

العنوان:	دراسة العلاقة بين أضرار الشحوم الفوسفورية والختار
المؤلف الرئيسي:	عبدالله، ميادة
مؤلفين آخرين:	عابدين، بسام، الخير، محمد أحمد(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2004
موقع:	اللاذقية
الصفحات:	1 - 35
رقم MD:	576307
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة تشرين
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الكيمياء الحيوية، المختبرات الطبية، الشحوم الفوسفورية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/576307

جامعة تشرين
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

دراسة العلاقة بين

أضداد الشحوم الفوسفورية

و الخنثار

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري
قسم الكيمياء الحيوية

إعداد طالبة الدراسات العليا :

ميادة عبد الله

الإشراف :
الإشارة بالإشراف :

أ.د. محمد الخبير

الإشراف :

أ.د. بسام عابدين

بكالمة شكر

لا بد لنا في نهاية هذه المرحلة من الجهد والعمل الدؤوب في سبيل بعض المعرفة أن نذكر بكل تقدير وامتنان الأيدي البيضاء التي امتدت لنا بالعون والمساعدة والعقول النيرة التي ما بخلت علينا بالعطاء والتوجيه ، أساتذتي الكرام ، وأخص

بالذكر : الأستاذ الفاضل الدكتور : **إسالم حابكيس** الذي أعطى على مدى سنوات طويلة فكان نعم المعلم في توجيهاته ونصائحه السديدة .
له جزيل الشكر وفائق الاحترام التقدير

كما أوجه كلمة شكر وتقدير للأستاذ الدكتور : **محمد الخبير** الذي تفضل بالمشاركة بالإشراف على هذا البحث وأغنائه بجهد .
له جزيل الشكر وفائق الاحترام

مخطط البحث

الدراسة النظرية

المقدمة

أنواع أضداد الفوسفوليبيد / APL /

العامل التميم لأضداد الكارديوليبيين

تغاير أنماط أضداد الكارديوليبيين / ACL /

تغاير ACL عن مضاد التخثر الذئبي / LA / كصنيتين مختلفين من أضداد الفوسفوليبيد

مقارنة اختبار ACL مع اختبار LA

الآليات الخثارية المقترحة لأضداد الفوسفوليبيد

تعريف متلازمة أضداد الفوسفوليبيد " APS "

التظاهرات المرضية لمتلازمة APS

الآفاق المستقبلية لمتلازمة APS

الدراسة العملية

- أهمية البحث

- هدف البحث

- عينة الدراسة

- جمع العينات

- طريقة العمل

- النتائج العملية

- المناقشة

- التوصيات

- الخلاصة باللغة العربية

- الخلاصة باللغة الإنكليزية

- المراجع

المراجعة النظرية

المقدمة :

بدأ الاهتمام بأضداد الفوسفوليبيد /APL/ Anti Phospho Lipid Antibodies مع اكتشاف مضاد التخثر الذئبي /LA/ Lupus Anticoagulant عند حوالي 15% من مرضى الذآب الحمامي الجهازى عام 1952م ما لبث أن عُرف أن LA يتشارك مع الخثرات بدلاً من النزف / 1 /

يعود هذا الاهتمام إلى حقيقة أن أضداد الفوسفوليبيد تقدم نموذجاً للخثرات المتواسطة بالمناعة التي يمكن أن تحدث عملياً في أي وريد أو شريان دموي مهما كان حجمه كبيراً أو صغيراً وقد انعكس ذلك في التنوعات الواسعة للإضطرابات الخثرية التي تتشارك مع هذه الأضداد أو تنشأ عنها . / 2 /

يعتقد الآن على نطاق واسع أن أضداد الفوسفوليبيد من أكثر الموجودات المخبرية شيوعاً عند مرضى الانصمامات الخثرية وربما تكون من أكثر العيوب المكتسبة المسببة لحالات فرط الخثورة Hyper Coagulability States شيوعاً / 3 /

في عام 1983 نجح Harris وزملاؤه في تطوير مقايصة مناعية شعاعية " RIA " تستخدم الكارديوليبيين/CL/ Cardiolipin كمستضد مثبت على الطور الصلب ، تم استبدالها لاحقاً بمقايصة بالامتزاز المناعي المرتبط بالأنظيم " ELISA " Enzyme-Linked-Immuno-Sorbant Assay وذلك كمحاولة لتقديم اختبار بسيط ، ودقيق للتحرى المباشر عن أضداد الفوسفوليبيد .

خضعت هذه المقايصة لتعديلات عديدة ، وأصبحت تعرف الآن باختبار /ACL/ Anti Cardio Lipin والحقيقة أن اختبار /ACL/ ليس فقط أكثر حساسية ، نوعية ، بساطة ، ودقة من اختبار /LA/ وإنما قدم لأول مرة إمكانية تعبير مقايصة أضداد الفوسفوليبيد وتكميم مستويات هذه الأضداد / 4 / .

بالرغم من وجود تشارك بين ACL و LA وبعض المظاهر المرضية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد البدئية Primary Antiphospho Lipid Syndrome / PAPS / ، إلا أنه أصبح من الواضح أن ACL ، LA يمثلان مجموعتي أضداد منفصلتين / 4 /

لقد أوصى Harris /4/ وبعض الباحثين المهمين بأنه من المناسب الإشارة لـ ACL كأضداد APL أكثر منها ACL فقط ، ومن الناحية العملية ، إن استعمال تعبير اختبار ACL إنما هو نسبة للكارديوليبيين المستعمل فيه كمستضد ، ولكن مدلوله السريري يشمل معظم أضداد الفوسفوليبيد .

إن تطوير اختبار ACL أدى إلى موجة جديدة من الإهتمام المتزايد الذي تمخض عنه وصف متلازمة أضداد الفوسفوليبيد Anti Phospho Lipid Syndrome (APS) للمرة الأولى عام 1986 .

