الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

دراسة تأثير مشعر الحساسية العالمي ISI (القيم المرتفعة)

في نتائج اختبار زمن البروترومبين PT في الممارسة المخبرية والسريرية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري

كلية الطب البشري – قسم الطب المخبري

إشراف الأستاذ الدكتور

عبد الرحمن رومية

أعد في قسم الطب المخبري برئاسة

أ.د تهاني العلي

إعداد طالبة الدراسات العليا

الدكتورة :ديانا بدور

الإهداء :

إلى القلوب التي تحتوينا دائمآ والعيون التي تترقبنا بكل أمل

أبي –أمي الغاليان

إلى رفاق المشوار ....رفاقي في كل اللحظات ..

أخوتي الأعزاء

إلى كل من أحبني ....ساندني .. صفق لنجاحي ....

ديانا

كلمة شكر

لايسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بالشكر لأساتذتي الكرام في قسم الطب المخبري على ما بذلوه لأجلنا من جهد وما قدموه لنا من علم وخبرة

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور:

عبد الرحمن رومية الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث .

وكذلك أتقدم بالشكر والامتنان **للجنة الحكم** لملاحظاتها القيمة.

الدراسة النظرية:

١-الإرقاء الدموي:

١-١ الإرقاء الأولي

١-١-١النظام الوعائي

١-١-٢ النظام الصفيحي

١-٢ التخثر

١-٢-١ نظام التخثر البلازمي

١-٢-٢ عوامل التخثر في البلازما

١-٢-٣عوامل التخثر المرتبطة بالفيتامين k

١-٢-٤ سبل تفعيل عوامل التخثر في البلازما .

١-٢-٤-١ السبيل الداخلي للتخثر

١-٢-٤-٢ السبيل الخارجي للتخثر

١-٢-٤-٣ السبيل المشترك

١-٣ انحلال الفيبرين

٢-المعالجة المضادة للتخثر :

٢-١-استطبابات استخدام مضادات التخثر .

٣-مضادات التخثر المستخدمة في الوقاية والعلاج من الأمراض السابقة

١-٣الهيبارين

١-١-٣استطبابات الهيبارين

٢-١-٣ مضادات الاستطباب.

٣-١-٣ الجرعة وطريقة الإعطاء .

٢-٣ مضادات التخثر الفموية (مضادات فيتامين K)

١-٢-٣ التأثيرات الفيزيولوجية .

٢-٢- ٣ استطبابات مضادات التخثر الفموية .

٣-٢-٣ مضادات الاستطباب .

٤-٢-٣ الجرعة .

٣-٣ الأدوية المضادة لتجمع الصفيحات .

١-٣-٣ الأسبرين

٢-٣-٣ آلية التأثير

٤-المراقبة المخبرية للمعالجة بمضادات التخثر .

١-٤ مراقبة مضادات التخثر الفموية

٥- زمن البروترومبين

١-٥ وحدات قياس زمن البروترومبين .

١-١-٥ الثواني

٢-١-٥ النسبة المئوية (الفعالية)

٣-١-٥ النسبة (ratio)

٤-١-٥ طريقة إعطاء النتيجة بال (INR)

٥-٢ مصادر الخطأ في قيمة ال **PT** قبل التحليلية .

٦- **الترومبوبلاستين** .

٦-١ مشعر الحساسية العالمي

٦-٢ المحضرات المرجعية العالمية للترومبوبلاستين

٦-٣ تعليمات منظمة الصحة العالمية (WHO) لتحضير الترومبوبلاستينات في المصنع .

٦-٤ معايرة أنظمة زمن البروترومبين .

٦-٤-١ إجراء المعايرة.

٧- **توصيات منظمة الصحة العالمية للمختبرات السريرية لإجراء اختبار الP** .

الدراسة العملية

١-هدف البحث .

٢-مكان الدراسة

٣-مدة الدراسة .

٤-مجموعة الدراسة .

٥-الاستبيان والفحص.

٦-مواد الدراسة .

٧-اعتيان الدم.

٨-إجراء اختبار زمن البروترومبين .

٩-رسم المنحنى المعياري.

١٠-دراسة خطية المنحنى المعياري .

١١-العينات المرضية.

١٢-المقارنة بين كاشف الدراسة والكاشف ذو الISI=1.14.

١-١٢ الخطية بين قيم الINR.

٢-١٢ الخطية بين قيم pt بالثواني .

١٢-٣ المقارنة بين متوسط قيم pt التي حصلنا عليها للمرضى المميعين باستخدام الكاشفين اعتماداً على قيم p value.

١٢-٤ مقارنة بين قيم الPT لمجموعة الشاهد .

١٢-٥ الدراسة الإحصائية

١٣-مناقشة النتائج.

١٤-دراسات مقارنة.

١٥-توصيات ومقترحات.

الاختصارات المستخدمة :

PT: Prothrombin Time

PTs: Prothrombine Time second

ISI: International Sensitivity Index

INR: International Normalized Ratio

DVT: Deep Venous Thrombosis

WHO: World Health Organization

ACCP: American College of Clinical Pharmacology

R: Ratio

١-الإرقاء الدموي Haemostasis:(١،٦)

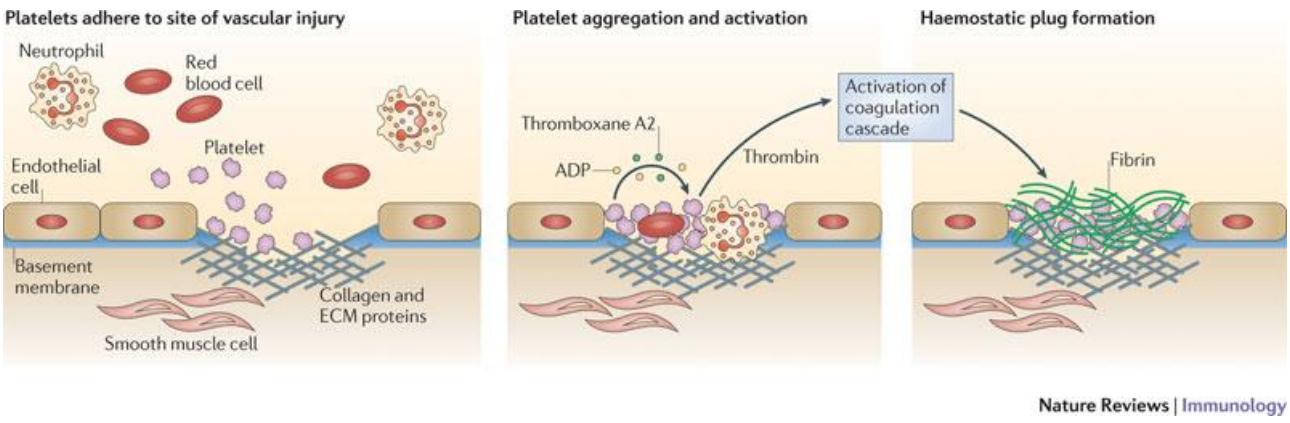
هو مجموعة الآليات التي تحافظ على الدم بحالة سائلة داخل الأوعية ويهدف لإيقاف النزف ومنع التخثر ويجري في ٣ أزمنة :

١-**إرقاء أولي :** يغلق الأذية الوعائية بواسطة (خثرة بيضاء ، سدادة صفيحية)٣-٥ دقائق.

٢ -**التخثر:** الذي يصلب الخثرة الأولى مشكلاً شبكة من الفيبرين تحبس الكريات الحمر(خثرة حمراء) ٥-١٠ دقائق.

٣-**انحلال الفيبرين :** وهو عملية محدودة تسمح بتخريب الخثرات أوتحديد امتدادها ٤٨-٧٢ ساعة.

ويمكن تلخيص مراحل الإرقاء بالشكل التالي.



الشكل (١)

١-١الإرقاء الأولي :

١-١-١النظام الوعائي :

يعتبر التقبض الوعائي استجابة باكرة للأذية النسيجية، والهدف منه تقليل الجريان الدموي عبر الوعاء المصاب،يقع تقبض الشرايين والشرينات بشكل جزئي تحت السيطرة العصبية، أما الأوعية الأصغر (بما فيها الشعريات) فتستجيب بشكل رئيسي للسيطرة الخلطية والموضعية .

١-١-٢النظام الصفيحي : (٧-٨)

الصفيحات هي أجزاء خلوية بشكل قرص هلالي تشتق من خلايا أم كبيرة تدعى النواءات التي تتواجد في الأشخاص الأصحاء بشكل حصري في نقي العظم، يبلغ تعداد الصفيحات في الدم ٢٥٠٠٠٠ – ٥٠٠٠٠٠ صفيحة /ملم.

في الحالات الطبيعية تتحرك الصفيحات في الدوران العام بشكل حر، ويؤدي تعرضها للنسيج تحت البطاني في موضع تأذي الوعاء إلى التصاقها. تحرر الصفيحات التي تلتصق بالكولاجين المعرى مجموعة من المكونات ومنها الادينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، السيروتونين ، والترومبوكسان ٢A التي تقوي بدورها التقبض الوعائي .

