الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دور الهوموسيستين في الداء الخثاري لدى مرضى عوز الفيتامين B12 المكتسب

The role of homocystein in the thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 deficiency

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في أمراض الدم

بإشراف
المدرّسة الدكتورة
عبير قدّار

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد الدكتورة
ريم يونس حسن

قائمة المحتويات List of Contents	
الدراسة النظرية	**الصفحة**
الفصل الأول: الإطار العام	1
1- 1- مقدمة البحث	2
1- 2- مشكلة البحث	2
1-3- هدف البحث	3
1-4- الكلمات المفتاحية	3
الفصل الثاني: أدبيات البحث	4
2- 1- الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية للخثار	5
2- 1- 1- اضطرابات جريان الدم	7
2- 1- 2- الأذية الوعائية	8
2- 1- 3- اضطرابات الدم	9
فرط الخثار	9
اضطرابات الصفيحات	9
اضطرابات التخثر	10
الاضطرابات في حالات الفِبْرين	10
2- 2- الاضطرابات الخثارية الوراثية	11
2- 2- 1- عوز مضاد الثرومبين الوراثي	11
2- 2- 2- عوز مضاد الثرومبين المكتسب	12
2- 2- 3- عوز البروتين C الوراثي	12
2- 2- 4- عوز البروتين C المكتسب	13
2- 2- 5- عوز البروتين S	13
2- 2- 6- المقاومة على البروتين C المفعل (العامل الخامس لايدن)	14
2- 2- 7- طفرة البروثرومبين	16
2- 2- 8- طفرة الميثلين تتراهيدروفولات ريدوكتاز	17

2- 2- 9- زيادة فعالية العامل الثامن	18
2- 2- 10- اضطراب انحلال الفِبْرين داخلي المنشأ	19
عوز مُولد البلازمين	19
عوز مفعل مُولد البلازمين النسيجي	19
زيادة مستوى مثبطات مفعل مُولد البلازمين- 1	19
2- 2- 11- عسر تصنع الفيبرينوجين	20
2- 2- 12- عوز الثرمبوموديولين	20
2- 2- 13- فرط هوموسيستين الدم	20
الفيزيولوجيا المرضية والوراثة	21
الهوموسيستين الكلي	24
أسباب ارتفاع الهوموسيستين	24
أسباب الارتفاع الكاذب في مستويات Hcy المصل	25
المظاهر السريرية	25
2- 3 الاضطرابات المكتسبة المؤهبة للخثار	26
الاضطرابات الوعائية	26
الجريان الدموي الشاذ	26
الاضطرابات الأخرى المترافقة مع فرط الخثار	26
2-4- الفيتامين ب12	27
2-4-1- الآلية الإمراضية لعوز الفيتامين ب12	28
2-4-2- أسباب عوز الفيتامين ب12	30
2-4-3- التظاهرات السريرية لعوز الفيتامين ب12	31
2-5- حمض الفوليك	33
2-5-1- المصادر الغذائية	33
2-5-2- الامتصاص والتوافر الحيوي	33
2-5-3- وظائف حمض الفوليك في الجسم	34

2-5-4- أسباب عوز حمض الفوليك	34
2-5-5- أعراض عوز حمض الفوليك	35
الدراسة العملية	36
ملخص باللغة العربية والانكليزية	37
منهج البحث وإجراءاته	39
نمط الدراسة	39
مكان الدراسة	39
زمان الدراسة	39
طرق الدراسة وموادها	39
تسجيل البيانات	40
المقايسات المخبرية	40
معايير الاشتمال	41
معايير الاستبعاد	41
الدراسة الإحصائية	42
التكاليف ومصدر التمويل	43
النتائج	44
المناقشة	55
عيوب الدراسة	59
الاستنتاج	60
التوصيات	60
الملاحق	61
الموافقة المستنيرة	62
المراجع	63

