دور طفرة العامل الخامس في تكرر التهاب الوريد الخثري العميق إبان الحمل في عينة من مرضى دار التوليد الجامعي بدمشق

الدكتور محمد طباع*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعدُّ الحمل من أهم عوامل الخطورة لالتهاب الوريد الخثري العميق، ولا يزال الخثار من الأسباب الأهم للوفيات الوالدية.

مواد البحث وطرائقه: صممت دراستنا لتكون من نوع حالة - شاهد- بلغ عدد المرضى الكلي 90، قسمن إلى مجموعتين الرئيسة وضمت 30 حاملاً مصابة بالتهاب وريد خثري عميق مشخص، والشاهد وبلغ عدد عناصرها الحوامل الأصحاء 60.

النتائج: بيّنت الدراسة أن معدل حدوث الطفرة بين مرضى المجموعة الرئيسة تعادل نحو 33%، ويبدي الفرق مع المجموعة الشاهد (8%) قيمة معنوية معقدة إحصائياً (P =0.002). كما أظهرت الدراسة أن تكرر التهاب الوريد الخثري العميق وصل بين المصابات بالطفرة إلى نحو 60%، مقابل 5%، وبفارق معنوي كبير P=0.002 .

الاستنتاج: أكدت الدراسة أهمية دور طفرة العامل الخامس في تكرر التهاب الوريد الخثري العميق إبان الحمل.

* أستاذ مساعد – كلية الطب – قسم التوليد وأمراض النساء- جامعة دمشق

The Role of Factor V in the Recurrence of Deep Vein Thrombosis During Pregnancy at University Maternity Hospital

Mohammed Tabbaa*

Abstract

Objectives : Pregnancy is a major risk factor for deep vein thrombosis, and thrombo-embolism is the main cause of maternal mortality world wide.

Methods : Our study was designed as a case control study a total of 90 women were enrolled they were divided into two groups, the study group included 30 women diagnosed with deep vein thrombosis and the control group were 60 healthy pregnant women.

Results : The study showed that the incidence of mutation in the study group was 33% compared to 8% in the control group with statistical difference (p=0.002). The recurrence of deep vein thrombosis was 60% in the study group compared to 5% in the control group with statistical difference (p=0.002).

Conclusion: This confirms the role of factor V in the recurrence of deep vein thrombosis during pregnancy.

*M.D., FACOG, Associate Professor, School of Medicine Department of Obstetrics & Gynecology,University of Damascus

المدخل:

يعدُّ الحمل من أهم عوامل خطورة التهاب الوريد الخثري العميق(1)، ولا يزال الخثار من أهم أسباب الوفيات الولادية إبان الحمل، ففي الولايات المتحدة الأمريكية قفز الانصمام الرئوي إلى المرتبة الأولى متجاوزاً ارتفاع التوتر الشرياني والخمج في إحداث وفيات الأمهات الناجمة عن الحمل والولادة(2).

يبلغ معدل حدوث الخثار الوريدي في أثناء الحمل نحو 500/1 - 2000 حمل(3)، ولم يثبت من عوامل الخطورة إلا دور تعدُّد الولادات(4)، وقد ازداد في السنوات الأخيرة الاهتمام بأهبة التخثر الموروثة، وطفراتها، ودورها في التهاب الوريد الخثري العميق وتكرره (5، 6، 7).

وقد أظهرت هذه الدراسات ارتفاعاً في معدل انتشار طفرة العامل الخامس في مناطق كاليونان (13.4%)، ولبنان (15%). ونظراً إلى انعدام الدراسات المشابهة في بلادنا، ورغبة منا في كشف علاقة مماثلة بين مرضانا حددنا أهدافنا كما يأتي.

الهدف من الدراسة :

تحديد دور طفرة العامل الخامس في تكرر التهاب الوريد الخثري العميق إبان الحمل في عينة من مرضى دار التوليد بدمشق.