يبدأ ترميم أذية الوعاء الدموي بالتصاق الصفيحات على النسيج تحت البطاني.

الاختبارات المستخدمة في الكشف عن الإرقاء الأولي :(٧-٨)

زمن النزف Bleeding time:

يحسب زمن النزف لتحديد الوقت اللازم لتوقف النزف من الشعيرات الدموية تحت الجلد بعد وخزة قياسية ،يبين قدرة الصفائح الدموية على الالتصاق بالجدار المبطن للأوعية الدموية . المجال المرجعي ٣-٧ دقائق . يتطاول زمن النزف في نقص عدد الصفائح الدموية ، اختلال وظائف الصفائح الدموية

٢- ١التخثر :

١-٢-١ نظام التخثر البلازمي :(١-٢-٣)

إن مجموعة التفاعلات الأنزيمية التي تنتهي بتكوثر خيوط الفيبرين تشكل ما يطلق عليه المكون البلازمي من عملية الارقاء.

٢-٢-١عوامل التخثر في البلازما :

تقسم عوامل التخثر إلى مجموعتين :

١- المجموعة الأولى تضم كل من (II-VII-X-XI-XIII الكاليكرين) ، إن كلاً من هذه العوامل باستثناء العامل السابع تجول في الدم كمولدات أنزيمية، تفعيل هذه المولدات الأنزيمية بواسطة سلسلة من التفاعلات الأنزيمية يتيح بدء عملية التخثر.

٢- تتألف المجموعة الثانية من بروتينات التخثر من **العوامل المساعدة:**

الكينونجين عالي الوزن الجزيئي – الترومبوبلاستين النسيجي – العامل الخامس (V) والعامل الثامن .

٣-٢-١عوامل التخثر المرتبطة بالفيتامين k:[١-٢-٣]

كل البروتينات المعتمدة على الفيتامين K تصنع في الكبد وتتضمن (البروثرومبين ،العامل السابع ،العامل العاشر ، العامل التاسع). إن نسبة عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K في البلازما هي نتيجة لسرعة التركيب وسرعة الانطراح وتكون كلا الآليتين التركيب والانطراح متوازنة في الشروط المستقرة ، **ونعني بالعمر النصفي لعوامل التخثر هو الزمن اللازم لطرح نصف المستوى المعين لعامل ما.**

في الجدول التالي يبين نصف العمر لعوامل التخثر المرتبطة بالفيتامين K.

الجدول(١)

العامل	**٢**	**٧**	**٩**	**١٠**
العمر النصفي	**٦٠ساعة**	**٦ساعة**	**١٤ساعة**	**٤٠ ساعة**

٤-٢- ١سبل تفعيل عوامل التخثر في البلازما :[١]

١-٤-٢-١السبيل الداخلي للتخثر:

يفعل الطريق الداخلي عندما يرتبط العامل الثاني عشر xII بالكولاجين في موضع الأذية الوعائية، تشطر الكمية الصغيرة المتكونة من العامل الثاني عشر المفعل البريكالكرين لينتج الكاليكرين وبعد ذلك يفعل الكاليكرين العامل الثاني عشر . بدوره يفعل العامل الثاني عشر المفعل العامل الحادي عشرIX ، إن العامل الحادي عشر المفعل المرتبط بالمستقبلات يفعل جزء مادي من العامل التاسع في موضع التخثر.

يعمل العامل التاسع المفعل على تفعيل العامل العاشر في نقطة التقاء الطريقين الداخلي والخارجي، ويتطلب هذا التفاعل وجود الكالسيوم والفوسفوليبيد.

يعتبر اختبار زمن الثرومبوبلاستين الجزئي(a ptt)الاختبار الأمثل لكشف اعتلالات طريق التخثر الداخلي حيث أن تطاوله يشير لآفات الطريق الداخلي للتخثر.

٢-٤-٢-١السبيل الخارجي للتخثر:١

العامل النسيجي Ft موجود في العديد من الأنسجة وبعضهاغني جد آبه (النسيج الدماغي) بوجود العامل النسيجي المرتبط بفوسفوليبيدات أغشية الخلايا يتفعل (العامل السابع) هو المسؤول عن الطريق الخارجي للتخثر ويعتبر كل من العاملين التاسع والعاشر كركازة بدئية لهذا الأنزيم.

وهذه الفعالية تصبح ذات أهمية وظيفية فقط عندما يربط العامل السابع الكالسيوم والليبوبروتين الغشائي (الترومبوبلاستين) أو العامل III.

يشطر المعقد المكون من (العامل السابع –الترومبوبلاستين –الكالسيوم) كلاً من العامل التاسع والعامل العاشر بشكل بطيء.

ويعتبر اختبار البروترومبين (pt) الاختبار الأمثل للطريق الخارجي للتخثر حيث أن أي تطاول فيه يدل على خلل في الطريق الخارجي للتخثر.

٣-٤-٢-١السبيل المشترك :١

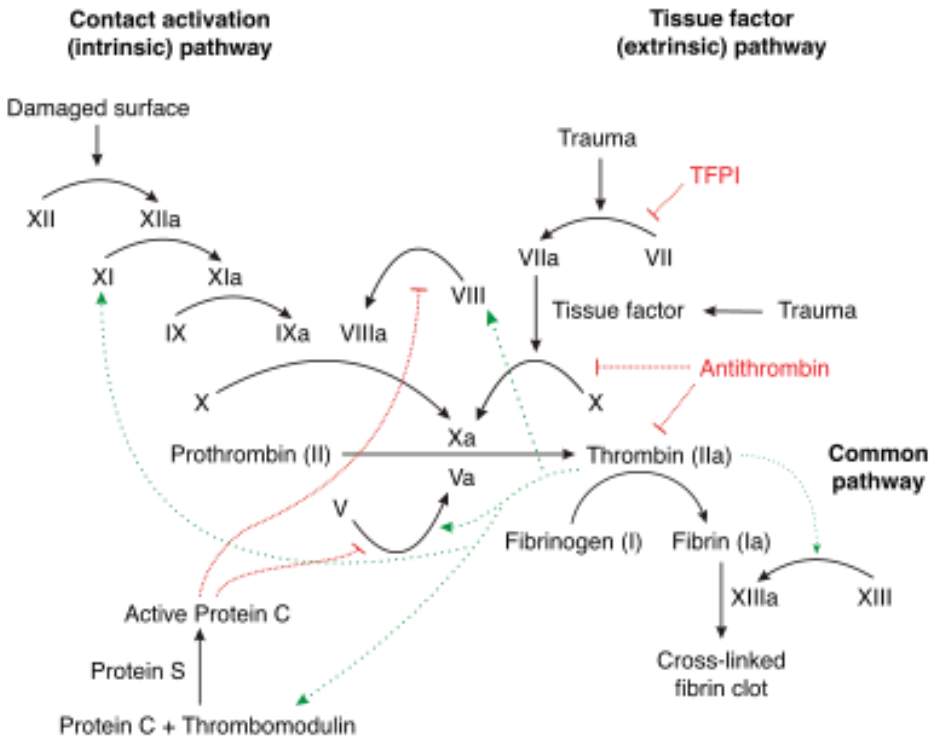
يقوم الثرومبين في هذه المرحلة بشطر الفيبرينوجين (العامل الأول) مما يؤدي إلى نشوء قسيمات أحادية الليفين (الفيبرين)، تتبلمر هذه القسيمات لتشكل شبكة غير منحلة ذات روابط معترضة ناجمة عن خميرة ترانس غلوتاماز وتغدو بذلك الخثرة مقاومة للانحلال.

أخيراً: تفعل الحدثية الأخيرة وهي :العامل XIII يتفعل فيقوم بصنع روابط معترضة بين قسيمات الليفين مما يمنح الخثرة مقاومة أكبر للانحلال.

ويعتبر اختبار زمن الثرومبين T.T الأمثل في تبيين الفعالية النهائية لتشكل الليفين فتطاوله سيشير لخلل في الطريق المشترك.

يتطاول كل من pt و ptt في حال وجود اختلال في السبيل المشترك.

يمكن تلخيص سبل بالشكل التالي :



٣-١ انحلال الفيبرين :

يهدف لتخريب أو منع تشكل الخثرة ، يتطلب مادة تجول بشكل غير فعال في البلازما (البلازمينوجين) تصنع في الكبد . بتأثير المفعلات يتحول إلى البلاسمين وهو أنزيم حال بروتيني فعال جداً قادر على تفكيك خثرة الفيبرين وكذلك الفيبريوجين.

٢- المعالجة المضادة للتخثر:

١-٢استطبابات استخدام مضادات التخثر :

تتضمن الأمراض الناتجة عن اضطرابات تخثر الدم كلاً من :

١-احتشاء العضلة القلبية الحاد(**Acute myocardial infarction**)

٢-الخثار الوريدي العميق DVT (**Deep vein thrombosis**)

٣-الصمة الرئوية (**pulmonary embolism**)

٤-النوبة الإقفارية الحادة (**Acute ischemic stroke**)

٣-مضادات التخثر المستخدمة في الوقاية والعلاج من الأمراض السابقة :

٣-١الهيبارين :(١٤-١٦)

يتولد الهيبارين من خلايا الكبد فهو موجود بتركيز عالي في الكبد كما أنه موجود أيضا في الخلايا الرئوية وقد أمكن فصله وعزله بشكل ملح متبلور من مستخلص الكبد والرئة ويتميز عن غيره بكونه لا يتداخل مع أي اختبار من اختبارات التحليل الكيميائي ، والهيبارين عبارة عن ميكوتين عديد حمض

الكبريتيك(**Muccoitin Polysulphouric – Acid**) وهو من السكريات المتعددة .ويمكن الحصول عليه تجاريا في الوقت الحاضر من أملاح الصوديوم (**Sodium Heparin**).