ومن المعروف الآن أن هناك نمطين من متلازمة APS : / 5 ، 6 /

أ- بدئية وهي الأكثر انتشاراً وتتميز بأنها لا تتشارك مع مرض مستبطن

ب- ثانوية تتميز بتشاركها مع مرض مستبطن مثل الذئبة الحمامية اضطراب مناعي ذاتي ،

خيانة ، إنتان ، التهاب ، تناول أدوية محرضة لأضداد الفوسفوليبيد . / 7 /

لقد قمنا في هذه الدراسة بدراسة العلاقة ما بين أضداد الفوسفوليبيد واحتشاء العضلة القلبية ، التهاب الوريد ، الإجهاضات المتكررة اعتماداً على اختبار ACL باعتباره الأفضل والأكثر انتشاراً لتحرى أضداد الفوسفوليبيد

أنواع أضداد الفوسفوليبيد :

تعرف أضداد الفوسفوليبيد /Anti Phospholipids Antibodies /APL/ بأنها أضداد مناعية ذاتية تتألف من مجموعة متغايرة من الغلوبولينات المناعية /IgG , IgM , IgA/ تتداخل بشكل رئيسي مع الفوسفوليبيد سلبية الشحنة ، يبين الجدول (١) الأنواع الشائعة من هذه الأضداد التي أمكن تحريها في الجسم الحي
الجدول (١) . الأنواع الشائعة من أضداد الفوسفوليبيد في الجسم الحي :

Anti Phospholipids Antibodies	
Anti Cardiolipin Antibodies	(ACL)
Lups Anti Coagulants	(LA)
Reagin	
Specific Antibodies To Anionic phospholipids	
Anti Phosphatidyl Serine	(APPS)
Anti Phosphatidyl Inositol	(APPI)
Specific Antibodies To neutral phospholipids	
Anti Phosphatidyl Ethanol Amine	(APEA)
Anti Mitochondrial Antibodies Type5	(AMA5)

تعود الأفكار الأولى الخاصة بأضداد إلى بداية هذا القرن مع محاولة تطوير اختبارات مصلية لتشخيص داء السفلس (الإفرنجي) .

مع ذلك ، فإن الاهتمام بأضداد APL بدأ مع اكتشاف CONLEY و HARTMAN عام ١٩٥٢ لأضداد ذات فعالية مضادة للتخثر في الزجاج عند مريضين من مرضى الذآب حيث تقوم هذه الأضداد بإطالة زمن التخثر في اختبارات التخثر المعتمدة على الفوسفوليبيد مثل :

- اختبار زمن تخثر البلازما (PCT) ، اختبار زمن تخثر الكاؤلان (KCT)
- اختبار زمن الترمبولاستين الجزئي المنشط /aptt/ . وغيرها

ولكن تبين فيما بعد أن هذه الأضداد تترافق مع الخثرات في الجسم الحي وليس مع النزف (١)

وقد سميت هذه الأضداد بأضداد التخثر الذآبية (Lupus Anti Coagulants (LA)

قام Harris في عام ١٩٨٣ بتطوير اختبار جديد لتحري /APL/ باستعمال الكارديوليبيين /CL/ Cardiolipin خضع هذا الاختبار فيما بعد لعدة تعديلات وتطويرات ليأخذ شكلاً مقبولاً عرف باسم اختبار أضداد الكارديوليبيين /ACL/ Anti Cardiolipin Antibodies بتقنية (ELISA)

لقد اكتسبت أضداد /ACL/ شهرة كبيرة بسبب تشاركها الواسع مع الاضطرابات الخثرية وغيرها في متلازمة أضداد الفوسفوليبيد .

أوضح Rauch وزملاؤه أن ACL تتجه ضد كل من الفوسفوليبيد والمحددات البروتينية المتشاركة ، ثم ما لبث

أن اقترح Meneil وزملاؤه أن الموقع المستضدي الذي تميزه ACL هو معقد بروتيني شحمي (٨)

هناك العديد من البروتينات التي ترتبط مع سطوح الفوسفوليبيد سلبية الشحنة مثل الأبوليوبروتينات ، البروتين المضاد للتخثر المشيمي ، مثبت المسلك الخارجي للتخثر ، البروتين المتفاعل ، بيتا-2-غليكوبروتين-I (B₂GPI) وبعض بروتينات التخثر وتجدر الإشارة هنا إلى أن الكثير من تلك البروتينات لها وظيفة فاعلة في عملية التخثر لذا يجب إعطاؤها اهتماماً خاصاً لفهم المشاركات الخثرية لأضداد /ACL/ . والحقيقة يعتقد الآن على نطاق واسع أن B₂GPI الموجود في البلازما يلعب دور عامل تميم لا بد منه لارتباط بعض أضداد ACL و APL مع مستضداتها (8)

العامل التميم لأضداد الكارديوليبين بيتا-2-غليكوبروتين-I , B₂GPI

يُصنع B₂GPI حيويًا بشكل رئيسي في خلايا الكبد ، حيث يعتبر كبروتين طور حاد سلبى . مازال الدور الفيزيولوجي الذي يقوم به بروتين بيتا-2-غليكوبروتين-I غير محدد بشكل كامل . ولكن من المعروف أن جزءاً من هذا البروتين في البلازما يتشارك مع الليبوبروتينات . أيضاً كان الأمر ، بيدي B₂GPI بعض الخواص المضادة للتخثر في الزجاج من الثابت حالياً وجود نوعين من أضداد الكارديوليبين /ACL/ الأول يعتمد على B₂GPI أو ما يسمى ACL من النمط A، والثاني لا يعتمد على B₂GPI أو ما يسمى بالنمط B. (9,2)

من الناحية السريرية وجدت بعض الدراسات أن أضداد ACL غير المعتمدة على B₂GPI تترافق مع الاطرابات الإنتهابية والانتانية (السفلس ، الحذام ، الإيدز) بينما تترافق أضداد ACL المعتمدة على B₂GPI مع أمراض المناعة الذاتية ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد البدئية (11,10)

تغايير أنماط أضداد الكارديوليبين Anti Cardiolipin Isotypes

بينت الدراسات المختلفة أنه يمكن لأضداد ACL أن توجد بأحد الأنماط الرئيسية للغلوبولينات المناعية /IgG,IgM,IgA/ كما يمكن لمزيج من هذه الأنماط أن يوجد عند نفس المريض . (9,7) تشير معظم الدراسات إلى التشارك بين IgG ACL والخثرات ، الإجهاضات فقد الأجنة المتكرر وقلعة الصفحات وخاصة في المستويات العالية منه (7) كما يبدو أن للنمط IgA إمرضية ، أما النمط IgM فيعكس خطراً قليلاً لحدوث الخثرات ويتوافق غالباً مع ACL المحرصة بالأدوية أو المشاركة مع الإنتانات (12) رغم أن النمط IgG هو الأكثر تواتراً عند مرضى متلازمة أضداد الفوسفوليبيد البدئية الذين يعانون من خثرات أو إجهاضات متكررة فإن الأنماط الأخرى لـ ACL يمكن أن تتشارك أيضاً مع الخثرات حيث يأتي IgM بالدرجة الثانية من حيث تواتره بعد النمط IgG ومن ثم يأتي النمط IgA بالدرجة الثالثة (9)

