مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (2) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (2) 2007

تعيين قيم الملتصقة السيلكتينية–البطانية في المصل وعلاقتها بمقدمات الارتعاج

الدكتور بسام عابدين*
الدكتور عماد الدين التنوخي**
فيصل رضوان***

(تاريخ الإيداع 12 / 2 / 2007. قبل للنشر في 16 / 5 / 2007)

□ الملخّص □

أجري تقويم للقيمة الإنذارية (التنبؤية) للمستوى المصلي للجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية لدى مريضات مقدمات الارتعاج إذ حددت مستويات هذا الواسم في أمصال (48) من الحوامل الطبيعيات وفي أمصال (35) من الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج، فكان المستوى المصلي للجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية لدى الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج أعلى منه لدى الحوامل الطبيعيات.

وكانت قيمة تناسب الأفضلية لهذا الواسم (OR=1.31).

وبذلك يمكن استخدام هذا الواسم للتفريق بين الحمول السوية والحمول المختلطة بمقدمات الارتعاج.

الكلمات المفتاحية: مقدمات الارتعاج، الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية.

* أستاذ في قسم الطب المخبري – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
**أستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء – كلية الطب – جامعة دمشق– دمشق – سورية.
***طالب دكتوراه – قسم الطب المخبري (اختصاص كيمياء حيوية) – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.

مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (2) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (2) 2007

Determination of Serum Levels of E- Selectin and Its Correlation with Pre-Eclampsia

Dr. Bassam Abdin[*]
Dr. Emad Aldine Altanokhi[**]
Faisal Radwan[***]

(Received 12 / 2 / 2007. Accepted 16/5/2007)

□ ABSTRACT □

The prognostic value of Serum soluble E- selectin (sE- selectin) was evaluated in patients with Pre-Eclampsia. The (sE- selectin) levels were determined in the sera of (48) healthy pregnant women, and (35) with pre-eclampsia. The Serum level of (sE- selectin) in pre-eclampsia women was significantly higher compared with normal pregnancies. The ODD RATIO value of serum soluble E- selectin (sE- selectin) was:1.31 (OR=1.31); so it could be used to differentiate between normal pregnancies and pre-eclampstic.

Keywords: Pre-eclampsia, E- selectin.

