

العنوان:	مساهمة في دراسة طفرة Leiden-V وعلاقتها مع الاجهازات المتكررة وفشل التعشيش
المؤلف الرئيسي:	محمد، محمد مطيع
مؤلفين آخرين:	منعم، فوزة، الحلبي، مروان جميل(مشرف، مشرف مشارك)
التاريخ الميلادي:	2007
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 96
رقم MD:	589943
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الصيدلة
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الحمل، الإجهاز المتكرر، التقنية الطبية، التخثر، التعشيش
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/589943

محمد مطيع محمد
إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية
دبلوم في التشخيص المخبري

مساهمة في دراسة طفرة V-Leiden وعلاقتها مع الإجهادات المتكررة وفشل التعشيش

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

مشاركة

أ.د. مروان الحلبي

أستاذ علم الجنين

كلية الطب— جامعة دمشق

إشراف

أ.د. فوزة منعم

أستاذة علم الفيروسات والمناعة

كلية الصيدلة- جامعة دمشق

المحتوى

I الدراسة النظرية

١	١. الفصل الأول: مقممة
٢	٢. الفصل الثاني: الحمل
٢	١.٢. تعريف
٢	٢.٢. التعشيش
٣	٣.٢. الدوران الجنيني- المشيمي
٥	٣. الفصل الثالث: الإجهاض العفوي المتكرر
٥	١.٣. تعريف
٦	٢.٣. نسبة الحدوث
٦	٣.٣. السبببات
٦	١.٣.٣. الأسباب الوراثية
٧	٢.٣.٣. الأسباب التشريحية
٨	٣.٣.٣. الأسباب المناعية
٩	٤.٣.٣. الأسباب الغدية
١٠	٥.٣.٣. الأسباب الإنتانية
١٠	٦.٣.٣. الأسباب المؤهبة للتخثر
١١	٤.٣. تقييم مريضات الإجهاض المتكرر
١٢	١.٤.٣. الاختبارات التي يوصي بإجرائها لمريضات الإجهاض المتكرر
١٣	٢.٤.٣. الاختبارات غير المفيدة لتقييم مريضات الإجهاض المتكرر
١٤	٤. الفصل الرابع: الإرقاء
١٤	١.٤. تعريف
١٤	٢.٤. الإرقاء الأولي
١٥	٣.٤. الإرقاء الثانوي
١٥	١.٣.٤. السبيل الداخلي
١٥	٢.٣.٤. السبيل الخارجي
١٦	٣.٣.٤. السبيل المشترك
١٧	٤.٤. آليات السيطرة على الإرقاء

١٧.....	١.٤.٤ . الأنتي ترومبين III				
١٨.....	٢.٤.٤ . البروتين C المفعّل والبروتين S				
الموروثة	التخثر	أهبة	الخامس:	الفصل ٥	
٢٠.....	٢٠.....				
٢٠.....	١.٥ . تعريف.....				
٢٠.....	٢.٥ . أنماط أهبة التخثر الموروثة				
٢١.....	١.٢.٥ . طفرة مورثة البروترومبين				
III	الترومبين	مضاد	عوز	٢.٢.٥ .	
				٢٢.....	
C	البروتين		عوز	٣.٢.٥ .	
	٢٢.....				
S	البروتين		عوز	٤.٢.٥ .	
	٢٢.....				
الدم	في	الهوموسيستئين	فرط	٥.٢.٥ .	
		٢٣.....			
٢٣.....	٦.٢.٥ . خلل فبرينوجين الدم				
Leiden	الخامس	العامل	مقاومة البروتين C	الفصل السادس:	٦
		وظفرة	المفعّل	٢٥.....	
٢٥.....	١.٦ . مقدمة				
٢٦.....	٢.٦ . العامل الخامس V السوي				
٢٦.....	٣.٦ . تفعيل العامل الخامس V بواسطة الترومبين، وتنشيطه بواسطة البروتين C المفعّل				
Leiden	الخامس	العامل	طفرة	انتشار	نسبة
			٣٠.....		٤.٦ .
Leiden	الخامس	للعامل	الزيجوت	تغاير	١.٤.٦ .
			٣٠.....		
Leiden	الخامس	للعامل	الزيجوت	تماثل	٢.٤.٦ .
			٣١.....		
٣١.....	٣.٤.٦ . نسبة انتشار طفرة العامل الخامس Leiden بين مريضات الإجهاض المتكرر				
٣٢.....	٥.٦ . العيوب الوراثية الأخرى في مورثة العامل الخامس				
المكتسبة	المفعّل	C	البروتين	مقاومة	٦.٦ .
		٣٣.....			
المفعّل	C	البروتين	مقاومة	عن	التقصي
			٣٤.....		٧.٦ .
٣٦.....	٧. الفصل السابع: تأثير طفرة العامل الخامس Leiden على الحمل				

١.٧	التبدلات	مفرط	الختورية	في	جملة	التخثر	وحل	الفيرين	أثناء	الحمل	الطبيعي	٣٦
٢.٧	المنشأ	الختاري	للإجهاض									٣٦
٣.٧	طفرة	العامل	الخامس	Leiden	والاختلاطات	التوليدية						٣٧
٤.٧	تقانة	الإنجاب	المساعد									٣٨
١.٤.٧	تعريف											٣٨
٢.٤.٧	الإخصاب	في	المختبر									٣٨
٣.٤.٧	حقن	النطفة	داخل	الهيولى	الخلية	البيضية						٣٩
٥.٧	فشل	التعشيش	و	تقانة	الإنجاب	المساعد						٤٠
١.٥.٧	مقدمة											٤٠
٢.٥.٧	أهبة	التخثر	الأمومي	وفشل	التعشيش	بعد	نقل	المُضغ				٤١
٨	الفصل	الثامن:	طرق	الكشف	عن	طفرة	العامل	الخامس	Leiden			٤٣
١.٨	تَعُدُّ	أشكال	أطوال	الشُدْب	المُقْتَطَعَة							٤٣
٢.٨	تضخيم	موضع	الشرط	المحدث								٤٤
3.8	The Amplification	refractory	mutation	system	(ARMS)							٤٦
٤.٨	لطفة	تهجين	قليل	النيكليوتيد	نوعي	للاليل						٤٨
٥.٨	تقنية	المتابعة	اللحظية	للتفاعل	التسلسلي	للبوليمراز						٥٠

