

سقط مکرر

Recurrent Miscarriage

با تأکید بر

"سندرم آنتی فسفولیپید و سندرم ترومبوفیلیک"



کمیته علمی پژوهشی آزمایشگاه مرکزی فردیس

"مرداد ماه ۱۳۹۰"

سقط (Abortion) عبارت است از خاتمه بارداری به هر طریق و شیوه ای قبل از رسیدن جنین به مرحله قابل حیات که امروزه به جای آن بیشتر از واژه Miscarriage استفاده می شود. سقط مکرر (Recurrent Miscarriage) که عبارت است از سه بار یا بیشتر از ۳ بار سقط خود به خودی و پشت سرهم در سه ماهه اول بارداری، گریبانگیر حدود ۱٪/زوج ها می شود. به طور کلاسیک شش دسته از عوامل می توانند منجر به سقط مکرر گردند که عبارتند از:

۱- عوامل آناتومیک:

این عوامل عبارتند از انواع اختلالات ساختاری رحم نظیر اتصال نامتقارن رحم، رحم دیواره دار، رحم دو شاخ و دی دلفیک به دلیل کاهش خون رسانی و تداخل با جایگزینی طبیعی و کاهش اندازه حفره رحم، منجر به سقط جنین می گردند. این اختلالات توسط روش هایی مانند هیستروسالپینگوگرافی، هیستروسکوپی، لاپاراسکوپی و MRI قابل تشخیص می باشند.

۲- عوامل هورمونی:

این عوامل عبارتند از کاهش هورمون رهاکننده گنادوتروپین (GnRH)، کاهش هورمون تحریک کننده فولیکول (FSH)، کاهش هورمون لوتئینه کننده (LH)، استروئیدوزنر ناکافی تخمدان و همچنین اختلالات گیرنده آندومتر، معمولا از طریق آزمایشاتی نظیر بیوپسی آندومتر، اندازه گیری پروژسترون سرم در فاز لوتئال و یا سایر هورمون های مربوطه به سادگی قابل تشخیص می باشند. از دیگر اختلالات هورمونی منجر به سقط های مکرر می توان دیابت شیرین وابسته به انسولین را نام برد.

۳- عوامل عفونی:

برخی از بیماری های عفونی مانند عفونت های مربوط به کمپلکس TORCH به ویژه عفونت با CMV و HIV و نیز بیماری سفلیس و کلونیزاسیون واژن با استرپتوکوک گروه B و همچنین عفونت با میکوپلاسما و ارئوپلاسما کما بیش ممکن است منجر به سقط گردند.

۴- عوامل ژنتیک و اختلالات کروموزومی:

این دسته از عوامل که شایعترین علت سقط در سه ماهه اول هستند، شامل اختلالات ترانس لوکاسیون های متوازن از نوع جابجایی دو طرفه (Reciprocal) و یا از نوع رابرتسونین (Robertsonian) بوده و برای تشخیص و یا پیش بینی احتمال تکرار سقط، از آزمایش های سیتوژنتیک پدر و مادر و همچنین آنالیز کروموزومی محصولات حاملگی استفاده می نماید.

۵- اختلالات اتوایمیون:

اگر چه یک سری از بیماری های اتوایمیون نظیر اختلالات تیروئیدی همراه با افزایش شدید Anti TPO، می توانند منجر به سقط گردند ولیکن، شایع ترین اختلال اکتسابی اتوایمیون منجر به سقط، سندرم آنتی

