن monomers المنحلة التي تتحد مع بعضها البعض بروابط هيدروجينية مؤدية لتكوثر الفيبرين وهي جزيئات غير ثابتة، وهنا يأتي دور العامل XIII بعد تفعيله بواسطة الترومبين، وبوجود شوارد الكالسيوم ، بتثبيت الفيبرين وتحويله إلى شكل ثابت غير منحل ليشكل العلقة النهائية .