II الدراسة العملية

١	مراحل	الدراسة										٥٧
٢	مجموعات	الدراسة										٥٧
١.٢	مجموعة	السويات	الرئيسية									٥٨
٢.٢	مجموعة	الإجهاض	العفوي	المتكرر								٥٨
٣.٢	مجموعة	فشل	التعشيش	المتكرر								٥٩
٤.٢	المجموعة	الشاهدة	الخاصة	بمجموعة	فشل	التعشيش	المتكرر					٦٠

٦٠.....	٣. المواد والطرائق	٦٠.....
١.٣	الاعتيان	٦٠.....
٢.٣	استمارة البحث	٦١.....
٣.٣	المتنابيات المدروسة	٦٣.....
١.٣.٣	مقايسة البروتين C المفعّل	٦٣.....
١.١.٣.٣	مبدأ عمل جهاز compact STA	٦٣.....
٢.١.٣.٣	وصف عتيدة مقايسة البروتين C المفعّل	٦٣.....
٣.١.٣.٣	ثباتية العينات	٦٤.....
٤.١.٣.٣	تحضير الكواشف والتخزين	٦٥.....
٥.١.٣.٣	تفسير النتائج	٦٥.....
٢.٣.٣	عزل DNA من الدم الكامل	٦٥.....
٣.٣.٣	التحري عن طفرة العامل الخامس Leiden	٦٧.....
١.٣.٣.٣	مبدأ عمل الـ Light cycler	٦٨.....
٢.٣.٣.٣	عتيدة التحري عن طفرة الـ V-Leiden	٧٠.....
٣.٣.٣.٣	وصف عتيدة العمل	٧١.....
٤.٣.٣.٣	تفسير النتائج	٧٢.....
٧٤.....	٤. الدراسة الإحصائية	٧٤.....
٧٤.....	٥. النتائج	٧٤.....
١.٥	توزع عدد مرات الحمل وعدد المواليد الأحياء لدى مجموعة السويات	٧٤.....
٢.٥	توزع عدد مرات الحمل وعدد المواليد الأحياء، وعدد الأجنة المفقودة،	
٧٥.....	ونمط الإجهاض في مجموعة الإجهاض العفوي المتكرر	٧٥.....
٣.٥	دراسة العلاقة بين وجود مقاومة البروتين C المفعّل و الإجهاض المتكرر	٧٦.....
٧٧.....	٤.٥. دراسة العلاقة بين وجود مقاومة البروتين C المفعّل و نمط الإجهاض المتكرر	٧٧.....

١. الفصل الأول: مقدمة

الإجهاض المتكرر تجربة مؤلمة عاطفياً، تؤدي إلى الشعور بخيبة الأمل، والإحساس بالفشل، وحرزاً عميقاً للزوجين، وتثير كثير من التساؤلات لدى كل من الطبيب والمريضة لمعرفة السبب.

يعد الإجهاض المتكرر اختلاطاً حليماً شائعاً متعدد الأسباب، حيث لا يزال العديد من الأسئلة بلا أجوبة فيما يتعلق بالسببيات، والتقييم، والتدبير، حيث يعود سبب الإجهاض لدى ٥٠% من مريضات الإجهاض المتكرر إلى أسباب وراثية، تشريحية، غدية، مناعية، وتبقى حوالي ٥٠% من الحالات غير مفسرة حتى بعد استقصاءات متعددة (Goldman C et al,2003).

لقد ازداد الاهتمام في السنوات الأخيرة بأهبة التخثر الموروث Inherited Thrombophilia، وأهمها طفرة FV Leiden (السبب الأكثر شيوعاً للأهبة التخثر) بشكل طبيعي بعد اكتشاف دور أضداد الفوسفوليبيد (سبب مكتسب للأهبة التخثر) كسبب قابل للكشف والعلاج للإجهاض المتكرر، وفشل التعشيش في تقانة الإنجاب المساعد.

ونظراً، لنقص الدراسات حول علاقة طفرة FV Leiden بالإجهاض المتكرر، وفشل التعشيش في تقانة الإنجاب المساعد في سوريا، فقدت هدفت دراستنا إلى التقصي عن هذه الطفرة وتحديد علاقتها بالإجهاض المتكرر، وفشل التعشيش لدى مجموعة من مريضات سوريات.

٢. الفصل الثاني: الحمل Pregnancy

١.٢. تعريف:

الحمل عبارة عن سلسلة من الحوادث التي تبدأ بالإخصاب ثم التعشيش، والتطور المضغي، والتطور الجنيني، وينتهي بالولادة بشكل طبيعي في نهاية الأسبوع ٣٨ أو ٤٠ اعتباراً من آخر دورة شهرية (Tortora GJ et al,2003).

ويضم مرحلتين أساسيتين :

المرحلة المضغية Embryonic Period: وهي فترة تبدأ بدءاً من الإخصاب وحتى الأسبوع الثامن من التطور ويدعى الكائن المنتامي بالمُضغَة Embryo.

المرحلة الجنينية Fetal Period: تبدأ اعتباراً من الأسبوع التاسع ويستمر حتى الولادة ويدعى الكائن الحي في هذه الفترة بالجنين Fetus.