المواد والطرائق ونوعية البحث:

صممت الدراسة لتكون من النوع حالة - شاهد- Case Control Study ضمت المجموعة الرئيسة مرضى التهاب الوريد الخثري العميق المقبولين في دار التوليد إبان الحمل في مراحله الثلاث، أمَّا المجموعة الشاهد فقد اختبرت بطريقة Matching بحيث توافق العمر وسن الحمل وعدد الحمول.

بلغ عدد المرضى الكلي 90، قسمن إلى مجموعتين، الرئيسة وضمت 30 حاملاً مصابة بالتهاب وريد خثري عميق مشخص، والشاهد وبلغ عدد عناصرها الحوامل الأصحاء 60.

مُيِّزَتِ الحالات المكررة ضمن المجموعة الرئيسة بزمرة خاصة.

طريقة العمل:

بعد قبول السيدة وتعرّف هويتها، تم استجواب السوابق الولادية (عدد الحمول، وعدد الولادات، وعدد الأولاد الأحياء، وعدد الوفيات وعدد الإملاصات والإسقاطات)، كما تم تحري الاختلاطات المرضية المرافقة للحمول السابقة (ارتفاع توتر شرياني: سكري حملي، ربو، التهاب وريد خثري عميق سابق)، فضلاً عمَّا سبق درست الأسباب المؤهبة لالتهاب الوريد الخثري (رضوض واسعة، أخماج، عمليات موضعية، ركودة وريدية، اذيات وعائية، وغيرها).

أمَّا الأعراض وعلامات الإصابة الحالية بالتهاب الوريد الخثري العميق فقد تضمنت: الألم، وعدم القدرة على المشي، والوذمة، والاحمرار، وارتفاع حرارة الطرف، وعلامة هومان، وزيادة قطر الطرف، والزلة التنفسية.

ثمَّ أجريت الدراسة الصدوية الدوبلرية ومعايرة العامل الخامس، والبحث عن طفرة العامل الخامس.

أجري تقصي طفرة العامل الخاص في مشفى الأسد الجامعي بدمشق بإشراف د. فوزة منعم.

جمعت العينات الدموية في أنابيب مفرغة من الهواء تحوي الاتيلين دي أمين - تتر - استيك أسيد (EDTA) وحفظت في البراد بانتظار الدراسة الوراثية.

أمَّا ترسيب الدنا DNA فقد اعتمد إضافة الملح والكحول ثم التنبيذ، فالملح يزيد من القوة الشاردية للمحلول المائي والتي تنقص بدورها من تنافر مجموعات الفسفات ذات الشحنة السلبية المماثلة في الهيكل الأساسي للحموض النووية، مما يسمح لجزيئات الحموض النووية بالتقارب، أمَّا إضافة الكحول فتجعل المحلول أكثر كرهاً للماء، أي يصبح أقل قابلية لحل الحموض النووية المشحونة، وتتآزر هذه التأثيرات لتقلل من انحلالية الحموض النووية وتشكل الرسابة، واستخدم في ترسيب الدنا وعزله أطقم خاصة من شركة (Roche)، وفق الخطوات الآتية:

- يوضع 200 ميكرولتر من دم العينة في أنبوب اختبار سعة 1.5 مل، ويضاف إليها 200 ميكرولتر من دارئة رابطة، و40 ميكرولتراً من بروتيناز البوتاسيوم، وبعد المزج يحضن الأنبوب في صمام مائي في الدرجة 72 سيليسيوس 10 دقائق.

يضاف إلى المزيج 100 ميكرولتر من ايزوبرو بانول، بعد المزج يتم التشغيل بسرعة 8000 (rpm) دقيقة كاملة بدرجة حرارة 20 سيليسيوس، ويرمى القسم السطحي.