تغير أعداد الكاردوليبيين /ACL/ من أعداد التخرط الآبية LA

كصنفين مختلفين من أعداد APL

بالرغم من الأدب الطبي الواسع لتشارك أعداد LA الهام مع الإضطرابات المرضية المختلفة لمتلازمة أعداد الفوسفوليبيد /APS/ فإن المعلومات حول نوعية LA والمستضدات التي تتحد معها أقل وضوحاً والحقيقة أنه لم يتم تحديد الموقع المستضدي الذي ترتبط به أعداد LA حتى الآن (13,15)

من ناحية أخرى إن التشارك الملاحظ أحياناً بين ACL و LA والتشارك بين LA ومتلازمة PAS أدى إلى اعتقاد بعض الباحثين بأن فعالية LA بأن فعالية إنما تسببها نفس الأعداد التي يتم تحريرها بمقاييسات الطور الصلب التي تستخدم الكاردوليبيين أي أعداد الكاردوليبيين ACL والحقيقة إن العلاقة بين أعداد ACL و LA بقيت مشكلة لفترة طويلة ومع ذلك أصبح من الواضح الآن أنه بالرغم من إمكانية تواجد ACL و LA عند نفس الشخص إلا أنهما يمثلان صنفين مختلفين من أعداد APL وذلك لأسباب عديدة هي : (9)

- 1- معظم الأشخاص ممن لديهم مستويات إيجابية من ACL ليس لديهم أية فعالية تجاه أعداد LA وخاصة مرضى متلازمة APS البدئية ، كما أن معظم الأشخاص ممن لديهم LA ليس لديهم مستويات إيجابية من ACL
- 2- فيما يخص متلازمة APS البدئية ، فإن تواتر تشارك ACL معها أكثر بخمس مرات على الأقل من تواتر LA .
- 3- تتشارك أعداد LA مع الخثرات الوريدية بشكل رئيسي ، بينما تتشارك ACL مع الخثرات الشريانية والوريدية على السواء .
- 4- تعتمد أعداد ACL /ACL TypeA/ بشكل رئيسي على العامل التميم B₂GPI . أما فعالية أعداد LA فمستقلة أو يعتمد بعضها على هذا العامل التميم ، حيث يعتبر البروترومبين العامل التميم الأهم بالنسبة لأعداد LA .
- 5- يمكن فصل أعداد ACL عن أعداد LA بواسطة عملية الاستشراب حيث يبديان خواصاً فيزيوكيميائية مختلفة .

مقارنة اختبار ACL مع اختبار LA .

إن التطور الكبير في معرفتنا عن أعداد الفوسفوليبيد والاضطرابات الواسعة المشاركة لها ، لم يأت إلا بعد تطوير ACL اختبار عام 1983 حيث قدم هذا الاختبار الكثير من الميزات الإضافية على اختبار LA ، من أجل بيان ميزات كل من اختبار ACL واختبار LA وبالتالي الأهمية السريرية ومجال استعمال كلاً منهما ، حرصنا على تنظيم مقارنة بين هذين الاختبارين كما هو مبين في الجدول / 2 / .

الجدول / 2 / مقارنة بين اختبار ACL واختبار LA .

اختبار LA	اختبار ACL	نقاط الاختلاف
الفعالية المضادة للتخثر	التركيز وإلفة الارتباط مع CL	مبدأ مقياسه APL
اختبارات تخثر معتمدة على PL (aptt,Kct,dRvvt)	ELISA	التقنية المستعملة
-	+++	تعبير القياس الكمي
غير محددة حسب الاختبار	++	الدقة داخل المخبر
+++ حسب الاختبار	+	الاختلافات بين المخابر
صعبة	متوفرة	إمكانية الأبحاث التعاونية العالمية
حسب الاختبار	ممتازة 3 PL U/mL	الحساسية
AU محددة	معظم APL	النوعية
التأثر — :		
+++	-	مصدر PL
+++	+++	الاصطرابات المستنبطة ¹
+++	-	الحمل والعلاج بالهبارين
+++	-	مضادات التخثر الفموية
+++	-	عوز عوامل التخثر أو مثبطاتها
1	5	الانتشار النسبي PAPS ^{II}
وريدية	شريانية / وريدية	الخنازات المشاركة
+	++	نموذجية تدبير المرضى
النماذج المستخدمة :		
بلازما ستراتية	مصل / بلازما	نوعها
كبيرة نسبياً	قليلة	كمية الدم اللازمة
معقدة طويلة	بسيطة - طويلة	إجراءات التحضير
تحتاج بلازما طبيعية طازجة	نعم	إمكانية الحفظ بالتجميد
معقدة ، متعددة ، متغايرة	بسيطة	طرائق وتقنية الاختبار
مقبولة	مرتفعة	كلفة الاختبار

¹ - تشمل أمراض المناعة الذاتية ، الانتانات ، لالتهابات ، الخباثات ، تناول بعض الأدوية المحرصة لـ APL .

^{II} - متلازمة أضداد الفوسفوليبيد البدئية .

الآليات الخثارية المقترحة لأضداد APL

نستعرض فيما يلي أهم النظريات المقترحة للآلية الخثارية لأضداد APL ، أو بالأحرى المواقع المحتملة لتداخل هذه الأضداد الارقاء :

الشكل / 1 / يمثل المواقع المحتملة لتداخل أضداد APL في عملية بالارقاء .