فسفولیپید (Anti phospholipid Syndrom) است که در اثر آن مقادیر مربوط به آنتی بادی ضد کاردیولیپین (ACA) و آنتی بادی ضد فسفولیپید (APA) و نیز آنتی بادی ضد بتادوگلیکوپروتئین (B₂ Glycoprotein Ab) افزایش قابل توجهی می یابد. همچنین در خون برخی از این زنان آنتی بادی ضد انعقاد لوپوسی (Lupus Anticoagulant Ab) به وجود می آید. این دسته از آنتی بادی ها در آزمایشگاه به سادگی قابل تشخیص و اندازه گیری بوده و به علت واکنش بدن در برابر یک محرک ناشناخته و در یک وضعیت تنظیم ایمنی انحرافی به وجود می آیند. به نظر می رسد که علت مرگ جنین، واسکولوپاتی دسیدوآ بوده، که منجر به انفارکتوس و خون رسانی ناکافی به جفت می شود. ترومبوز های داخل ویلوسی نیز از دیگر علل ذکر شده اند. سندرم آنتی فسفولیپید نخستین بار در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، که از نظر آنتی بادی ضد کاردیولیپین مثبت بودند و با نشانگان لخته شدن خون و درگیری شریان ها و ورید ها مراجعه می کردند، بیان شد. زنان مبتلا در معرض خطر بیشتری برای سقط مکرر یا مرگ دیررس جنین قرار دارند.

سندرم آنتی فسفولیپید یک اختلال خود ایمنی سیستمیک است که با ترومبوز های شریانی و وریدی، پیامد های ناخواسته در بارداری (برای مادر و جنین) و افزایش سطح آنتی بادی های آنتی فسفولیپید مشخص می شود. این وضعیت (سندرم آنتی فسفولیپید اولیه)، به تنهایی در بیش از ۵۰٪ از بیماران مبتلا یافت می شود، اما ممکن است با بیماری های خود ایمنی دیگری که شایع ترین آن SLE است، همراه باشد. حدود ۳۰-۲۵٪ از بیماران SLE به سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه دچار می شوند. فرم بسیار حاد این بیماری (سندرم آنتی فسفولیپید کاتاستروفیک یا فاجعه آمیز) منجر به میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک گسترده و نارسایی چند عضوی شده و در ۵۰٪ از موارد منتهی به مرگ می شود. سندرم آنتی فسفولیپید در بیش از ۵٪ زنان باردار اتفاق می افتد.

آنتی بادی های آنتی فسفولیپید گروهی همگن از اتو آنتی بادی ها را تشکیل می دهند که پروتئین های پلاسمایی متصل شونده به فسفولیپید ها را مورد هدف قرار می دهند. برخی از آنتی بادی های خانواده آنتی فسفولیپید دارای تاثیر متناقضی روی انعقاد هستند. به طوری که در داخل بدن این آنتی بادی ها با ترومبوزهای مکرر همراهند، اما در شرایط آزمایشگاهی سبب افزایش زمان انعقاد وابسته به فسفولیپیدها می شوند.

اگر چه مکانیزمی که توسط آن آنتی کاردیولیپین باعث واسکولوپاتی دسیدوآ و مرگ جنین می شود، کاملاً شناخته نشده است ولیکن این آنتی بادی ها از یک سو به طور مستقیم می توانند به سلول های تروفوبلاست متصل و سبب آسیب سلولی مستقیم، تهاجم بافتی ناقص و پاسخ التهابی موضعی به دنبال فعال سازی مسیر های کلاسیک و جانبی کمپلمان شوند، و از سوی دیگر به طور غیر مستقیم با ایجاد عدم توازن میان تولید ترومبوکسان A₂ و پروستاگلندین موضعی می توانند ترومبوز را تشدید کنند.

سلول های اندوتلیال به طور طبیعی اسید آراشیدونیک غشای پلاسمایی را به پروستاگلندین تبدیل می کنند، که

این ماده پس از آزاد شدن به درون خون مانع تجمع پلاکت ها می شود. آنتی بادی های ضد فسفولیپید با مهار

سلول های اندوتلیال مانع از تولید پروستاگلین شده و موجب ترومبوز می شوند. از سوی دیگر پلاکت ها به طور طبیعی اسید آراشیدونیک غشای پلاسمایی را به ترومبوکسان₂ تبدیل می کنند که با آزاد شدن در خون سبب تجمع پلاکت ها می گردد. آنتی بادی های ضد فسفولیپید با افزایش آزاد سازی ترومبوکسان₂ می توانند ترومبوز را تشدید کنند.