أهم تأثيراته الفيزيولوجية:

يمتلك التركيب الخماسي السكاريد ألفة كبيرة لمضاد الترومبين الثالث AtIII وهو a2 غلوبيولين فيعطل بشكل تدريجي الترومبين أثناء تشكل الجلطة .

ينتج عن التأثير المضاد للترومبين anti–IIIa تثبيط الآتي :

- تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين .
- ثبات التجمع الصفيحي .
- تفعيل العوامل :xIII,XI,VIII,V.

١ – ١ – ٣استطبابات الهيبارين :(11)

يستعمل في علاج التهاب الوريد الخثري ، الخثار الشرياني، التخثر ضمن أجواف القلب، الطور الحاد من إحتشاء العضلة القلبية وخناق الصدر غير المستقر.

ويستعمل كعلاج وقائي في (الجراحات العظمية، التحال الدموي، ملازمة الفراش لمدة طويلة) .

٢ – ١ – ٣مضادات الإستطباب:

– سوابق تحسس أو نقص صفيحات بعد استعمال الهيبارين .

– اضطراب في الإرقاء أو آفات عضوية قابلة للنزف (قرحة معدية،حوادث وعائية عفجية).

٣-١-٣ الجرعة وطريقة الإعطاء:

في علاج جلطات الأوردة : جرعة وريدية ٥٠٠٠ وحدة ويتم اتباع تلك الجرعة بجرعة وريدية مستمرة من ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة في الساعة.

في الوقاية من جلطات الأوردة بعد العمليات: تستخدم جرعات تحت الجلد ٥٠٠ وحدة قبل ساعتين من إجراء الجراحة ثم ،كل ٨ إلى ١٢ سا لمدة ٧ أيام .

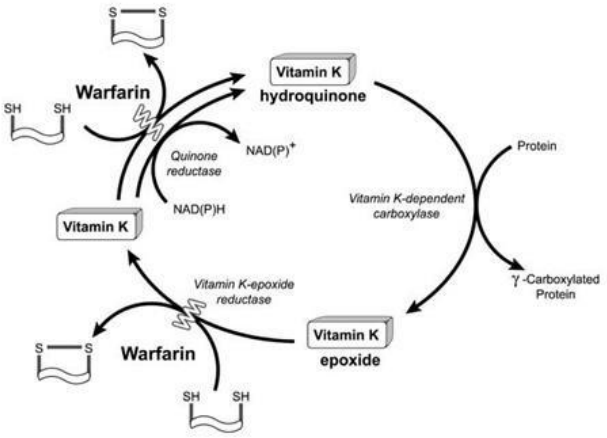
تتم مراقبة المعالجة بالهيبارين بإجراء زمن aptt .

٣-٢ مضادات التخثر الفموية (مضادات الفيتامين K): (١٨-١٩)

تستخدم مضادات التخثر الفموية المشتقة من الكومارين بشكل واسع في المعالجة والوقاية من الاضطرابات الخثرية حيث تمنع الاصطناع الحيوي لعوامل التخثر المعتمدة على فيتامين k في الكبد

١-٢-٣التأثيرات الفيزيولوجية :

إن العومل التي تتعلق بالفيتامين k تتثبط أثناء المعالجة بمضادات فيتامين **k** وهذه العوامل هي (x lx , vll ,ll)يتأثر العامل (vll) أولاً ويتناقص مقداره بعد ساعات من تناول الدواء ثم ينخفض مقدار بقية العوامل بعد يومين أو ثلاثة أيام.



الشكل (٣).

٢-٢-٣استطبابات مضادات التخثر الفموية:

في العلاج والوقاية خاصة من الخثرات المتشكلة في الأوردة العميقة والصمات الرئوية وأمراض القلب والأوعية التي تحمل خطر إحداث خثارات مثل (الرجفان الأذيني، إحتشاء العضلة القلبية، الدسامات الصنعية) وفي حال وجود قيم غير طبيعية للمواد الكيماوية الحيوية عوز مضاد الثرومبين الثالث أو بروتين (c). أثبتت مضادات فيتامين k فعاليتها الثانوية في الخثرات المتشكلة في الأوردة العميقة ولكنها غير محبذة من قبل الجراحين بسبب خطر النزف المحتمل .

٣-٢-٣مضادات الاستطباب:

في كل حالات الاستعداد للنزف، ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث، الحمل

حيث يعتبر **النزف** من أخطر الاختلاطات التي يخشى منها عند استخدام مضادات التخثر الفموية لذلك يتم تعديل جرعة هذه الأدوية لكل مريض بشكل دوري للتأكد من الحصول على جرعة ملائمة وليست زائدة من هذه الأدوية. يعتمد هذا التعديل على نتائج زمن البروترومبين لدم المريض.

٤-٢- ٣ الجرعات :

يعطى البالغون حسب اقتراح جمعية أطباء الصدر الأمريكية ACCP حبة واحدة من مضادات الفيتامين K يومياً ذات عيار ٥ ملغ ، ولمدة ٥ أيام ثم يعاير الINR يومياً حتى يستقر الINR ويستغرق ذلك من أسبوع إلى أسبوعين .وتعدل الجرعة حسب حسب النتائج وحسب قيمة الINR المرغوبة ، وتتراوح الجرعة الداعمة من ١-٢ ملغ حسب وضع المريض الصحي والغذائي .

٣-٣الأدوية المضادة لتجمع الصفيحات[٣٦]

إن دور الصفيحات في تشكيل الخثرات الشريانية يبدو مهماً أكثر من دور التخثر في تشكلها, لذلك فإن فعالية مضادات التخثر في الوقاية من الخثرات الشريانية تبدو ضعيفة . لذلك تستخدم عدد من المركبات المعروفة التي تؤثر على وظيفة الصفيحات بشكل رئيسي للوقاية من الخثرات الشريانية .

١-٣-٣الأسبرين:

يستخدم في الوقاية من التصلب العصيدي، الخثار الدموي، النوبات الإقفارية العابرة، خناق الصدر غير المستقر.

٢-٣-٣آلية التأثير:

يثبط اصطناع الترومبوكسان A2 . اعتباراً من حمض الأراشيدونيك في الصفيحات الدموية، بتثبيط غير عكوس لـ cox-1 .حيث يستمر هذا التثبيط طول مدة حياة الصفيحات الدموية ٧-١٠ أيام.

٤-المراقبة المخبرية للمعالجة بمضادات التخثر:

١ – ٤ مراقبة مضادات التخثر الفموية (مضادات الفيتامين k):[٢٣]

مضادات التخثر الفموية هي واحدة من مجموعة صغيرة لأدوية خطيرة نسبياً. تمنع أدوية الكومارين الاصطناع الحيوي لعوامل التخثر المعتمدة على فيتامين K في الكبد كما ذكرنا سابقآ . يجب تعديل جرعة هذه الأدوية لكل مريض بشكل دوري للتأكد من الحصول على جرعة ملائمة لتجنب الاختلاطات النزفية و الخثرية .يعتمد هذا التعديل على نتائج **زمن البروترومبين** لدم المريض. الذي يعتبر الاختبار الأمثل لتحديد الجرعة المناسبة للعلاج .

٥-زمن البروثرومبين(pt):[4]

أول من طور اختبار زمن البروترومبين هو **d.Armand Quick** ١٩٣٥. وقد أصبح من الاختبارات المسحية الهامة لأمراض التخثر الخلقية والمكتسبة ،يقيم اختبار pt الوظيفة المتكاملة لعوامل التخثر التي تشمل السبيلين الخارجي والمشترك لهذه العوامل بمافي ذلك العوامل الأول (الفيبرينوجين) والثاني (البروثرومبين) والخامس والسابع والعاشر ،

المبدأ: قياس زمن تخثر البلازما المعاد لها الكلس بوجود الخلاصة النسيجية .

الكاشف المستخدم في هذا الاختبار هو **الثرومبوبلاستين** مضافآ له الكالسيوم.

يطلب اختبار ال Pt في :

١- الكشف عن الميول النزفية قبل مشاهدتها سريرياً في الفئات المعرضة للخطر.

٢- لتقييم ومراقبة وظائف الكبد الإنتاجية .

٣- مراقبة العلاج بمضادات الفيتامين K .

١-٥وحدات قياس زمن البروثرومبين:(٤)

١-١-٥الثواني :

وذلك بتقدير عدد الثواني اللازمة لكي تظهر علقة الفيبرين المتشكلة بالتخثر. المجال الطبيعي يتراوح بين ١٢-١٤ ثا .