٥٨٧٦٩٠

I- تثبيط التفاعلات المضادة للتخثر

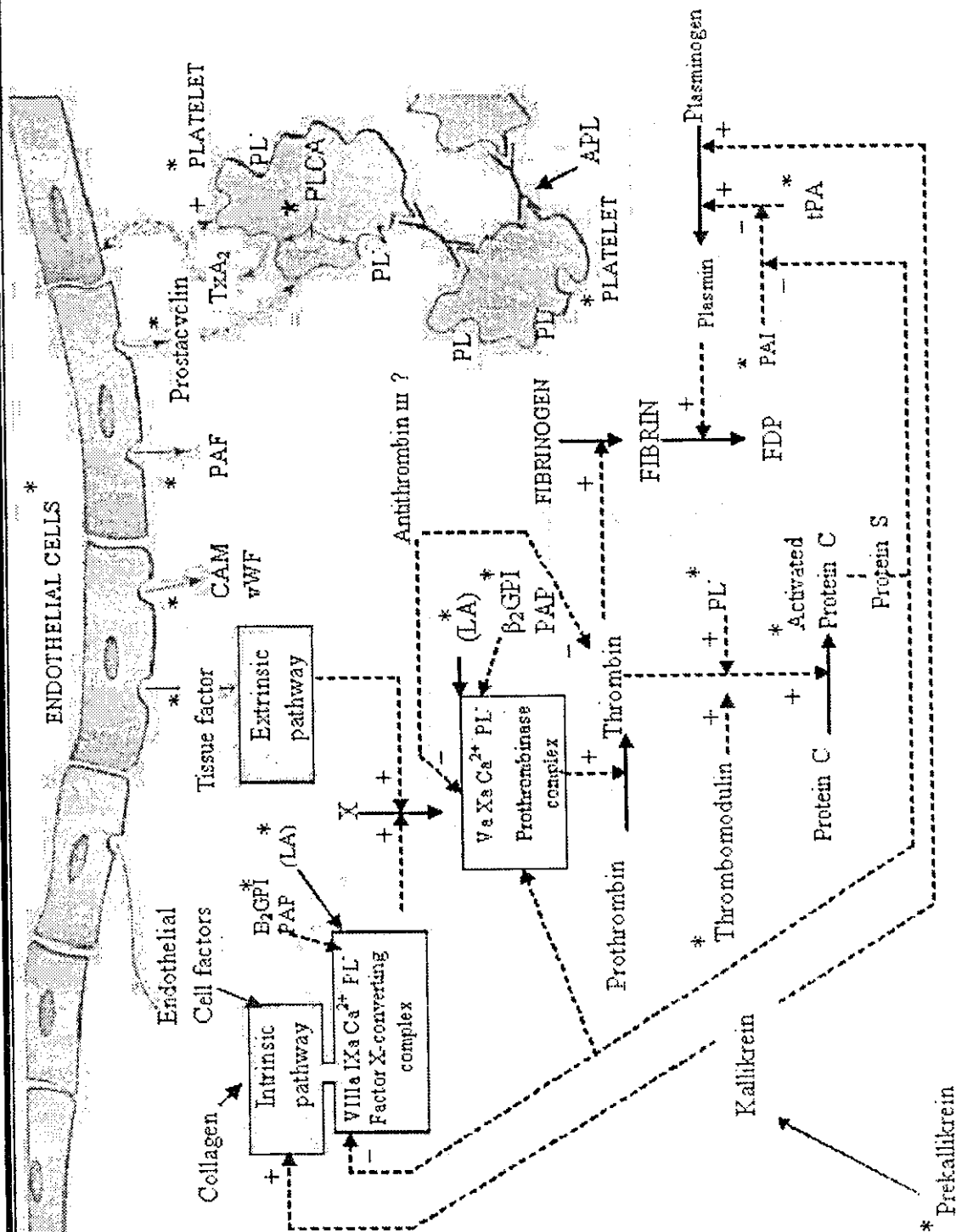
- ١- تثبيط محور بروتين C / الترومبومودولين
- ٢- تثبيط فعالية مضاد الترومبين III
- ٣- تثبيط الفعالية المضادة للتخثر لبروتين B₂GPI
- ٤- تثبيط البروتين المضاد للتخثر المشيمي

II- تثبيط الجملة الحالة للفيبرين

III- الأفعال المتوسطة بالخلايا

- ١- تثبيط الفعالية المخثرة للخلايا البطانية
- ٢- إزاحة التوازن بين البروستاسكلين I₂ والترومبوكسان A₂ لصالح الترومبوكسان A₂
- ٣- تنشيط الصفائح وتكتلها .

الشكل (1) يوضح هذا الشكل المبسط للغاية المواقع الممكنة (*) لتداخل أضداد APL في عملية الإرقاء



Possible APL Interactions in Hemostasis

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

Anti Phospholipid Antibodies

Syndrome /APS/

تعريف متلازمة APS : (14,5)

تعرف متلازمة APS بأنها اضطراب مناعي ذاتي يتميز بشكل رئيسي بحدوث الخثرات الوعائية في (الشرايين أو الأوردة مهما كان حجمها) ، الإجهاضات المتكررة ، أو قلة الصفائح يتشارك مع وجود عيارات إيجابية من أضداد APL ، وخاصةً ACL و LA يمكن تمييز نوعين من متلازمة APS :

١- متلازمة APS الثانوية /SAPS/ Secondary Anti Phospholipid Antibodies Syndrome

تعرف هذه المتلازمة بأنها متلازمة APS متشاركة مع وجود متلازمة الذآب SLE أو أي اضطراب مستبطن آخر يحرض إنتاج أضداد APL في الجسم الحي مثل : أمراض المناعة الذاتية ، وخاصة أمراض النسيج الضام ، الخبائث ، الانتانات ، الالتهابات ، تناول الأدوية المحرصة لإنتاج APL . (7) ¹

٢- متلازمة APS البدنية /PAPS/ Primary Anti Phospholipid Antibodies Syndrome تعرف

بأنها متلازمة APS لا يتشارك معها متلازمة الذآب SLE أو أي اضطراب مستبطن من الاضطرابات المذكورة أعلاه التي يمكنها تحريض إنتاج أضداد APL في الجسم الحي . من المعروف حالياً أن متلازمة APS أكثر انتشاراً من متلازمة APS الثانوية .

التظاهرات المرضية لمتلازمة APS

١ - التظاهرات الخثرية لمتلازمة APS

يلخص الجدول (٣) أهم تظاهرات APS الناتجة عن انسداد الأوعية ، سواء كانت في الشرايين أم في الأوردة .
يمكن أن نميز بين نوعين من التظاهرات المرضية الناتجة عن حدوث هذه الخثرات المشاركة لـ APS :

١- التظاهرات الوعائية الانسدادية

٢- التظاهرات الناتجة عن توضع الخثرات. سطح العضو

¹ - الكلوربرومازيين ، الفينوتيازين ، الفينيتوين ، الكينيدين ، الهيدرالازين ، البروكاتين أميد ، الكوكائين

سندرس من هذه التظاهرات الوعائية الإنسدادية :

١- خثرات الأوردة الكبيرة والمتوسطة الحجم :

يعتبر خثار الوريد العميق في الأطراف السفلية أكثر التظاهرات شيوعاً . كما يمكن أن، تشمل انسدادات الأوردة ولكن بتكرارية أقل بكثير ، الوريد الأجوف السفلي . وتمتد أحياناً إلى الأوردة الكلوية والكبدية ، بالنسبة لأوردة الأطراف العلوية فيبدو أن إعاقتها أو سدها بالخثرات المتشاركة مع أضداد APL أقل شيوعاً من الانسدادات الوعائية المتشاركة لهذه الأضداد (13)

٢- احتشاء العضلة القلبية :

من المعروف الآن أنه يمكن لأضداد أن تتشارك مع احتشاء العضلة القلبية ، إلا أن أهمية هذا التشارك وإمكانية اعتبار أضداد كعامل خطورة مستقل لحدوث الاحتشاء مازال موضع جدل (15,16) .