يتميز الأسبوع الأول من التطور المضغي بعدة مراحل مهمة تتضمن: الإخصاب Fertilization، تشطر البيضة الملقحة Cleavage of Zygote، تشكل الكيسة الأريمية Blastocyte، والتعشيش Implantation (Tortora GJ et al,2003).

٢.٢. التعشيش (الانغراس): Implantation

يعرف على أنه العملية التي يتم من خلالها انغراس الكيس الأريمي ضمن بطانة الرحم، وتعد عملية الانغراس بداية التعشيش. يتم التعشيش عادة في الجزء الخلفي من قاع الرحم fundus، وتبدأ هذه العملية في اليوم السادس أو السابع للإلقاح وتنتهي في اليوم الحادي عشر (Speroff L et al,2005).

تبقى الكيسة الأريمية حرة ضمن الجوف الرحمي لمدة يومين قبل اتصالها بجدار الرحم وتكون بطانة الرحم في هذه المرحلة بطورها الإفرازي وتتصل الكيسة الأريمية بحرية إلى بطانة الرحم بعد حوالي ٦ أيام من الإلقاح.

حوالي اليوم السابع بعد الإلقاح، تتصل الكيسة الأريمية إلى بطانة الرحم بشكل أكثر ثباتاً حيث تتضخم الغدد البطانية الرحمية بالمنطقة المجاورة وتصبح البطانة الرحمية موعاة أكثر (يتشكل أوعية دموية جديدة).

بعد الانغراس، تعرف البطانة الرحمية بالغشاء القاعدي (الساقط) Decidua basalis، وهو جزء من بطانة الرحم بين المضعّة والطبقة القاعدية من الرحم، يؤمن الساقط كميات كبيرة من الغليكوجين والليبيدات الضرورية لتطور المضغة ويصبح فيما بعد الجزء الأمومي من المشيمة و ينفصل الساقط من البطانة الرحمية بعد الولادة كما ينفصل أثناء الدورة الشهرية الطبيعية (Tortora GJ et al,2003).

٣.٢. الدوران الجنيني – الأمومي: Maternal - Fetal Circulation

تتميز المشيمة البشرية بمزود شرياني دموي ثنائي، الجنيني، والأمومي، حيث يشمل الدوران الأمومي الشرايين الحلزونية في الغشاء الساقط الرحمي uterine deciduas، وتروي هذه الأوعية الفراغ بين الزغابات وتفرغ من خلال أوردة الغشاء الساقط (Goldman C et al,2003).

يبدأ الدوران الجنيني بشريانين سريين مشكلاً تركيبات زغبية للمشيمة. يروي الدم الزغابات ويعود إلى الجنين من خلال الوريد السري. بنهاية اليوم السابع عشر بعد الإخصاب، تصبح الأوعية الدموية الجنينية وظيفية ويتأسس الدوران المشيمي (Goldman C et al,2003).

يبقى الدم في النهايات الشعريّة المتشابكة في الزغابات منفصلاً عن دم الأم في البحيرات بالطبقات النسيجية للأوعية الجنينية، والزغابات المشيمية والتي تشكّل معاً حاجزاً يدعى الحاجز الدموي المشيمي (Placental barrier) الذي تمرّ عبره المواد التي تلبّي حاجات الجنين، كما يعدّ عضواً هاماً لعلاقته بتطور الجنين واستمرارية نموه و الأمراض التي تحدث فيه وخاصة حالات فشل التعشيش، أو الإجهاض.

٣. الفصل الثالث: الإجهاض العفوي المتكرر Recurrent spontaneous abortion (RSA)

٣.١. تعريف:

يعرف الإجهاض العفوي المتكرر (فقدان الحمل) تقليدياً إلى أنه حدوث ثلاثة إسقاطات متتابعة أو أكثر للحمول المشخصة سريرياً قبل الأسبوع العشرين من الحمل (لا يتضمن التعريف الحمل المشخصة كيميائياً، الحمل الهاجر Ectopic Pregnancy ، الحمل الرحوي Molar Pregnancy) (Stirrat GM, 1990). لا يلتزم العديد من الباحثين بهذا التعريف ويؤكدون على إجراء التقييم والمعالجة الملائمة لدى الزوجين بعد إسقاطين متتابعين (Anderson DG et al,2001).

يمكن أن يصنف الإجهاض المتكرر إلى:

إجهاض متكرر بدئي Primary recurrent abortion: عندما لا يوجد في سوابق المريضة حالة ولادة جنين حي بعد حمل تام.

إجهاض متكرر ثانوي Secondary recurrent abortion: عندما توجد في سوابق المريضة حالة حمل مع ولادة جنين حي واحد على الأقل للزوجين نفسيهما.

يحدث الإجهاض المتكرر بشكل نموذجي عند عمر حملي متماثل في الحمول المتتابعة والتكهن بحمل ناجح يكون أفضل مع الإجهاض المتكرر الثانوي (Ansari AH et al,1998).

أحياناً، يصنف الإجهاض حسب العمر الحملي إلى:

إجهاض متكرر باكر Early Recurrent Abortion: عندما تحدث جميع الإسقاطات قبل الأسبوع الثاني عشر من الحمل أي في الثلث الأول ويشكل حوالي ٨٠% من مجموع الإسقاطات.

إجهاض متكرر متأخر: Late Recurrent Abortion عندما تحدث جميع الإسقاطات بعد الأسبوع

الثاني عشر من الحمل أي في الثلث الثاني وتشكل حوالي ٢٠% من مجموع الإسقاطات.

من الجدير بالذكر أن هناك ميل قوي لأن تكون الإجهاضات المتكررة من النموذج نفسه المبكر أو المتأخر عند نفس المرأة .