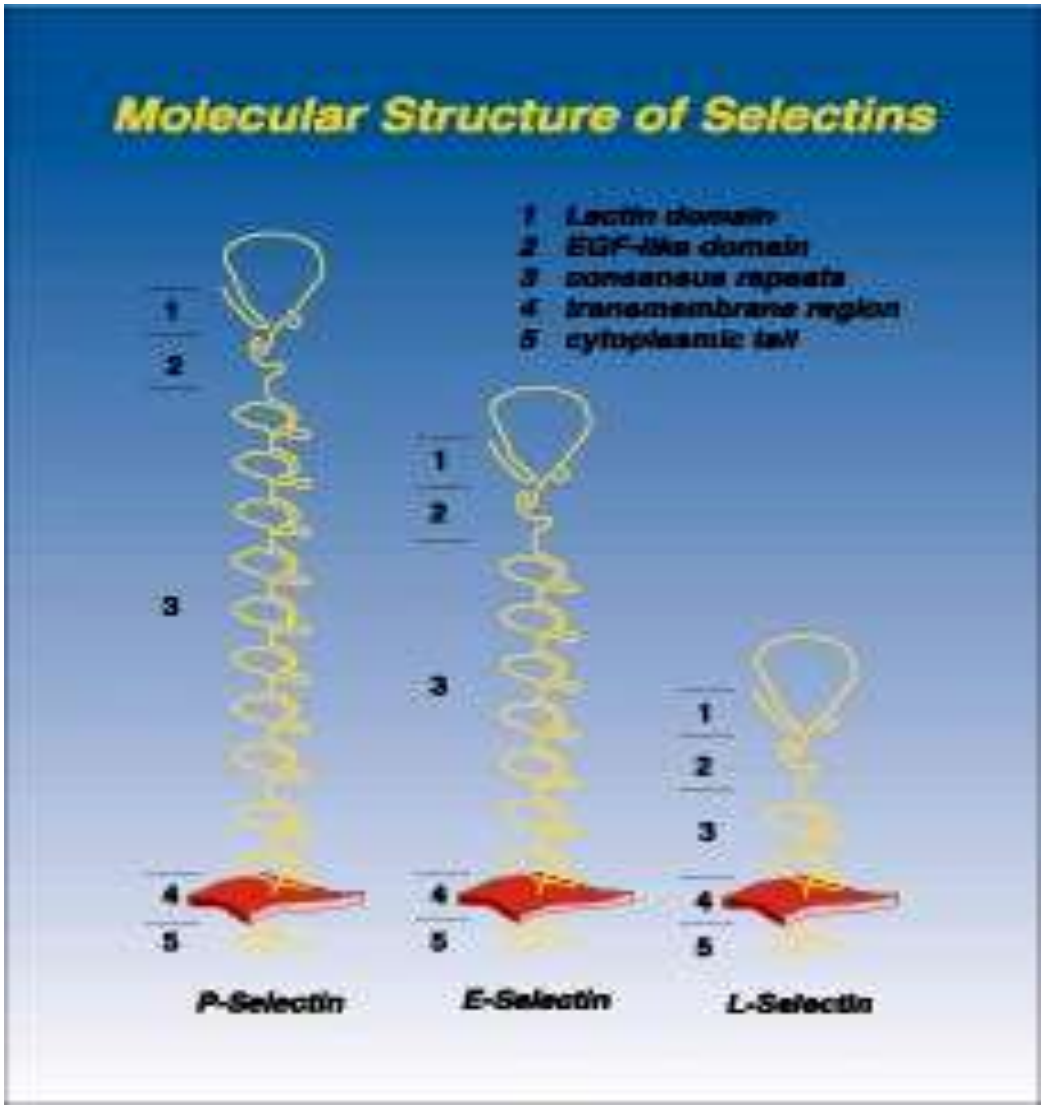
[*]**Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
[**]**Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.**
[***]**Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine (Biochemistry), Faculty of Medicine,Tishreen University, Lattakia, Syria.**

المقدمة:

السيليكتينات عائلة ممثلة بثلاثة أعضاء هي:E- selectin ، P- selectin، L- selectin.

وتتكون مِنْ ثلاثة أنماط من السلاسل البروتينيةِ:

في(N) الانتهائية منها يوجد سلسلة مرتبطة بعنصر الكالسيوم تسمى (c-type) هي المسؤولة عن الارتباط بالعناصر الأخرى(1)، تتلوها سلسلة تسمى عامل النمو الجلدي(EGF)(2)، ثم البروتيناتِ المتممة التنظيمية(complement regulatory proteins) (3)، ثم منطقة العبور في الغشاء الخلوي(4)، فذيل سيتوبلاسمي قصير (5) (كما في الشكل 1).



شكل (1):البنية الجزيئية للسيليكتينات.

الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية (E-selectin) هي المنتج النوعي للخلايا البطانية، وهي تنتمي إلى عائلة الجزيئات الملتصقة السيليكتينية [1، 2]، وتعكس الزيادة في هذا المنتج مدى تفعيل الخلية البطانية لدى المصابات بمقدمات الارتعاج.

يتوسط E – سيليكتين التفاعلات البدئية للكريات البيض والصفيحات مع الخلايا البطانية[3،4].

توجه السيليكتينات الخلايا عديدة النوى غير المنشطة إلى مناطق الالتهاب لتتصل مع الطبقة البطانية ويحتوي الرابط البدئي من السيليكتينات على قليلات السكاريد من نوع سياليل- لوس اكس(sialyl LewisX oligosaccharides).أما الروابط الأخرى لسلاسل الليكتين من E- سيليكتين فهي تتضمن(sialylated, fucosylated lactosaminoglycans) [5،6].

يصل(E – سيليكتين) إلى قمته خلال 2–4 ساعات من تنشيط الخلايا وينتقل خلال 24–48 ساعة التالية من الغشاء الهيولي إلى الدوران بالإراقة shedding [7].