في العام ١٩٨٩ ، نشر Asherson وزملاؤه

تقريراً عن مجموعة من ١١ مريضاً يعانون من احتشاء العضلة القلبية تمت متابعتهم لمدة أكثر 5 سنوات ، حدثت الاحتشاءات لدى تلك المجموعة في عمر الشباب (أقل من 30 سنة) وكان 9 من أولئك المرضى قد عانوا من خثار وريدي عميق قبل حدوث الاحتشاء وقد تبين أن 5 من هؤلاء المرضى كانوا يعانون من متلازمة APS بدئية أحدهم وهي أنثى أصيبت باحتشاء العضلة القلبية خلال فترة النفاس واثان منهم بعد ترك المعالجة بالوارفارين وقد كان الشريان التاجي النازل الأمامي الأيسر هو أكثر الشرايين تأثراً لدى هؤلاء المرضى مع عدم وجود دليل على تصلب عصيدي بواسطة تصوير الأوعية .

Vessel Involved	Clinical Manifestations
<i>Veins</i>	
Limbs	Deep vein thrombosis ; thrombophlebitis
Brain	Cerebral venous sinus thrombosis
Liver	
Large vessels	Budd-Chiari syndrome
Small Vessels	Hepatomegaly , enzyme elevation
Kidneys	Renal vein thrombosis with or without infarction
Adrenal glands	Central vein thrombosis , hemorrhage , and infarction ; Addison's disease , hypoadrenalism
Lungs	Pulmonary thromboembolism ; capillaritis and lung hemorrhage ; pulmonary hypertension
Large veins	Superior or inferior vena cava syndrome
Skin	Livedo reticularis , skin nodules (purpura)
Eyes	Retinal vein thrombosis
<i>Arteries</i>	
Limbs	Ischemia , gangrene
Brain	
Large vessels	Stroke , transient ischemic attacks , sneddon's syndrome
Small vessels	Acute ischemic encephalopathy , multiinfarct dementia
Heart	
Large vessels	Myocardial infarction ; vein bypass graft thrombosis and Occlusion
Small vessels	
Acute	Circulatory collapse , cardiac arrest
Chronic	Cardiomyopathy , arrhythmia ,bradycardia
Kidneys	
Large vessels	Renal artery thrombosis , renal infarction
Small vessels	Renal thrombotic microangiopathy
Liver	Hepatic infarction , nodular regenerative hyperplasia
Aorta	
Arch vessels	Aortic arch syndrome
Abdominal	Claudication
Skin	Digital gangrene , superficial macules resembling vasculitis Chronic leg ulcers
Eyes	Retinal artery and arteriolar thrombosis

٢- الإجهاضات أو فقد الأجنة التلقائي :

تتميز المرضيات التوليدية بأهمية كبيرة في متلازمة APS . حتى أن التعامل معها بدأ مع تعريف أزداد APL ذكرت الحالة الأولى من قبل Nilsson وزملاؤه عام ١٩٧٥ .
واليوم تعتبر الإجهاضات أو فقد الأجنة أحد التظاهرات الرئيسية لمتلازمة APS .
اقترحت العديد من الآليات لشرح حدوث هذه الإجهاضات ، ولكن أكثرها قبولاً في الأوساط الطبية تتضمن حدوث خثرات في مستوى الدوران الرحمي المشيمي ، / أو احتشاء تال يؤدي إلى قصور مشيمي (19,18,13)
تختلف الأعراض التوليدية المشاركة لأزداد APL حسب شدة القصور المشيمي الناتج وتوقيته (20)
حيث تؤدي الأشكال الحادة من القصور المشيمي إلى موت الجنين داخل الرحم مع أو بدون انفصال مشيمة باكر أو ما قبل ارجاج ، الأمر الذي ينتهي بالإجهاض في الثلث الأول أو الثاني أو الثالث حسب وقت حدوث القصور المشيمي .
أما الأشكال المزمنة من القصور المشيمي فتؤدي إلى تأخر نمو الجنين داخل الرحم مع أو بدون حالة ما قبل ارجاج (21,20)
ومن هنا يمكن اعتبار الإجهاضات المتكررة كأحد التظاهرات الخثرية لمتلازمة APS ، ولكن مع ذلك يفضل معظم المؤلفين تصنيفها كظاهرة مستقلة نظراً لأهميتها .

٣- التظاهرات المرضية التي تحدث بدون أية آليات خثرية واضحة :

تشمل هذه التظاهرات بشكل خاص ما يلي : (13)

- الرقص
- الشقيقة
- الصرع
- نخر العظام اللاوعائي
- التهاب النخاع المستعرض
- متلازمة غيلان باريه
- ما قبل الارجاج
- الارجاج

٤- التظاهرات الدموية : (7)

تتفاوت التظاهرات الدموية لمتلازمة APS من حيث أهمية تشاركها مع هذه المتلازمة وتشمل ما يلي :

- قلة الصفائح
- فقر دم انحلاي
- متلازمة ايفان
- قلة العدلات

الأفاق المستقبلية لمتلازمة APS

تطالعنا الأبحاث والنشرات الحديثة كل يوم بما هو جديد ومثير . فبالإضافة لجميع ما سبق ذكره من التظاهرات المرضية المشاركة لأضداد APL ، هناك العديد من التظاهرات الأخرى التي سجلت تشاركها مع أضداد APL وإن يكن بدرجة أقل تعريفاً وتحديداً مثل :

انقصام الشخصية ، النزف الهضمي ، الاقفار المعوي ، الداء السكري .