٢.٣. نسبة الحدوث:

تعاني ١٥% من النساء الحوامل من فقدان فرداني sporadic للحمل المشخص سريريًا، بينما

تعاني ٢% فقط من النساء الحوامل من إسقاطين متتابعين، و٤,٠-١% يعانون من ثلاثة

إسقاطات (Regan et al, 2002).

يزداد اختطار Risk الإجهاض العفوي المتكرر مع كل فقدان متعاقب للجنين، وحسب إحدى

الدراسات فإن ١٥-٢٠% من الحمول تنتهي بإسقاطات ويزداد اختطار فقدان الحمل مع تكرار

الإسقاطات، وأن نسبة اختطار الإسقاط في الحمل الأول هي ١١-١٣%، ترتفع هذه النسبة إلى

١٣-١٧% في الحمل التالي مباشرة للإسقاط الأول، بينما يرتفع اختطار الإسقاط في الحمل الثالث

بعد إسقاطين إلى ٣٨% (Stirrat GM, 199).

٣.٣. السببيات:

تصنف الأسباب العامة للإجهاض المتكرر إلى: أسباب وراثية، وأسباب تشريحية، وأسباب غذية،

وأسباب مناعية، وأسباب مؤهبة للتخثر.

١.٣.٣. الأسباب الوراثية:

تنتج معظم الإجهاضات العفوية من شذوذات صبغية إما في المضغة Embryo أو في الجنين

Fetus. تعد أكثر من ٩٠% من الشذوذات الصبغية الملاحظة بين محاصيل الإجهاض (جهيزات)

عددية (مثل اختلال الصيغة الصبغية aneuploid، تعدد الصيغة الصبغية polyploidy)، وتتنوع البقية بين شذوذات بنيوية (مثل إزفاء translocation، انقلاب inversion، وفسيفسائي mosaicism)، ويشكل تثلث الصبغيات trisomies الجسمية الشذوذ الأكثر شيوعاً ويتضمن عادة الصبغيات التالية ١٣-١٦-٢١-٢٢ (Speroff et al, 2005).

تعد الشذوذات الصبغية الوالدية أيضاً مسؤولة عن الإجهاضات المتكررة حيث يُظهر حوالي ٣-٥% من الأزواج الذين لديهم إجهاض متكرر إعادة ترتيب صبغي Chromosomal Rearrangement مقابل ٠,٧% بين الأسوياء، وتعد الإزفاءات الصبغية المتوازنة Balanced translocation الأكثر شيوعاً ويمكن أن يلاحظ فيفساء صبغي جنسي Sex Chromosomal Mosaicism وانقلابات صبغية Chromosomal Inversions، و شذوذات بنيوية أخرى (Speroff et al, 2005).

٢.٣.٣. الأسباب التشريحية:

تعد الشذوذات الرحمية الخلقية أو المكتسبة مسؤولة عن ١٠-٥٠% من حالات الإجهاض المتكرر (Hill JA, 1999). توجد الشذوذات الرحمية الخلقية لدى ١٠-١٥% من النساء اللواتي لديهن إجهاض متكرر مقابل ٧% من مجموع النساء السويات (Acien P et al, 2004).

يترافق الرحم ذو الحواجز Septate uterus مع محصول حملي ضعيف وهو الشذوذ الرحمي الأكثر شيوعاً المترافق مع الإجهاض المتكرر (Acien P et al, 2004).

يمكن أن تتأ الأورام العضلية الملساء تحت المخاطية Leiomyoma إلى داخل الجوف الرحمي، و تعيق التعشيش الطبيعي بسبب مكان توضعها، وكذلك ربما تقود الالتصاقات داخل الرحم

Intrauterine synechia إلى فقدان حمل بسبب وجود بطانة غير كافية لدعم النمو الجنيني المشيمي. كما يعد قصور عنق الرحم Cervical incompetence أو عدم كفاية عنق الرحم أيضاً سبباً للإجهاض المتكرر في الثلث الثاني أكثر من أن يكون سبباً للإجهاض المتكرر في الثلث الأول (Speroff et al, 2005).

٣.٣.٣. الأسباب المناعية:

يوجد نوعان للشذوذات المناعية المرافقة للإجهاض:

النوع الأول: اضطرابات المناعة الذاتية Autoimmune: حيث تتضمن الاستجابة المناعية المباشرة تجاه جزء معين من المضيف أو بأكمله ومن الأمراض المناعية الذاتية التي تترافق مع الإجهاض المتكرر:

١. الذئبة الحمامية الجهازية: Systemic Lupus Erythematosus

تترافق الذئبة الحمامية مع فقدان الحمل، حيث تقترح المعطيات من عدد كبير من الدراسات بأن نسبة اختطار فقدان الحمل لامرأة لديها ذئبة حمامية ٢٠%، وتحصل جميع الإسقاطات في الثلث الثاني والثالث من الحمل (Petri M et al, 1993).

الإجهاضات العفوية المبكرة نادرة في النساء اللاتي لديهن ذئبة حمامية، لكن حدوث إجهاض متأخر يكون ٢-٣ أضعاف أعلى بالمقارنة مع السويات (Speroff et al, 2005).

عموماً، تتصح النساء اللواتي لديهن ذئبة حمامية فعالة أن يؤخرن الحمل حتى الحصول على الهدأة remission، وكذلك يجب إعلام النساء اللواتي لديهن ذئبة حمامية مترافقة مع قصور كلوي خفيف باختطارات حدوث الإجهاض، أما اللواتي لديهن قصور كلوي شديد فيجب أن يشجعن على تجنب الحمل (Fausett MB et al, 2000).