٢-١-٥النسبة المئوية (الفعالية):

إعطاء النسبة المئوية يقتضي إجراء المنحنى المعياري حيث المجال الطبيعي يتراوح بين ٨٠-١٣٠%.

٣-١-٥النسبة(Ratio) :

حيث تعطى النتيجة بشكل كسر(R=pt patient/pt control) وهذا يسهل العمل كثيراً ويغني عن رسم منحني بياني فلا حاجة للتمديدات وإنما زمن الشاهد فقط .

٤-١-٥طريقة إعطاء النتيجة بالـ INR:(٢٢،٢١،٢٤)

نظراً لوجود اختلاف كبير في النسبة المئوية للفعالية من الطبيعي أو حتى النسبة الكسرية بسبب اختلاف طرق تصنيع الطواقم التجارية للكواشف، وبعد دراسات مستفيضة فقد أقرت منظمة الصحة العالمية نظام ال (**INR**) ١٩٨٠، وذلك بمقارنة الطواقم التجارية المختلفة بكاشف معاير عالمياً ومعروف لنحصل على ما يسمى بال ISI أو (International Sensitvity Index) كما ذكرنا سابقآ. .وهو رقم خاص بكل طبخة من الكواشف وليس بكل شركة.

ويتم حساب ال **INR بالمعادلة التالية :**

INR=(pt patient/pt control)^isi

وفي ما يلي قيم الـ INR الموصى بها وفقآ للحالات السريرية التالية (٤)

INR(المنصوح به)	التشخيص
٣-٢	علاج الصمات الرئوية
٣-٢	الوقاية من الصمات الجهازية
٣-٢	الصمات القلبية
٣-٢	الرجفان الأذيني
٣-٢	احتشاء عضلة قلبية حاد
٣,٥-٢,٥	الصمامات القلبية الصناعية
٣,٥-٢,٥	متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

٥-١-٥مصادر الخطأ في قيمة الـ PT قبل التحليلية: (٢٤)

١-نظام جمع الدم والعينات والخبرة في حساب الINR

٢-ISI

٣-وجود أضداد الذئبة في بلاسما العينة

٤-جرعة زائدة من مضاد تخثر الدم.

٦-الترومبوبلاستين:[٩-١٠]

يحتوي على العامل النسيجي وفوسفوليبيدات التخثر،

إن محضرات الترومبوبلاستين التي تتكون من العامل النسيجي مع أو بدون إضافة كلور الكالسيوم تدعى بالبسيطة "**Plain**".

وعندما تحتوي المحضرات على بلازما بقرية كعامل إضافي للعامل الخامس والفيبرينوجين تدعى عندها بالمركبة "**Combined**".

١-٦مشعر الحساسية العالمي(International sensitivity index) :[٣٨]

هو قياس كمي، مقارنة بالمحضر المرجعي العالمي الأول للترومبوبلاستين، البشري المركب والذي رمزه ٤٠/٦٧، استجابة لتغير نظام زمن البروترومبين المحدث بسبب تناول مضادات التخثر الفموية.

صنفت منظمة الصحة العالمية (who) الكواشف بحسب قيمة الISI إلى :

١. ١,٨-٢,٤ منخفضة الحساسية.
٢. ١,٤-١,٨ متوسطة الحساسية.
٣. ١-١,٤ عالية الحساسية .

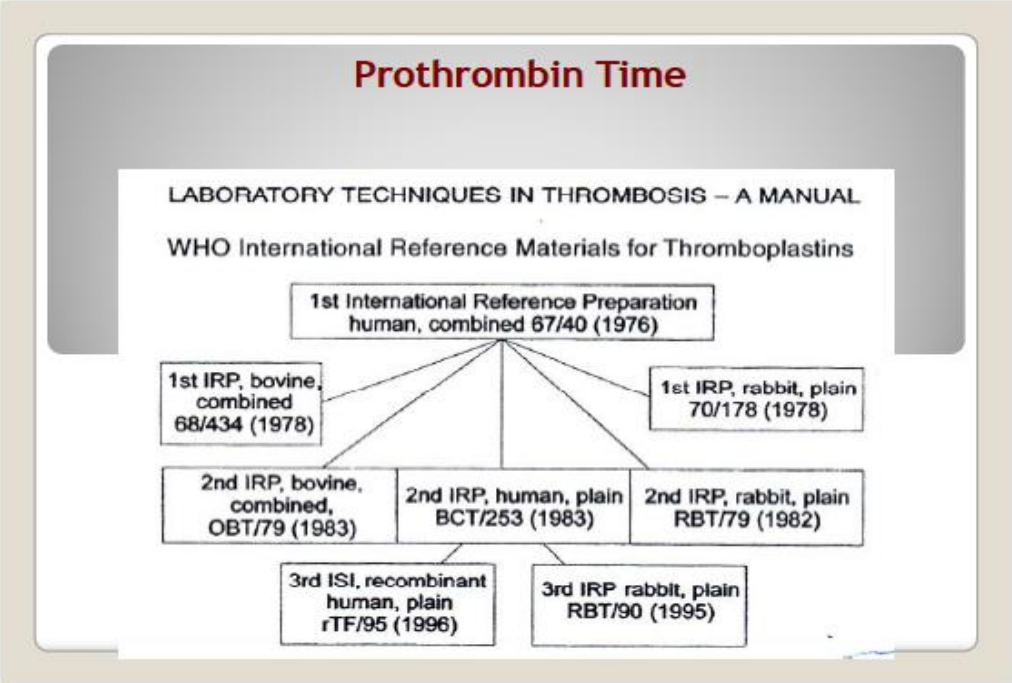
٦-٢المحضرات المرجعية العالمية للترومبوبلاستين:[9,10]

أقر المحضر المرجعي العالمي الأول للترمبوبلاستين البشري المركب **(رمزه ٤٠/٦٧)** من قبل منظمة الصحة العالمية عام **١٩٧٦**،حيث يحتوي على خلاصة دماغ بشري تمتز عليها البلازما البقرية التي تم إضافتها للحصول على محتوى أفضل من عوامل التخثر غير المعتمدة على الفيتامين K (مثل العامل الخامس والفيبرينوجين).واصطلح على إعطاء ISI هذا المحضر القيمة واحد (١،٠).

في عام ١٩٨٣ تم إيقاف العمل بهذا المحضر وتم استبداله بالمحضر المرجعي العالمي الثاني للترمبوبلاستين، البشري البسيط (رمزه BCT/253)، وهو خلاصة دماغ بشري دون إضافة عوامل تخثر ، وقد أعطي قيمة ISI ١،١ . وعندما استنزفت مخازن BCT/253، تم إقرار محضر جديد للترمبوبلاستين البشري المأشوب (رمزه RTF/95) عام ١٩٩٦ كعياري عالمي ثالث للترمبوبلاستين (بشري ، بسيط ، مأشوب) وتم تحديد قيمة ISI له بـ ٠،٩٤.

تم إقرار المحضر المرجعي العالمي الأول للترمبوبلاستين، البقري، المركب (رمزه ٦٨/٤٣٤) من قبل لجنة الخبرة لتوحيد المقاييس الحيوية التابعة لمنظمة الصحة العالمية عام ١٩٧٨. وكان يتم معايرته باستخدام المحضر المرجعي العالمي الأول للترمبوبلاستين، البشري، المركب(٦٧/٤٠). وأقرت مادة أخرى أيضاً تمت معايرتها مع ٦٧/٤٠ كمحضر مرجعي عالمي ثاني للترمبوبلاستين البقري المركب (رمزه OBT/79) عام ١٩٨٣ وتم تحديد قيمة ISI له بـ ١,٠، هذه المادة OBT/79 والتي تشتق من الدماغ البقري ويضاف لها الفيبرينوجين والعامل الخامس ، وتستخدم لمعايرة مواد الترمبوبلاستين ذات الأصل البقري ، ومن أجل معايرة الترمبوبلاستينات التي مصدرها الأرانب، تم إقرار المحضر المرجعي العالمي الأول للترمبوبلاستين، الأرنبي، البسيط (رمزه ٧٠/١٧٨) وذلك عام ١٩٧٨. تم معايرة هذه المادة بالمقارنة مع المحضر المرجعي العالمي الأول البشري المركب (٦٧/٤٠).

وعندما استهلكت مخازن ٧٠/١٧٨ تم إقرار المحضر المرجعي العالمي الثاني للترمبوبلاستين الأرنبي البسيط (رمزه RBT/79) وذلك عام ١٩٨٢ وتم تحديد قيمة ISI له ١،٤ .



٣-٦تعليمات منظمة الصحة العالمية (WHO) لتحضير الترومبوبلاستين في المصنع:[9,10]

- يجب أن تكون طريقة تحضير الترمبوبلاستين متوافقة من دفعة إلى دفعة، وأن تكون هذه المحضرات مناسبة لمراقبة المعالجة بمضادات التخثر الفموية، مع تجنب التلوث بأقل مايمكن.
- يجب أن يحضر الترمبوبلاستين ذو المصدر الحيواني فقط من الحيوانات السليمة و في بلاد لم يسجل فيها حالات اعتلال الدماغ الاسفنجي البقري.
- يجب ألا تستخدم أنسجة الدماغ البشري بسب بخطر نقل مرض كروتزفيلد – جاكوب.
- ولابد من التأكد من خلو المصدر الذي أخذ منه النسيج الدماغي من مستضدات HBVوعدم وجود أضداد فيروسات العوز المناعي البشري (HIV-1 and HIV-2) وأضداد فيروس التهاب الكبد C.