ولكن يبقى المجال الأهم الذي ربما يفتح الباب واسعاً أمام الأفاق المستقبلية لمتلازمة APS والتشاركات المرضية لأضداد APL يتمثل في الملاحظات التالية :

١- تشير التقارير الأخيرة إلى تطور مرض عصيدي Atheromatous disease بشكل متسارع عند المرضى المصابين بمتلازمة APS . كما سجلت تقارير أخرى تشارك أضداد APL مع التصلب العصيدي عند العديد من المرضى .

٢- تشارك أضداد APL مع الخثرات بشكل عام ومع احتشاء العضلة القلبية MI بشكل خاص حيث تؤكد بعض الدراسات على اعتبار أضداد APL عامل خطورة مستقل لحدوث MI

٣- تفاعل أضداد APL بشكل متصالب مع الليبوبروتينات مخفضة الكثافة المؤكسدة /LDL/ حيث وجد Varalla وزملاؤه علاقة قوية ($P<0,001$) بين أضداد LDL المؤكسدة و ACL وكذلك سجل Talppala وزملاؤه مؤخراً علاقة تشارك هامة بين ارتفاع عيار أضداد LDL المؤكسدة وأضداد ACL عند مريضات الإجهاضات المتكررة (22) .

٤- من الثابت حالياً أن العامل التميم لمعظم أضداد APL ، B_2GPI ويشكل جزءاً من جزيئة الليبوبروتينات عالية الكثافة (HDL) . من ناحية أخرى أظهرت Lahita وزملاؤها انخفاض مستويات HDL مع وجود أضداد ACL عند مرضى الذأب SLE (23) .

٥- كما بينا سابقاً فإن الاهتمام ببروتين B_2GPI يتزايد بشكل مستمر حيث يعتبره معظم المؤلفين كعامل تميم ضروري لارتباط معظم أضداد APL مع مستضداتها والأهم من ذلك تسجيل العديد من الدراسات تشارك أضداد B_2GPI (Anti B_2GPI antibodies) مع حدوث الخثرات في متلازمة APS حيث يعتقد البعض أنها ربما تكون مسؤولة أو ربما تساهم في الخثرات المشاركة لمتلازمة APS بالإضافة إلى أن بنية B_2GPI نفسه يحتوي مواقع يعتقد أنها مولدة لأضداد APL وأخرى لأضداد B_2GPI .

إن محاولة الربط بين هذه الملاحظات في ضوء فهمنا لأضداد APL كأضداد مناعية ذاتية ضد الفوسفوليبيدات /PL/ تتداخل في مستويات مختلفة من عملية الارقاء وتحرض حدوث الخثرات يمكن أن يبرز بوضوح أهمية أضداد APL باعتبارها تربط بين جملة الشحوم والتخثر والعامل المناعي الذاتي . لكن ما يزال هذا الموضوع المثير غير واضح تماماً في الوقت الحالي .

ويبقى التحدي الأكبر للأبحاث المستقبلية يتمثل في إجلاء صورة هذا الارتباط الذي سيعكس بالضرورة على فهم أوسع لمتلازمة APS والتصلب العصيدي والإختلاطات المشاركة لكل منهما ، وربما يسفر الكشف عن أضداد APL كأحد العوامل المسببة أو المساهمة في الأمراض العصيدية إلى ثورة دراماتيكية في فهم وتحسين التدبير العلاجي لهذه الأمراض التي تعد من أهم أسباب الوفيات في العالم .

الدراية العملية

أهمية البحث :

تلاقي أزداد الفوسفوليبيد الاهتمام الكبير نظراً لأن وجودها لدى بعض المرضى يعني ارتفاع احتمال الإصابة بخثرات وريدية أو شريانية وفقدان الأجنة ونقص الصفائح .

على الرغم من أن معظم الدراسات أجريت على مرضى الذأب الحمامي الجهازى ، لكن اتضح أن العلاقة بين أزداد الفوسفوليبيد والخثار تمتد إلى أمراض أخرى مثل : الخثار الدماغى الراجع الغامض ، متلازمة بود-كياري ، الخثار الوريدي العميق ، احتشاء العضلة القلبية ، الإجهاضات التلقائية المتكررة ، نقص الصفائح الغامض

ومن هنا نرى أهمية دراسة هذه الأزداد وعلاقتها بالخثار

مهدف البحث :

يهدف البحث إلى تحديد العلاقة ما بين أزداد الكارديوليبين وبعض الإضطرابات التي قد تتشارك معها وتشمل احتشاء العضلة القلبية ، الإجهاضات التلقائية المتكررة ، التهاب الوريد الخثري

هيئة الدراسة :

شملت الدراسة 140 شخصاً من الأسوياء Normal والمرضى Pateints موزعة على (5) مجموعات .

أما خصائص كل مجموعة ومعايير الانتقاء المتبعة فيها ، فيمكن إيجازها كما يلي :

1- مجموعة الأسوياء :

تكونت هذه المجموعة من 30 شخصاً سويماً ظاهرياً وقد تم اعتماد هذه المجموعة كمجموعة ضبط من أجل المقارنة مع المجموعات المرضية الأخرى عدا مجموعة الإجهاضات وقد خضع اختبار أفراد هذه المجموعة إلى معايير انتقاء محددة تشمل :

- a- استبعاد الأشخاص الذين لديهم قصة شخصية لحدوث الخثرات (سابقة أو حالية)
- b- استبعاد الأشخاص الذين يعانون من أمراض مستبنة قد تؤدي لتحريض إنتاج APL
- c- بالنسبة للسيدات المتزوجات فقد خضع اختبارهن لنفس المعايير المتبعة في مجموعة الضبط الخاصة بالإجهاضات
- d- تم عيار زمن الترومبوبلاستين الجزئي المنشط APTT ، تعداد الصفائح لأفراد هذه المجموعة وتم استبعاد الأشخاص ذوي النتائج غير الطبيعية
- e- من مجموعة عمرية / 20-40 / سنة

2- مجموعة الضبط الخاصة بمجموعة الإجهاضات

شملت هذه الدراسة 20 سيدة ولودة حرصنا في إنتقاء سيدات هذه المجموعة أن تكون لدى كل منهن 3 ولادات سابقة ناجحة على الأقل ، ولم تعاني من أية قصة إجهاض .