٢. متلازمة أضداد الفوسفوليبيد: Antiphospholipid Syndrome

تترافق متلازمة أضداد الفوسفوليبيد مع خثرات الأوعية المشيمية واعتلال أوعية الغشاء القاعدي وترسب الفبرين بين الزغابات واحتشاء المشيمة. هذه التبدلات المرضية في المشيمة ربما تؤدي إلى الإجهاض المتكرر، أو تأخر النمو داخل الرحم، أو ولادة طفل ميت (Geis W et al, 2001).

فيما يتعلق بعلاقتها بفقدان الجنين، فإن إيجابية اختبار أضداد الكارديولين أو وجود أضداد الذئبة التحترية قد تكون موجوده في أكثر من ٢٠% من النساء اللاتي لديهن إجهاض متكرر وربما تكون موجودة مع فقدان المضغة المتكرر أو مع فقدان الجنين بعد الأسبوع العاشر من الحمل وهو موجود في ١٥-١٠% من النساء اللاتي لديهن ضياع جنيني بعد الأسبوع العشرين من الحمل (Geis W et al, 2001).

النوع الثاني: اضطرابات المناعة الغيرية Allo immunity : وتشمل الاستجابة المناعية الوالدية الشاذة تجاه الجنين أو مستضدات المشيمة وكذلك تشمل الأضداد الأمومية السامة، وغياب أضداد الحصر الأمومي واضطرابات في وظيفة الخلايا القاتلة وتوزعها .

تتطلب صيانة وسلامة الحمل بشكل طبيعي عوامل حاصرة (ربما معقدات من مستضدات وأجسام ضدية) تمنع رفض الأم لمستضدات الجنين (Speroff et al, 2005).

يوجد دليل قوي على أن عدم التلاؤم النسيجي الجنيني- الوالدي Maternal-Fetal Histoincompatibility هام لنجاح الحمل الإنساني وكذلك إذا كان الجنين والأم متلائمين تماماً يحدث فشل إنجاب، وفي بعض حالات الإجهاض المتكرر توجد زيادة في تشارك كل من الأب والأم في مستضدات HLA التابعة للخلايا للمفاوية الإنسانية، وإن أقوى تشارك هو بين الموضع HLA-DR والموضع HLA-DQ (Speroff et al, 2005).

ومن جهة أخرى، يبدو أن ظهور الأضداد الحاصرة في الدوران الوالدي Blocking Antibodies تجاه المستضدات الأبوية هام للإبقاء على الحمل الطبيعي وإن اخفاق الأم في تركيب مثل هذه الأجسام الضدية الحاصرة لتحمي الجنين من أضعافها الموجهة ضد المستضدات الأبوية الموروثة للجنين يمكن أن يؤدي للإسقاط (Speroff et al, 2005).

٤.٣.٣. الأسباب الغذائية:

ربما تساهم الأمراض الغذائية في ١٥-٦٠% من حالات الإجهاض المتكرر (Tulandi T et al, 2007). ومن الأمراض الغذائية التي يمكن أن تؤدي إلى إجهاض متكرر الداء السكري غير المضبوط، والمرض الدرقي، فرط بروتين الدم، قصور الطور اللوتيني، متلازمة المبيض المتعدد الكيسات.

٥.٣.٣. الأسباب الإنتانية:

تسبب بعض الإنتانات التي تسببها العضويات الدقيقة، مثل الليستريا، المقوسة الغوندية، الفيروس المضخم للخلايا، الحلا، الميكوبلاسما فقدان الحمل الفردي لكن لا يوجد دليل قوي حتى الآن تؤكد على إن هذه الإنتانات تسبب الإجهاض المتكرر (Tulandi T et al, 2007).

٦.٣.٣. الأسباب المؤهبة للتخثر:

يترافق الحمل الطبيعي بارتفاع تركيز العوامل المولدة للتخثر، وانخفاض تركيز العوامل المضادة للتخثر وانخفاض انحلال الفبرين Fibrinolysis. يبدو أن هذه التغيرات الفيزيولوجية لها دور في تأمين دوران مشيمي كافٍ عند الحامل وتأمين آلية حماية لوقف النزف أثناء الولادة، لكن في الوقت

نفسه تولد هذه التغيرات حالة مفرطة الخثرية Hypergoacoulable، ويزداد الاخطار Risk عند وجود خلل مؤهب للخثار في جملة التخثر لدى الحامل (Alonso et al,2002).

أشارت دراسات عديدة في السنوات الأخيرة إلى وجود علاقة قوية بين بعض حالات الإجهاض المتكرر مجهول السبب، و أهبة التخثر Thrombophilia ناجمة عن خلل في جملة التخثر، تؤدي أهبة التخثر هذه إلى ميل زائد للخثار خلال الحمل، وبالتالي إلى تشكل خثرات دقيقة في الشرايين الحلزونية وفي الفراغ بين الزغابات intravellus spce على الجانب الأمومي من المشيمة وكذلك في الجملة الوعائية الرحمية - المشيمية، وانسداد في أوعية السرير المشيمي تؤدي إلى ضعف في تروية المشيمة واحتشاءات تؤدي إلى موت الجنين، وبالتالي فقدانه. (Mтираoui et al, 2005. Rey E et al,2003.)

(Rai R,1996)

٤.٣. تقييم مريضات الإجهاض المتكرر:

يحتاج النساء اللواتي يعانين من إجهاض متكرر تعاطفاً، وفهماً كاملاً لمشكلتهن، فالإجهاض واحدة من أهم اختلاطات التوليدية المثيرة للاهتمام، والصعبة في الطب التوليدي لأن أسبابها تبقى مجهولة في اغلب الأحيان.