قائمة الجداول List of Tables	
جداول الدراسة النظرية	**الصفحة**
الجدول–1: القيم الطبيعية للـــ Hcy حسب العمر	24
جداول الدراسة العملية	
الجدول–2: البيانات الديموغرافية والسريرية	44
الجدول–3: المتغيرات الدموية	47
الجدول–4: مقارنة المتغيرات الدموية بين مجموعتي الدراسة	48
الجدول–5: الحوادث الخثارية	49
الجدول–6: نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في متوسط مستويات Vit B12- Vit B9- Hcy وبين حدوث الخثارات لدى مجموعتي الدراسة	50
الجدول–7: نتائج اختبار Mann- Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط مستويات Vit B12- Vit B9- Hcy وبين حدوث الخثارات لدى مجموعتي الدراسة	51
الجدول–8: تحليل خطورة الحوادث الخثارية وفقاً لمستويات الفيتامينات والـــ Hcy	51
الجدول–9: العلاقة الزمنية بين تشخيص عوز الفيتامينات والحوادث الخثارية	52
الجدول–10: مقارنة المتغيرات الدموية بين مرضى الحوادث الخثارية والمرضى الذين لم يطوروا خثارات	54
الجدول–11: المقارنة بين دراستنا وبين دراسة Remacha	56
الجدول–12: المقارنة بين دراستنا ودراستي Souto وَ Kara	59

قائمة الأشكال List of Figures	
أشكال الدراسة النظرية	**الصفحة**
الشكل–1: رسم بياني يوضح عملية الإرقاء	6
الشكل–2: ثلاثي ڤيرشو	7
الشكل–3: جزيء الهوموسيستين	21
الشكل–4: سبل استقلاب الهوموسيستين	22
الشكل–5: الآليات الطبيعية لامتصاص الـــ vit B12 وعيوبه	29
الشكل–6: فقر دم بعوز الـــ vit B12 (دم محيطي– نقي العظام)	29
أشكال الدراسة العملية	
الشكل–7: مخطط توزع الإناث والذكور في مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد	45
الشكل–8: مخطط توزع عوامل الخطورة في مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد	46
الشكل–9: مخطط النسبة المئوية للخثارات في المجموعة	50
الشكل–10: مخطط العلاقة الزمنية بين تشخيص عوز الفيتامينات والحوادث الخثارية	53
الشكل–11: علاقة عوز الفيتامينات مع الحوادث الخثارية وفقر الدم وحجم الكريات	55

Abbreviations الاختصارات	
ADMA	Asymmetric Dimethyl Arginine
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
APC	Activated Protein C
APC- R	Activated Protein C Resistance
Arg	Arginine
AT	Antithrombin
BHMT	Betaine Homocysteine Methyltransferase
CβS	Cystathione β Synthetase
Cub	Complement u binding protein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DVT	Deep Vein Thrombosis
eNOS	Endothelial NO Synthase
Gln	Glutamine
Hcy	Homocysteine
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia
HIV	Human Immunodeficiency Virus Infection
HRT	Hormone Replacement Therapy
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IF	Intrinsic Factor
LDL	Low Density Lipoprotein
MI	Myocardial Infarction
MM	Multiple Myeloma
MMA	Methylmalonic Acid
MS	Methionine Synthase
MTHFR	Methyltetrahydrofolate Reductase
MTX	Methotrexate
NO	Nitric Oxide
OCP	Oral Contraceptive Pills
PAI- 1	Plasminogen Activator Inhibitor- 1
PAs	Plasminogen Activators
PC	Protein C
PCFT	Proton- coupled Folate Transporter
PS	Protein S
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

PPI	Proton Pump Inhibitors
SAM	S- adenosyl Methionine
SPS	Sticky Platelet Syndrome
TF	Tissue Factor
tL	Thermolabile
TNF	Tumor Necrosis Factor
t- PA	Tissue- type Plasminogen Activator
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
Vit B6	Vitamin B6
Vit B9	Vitamin B9
Vit B12	Vitamin B12
Vit E	Vitamin E
Vit K	Vitamin K
VTE	Venous Thrombotic Embolism
VWF	Von Willebrand Factor