كما تم إخضاع جميع السيدات لنفس معايير الإنتقاء الأخرى المتبعة في المجموعة الأولى

3- مجموعة الإجهاضات التلقائية المتكررة

شملت هذه المجموعة 34 سيدة تم انتقاؤها وفق المعايير التالية :

a- كل مريضة عانت من ثلاث أو أكثر إجهاضات تلقائية متكررة غير مفسرة

b- المريضات ممن ليس لديهن أي سبب معروف للإجهاض المتكرر (انتاني ، تشريحي ، هرموني)

4- مجموعة احتشاء العضلة القلبية

شملت هذه المجموعة 40 مريضاً يعانون من احتشاء عضلة قلبية مثبت سريرياً وقد جرى انتقاء المرضى وفق المعايير التالية :

a- اختيار المرضى الشباب تحت عمر 40 سنة وذلك وفقاً للدراسات الحديثة التي ذكرت احتمال تشارك

/ACL/ مع مرضى احتشاء العضلة القلبية الشباب أكثر منه مع المسنين منهم (7)

b- الغياب النسبي لعوامل الخطورة المعروفة للاحتشاء مثل فرط شحوم الدم ، التدخين ، الداء السكري

5- مجموعة التهاب الوريد الخثري

شملت هذه المجموعة 15 مريضاً يعانون من التهاب وريد خثري . وقد جرى انتقاء المرضى وفق المعايير التالية :

a- من مجموعة عمرية / 20-40/ سنة

b- تم استبعاد المرضى الذين لديهم عامل مؤهب للخطر

ننوه إلى أن المرضى المدروسين قد تم قبولهم عن طريق مشفى الأسد الجامعي و المشفى الوطني باللاذقية

جمع العينات وحفظها :

- ١- يمكن استخدام المصل أو البلازما المأخوذة على مضاد التخثر EDTA
- ٢- لا يجوز استخدام العينات المنحلة أو الشحمية أو المعكرة لأنها تؤثر على لون المعقد اللوني النهائي
- ٣- يمكن حفظ العينات بالدرجة 2 - 8 °م لمدة خمسة أيام . أما من أجل الحفظ لفترات أطول فيجب أن تحفظ العينات بالدرجة 20- °م
- ٤- يجب مزج العينات المجمدة بعد حلها ، وقبل إجراء المقايسة ، كما يجب تجنب التجمد والحل المتكرر لأنه قد يؤدي إلى تسيخ ACL في العينات المحفوظة
- ٥- لا توجد شروط خاصة لتحضير المريض ، لا حاجة ليكون المريض على الريق/ صائماً .

طريقة العمل :

تم مقايسة أضداد الكارديوليبين (IgG/IgM) كميًا بطريقة ELISA باستخدام الطاقم المخبري من شركة ORGENTEC

يوضح الشكل / 1 / مبدأ ومراحل مقايسة ACL بطريقة ELISA حيث تكون جدران حفر صحن اختبار ELISA مغطاة بالكارديوليبين عالي النقاوة (المستضد المستهدف) أثناء عملية الحضان الأولى ، تتم إضافة المصل الحاوي على أضداد الكارديوليبين / إذا وجدت / إلى هذه الحفر ، فترتبط هذه الأضداد مع المستضد الموافق (الكارديوليبين) المغطي للحفر ، ثم يتم غسل الحفر لإزالة مكونات المصل غير المرتبطة ، ولتبدأ بعدها عملية الحضان الثانية .

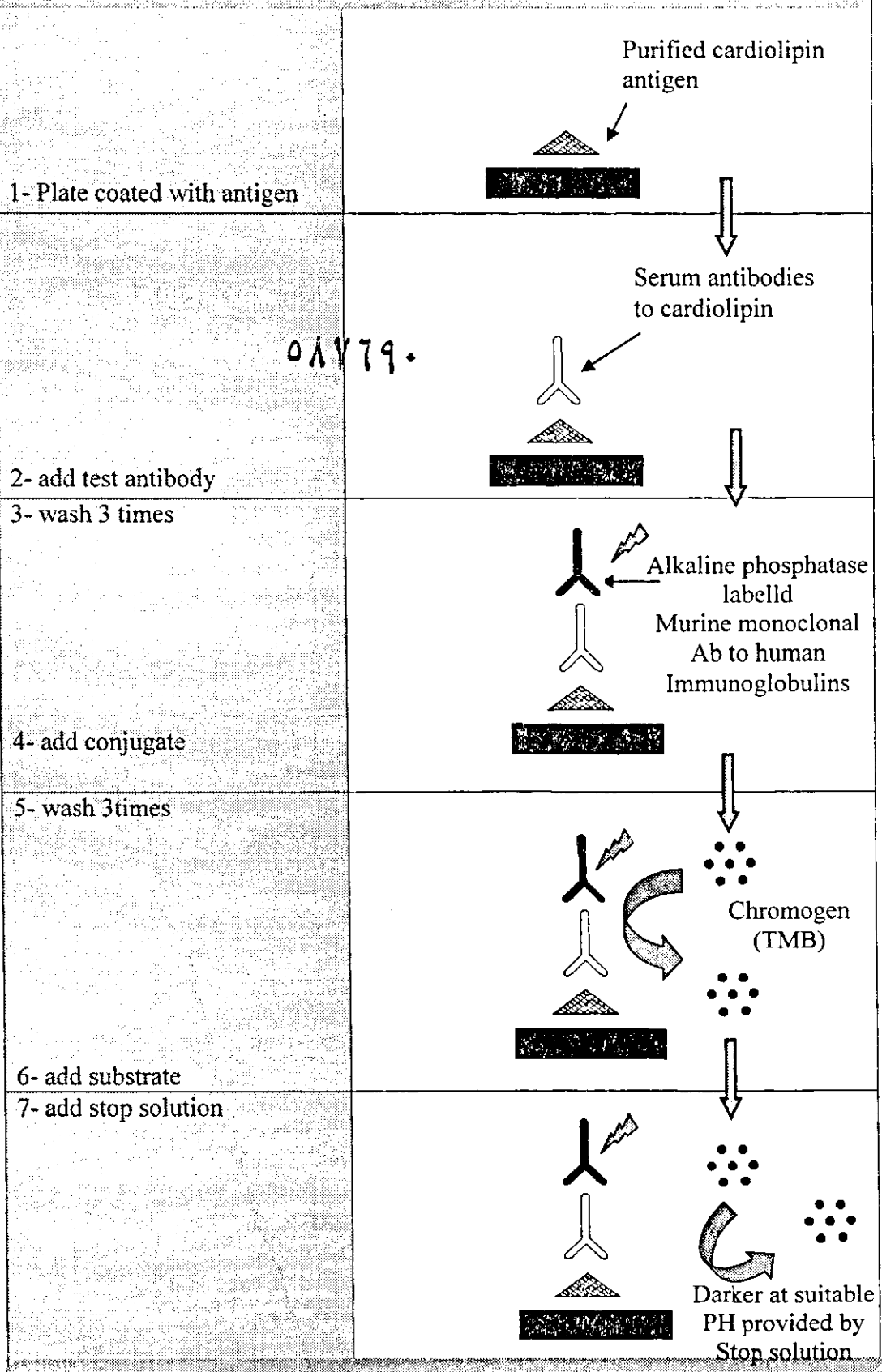
تضاف للحفري عملية الحضان الثانية ربيطة مركبة (Composite Conjugate) مكونة من أضداد وحيدة النسيلة ضد الغلوبولينات المناعية البشرية /IgG , IgM/ موسومة بأنظيم البيروكسيداز البرتقالي .