عامل ضد انعقاد لوپوسی (Lupus Anticoagulant Ab) ایمونوگلوبولینی است که در قسمت های وابسته به فسفولیپید برای بررسی انعقاد در محیط آزمایشگاهی مانند APTT، اختلال ایجاد می کند و ممکن است بر خلاف نامش در بیماران یافت شود که معیارهای تشخیصی لوپوس را نداشته باشند و از طرف دیگر به لحاظ بالینی با افزایش احتمال ترومبوآمبولی همراه است نه تاثیر ضد انعقادی.

۶- اختلالات ترومبوفیلیک:

سیال ماندن خون درون رگها، حاصل تعامل فعال، تنظیم شده و متعادل در دو گروه از عوامل ترومبوتیک، یعنی ضد انعقادها و فعال کننده های آنهاست، به گونه ای که مقابله با خونریزی (حرکت به سمت ترومبوز) و نیز محدود سازی آن وجود دارد. نارسائی در عوامل پیش انعقادی منجر به بروز حالات خونریزی دهنده، و نارسائی در کنترل آنها، باعث سندرم ترومبوفیلیک (Thrombophilic Syndrom) خواهد شد.

سندرم ترومبوفیلی از مشکلات غامض و مورد توجه در طب داخلی، هماتولوژی و انعقاد می باشد. رایج ترین عوارض ناشی از آن، ترومبوآمبولیسم وریدی (Venous Thromboembolism=VTE)، ترومبوز وریدی عمقی (Deep Vein Thrombosis= DVT) و آمبولی ریوی (Pulmonary Embolism=PE) است. سالانه حدود ۷۰/۰۰۰ مورد ترومبوآمبولی وریدی در انگلستان، در بیمارستان بستری می شود که طی مدت بستری ۱۲٪ این بیماران فوت می کنند. به علاوه از این تعداد حدود ۳۰٪ طی مدت سه سال فوت خواهند کرد.

اختلالات ناشی از سندرم ترومبوفیلیک که عوامل زمینه ساز ترومبوز نیز می باشند، به دو دسته ارثی و اکتسابی

تقسیم می شوند.

برخی از مهمترین عوامل ارثی سندرم ترومبوفیلیک عبارتند از:

۱- کمبود آنتی ترومبین III

۲- کمبود پروتئین C

۳- کمبود پروتئین S

۴- جهش در فاکتور V لیدن و در نتیجه وجود فاکتور V غیر طبیعی مقاوم به اثرات ضد انعقادی پروتئین C فعال شده

۵- افزایش هوموسیستئین خون (Hyperhomocysteinemia)، به عنوان عاملی برای ترومبوز وریدی

۶- افزایش سطح فاکتور های انعقادی VIII, XI, IX

۷- افزایش سطح فیبرینوژن و مهار کننده فیبرینولیز وابسته به ترومبین (TAFI)

۸- موتاسیون پروترومبین

۹- کمبود ترومبومودولین (در طی فرایند انعقاد ترومبین بر روی سطح سلول های اندوتلیال با گیرنده آن یعنی ترومبومودولین، کمپلکس تشکیل می دهد. کمپلکس ترومبین/ترومبومودولین فعالیت آنزیماتیک داشته و می تواند پروتئین C در گردش را فعال کند. پروتئین C فعال شده به پروتئین S روی سطح سلول های اندوتلیال و پلاکت ها اتصال یافته و کمپلکس پروتئین C/ پروتئین S اجزاء فعال در گردش زنجیره انعقاد یعنی فاکتورهای VIII_a و Va را تجزیه می کند. چنانچه این فاکتور ها در گردش خون باقی می ماندند، فعالیت انعقادی خون را افزایش می دادند.