يضاف 500 ميكرولتر من مادة دارئة بعد التمديد بالايتانول النقي، ويثقل بالسرعة السابقة دقيقة واحدة بالحرارة نفسها (20)، ويرمى القسم السطحي، ثم يضاف مادة دارئة منظفة بعد التمديد بالايتانول، ويعاد التشغيل بالشروط السابقة.

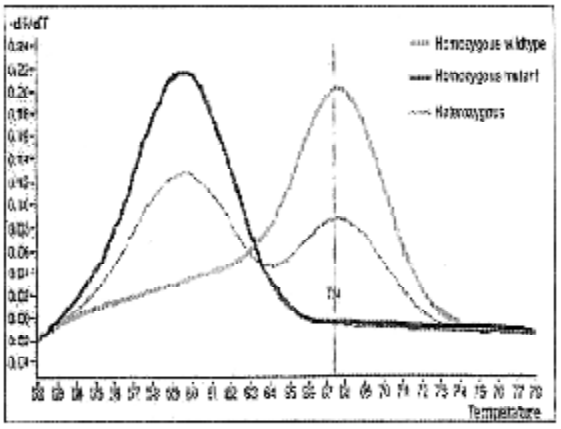
تعاد المرحلتان الأخيرتان مجدداً، ويلقى القسم السطحي في كل مرة.

يتم التثفيل مدة 10 ثوانٍ في درجة الحرارة 20 سيليسيوس 14000 ويلقى القسم السطحي.

يضاف 200 ميكرولتر من محلول دارئ بحرارة 70 سيليسيوس، ثم يثقل بسرعة 8000 مدة دقيقة واحدة بدرجة حرارة 20 سيليسيوس، ثم يحفظ في البراد.

يتم التحري عن طفرة العامل الخاص بالاعتماد على تفاعل سلسلة البوليميراز PCR في الزمن الحقيقي باستخدام أطقم جاهزة من شركة Diagnostica Roche باستعمال جهاز Cycler Light.

تسمح درجات حرارة الانصهار بالتمييز بين الأنماط المورثية المختلفة، فسلسلة الدنا الحاوية على نمط وراثي طبيعي تظهر انصهاراً واحداً في درجة الحرارة 65° سيليسيوم، أمَّا النمط الطافر متغاير الزيجوت فيظهر قمتين عند الدرجتين 57 و65، في حين يكون انصهار النمط الطافر متماثل الزيوت في درجة 57.



الشكل (1): النمط الوراثي لطفرة العامل الخامس حسب منحنى الانصهار.

عولجت النتائج باستخدام علاقات الإحصاء الطبي وبرنامج SPSS المحسب.

النتائج:

نعرض في الجدول رقم (1) معدل حدوث طفرة العامل الخامس في المجموعتين.

معدل حدوث طفرة العامل الخامس في المجموعتين الرئيسة والشاهد

% الجدول رقم (1)

المشعر	المجموعة الرئيسة n = 30	المجموعة الشاهد n = 60
وجود الطفرة	10 (33.33%)	5 (8.33%)*
عدم وجود الطفرة	20 (66.66%)	55 (91.66%)

* **P =0.002**

يلاحظ من استعراض الجدول أن معدل حدوث الطفرة بين مرضى المجموعة الرئيسة قبل تمييز حالات التكرار تعادل نحو 33%، ويبدي الفرق مع المجموعة الشاهد (8%) قيمة معنوية معقدة إحصائياً (P =0.002).

OR = 4.1 ، CI = 1.16 - 14.4

نعرض في الجدول رقم (2) معدل تكرار التهاب الوريد الخثري العميق لدى المصابات بطفرة العامل الخامس.

تكرر التهاب الوريد الخثري العميق في المجموعة الرئيسة الجدول رقم (2)

المشعر	زمرة المصابات بطفرة العامل الخامس	غير المصابات بطفرة العامل الخامس
الإصابة أول مرة	4 (40%)	1 (5%)
تكرر الإصابة	6 (60%)	19 (95%)

يلاحظ من استعراض الجدول أن تكرر التهاب الوريد الخثري العميق وصل بين المصابات بالطفرة إلى نحو (60%) مقابل (5%) وبفارق معنوي كبير P=0.002 ، وهذا ما يؤكد دور طفرة العامل الخامس في تكرر التهاب الوريد الخثري العميق إبان الحمل.