٤ – ٦معايرة أنظمة زمن البروترومبين :[٩-١٠]

يجب أن تعاير أنظمة البروترومبين بالنسبة لمحضر الترمبوبلاستين المرجعي العالمي المناسب، كذلك يجب تحديد الاستجابة لاضطرابات التخثر المحرضة بالكومارين باستخدام ISI المحدد خلال عملية المعايرة، يجب إجراء معايرة كل دفعة من الترمبوبلاستين بالمقارنة مع **عياري ثانوي**.

وهذا العياري الثانوي عبارة عن دفعة من نفس الترمبوبلاستين المعاير بالنسبة للمحضر المرجعي العالمي.

١ – ٤ – ٦إجراء المعايرة: [٩-١٠]

يتطلب إجراء المعايرة تحديد سلسلة من أزمنة البروترمبين باستخدام عينات بلازما طبيعية وغير طبيعية أو عينات دم كامل مع الترومبوبلاستين المرجعي .

- **عينات الدم:**

يجب اختيار عينات الدم من الأشخاص الأصحاء ومن المرضى الموضوعين على مضادات التخثر الفموية لمدة لا تقل عن ٦ أسابيع.يجب الحصول على الدم عن طريق بزل الوريد مع تجنب الانحلال الدموي، ويتم وضع تسعة أحجام من الدم منزوع الكالسيوم مع حجم واحد من محلول السيترات ثلاثية الصوديوم ١٠٩ ممول/ل ويجب استخدام نفس الإجراء والمواد لكل العينات في المعايرة المعطاة.

يجب تثفيل العينة خلال أقل من ساعتين بعد جمع الدم (٢٥٠٠ g لمدة عشر دقائق بدرجة حرارة الغرفة). ويجرى الاختبار خلال خمس ساعات بعد جمع الدم.

- **الترمبوبلاستينات المرجعية:**

يتم تجهيز المحضر المرجعي العالمي المناسب للترومبوبلاستين .

- **التقييم الإحصائي:**

يتم استبعاد العينات ذات قيم INR خارج المجال (١،٥-٤،٥). يجب أن يحسب خط الانحدار المتعامد (orthogonal regression line) على أساس اللوغاريتم الطبيعي لزمن البروترومبين لـ ٢٠ شخص طبيعي بالإضافة لـ ٦٠ مريض موضوعين على معالجة طويلة الأمد بمضادات التخثر بشكل مستقر.

لتحديد ISI للمادة المرجعية للعمل يجب إجراء عدد كاف من الاختبارات المنفصلة للحصول على **cv** (معامل التباين) ٣% أو أقل.

- **جميعة البلازما:**

يجب الحصول على البلازما من أشخاص بالغين أصحاء من ٢٠ متبرع على الأقل . يؤخذ تسع أحجام من الدم منزوعة الكالسيوم مقابل حجم واحد من محلول سيترات ثلاثية الصوديوم ١٠٩ممول/ل.

- **خصائص جميعة بلازما الكومارين:**

يتم الحصول على جميعة بلازما الكومارين من مرضى معالجين بمضادات التخثر الفموية لمدة ٦ أسابيع على الأقل. يجب الحصول على عينات بلازما الكومارين المستخدمة في الجميعة من ٢٠ متبرع مختلف على الأقل.

٧-توصيات منظمة الصحة العالمية و(NCCLS) للمختبرات السريرية لإجراء

اختبار الPT:(٣٨)

١. استخدام ١٠٩ ممول /ليتر (٣,٢%) سيترات كمضاد تخثر مفضل لمنع تجلط الدم في الأنابيب المستخدمة.

٢. العينات يجب تخزينها بدرجة حرارة ٢٠ –٢٤ درجة مئوية ولابد من إجراء الاختبار عليها خلال أقل من ٥ساعات .

٣. ينصح استخدام الترومبوبلاستين مع ISI (٠،٩–١،٧) ومن المستحسن استخدام الكاشف الأدنى ضمن هذا النطاق .

الدراسة العملية

1. هدف البحث:

إيضاح تأثير قيمة الISI(المرتفعة) (للكواشف المستخدمة في قياس زمن البروترومبين) ،على دقة النتائج المأخوذة سواء للأشخاص الطبيعيين،المرضى ، ومدى جودتها في مراقبة المرضى الموضوعين على مضادات الفيتامين .

٢.مكان الدراسة:

جمعت العينات من مرضى مركز جراحة القلب وتم إجراء الاختبار في مخبر مشفى التوليد (مدينة دمشق) .

٣.مدة الدراسة :

عام كامل من ٦-٢٠١٣ إلى ٧- ٢٠١٤.

٤.مجموعة الدراسة:

مجموعة الشاهد :١٠ أشخاص من الأصحاء لإجراء المنحنى المعياري أعمارهم بين ١٨و٥٠ عاماً لايعانون من أمراض كبدية –لايتناولون أدوية مميعة.

مجموعة المرضى :٤٠ مريض من مركز جراحة القلب .

٥.الاستبيان والفحص :

تم استجواب المشاركين حسب استمارة الاستبيان لكل من مجموعة الشاهد وكذلك مجموعة المرضى الملحق(١).

حيث إن جميع المرضى اللذين تم اخذ العينات منهم كانوا يتناولون (مضادات الفيتامين K) لفترة طويلة أكثر من أسابيع ٦ .

٦. مواد الدراسة :

١-٦كاشف ذو ISI=1.6 Tulip مواصفاته :

كاشف سائل جاهز للاستخدام معبأ بأمبولات بلاستيكية لايحتاج لحل مكون من ثرومبوبلاستين المضاف له الكالسيوم وقد تم استخلاصه من دماغ الأرنب ، ولاحظنا عند استخدام الكاشف أنه رائق وعتامته قليلة جداً مما يجعله مناسباً للاختبار اليدوي وكذلك الأجهزة المعتمدة على التحري البصري .ISI=1.6

٢-٦الكواشف المستخدمة للمقارنة :

١-الكاشف ذو **ISI=1.14** من شركة **Quik coag** (مجفد) حيث قمنا بحساب زمن البروترومبين لكل العينات باستخدام الكاشفين المذكورين في نفس الوقت.

٣-٦تخزين الكاشف وثباته :

تخزن الكواشف بدرجة حرارة ٤-٨ ، العمر الافتراضي للكاشف هو المسجل على العلبة في حال عدم فتحها وحفظت بدرجة حرارة ٤-٨ .

تبقى صالحة لمدة أسبوع بعد فتحها في حال حفظها عند درجة حرارة ٤-٨ ،ولمدة يوم واحد عند فتح العلبة .

٧-اعتيان الدم :

قمنا بسحب الدم الوريدي **على الريق** مع تجنب المناورات الكثيرة باستعمال محقن بلاستيكي صغير إلى أنابيب تحوي سيترات ثلاثية الصوديوم بنسبة ٩ أحجام دم إلى حجم واحد سيترات(٣,٢%) ، ثم تثفيله (بمثفلة مع تبريد)خلال ساعة من جمعه لمدة ١٥دقيقة في مثفلة ٣٥٠٠ دورة في الدقيقة .

٨.إجراء اختبار زمن البروترومبين :

قمنا بفحص بلازما العينة خلال ٣ ساعات من سحب الدم حيث تركت بدرجة حرارة الغرفة ، و تم قياس زمن البروترومبين مقدراً بالثواني مع الاعادة مرتين وذلك باستخدام كاشف الدراسة ذو ال1.6=ISI والكاشف المقارن ذو ال1.14=ISI .

بالطريقة **نصف الآلية :**

باستخدام الجهاز **Diamed**(ذو الحجرة الكهرضوئية) الموجود في مخبر مشفى التوليد . حيث نستخرج علبة الكاشف ونحضنها بالدرجة ٣٧ ربع ساعة قبل بدء استخدامه.

١- نشغل الجهاز

٢- ننتظر حتى الوصول الى الدرجة ٣٧.

٣ -يضاف الى كل كوفيت ٥٠ ميكرون من مصل المريض وننتظر ٢ دقيقة .

٤-نضيف ١٠٠ ميكرون للكوفيت من الكاشف بمجرد الاضافة يبدأ الجهاز بالعد

٥-يتوقف العد بمجرد تشكل العلقة ليعطي زمن pt.

٩-رسم المنحنى العياري:

لرسم المنحني المعياري كان لابد لنا بداية من الحصول على الجميعة .

١-٩الجميعة :

قمنا بجمع البلازما المأخوذة من مجموعة الشاهد (الأشخاص الطبيعيين) وقمنا بحساب ال pt لكل شخص (مقدرآ بالثواني) ، ومن ثم قمنا بحساب المتوسط mnpt لهذه الأزمنة ومن ثم قمنا بحساب ال pt لمجموع البلازما المأخوذة من كل الأشخاص بعد مزجها بشكل جيد حيث نحصل بذلك على الجميعة .