لا ينصح بأجراء تقييم للنساء السويات بعد إجهاض عفوي واحد في الثلث الأول أو في الثلث الثاني الباكر حيث يعد هذه الإجهاضات شائعة و حوادث فردية (Tulandi T et al, 2007).

يصل اختطار حدوث إجهاض آخر بعد إجهاضين متتابعين حوالي ٢٤-٢٩%، ويكون هذا الاختطار قريب إلى اختطار حدوث إجهاض آخر بعد ثلاثة إجهاضات متتابعة إلى حوالي ٣١-

٣٣%، لذلك تقيم ومعالجة الإجهاض المتكرر يمكن أن يبدأ بشكل معقول بعد إجهاضيين متتابعين (Anderson DG et al, 2001).

من الجدير بالذكر أن معظم النساء اللواتي يعانين من إجهاض متكرر يمكنهن فرصة جيدة أن يحصل لديهن حمل ناجح في النهاية سواء حدد لهن تشخيص محدد والبدء بالمعالجة أو لم يحدد لهن تشخيص محدد (Tulandi T et al, 2007).

يشمل الإجراءات التشخيصية للنساء اللواتي يعانين من إجهاض متكرر الفحص السريري، القصة العائلية، بالإضافة إلى التقييم المخبري.

٣.٤.١. الاختبارات التي يوصي بإجرائها لمريضات الإجهاض المتكرر:

يمكن اختصار الاختبارات التي يوصي بإجرائها لمريضات الإجهاض المتكرر بما يلي (Tulandi T et al, 2007):

- إجراء تصوير الرحم و البوقين Hysterosalpingogram، أو Sonohysterography لتقييم الشذوذات الرحمية.
- قياس تركيز الاستراديول، و FSH في اليوم الثالث من الدورة لتحديد احتياطي المبيض.
- تقصي عن أضداد الذئبة التخريرية، وأضداد المضادة للكارديولين (IgM, IgG) مرتين بفاصل زمني ٦-٨ أسابيع .
- قياس TSH لتقييم الوظيفة الدرقية .
- التقصي عن طفرة Leiden، مقاومة البروتين C المُفَعَّل، عوز البروتين S، عوز البروتين C، وعوز الانتي ترومبين، طفرة البروترومبين.
- إجراء التنميط الصبغي Karyotype إذا كانت الفحوصات السابقة طبيعية.

- يعتمد الاختبارات الإضافية على التشخيص المقترح بواسطة الفحص الفيزيائي والقصة السريرية.

٢.٤.٣. الاختبارات غير المفيدة لتقييم مريضات الإجهاض المتكرر (Tulandi T et al,2007):

- إجراء اختبار زرع لمسحات عنق الرحم للتقصي عن الكلاميديا، أو ميكوبلاسما، أو التقييم المهلي للجراثيم المهلية، وكذلك إجراء اختبارات مصلية للتقصي عن وجود . Toxoplasmosis
- الأضداد المضادة للنوى: لأن المعطيات المتوفرة حالياً تؤكد بأن محصول الحمل للنساء لديهن أضداد المضادة للنوى هو نفسه لدى نساء بدون هذه الأضداد.
- السكري: التقصي عن الداء السكري يجب أن يقتصر على النساء لديهن تظاهرات سريرية لمرض مبطن فقط .
- الوظيفة المناعية: يتطلب اختيار اختبارات مناسبة لتحديد سبب الإجهاض على أساس مناعي تطور أكثر وتوثيق المصادقية Validation، فلم يتبين حتى الآن أن نتائج التتميط HLA، اختبارات الأضداد السامة للمفاويات، اختبارات زراعات مزيج المفاويات أي تأثير على محصول الحمل.
- البروجسترون: لا يتنبأ تراكيز البروجسترون المصلية المتعددة لعدة مرات أو مرة واحدة بمحصول حملي ناجح في المستقبل على الرغم أنه ربما يكون نافعا للتمييز فيما يكون الحمل الباكر عيوشاً أم لا.
- خزعات البطانة الرحمية : لتشخيص عيب الطور اللوتئيني.

٤. الفصل الرابع: الإرقاء Hemostasis

٤.١. تعريف:

يعد الإرقاء Hemostasis عملية فيزيولوجية معقدة تتضمن مكونات خلوية وكيميائية حيوية Biochemical تتشارك جميعها بهدف تشكيل جلطة Clot لوقف النزف من الأوعية المتأذية وتتبع لاحقاً بعملية حل الجلطة بشكل نهائي وإعادة صياغة للنسج المصابة.

يوجد طرفان رئيسان لجملة الإرقاء هما مكونات تشكيل الخثرة تتواجد بشكل متوازن مع مكونات جملة مضاد التخثر / حل الفبرين.

إن أي عيب وراثي أو مكتسب سواء في جملة التخثر أو في جملة حل الفبرين يمكن أن يقود إلى اضطرابات نزفية، وكذلك في جملة مضادات التخثر أو في انحلال الفبرين إلى حالة مفرط الخثرية hypercoagulability .

تؤدي الأذية الوعائية إلى بدء عملية التخثر بهدف إنتاج سداة ليفية صفيحية موضعية لمنع فقدان الدم وتدعى هذه العملية بالإرقاء الأولي يلي ذلك عدة آليات تتداخل فيها مجموعة بروتينات بلازمية (عوامل تخثر) تقود إلى احتواء الخثرة، التئام الجرح، انحلال الخثرة، ثم إعادة توليد النسيج وتدعى هذه العملية بالإرقاء الثانوي.

٤.٢. الإرقاء الأولي: Primary Homeostasis

تضمن المرحلة الأولية من تشكيل الخثرة تراكم وتكدس الصفيحات في الوعاء المصاب لتشكيل سداة Plug ليفية للتخفيف من فقدان الدم، حيث تلعب البطانة الوعائية والصفيحات دوراً أساسياً في هذا الإرقاء.