۱۰- اختلال در فیبرینولیزاندوزن ناشی از کمبود پلاسمینوژن و Tpa و افزایش سطح مهارکننده فعال کننده

پلاسمینوژن

۱۱- کاهش فاکتور انعقادی XII فعال (فاکتور Hagman)

۱۲- کم خونی داسی شکل Sickle-cell anemia

۱۳- گروه های خونی (در مطالعات اخیر ثابت گردیده است که، افراد دارای گروه خونی O، به علت دارا بودن

سطح پایین فاکتور هشت انعقادی و فاکتور ون ویلبراند (VWF) در خونشان، ۲ تا ۴ برابر کمتر در معرض خطر ابتلاء به ترومبوز خواهند بود.)

برخی از عوامل اکتسابی سندرم ترومبوفیلیک عبارتند از:

- سن بالا، حاملگی، پس از زایمان، جراحی، تروما، چاقی، دیابت، هیپرلیپیدمی

- آسیب یا انسداد وریدی از جمله ترومبوز قبلی

- بدخیمی ها، شیمی درمانی، مصرف استروژن از جمله قرص های جلوگیری از بارداری

- سندروم نفروتیک، هموگلوبینوری حمله ای شبانه

- ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک، ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

- بیماریهای میلوپرولیفراتیو بویژه پلی سیتمی ورا

- سندرم هیپرویسکوزیتی، نارسائی احتقانی قلب، واسکولیت ها

ترومبوز بارداری

دوران بارداری دورانی پر خطر از نظر ایجاد اختلالات ترومبوآمبولیک است. تغییرات مرتبط با بارداری در زمینه هموستاتیک و پروتئین های فیبرینولایติก باعث افزایش قابلیت انعطاف پذیری در این دوران می شود. اختلالات ترومبوفیلی در زنان باردار می توانند باعث عوارض مادرزادی مانند ترومبوآمبولیسم وریدی، آمبولی ریوی، سقط مکرر، مرده زایی، محدودیت رشد داخل جنینی و پره اکلامپسی گردد که این عوارض همگی ناشی از بروز اختلالات هموستاتیک در بستر جفتی می باشد. از طرف دیگر در طول بارداری، در نتیجه افزایش پیش فاکتورهای انعقادی و کاهش سطح عوامل ضد انعقادی به طور طبیعی یک حالت پیش انعقادی ایجاد می شود.

در مطالعات اخیر ثابت گردیده، وجود زمینه ژنتیکی ترومبوفیلیک با سقط مکرر ارتباط دارد. یکی از دلایل شایع در ترومبوز بارداری منجر به سقط مکرر، جهش در ژن مربوط به فاکتور V لیدن (Factor V Leiden) می باشد. این جهش نقطه ای در ژن مربوط به فاکتور ترومبوفیلیک V Leiden، باعث حذف یک جایگاه شکست در فاکتور V انعقادی شده و در نتیجه با اثر بر عملکرد کمپلکس ترومبیناز، باعث ایجاد مقاومت فاکتور V انعقادی به پروتئین C فعال شده (Activated Protein C Resistance = APCR) می شود، که با سقط مکرر ارتباط دارد.

در پایان لازم به ذکر است که اگر چه کمبود آنتی ترومبین III و پروتئین C و پروتئین S به طور مادرزادی می توانند منجر به سندرم ترومبوفیلیک گردند، ولیکن موارد نقص اکتسابی مربوط به این عوامل به خصوص در حالت های ذیل گزارش شده اند.