فكانت النتائج كمايلي :

الجميعة	Mnpt	١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١
١٣,٦	١٢,٤٠	١٢,٣	١١,٥	١٣	١٢,١	١٢,٨	١١,٤	١١,١	١٢,٣	١٤	١٣,٤

ومن ثم تم إجراء تمديدات باستخدام الوقاء وحساب ال pt لكل تمديد وذلك باستخدام الكاشف الذي نود دراسته ذو ال **ISI=1.6** كمايلي :

الفعالية	**٥٠%**	**٣٣,٣%**	**٢٥%**	**١٢,٥%**
التمديد	٢/١	٣/١	٤/١	٨/١
البلازما	٠,٢	٠,٢	٠,٢	٠,٢
دارئة	٠,٢	٠,٤	٠,٦	١,٤

فكانت النتائج كمايلي :

الكاشف	**MNPT**	**Sd**	**المجال السوي**	**١٠٠%**	**٥٠%**	**٢٥%**	**١٢,٥%**
ISI=1.6	١٢,٤٠	٠,٩	٠,٩±١٢,٤٠	١٣,٦	١٥,٣	٢٢,٥	٣٢,٧

المجال السوي (١٣,٣-١١,٥) وتم استبعاد كل من العينات الأولى والثانية (مجموعة الشاهد) من الجميعة .

بالاستعانة بال **Excel** الشكل (a) قمنا برسم المنحنى المعياري حيث الأزمنة بالثواني على محور العينات ومقلوب التمديد على محور السينات.

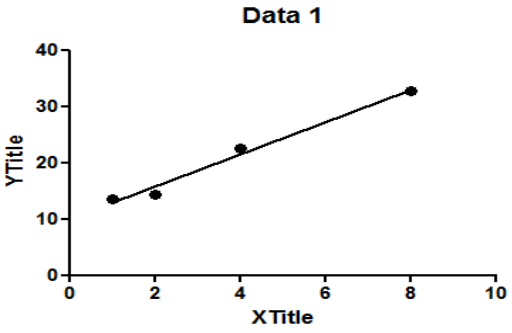
فحصلنا على خط مستقيم معادلته :

P%=(a*100)/(T−b) حيث :

P= الفعالية الخثرية للمريض ،T= زمن المريض

a=زمن ٥٠%−زمن ١٠٠%

b=(٢*زمن ١٠٠%)− زمن ٥٠%



محور **X** مقلوب التمديد

المحور **y** قيم PT بالثواني

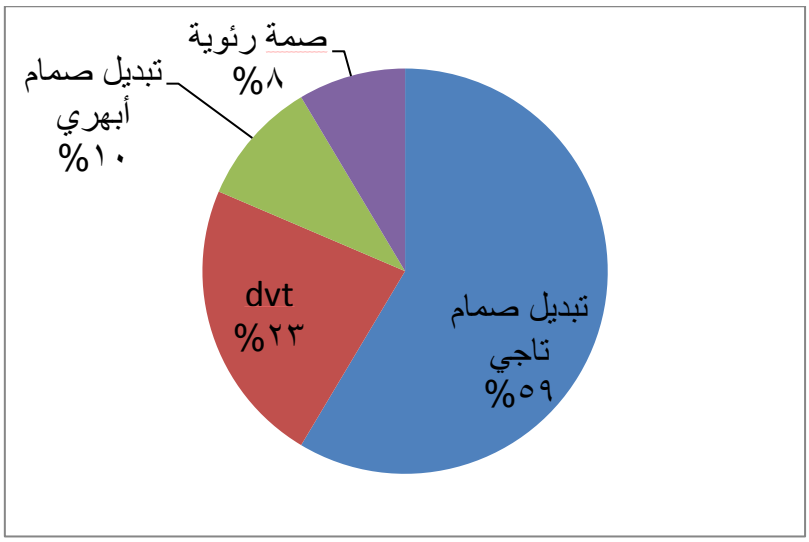
الشكل (a)

١٠−دراسة الخطية للمنحنى المعياري :

بالاستعانة ببرنامج الاحصائي Graph pad prism 5 قمنا بدراسة الخطية للمنحنى المعياري فكانت قيمة**0.95<R^2=0.9854** ، فالخطية للمنحنى المعياري للكاشف المدروس جيدة .

١١-العينات المرضية :

قمنا بجمع ٤٠ عينة لمرضى من مركز جراحة القلب فكان توزع الحالات المرضية كالتالي :



١-١١توزع العينات بحسب العمر والجنس:

متوسط العمر	%٣٧,٥	ذكور
٤٤ ±١٣,٥١	%٦٢,٥	إناث

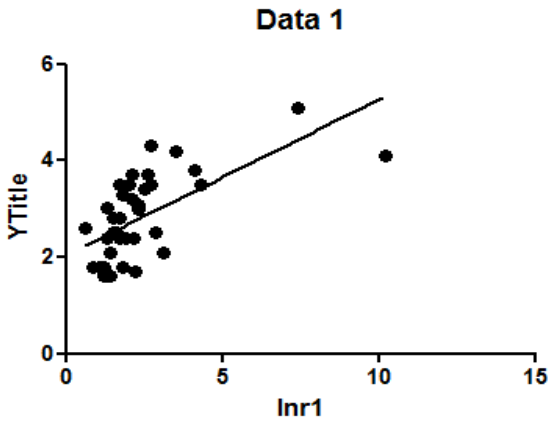
٢-١١ توزع العينات بحسب قيمة الINR القترح للتمييع :

GROUP 2	GROUP1
INR ٣,٥-٢,٥(%٦٩)	INR ٣-٢(%٣١)

١٢-المقارنة بين كاشف الدراسة والكاشف ذو الISI=1.14 :

سنستعين بدراسة العلاقة الخطية لقيم الINR. pts. بين الكاشفين لمجموعة المرضى وذلك ببرنامج GRAPH PAD الاحصائي حيث يجب أن تكون قيم 0.95<R^2 لتكون القيم الكاشف الدراسة متوافقة مع قيم كاشف المقارن المعتمد في المشافي الجامعية ذو الISI=1.14 علماً بأننا أجرينا حساب زمن البروترومبين للعينات باستخدام كلا الكاشفين وبنفس الوقت وبنفس الظروف .

١-١٢الخطية بين قيم الINR:



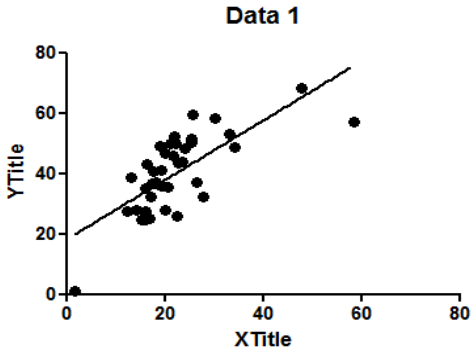
المحورX (قيم الINR المأخوذة بالكاشف ١,٦)

المحور Y(قيم ال INR المأخوذة بالكاشف١,١٤)

R^2=0.412 <0.95 فالعلاقة الخطية سيئة .

مما يشير لان القيم ال INRالتي حصلنا عليها باستخدام الكاشف المدروس ذو ISI=1.6 غير مترابطة مع قيم ال INRالتي حصلنا عليها من كاشف المقارنة ذو الISI=1.14 .

٢-١٢الخطية بين قيم pt بالثواني:



المحور X يمثل قيم ال pt المأخوذة بالكاشف ١,٦

المحور يمثل قيم ال pt المأخوذة بالكاشف ١,١٤

R^2=0.4561>0,95 العلاقة الخطية سيئة .

٣-١٢المقارنة بين متوسط قيم ptالتي حصلنا عليها للمرضى المميعين باستخدام الكاشفين اعتماداً على قيم p value:

مجموعة (١)

P	M±Sd	Mean (INR)	الكاشف

٠,٠٢	١,٧±١,٨	١,٨	ISI=١,٦
	٠,٨٦±٢,٥	٢,٥	ISI=١,١٤
P	M±sd	MEAN pts	الكاشف
p<٠,٠٠٠١	٨,٦٧±٢٠,٢	٢٠,٢	ISI=١,٦
	١٠,٩٨±٣٩,٧	٣٩,٧	ISI=١,١٤

٤-١٢مقارنة بين قيم الPT لمجموعة الشاهد :

P	Mnpt+sd	الكاشف
٠,٢٢	٠,٩٤±١٢,٤٠	ISI=1.6
	٢,٣٥±١٥,٣٧	ISI=1.14

٥-١٢-الدراسة الإحصائية :

- قيم p كانت أقل من ٠,٠٥ في المقارنات بين قيم الpt للمرضى المميعين المحسوبة بالكاشفين حيث يوجد فرق هام إحصائي في النتائج المأخوذة لنفس المرضى وبنفس الجهاز بالثواني والINR .
- بينما لمجموعة **الشاهد** كانت قيم p >٠,٠٥ حيث لا يوجد فرق إحصائي هام لقيم المأخوذة لمجموعة الشاهد بين الكاشفين .