تقوم هذه الأضداد بالارتباط مع ACL بتفاعل مناعي من نوع : (ضد - مستضد) ، يلعب فيه ACL البشري دور المستضد . ثم تغسل الحفر للتخلص من الكمية الزائدة غير المرتبطة من الربيطة . وبذلك تكون كمية الربيطة الموسومة المرتبطة مع ACL متناسبة طردياً مع كمية ACL . ثم تتم إضافة محلول مولد اللون يحتوي ركازة أنظيمية مناسبة /TMB/ (تترا ميل بنزدين) تتفاعل مع الأنظيم الواسم للربيطة فينتج عن هذا التفاعل معقد لوني وبعد إضافة محلول التوقف (STOP SOLUTION) يقوم هذا الأخير بإنهاء التفاعل وتأمين الـ PH المناسبة لتطور المعقد اللوني إلى لونه النهائي الذي تتناسب شدته مع الفاعلية الأنظيمية للمعقد اللوني السابق ، وبذلك كلما كانت الكمية المرتبطة من الربيطة مع ACL أكبر كلما كانت الفاعلية الأنظيمية واللون الناتج أشد .

تقاس شدة اللون بمقياس الطيف بطول موجة 405 نانومتر

ملاحظة : اللون الناتج ثابت لمدة 30 دقيقة لذلك يجب قياس شدة اللون خلال هذا الوقت .

Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)



01779.

ELISA Assay For Anti-Cardiolipin Antibodies (ACL)

النتائج العملية

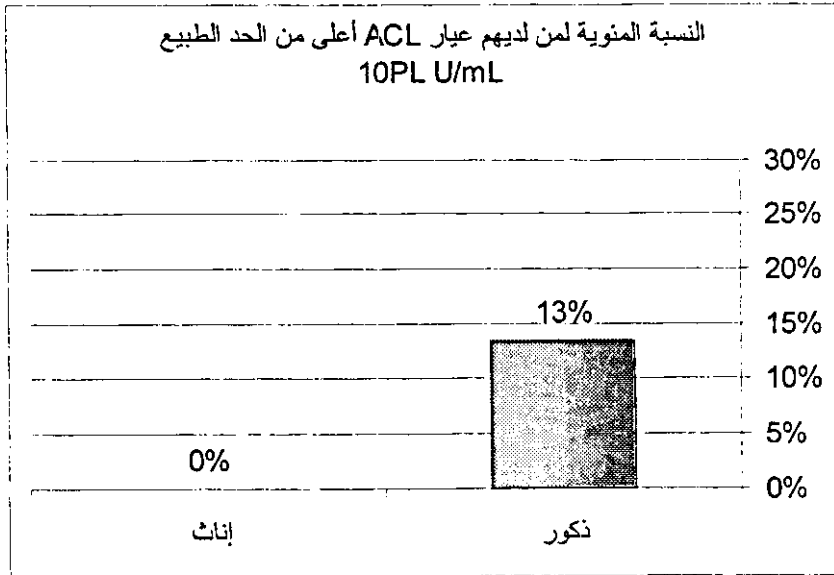
أولاً : مجموعة الشاهد :

مجموعة الشاهد			
	PL U/mL	مستوى ACL	
ذكور	رقم الحالة	إناث	رقم الحالة
8	1	7	1
7.2	2	8	2
8	3	7	3
8.5	4	7.5	4
15	5	7	5
6	6	6.2	6
17	7	7.5	7
5.5	8	8	8
6.8	9	7.2	9
8	10	6.3	10
8	11	7	11
7	12	7.5	12
8	13	8	13
7.5	14	6	14
6.5	15	5.5	15

نلاحظ أن :

8.8	المتوسط الحسابي X
3.4	الانحراف المعياري S.D ,
1,2	مجال الثقة للمتوسط باحتمال : 95%
10	الحد الأعلى لمجال الثقة :
10 PL U/mL	نلاحظ أن الحد الأعلى الطبيعي لعيار ACL
6.67 %	بلغت نسبة الذين لديهم مستوى ACL أكبر من الحد الأعلى الطبيعي

بلغت نسبة الذكور الذين يفوق لديهم العيار الحد الأعلى الطبيعي 13.3 % بينما بلغت نسبة الإناث اللاتي يفوق لديهم العيار الحد الأعلى الطبيعي 0 % كما هو موضح في المخطط التالي :



قمنا باختبار ما إذا كان يوجد هناك فرق جوهري بين هاتين النسبتين فكانت القيمة المطلقة لمؤشر الاختبار المحسوب 1.52 وهي أصغر من القيمة الجدولية 1.96 عند مستوى الدلالة P 0.05 لذلك نستنتج أنه لا يوجد فرق جوهري بين النسبتين ، وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد تأثير للجنس على عيار الـ ACL .

ثانياً - مجموعة الضبط الخاصة بمريضات الإجهاضات :

رقم الحالة	ACL PL U/mL
1	8
2	7
3	20
4	7
5	8
6	8
7	6
8	8
9	6
10	7
11	7
12	3.2
13	6
14	8
15	7
16	6.5
17	7
18	8
19	9
20	8

نلاحظ أن :

7.5	المتوسط الحسابي لعيار ACL في مجموعة الضبط لمريضات الإجهاضات
4	الانحراف المعياري
2,5	مجال الثقة للمتوسط باحتمال 95 %
10	الحد الأعلى لمجال الثقة :
(10 PL U/mL)	نلاحظ أن الحد الأعلى الطبيعي لعيار ACL لدى هذه المجموعة
5 %	بلغت نسبة اللاتي لديهن عيار ACL يتجاوز الحد الطبيعي