- بیماری های کبدی، سندرم نفروتیک، انعقاد منتشر داخل عروقی
- مصرف داروهای ضد انعقاد خوراکی، مصرف قرص های ضد بارداری
- بیماری ایدز AIDS، مصرف هپارین، درمان با L-asparaginase

منابع:

- ۱- مامایی و بیماری های زنان- دنفورت(۱۹۹۹)، ترجمه دکتر ابوطالب صارمی.
- ۲- مامایی ویلیامز ۲۰۰۱، ترجمه دکتر نسرین بزاز بنابی
- ۳- مقاله مروری نشانگان آنتی فسفولیپید، دکتر اکبر شفیعی، نشریه نوین پزشکی، ۱۳۸۹.
- ۴- تشخیص آزمایشگاهی ترومبوفیلی، شرکت گیتی تجهیز طب، نماینده انحصاری شرکت Stago. (۱۳۹۰)

در حال حاضر با نصب و راه اندازی جدیدترین و پیشرفته ترین آنالایزر انعقادی تمام اتوماتیک STA-Compact محصول شرکت معظم استاگو فرانسه در آزمایشگاه مرکزی فردیس، این مرکز آزمایشگاهی تبدیل به بزرگترین سانتر آزمایشگاهی در استان البرز جهت انجام تمامی تست های انعقادی با بالاترین کیفیت ممکن و در حداقل زمان می گردد

به دلیل اهمیت فوق العاده این دسته از تست ها، آزمایشگاه تمهیداتی را جهت ارسال سریع نتایج از طریق پست الکترونیک E.mail به آدرس مراکز درمانی مختلف از جمله بیمارستان ها، پلی کلینیک ها، پزشکان و حتی بیماران اندیشیده است. امید است با ارتقاء سطح خدمات تشخیصی تخصصی و فوق تخصصی در کلاشهر کرج، گوشه ای از مشکلات درمانی مردم عزیز استان البرز مرتفع گردد.

کلیه مسئولین و کارکنان آزمایشگاه مرکزی فردیس برآند تا با سعی و تلاشی صادقانه در جهت رسیدن به اهداف مندرج در خط مشی کیفیت خویش گام بردارند. پر واضح است که رسیدن به این اهداف عالی جز در سایه لطف و رحمت خداوند و تلاش کلیه همکاران محترم مقدور نمی باشد.

در این رهگذر، خوشحال می شویم ما را از نظرات سازنده خود بهره مند سازید.

مدیریت آزمایشگاه

به پیوست لیست کامل " آزمایش های مربوط به سقط های مکرر " قابل انجام در آزمایشگاه مرکزی فردیس ارائه می گردد .

-گزارش پاتولوژی محصولات حاملگی

- بیوپسی آندومتر

-FSH, LH, Estradiol, Progesetron, Insulin

*Toxoplasma IgG/IgM, Rubella IgG/IgM, CMV IgG/IgM
HSV_{1,2} IgG/IgM , HBs Ag, HCV Ag/ Ab, HIV Ag/Ab, FTA
Mycoplasma IgG/IgM*

Anti TPO

Anti Phospholipid IgG/ IgM (APA)

Anti Cardiolipin IgG/ IgM (ACA)

B₂ Glycoprotien Ab IgG/ IgM

Lupus Anticoagulant Ab (LAC)

CBC

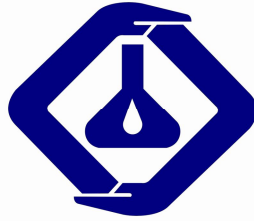
PT, PTT

Anti Thrombin III, Protein C, Protein S

APCR (Factor V Leiden)

Fibrinogen

Homocystein



آزمایشگاه مرکزی فردیس

(مجتمع تخصصی)

کلینیکال - آناتومیکال

FARDIS CENTRAL LAB

(Specialty Complex)

Clinical – Anatomical

کرج ، فردیس ، فلکه دوم ، خیابان پانزدهم ، پلاک ۳۵

تلفکس : ۰۵-۳۶۵۴۱۹۰۰

WWW.fardislab.com

info@fardislab.com

تهیه شده در کمیته علمی پژوهشی آزمایشگاه مرکزی فردیس

مرداد ماه ۱۳۹۰