٦-١٢ بإنشاء جدول بين pt مقدرآ بالثواني والINR بالاستعانة بالكاشف ذو ISI=1.14 :

من أجل قيمة INR=2 كانت قيم pt **٣٢,٣ ثا** بالكاشف الأخفض قيمة للISI بينما كانت **٢١,٨ثا** بالكاشف المدروس مما يدلنا على أن الكاشف ذو ISI=1.6 أقل حساسية لتأثيرات الوارفرين العلاجية .

ISI=1.6	ISI=1.14	INR
١٨,٦	٢٥,١	١,٥
٢١,٨	٣٢,٣	٢
٢٤,١	٣٦,٤	٢,٥
٢٧,٧	٤٣,٣	٣

٧-١٢ مقارنة قيم ال INR التي حصلنا عليها باستخدام كاشف الدراسة والكاشف المقارن ذو ال1.14=ISI مع قيمة الINR المقترح للتمييع :

بالنسبة لكاشف الدراسة كانت قيم الINR للمرضى التي حصلنا عليها تتوافق بنسبة ٢٢,٥% مع القيم المقترحة للتمييع .

بينما بالنسبة للكاشف ذو الISI=١,١٤ الأخفض كانت قيم الINR التي حصلنا عليها للمرضى تتوافق بنسبة ٦٢,٥% مع القيم المقترحة للتمييع .

١٣-مناقشة النتائج :

١-بدراسة المواصفات العيانية للكاشف وجدنا أن الكاشف **tulip** ذو الisi ١,٦، ذو قوام سائل ورائق مما يجعل من علقة الفيبرين المتشكلة عند إجراء اختبار pt واضحة للعيان فهو مناسب للاختبار اليدوي وكذلك للأجهزة الكهرضوئية .

٢-وبإنشاء (المنحنى المعياري) وبدراسة خطيته بالاستعانة ببرنامج **Graph pad** الاحصائي وجدنا أن الخطية جيدة فالكاشف مناسب لقياس الPT للأشخاص الطبيعيين الخاليين من الأمراض كبدية ولا يتناولون المميعات.

٣.بالاستعانة بالكاشف ذو ISI منخفض =١,١٤، قمنا بدراسة الفروق بين النتائج التي أخذت لمجموعة المرضى المميعين وذلك بطريقتين إحصائياً .

١-٣ دراسة الخطية بين الكاشفين وذلك بين قيم INR وPTs، فكانت العلاقة سيئة حيث أن القيم المحسوبة بالكاشف المدروس بعيدة عن النتائج الكاشف ذو الISI الأخفض.

٢- ٣ و الطريقة الثانية الاحصائية هي حساب قيمة p حيث كانت <٠,٠٥ بين الكاشفين. فهنالك فرق إحصائي هام بين نتائج الكاشف الدراسة بالنسبة للكاشف المقارن بالنسبة لمجموعة المرضى . بحساب P بين mnpt بين الكاشفين كانت >٠,٠٥ فلا يوجد فرق هام بين نتائج Pts للأشخاص الطبيعيين غير المميعين .

٤-باجراء مقارنة بين قيم INR وال PTs وذلك لنتائج المرضى المأخوذة بكل من الكاشف الدراسة وكاشف ذو الISI=1.14 لاحظنا أن الكاشف ذو الISI الأعلى يعطي قيم Pt بالثواني أقصر من الكاشف مما يدل أنه أقل حساسية لتأثيرات الوارفرين المميعة .

٥-بمقارنة قيم الINR للمرضى المحسوبة بكلا الكاشفين مع قيم الINR المقترح للتمييع ، لاحظنا أن الكاشف ذو الISI الأعلى يعطي قيم تتناسب مع القيم المقترحة بنسبة ٢٢,٥% بينما الكاشف المقارن أعطى نتائج تتناسب مع القيم المقترحة للتمييع بنسبة ٦٢،٥% مما يشير إلى أن الكاشف المدروس ذو الISI المرتفع أقل دقة في مراقبة المرضى المميعين .

١٤-دراسات مقارنة :

١-دراسة أجريت في مشفى الكندي التعليمي -بغداد ١٨ نيسان ٢٠١٤ حيث تم دراسة مقارنة بين كاشف ذو ISI=1.7 سائل وبين كاشف ذو ISI=1.05 مجفد وذلك على مجموعة شاهد مكونة من **٣٣ شخص** ، ومجموعة مرضى موضوعين على المميعات منذ أكثر من أسبوع **(١٢٥)** مريض اعتماداً على قيم p الاحصائية حيث كانت كما يلي :

١. Pالاحصائية=0.08 >٠,٠٥ حيث لم تعطي دلالة إحصائية هامة بالنسبة لمجموعة **الشاهد** لقيم الPTs المحسوبة باستخدام الكاشفين .

٢. بينما كانت p=0,001<٠,٠٥ بالنسبة لقيم PTS ,ذات دلالة إحصائية هامة بين الكاشف ذو الISI المرتفع عن الكاشف ذو ال ISI المنخفض وذلك في نتائج Pts .

٣. بينما كانت P=0.049 < ٠,٠٥ يوجد فرق إحصائي هام بالنسبة لقيم INR ولكنه أقل بالنسبة للثواني .

فكانت النتائج متوافقة مع دراستنا التي قمنا بمقارنة بين كاشف ذو ISI=1.6 و١,١٤. حيث لم يكن هنالك فرق هام بين نتائج مجموعة الشاهد بينما كانت هنالك فرق هام بالنسبة للنتائج المأخوذة للمرضى المميعين .

١٥-توصيات ومقترحات :

- ❖ تعتمد صحة النتائج المرجوة بشكل رئيسي على جودة الكواشف المستخدمة مخبرياً ومدى حساسيتها لتأثيرات مضادت الفيتامين K مما يجعل من انتقاء الكاشف ذو أهمية كبيرة في دقة النتائج.
- ❖ بدراسة مواصفات الكاشف ذو الISI=1.6(TULIP) عيانياً بكونه مرتفع الISI ، وجدنا أنه ذو مواصفات فيزيائية مناسبة للعمل المخبري سواء اليدوي ، نصف **الآلي، والآلي** .
- ❖ خطية المنحنى المعياري جيدة فهو مناسب لاختبار الpt للأشخاص (الطبيعيين) الذين لا يتناولون مميعات فموية .
- ❖ لابد من إجراء الجميعة لكل مخبر بهدف رسم المنحنى المعياري وتحديد المجال السوي للحصول على نتائج دقيقة .
- ❖ لمراقبة المرضى الموضوعين على مضادات الفيتامين K من الأفضل اختيار الكواشف ذات الISI المنخفض لأنها أكثر حساسية لتأثيرات المميعات .

الملحق (١)

النتائج :

الرقم	العمر	الجنس	التشخيص	Pts(1.6)	1.14	1.6	Inr1(1.6)	Inr2	dose	Inr
1	30	انثى	تبديل صمام تاجي	15.9	24.7	15.9	1.28	1.6	2.5ملغ	2.5-3.5
2	41	انثى	تبديل تاجي	16.5	25.1	16.5	1.3	1.6	10ملغ	2.5-3.5
3	60	انثى	تبديل تاجي – مثلث الشرف	19.9	27.9	19.9	1.8	1.8	5ملغ	2.5-3.5
4	45	انثى	تبديل تاجي – مثلث الشرف	25.3	50.1	25.3	2.7	3.5	5ملغ	2.5-3.5
5	37	انثى	Dvt –	16.7	24.9	16.7	1.4	1.6	2.5ملغ	2-3
6	72	انثى	تبديل تاجي	14.1	27.9	14.1	1.05	1.8	5ملغ	2.5-3.5
7	67	ذكر	تبديل ابهري – مجازات	15.3	24.5	15.3	1.2	1.6	2.5ملغ	2.5-3.5
8	16	انثى	تبديل تاجي – ابهري	47.7	68.2	47.7	7.4	5.1	10ملغ	2.5-3.5
9	43	انثى	تبديل تاجي	22.3	25.9	22.3	2.2	1.7	10ملغ	2.5-3.5
10	37	انثى	dvt	16.3	43.1	16.3	1.3	3.02	2.5ملغ	2-3
11	50	انثى	تبديل تاجي	26.3	37.1	26.3	2.08	2.5	5ملغ	2.5-3.5
12	44	انثى	تبديل	19.1	35.9	19.1	1.7	2.4	10ملغ	2.5-