Confidence Interval = CI ،Odd Ratio = OR

المناقشة:

وصل معدل حدوث طفرة العامل الخامس بين مرضى التهاب الوريد الخثري العميق إبان الحمل في دراستنا نحو (33%)، وهذا ما يتوافق مع دراسة (Finan, RR) 2005(9). فقد بلغ معدل الحدوث في لبنان نحو (40،91%)، وفي السويد (27،78%)، وفي اليونان (75،18%)، وفي اليابان (صفر %). ولا بدَّ من التذكير أن لبنان يشغل المرتبة الأولى في تواتر الطفرة، وأن اليابان تحل في المرتبة الأخيرة، فيما تقع الولايات المتحدة الأمريكية في مركز متوسط (8%).

بينما تعاكس نتائجنا دراسة (Zahed etal, 2003) (10)، التي لم تثبت وجود علاقة بين التهاب الوريد الخثري العميق وطفرة العامل الخامس، وقد يكون ذلك ناتجاً عن اختلاف الطرائق البحثية والإحصائية وقلة عدد الحالات.

ووصل معدل حدوث طفرة العامل الخامس بين مرضى التهاب الوريد الخثري العميق المتكرر إبان الحمل إلى نحو 60%، ولم نجد بين الدراسات المتوافرة مكاناً للمقارنة بنتائجنا.

نظراً إلى حداثة البحوث حول الموضوع المذكور، وقلتها، واختلاف الطرائق البحثية لم نستطع في أثناء المناقشة التعمق في جوانبها، لكننا نلفت النظر إلى إمكان وجود عامل جغرافي أو عرقي أو مبيضي يؤثر في طفرة العامل الخامس لدى الحوامل المعرضات لالتهاب الوريد الخثري العميق.

التوصيات:

- إجراء دراسة عن فائدة العلاج الوقائي بمضادات التخثر لدى الطافرات إبان الحمل في دار التوليد. وإجراء دراسات مستقبلية حول دور طفرة العامل الخامس

والاختلاطات التوليدية ولاسيَّما تأخر النمو داخل الـــرحم، وانفكاك المشيمة في دار التوليد. وإجراء دراسة تتضمن نشر الوعي حول الأعراض المبكرة للإصـــابة بالتهـــاب الوريد الخثري العميق ولاسيَّما بين عاليات الخطورة في دار التوليد.

Reference:

1. Rand, JH Luong, TH. Thrombophilia: diagnosis and treatment of thrombophilia relating to contraception and pregnancy. Semin Hematol 2005
2. Rochat, RW , Koonin, LM Atrash, HK. Jewett, JF. Maternal mortality in the united states: report from Maternal Mortality Collaborative. Obstet Gynecol 2004
3. Stein, PD Hull, RS, Kayali, F, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. AM J Med 2004: 117:121.
4. Simpson, EL, Lawerenson, RA, Nightingale, AL, Farmar, RD Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: Incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG 2001; 108:56
5. Tormene, D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Zerbinati P, Sartor D, et al. Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. Hematologica 2001; 86:1305-9
6. Zoiler D, Stevenson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. J Clin Invest 2005
7. Koster, T Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C Leiden thrombophilia study. Lancet; 2004
8. Sibai BM, Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy: what should a clinician do? N Engl J Med 2003.
9. R. Finan, Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Volume 119, Issue 2, 1 April 2005, Pages 164-170.
10. Laila F. Zahed, Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. American Journal of Obstetrics and Gynecology Volume 195, Issue 4, October 2006, Pages 1114-1118.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2009/7/28

تاريخ قبوله للنشر 2010/1/5