٣.٤. الإرقاء الثانوي: Secondary Hemostasis

يتكون شلال التخثر من قسمين أساسيين هما السبيل الداخلي والسبيل الخارجي، حيث يحدث السبيل الداخلي بتعديل كيميائي فيزيائي أما السبيل الخارجي فيفعل بواسطة العامل النسيجي المتحرر من الخلايا المتأذية، ويتفعل كلا السبيلين بشكل متزامن لبدء ودعم تشكيل الخثرة.

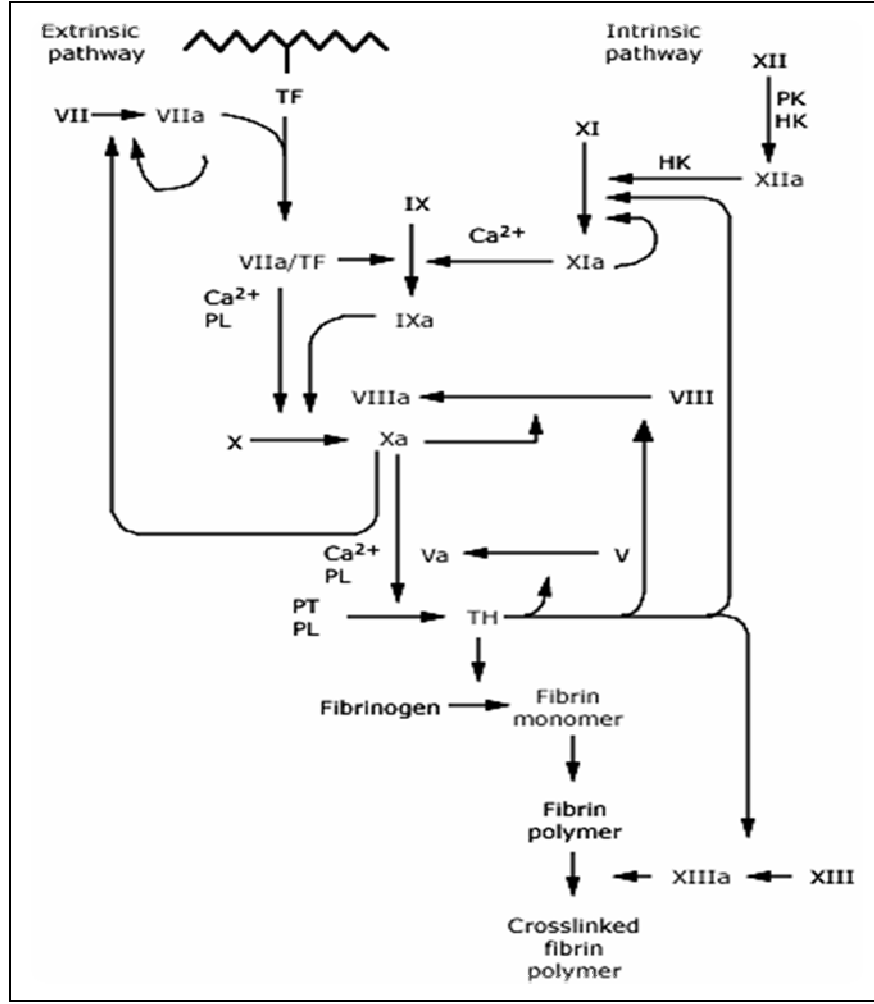
١.٣.٤. السبيل الداخلي: Intrinsic Pathway

نميز في هذا السبيل ثلاث بروتينات بلازمية هي عامل Hageman (العامل XII) ومولد الكينين عالي الوزن الجزيئي (High Molecular weight kininogen (HMWK) وطلبة الكالكرئين Prekallekrein (PK) والتي يتم تفعيلها بالتماس مع السطوح المشحونة سلبياً، فيعد الارتباط بـ (HMWK) يتحول العامل XII ببطء إلى الشكل الفعال XIIa ، وهذا بدوره يحول العامل الحادي عشر XI إلى شكله الفعال XIa و PK إلى كالكرئين، وهذا الأخير يسرع من جديد تحويل العامل الثاني عشر XII إلى شكله المفعّل XIIa (Leung LK, 2007).

يفعل العامل XIa بوجود شوارد الكالسيوم Ca العامل التاسع IX، ومن ثم يقوم العامل IXa بتفعيل العامل العاشر X إلى العامل Xa ويسرع هذا التفعيل بواسطة العامل VIIIa، حيث يعمل العامل الثامن VIII (وهو تميم عامل cofactor) كمستقبل للعامل التاسع المفعّل IXa والعامل العاشر X على سطح الصفائح، ويتم تفعيله بواسطة كميات قليلة جداً من الترومبين.

٢.٣.٤. السبيل الخارجي: Extrinsic Pathway

يؤدي تأذي الجدار الوعائي إلى التعبير عن العامل النسيجي (Tissue Factor (TF) الذي يرتبط مع العامل السابع VII الموجود في البلازما مشكلاً معقد، حيث يتحول العامل VII إلى العامل السابع المفعّل VIIa. يفعل هذا المعقد بوجود كل من الكالسيوم والشحوم الفسفورية العامل العاشر X إلى العامل العاشر المفعّل Xa (Leung LK, 2007).



الشكل ٢: تفعيل السبيل الخارجي، الداخلي، المشترك لشلال التخثر وتشكيل الخثرة (Leung LK, 2007).