3.5							تاجي			
2.5-3.5	2.5ملغ	4.1	10.2	58.3	56.9	58.3	تبديل تاجي	انثى	21	13
2-3	2.5ملغ	2.4	1.3	22	49.7	22	وذمة رئة حادة	ذكر	56	14
2.5-3.5	2.5ملغ	2.4	0.86	20.5	35.6	20.5	تبديل تاجي	ذكر	60	15
2.5-3.5	5ملغ	1.8	2.3	12.4	27.6	12.4	تبديل تاجي	انثى	45	16
2.5-3.5	10ملغ	3	0.6	22.8	43.3	22.8	تبديل تاجي	ذكر	37	17
2.5-3.5	5ملغ	2.6	2.1	13.2	38.8	13.2	تبديل تاجي	ذكر	50	18
2-3	2.5ملغ	3.7	2.5	21.8	52.4	21.8	dvt	انثى	44	19
2.5-3.5	10ملغ	3.4	2.01	24.1	48.3	24.1	تبديل تاجي	ذكر	75	20
2.5-3.5	5ملغ	3.5	2.1	21.1	49.9	21.1	تبديل تاجي	ذكر	45	21
2-3	حبة	3.2	1.7	21.6	45.9	21.6	dvt	انثى	37	22
2-3	حبة	2.8	1.3	19.2	41.1	19.2	dvt	انثى	33	23
2.5-3.5	حبة	2.4	1.9	16.1	35.2	16.1	تبديل تاجي	ذكر	29	24
2.5-3.5	حبة	2.4	2.7	20.6	35.6	20.5	تبديل تاجي	ذكر	30	25
2.5-3.5	حبة	4.3	1.4	25.7	59.5	25.7	تبديل تاجي	ذكر	45	26
2.5-3.5	حبة	2.1	1.6	17.1	32.3	17.1	تبديل ابهري	ذكر	60	27
2.5-3.5	حبة	2.1	4.1	18.6	36.4	18.6	تبديل تاجي	انثى	38	28
2.5-3.5	10ملغ	2.5	1.8	33.1	53.1	33.1	تبديل تاجي	انثى	40	29
2.5-3.5	5ملغ	3.8	4.3	19.9	46.	19.	تبديل	ذكر	58	30

31	50	انثى	تبديل تاجي	34.1	48.7	34.1	2.3	3.3	5ملغ	2.5-3.5
32	48	انثى	تبديل تاجي	23.4	43.8	23.4	2.6	3.5	5ملغ	2.5-3.5
33	43	انثى	dvt	25.3	51.6	25.3	1.2	3.08	5ملغ	2-3
34	40	انثى	تبديل تاجي	15.9	27.6	15.9	1.5	3.7	5ملغ	2.5-3.5
35	55	ذكر	تبديل تاجي	17.7	40.6	17.7	3.5	1.8	5ملغ	2.5-3.5
36	70	انثى	تبديل تاجي	30.1	58.2	30.1	1.5	2.8	5ملغ	2.5-3.5
37	39	انثى	تبديل تاجي	17.4	36.5	17.4	3.1	4.2	5ملغ	2.5-3.5
38	34	ذكر	تبديل ابهري	27.7	32.3	27.7	1.5	2.5	5ملغ	2.5-3.5
39	33	انثى	dvt	18	37	27.7	1.7	2.1	5ملغ	2-3
40	67	ذكر	صمة رئوية	19	49	18	2.5	3.5	2.5ملغ	2-3

الملحق (٢)

نموذج استبيان الأشخاص الذين سيتم أخذ عينات لإجراء المنحني العياري	
الاسم الثلاثي	
الجنس	ذكر
الشروط التي يجب توافرها	١ – ألا يعاني من مرض مزمن ٢ – عدم الإصابة بمرض كبدي ٣ – عدم تناول مانعات تخثر (اسبرين، وارفارين، هيبارين ...)

نموذج استبيان المرضى	
الاسم الثلاثي	
الجنس	
العمر	
المرض الذي يتناول المريض بسببه مضادات فيتامين K	
الجرعة التي يتناولها المريض من مضادات فيتامين K	
INR المقترح للتمييع	

المراجع

1- Marieb, Elaine Nicpon; Hoehn, Katja (2010). *Human Anatomy & Physiology* (8th ed.). San Francisco: Benjamin Cummings. pp. 649–50.

2- Boon, G. D. "An Overview of Hemostasis." Toxicologic Pathology 21.2 (1993): 170-79.

3- Clemetson, Kenneth J. "Platelets And Primary Haemostasis." Thrombosis Research 129.3 (2012):

4- Hirshj,dalenJE,AdersonDR,PollerL,BusseyH,Anslljal,(1998) oral anticoagulants Mechanism of action ,Clinical Effectiveness. and optimal therapeutic Range.chest 114:445-469

5- Henry (2001): clinical diagnosis and management by laboratory methods .20th.edition ,W.B.Saunders company ,philadelphia,pp.1435.

6- Lewis sm,Bain Bj and Bates i(2001):Dacie and Lewis practical Haematology ,9thed .Churchill livingstone ,london ,pp.354

7- Ware JA, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry, and function. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. William's hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995.p. 1161–93.

8- Patterson SM, Krantz DS. Effects of psychological and physical stress on platelet function Homeostasis 1993; 34: 271

9- Creasy MA. confidence limits for the gradient in the linear functional relationship .journal of the Royal Statistical society ,1956 , B 18:65-69.

10-Finney Dj.calibration of thromboplastins .proceedings of the Royalsociety of London ,1995,B262:71-75

11- Choay J, Petitou M. The chemistry of heparin: a way to under¬

stand its mode of action. Med J Aust 1986; 144:7-10

12- Rosenberg RD, Lam L. Correlation between structure and

function of heparin. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:1218-22

13- Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: a

natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott,1992; 837-60

14- Lindahl U, Backstrom G, Hook M, et al. Structure of the anti-

thrombin-binding site ofheparin. Proc Natl Acad Sci USA 1979;

76:3198-3202

15- Paiement GD, Wessinger SJ, Harris WH. Survey of prophylaxis against venous thromboembolism in adults undergoing hip surgery. Clin Orthop Relat Res. 1987 Oct;(223):188–193.

16-The Relationship of the International Normalized Ratio (INR) to the Prothrombin Time (PT) By: William DePond MD, President and Chief Medical Officer MEDLAB

17- Rosendaal .the Scylla and charybdis of oral anticoagulant treatment .NEngl MED 1996,335;587-589

18- Cannegieter sc,Rosendaal FR ,Wintzeu A,Vandrmeer FJM,Vandenbroucke

19- Nigel Key, Michael Makris, et al (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell. p. 2

20- Horsti J. Agreement of Owren and Quick prothrombin times: effects of citrate and calcium concentrations and international sensitivity index

21- correction. Clin Chem 2001; 47: 940–4.Horsti J. Comparison of Quick and Owren prothrombin time with regard to the harmonisation of the international normalised ratio (INR) system. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 399–403.

22- Jackson CM. Monitoring oral anticoagulant therapy – INR values for the Owren prothrombin time. Thromb Haemost 2004; 91: 210–2.

23- Lindahl TL, Egberg N, Hillarp A, degaard OR, Edlund B, Svensson J, Sandset PM, Ra˚nbyM. INR calibration of Owren-type prothrombin time based on the relationship between PT% and INR utilizing normal plasma samples. Thromb Hemost 2004; 91: 1223–31.

24-Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM: The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (inrliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. Hepatology 2007, 46:520–527.

25- Kim HK, Hong KH, Toh CH, On behalf of the Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Application of the International Normalized Ratio (INR) in the Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). J Thromb Haemost 2010, 8:1116–1118.

26-Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Palmucci C, Bison E, Banzato A, Biguzzi E, Pengo V: Standardization of Lupus Anticoagulant. Feasibility Study of a Calibration Model to Minimize Between-method Variability. Thromb Res 2011, 127:589–594.

27- Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al: Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban–an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost 2010, 103:815–825.

28-Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, et al: The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to

normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. J Thromb Haemost 2011, 9:226–228.

29- Harenberg J, Marx S, Krämer R, Giese C, Weiss C: Determination of an international sensitivity index of thromboplastin reagents using a WHO thromboplastin as calibrator for plasma spiked with rivaroxaban. Blood Coagul Fibrinolysis

2011, 22:637–641.

30- van den Besselaar AMHP, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Réveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, Tripodi A, On behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Stand

31- Hatton, Chris (2008). ***Haematology (Lecture Notes)*****. Cambridge, MA: Blackwell Publishers. pp. 145–166.**

32- Soff GA (March 2012). "A new generation of oral direct anticoagulants". ***Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology***

33- Pallister CJ and Watson MS (2010). ***Haematology*****. Scion Publishing. pp. 334–336.**

34- Hoffbrand, A. V. (2002). ***Essential haematology*****. Oxford: Blackwell Science. pp. 241–243.**

35-Brayfield, A, ed. (14 January 2014). "Aspirin". ***Martindale: The Complete Drug Reference*****. Pharmaceutical Press. Retrieved 3 April 2014.**

36-A. Yagmurlu, M. Barlas, I. Gursel, I.H. Gokcora (2003). "Reduction of Surgery-Induced Peritoneal Adhesions by Continuous Release of Streptokinase from a Drug Delivery System". ***Eur Surg Res*** **35 (1): 46–49**

37-poller L et the choice of WHO international refrence preparation of thromboplastin for thromboplastin on international; normalized ratios .journal of clinical pathology ,1993,46:64-66

38-Tripodi A et al .Aproposed scheme for calibration of international reference preparation of thromboplastin for the prothrombin time . thrombosis and haemostasis ,1995.74:1368-1369

39-Tripodi Aet al.Results of a multicenter study assessing the status of standardization of a recombinant thromboplastin for the control of oral anticoagulant therapy .thrombosis and haemostasis ,1994.72:261-267.