TF: tissue factor, HK: high-molecular-weight kininogen, PK: prekallikrein,

PL: phospholipid, PT: prothrombin, TH: thrombin

٣.٣.٤. السبيل المشترك: Combined Pathway

في السبيل المشترك يقوم العامل العاشر المفعّل Xa الناتج عن السبيل الداخلي أو الخارجي بتفعيل البروترومبين (العامل II) إلى ترومبين (IIa) وذلك على سطح الصفيحات المفعلة بوجود الشحوم الفوسفورية وشوارد الكالسيوم والعامل Va والذي يقوم بتحويل الفبرينوجين إلى فبرين، حيث يحول الترومبين الفبرينوجين إلى أحاديّات الفبرين Fibrin Monomers بشرط الببتيدات الفبرينية A,B من النهاية الأمينية N-termina للسلاسل A α و B β على التوالي، مما يسمح لأحاديّات الفبرين بتشكيل هلامة مكونة من مكثورات طويلة Long Polymers. ثم ترتبط أحاديّات الفبرين مع

بعضها البعض لا تكافؤياً بوجود العامل الثالث عشر المفعول XIIIa الذي يتم تفعيله بواسطة الترومبين حيث يحفز XIIIa تفاعل إضافة الغلوتامين الذي يتصالب في البداية مع النهايات الأمينية للسلاسل γ على أحاديات الفبرين المجاورة، ومن ثم تتصالب مواقع أخرى عديدة لتعطي صلابة إضافية للخرثرة (Leung LK, 2007).

٤.٤. آليات السيطرة على الإرقاء:

يتم السيطرة على عملية التخثر وفق مجموعة من الآليات كتمديد البروتينات الجائلة في الدوران، إزالة العوامل المفعلة عبر الجملة الشبكية البطانية وخاصة في الكبد، والسيطرة على الصفائح المفعلة والعوامل المؤهبة للتخثر بواسطة سبل طبيعية مضادة للتخثر، ويمكن القول أن جميع هذه السبل المضادة للتخثر تقوم بدورها على سطوح الخلايا البطانية الوعائية التي تلعب دوراً فاعلاً في الحفاظ على الدم بشكل سائل.

ومن أهم السبل الطبيعية المضادة للتخثر:

١.٤.٤. الأنتي ترومبين III: Antithrombin III

يتألف Antithrombin من سلسلة غليكوبروتينية وحيدة، ذات وزن جزيئي ٦٥٠٠٠ دالتون، ينتج في الكبد ويوجد بالبلازما بتركيز ١٨-١٣٠ mg/d، ينتمي إلى عائلة مثبط بروتياز السيرين (Spencer f et al, 1999).

يعمل كمضاد تخثر فيزيولوجي عن طريق الارتباط مع الترومبين وإزالة فعاليته وكذلك إزالة فعالية عوامل التخثر الفعالة التالية: Xa, IX, XI, XII، وبالنهاية يكون نتيجة هذه الفعالية إنقاص كل من إنتاج والعمر النصفي للترومبين. بالإضافة إلى هذا الموضع الفعال المسؤول عن إزالة فعالية عوامل التخثر الأنفة الذكر، فإن جزيئة Antithrombin تحتوي على مواقع لربط الهيبارين حيث يرتبط الهيبارين خارجي المنشأ وسلفات الهيبارين داخلي المنشأ مع هذه المواقع وتزداد قدرة Antithrombin على إزالة فعالية العوامل التخثر الفعالة المذكورة بشكل كبير حيث تسرع مراحل التنشيط من ١٠٠٠ إلى ٤٠٠٠ ضعف. وكما هو متوقع فإن أي طفرة سوف تؤدي إما إلى نقص في

تركيز Antithrombin أو نقص في فعاليته المضادة للتخثر وبالتالي تؤدي إلى اختطار زائد للختار (Perry DJ, 1994).

٢.٤.٤ البروتين C المفعّل والبروتين S:

البروتين C هو غليكوبروتين معتمد على الفيتامين K، يصطنع بشكل طبيعي في الكبد، ويجول بالدوران كمولد أنزيم غير فعال بتركيز $2,6 \text{ mg/l}$ ، وزنه الجزيئي 62000 دالتون. يتفعل بواسطة معقد Thrombin-Thrombomoduline تحت ظروف فيزيولوجية ويعمل كمضاد تخثر عن طريق تدرك حال بروتيني لعوامل التخثر الخامس والثامن الفعال (Franchini et al, 2005).

يحدث ارتباط الترومبين إلى الترومبودولين (TM)، تغييرات شكلية في الترومبين والتي تغير من استعداده النوعي للتفاعل مع الركيزة، ومثال ذلك تناقص قدرة الترومبين على تفعيل البروتين C أو شطر الفبرينوجين ففي حين يزداد تفعيل البروتين C المفعّل بواسطة معقد الترومبين - TM بواسطة مستقبل البروتين C الموجود على سطح الخلايا البطانة .

يثبط البروتين C المفعّل (APC) Activated Protien C بالتعاون مع البروتين S على السطوح الفوسفوليبيدية وفق آلية الحل البروتيني كلاً من الـ Va والـ VIIIa وبالتالي فهو يثبط الـ prothrombinase والسبيل الداخلي (Kalafatis M et al, 1995) . حيث يشطر البروتين C المفعّل العامل Va بداية عند الموضع Arg506 ثم عند الموضع Arg306 والموضع Arg679، وأن الببتيد المرتبط المنشطر عند الموضع Arg506 يعد أساساً لإظهار مواضع الشطر الأخرى الموجودة عند الـ Arg306 والـ Arg679.

بشكل طبيعي فإن أي طفرة تؤدي إلى نقص في فعالية البروتين C تكون قادرة على زيادة اختطار حدوث الخثار .

يزداد معدل التنشيط المحفز بواسطة البروتين C المفعّل عدة مرات بواسطة البروتين S وهو تأثير يتم إضعافه بواسطة العامل IXa.