إن الشكل المنحل (في الدوران) من E – سيليكتين (sE-selectin)، فضلا عن إشاراته الكيميائية الحيوية على المعتدلات، فانه ينشط b2 أنتي غرينات ويساعد في التهيئة على هجرة هذه الخلايا.

يحدث مقدمات الارتعاج بسبب التخلق الشاذ للمشيمة الذي يؤدي إلى عدم كفاية الجريان الدموي المشيمي والذي يؤدي إلى تحريض إطلاق بعض المواد إلى الدوران الامومي والذي يسهم في ظهور الجزيئات الملتصقة المنحلة في الدوران الوالدي ومنها:sE-selectin .

أهمية البحث وأهدافه:

تكاد تغيب حتى هذا التاريخ الدراسات التي تتناول هذا الموضوع في بلدنا وفي الكثير من بلدان العالم رغم أهمية التأثيرات السيئة لمقدمات الارتعاج على الأم وعلى الجنين، لذا يكتسب البحث أهميةً خاصةً.

الهدف الرئيس من هذه الدراسة تحديد أهمية الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية في التنبؤ بحدوث مقدمات الارتعاج.

المواد والطرائق:

- عينة الدراسة:

أجريت الدراسة مابين (كانون الثاني وأيلول 2006) على (93) حامل من اللواتي راجعن قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى الأسد الجامعي –كلية الطب في جامعة تشرين(48 طبيعية؛ 35 مصابة بمقدمات الارتعاج)، وشخص مقدمات الارتعاج اعتماداً على تعريف الجمعية الأمريكية للمولدين والنسائيين(ACOG) [8] كما يأتي:

مقدمات الارتعاج هو كل ارتفاع في التوتر الشرياني بعد الأسبوع (20) من الحمل (لدى حامل كانت طبيعية التوتر الشرياني) وهو يوجد بأحد شكلين:

أ– الخفيف (mild): حيث الضغط الانقباضي ≤ 140 مليمتر زئبقي

(و/أو)

الضغط الانبساطي ≤ 90 مليمتر زئبقي

ب- والشديد (severe): حيث الضغط الانقباضي ≥ 160 مليمتر زئبقي

(و/أو)

الضغط الانبساطي ≥ 110 مليمتر زئبقي.

بالإضافة إلى وجود بيلة بروتينية (2-4)dipstick.

أما الحوامل الطبيعيات فهن المراجعات اللائي قبلن في القسم دون أية شكوى مرضية (لايوجد أي ارتفاع توتر شرياني لديهن أوأية أمراض أخرى).

وكان عمر الحمل للمجموعات المدروسة يراوح بين (28-41) أسبوعاً حملياً.

- الاعتيان:

سحبت عينة دم وريدي محيطي ووضعت في أنابيب حاوية على EDTA ثم أجري تنبيذ للأنابيب بسرعة (3500-5000) دورة/د ولمدة (10) دقائق وأخذ (500)ميكرون بلازما ثم وضعت في الدرجة (4°م) لمدة ثلث ساعة وحفظت في المجمدة بدرجة (-60°م) – (-80°م) لحين إجراء المعايرة.

- طريقة العمل:

استخدمت طريقة المقايسةالمناعيةالانزيميةenzyme-linkedimmuno-assay (ELISA) للكشف عن هذه الجزيئات المنحلة بحيث تكون آبار المكر وبليت (الصفيحة المثقبة)مغطاة بأضداد الجزيئات المنحلة، فعندما توضع البلازما مع المواد المقترنة – خلال فترة الحضن- تتثبت الجزيئات المنحلة على أضدادها التي تغطي سطح آبار الصفيحة ثم تتثبت المواد المقترنة على هذه الجزيئات المنحلة. وفي مرحلة لاحقة، عندما تضاف الركيزة يقوم الإنزيم المرتبط بالمواد المقترنة باستهلاك الركيزة-خلال فترة الحضن- فتنتج تلوناً في الآبار الإيجابية، وبعد الانتهاء من فترة الحضن، تضاف مادة لإيقاف التفاعل،ثم تقاس شدة اللون بطول موجة 450 نانومتر وطول الموجة 630 نانومتربوصفها موجةً مرجعيةً.

النتائج:

1-الخصائص السريرية: نوجز المعالم المرتبطة بالخصائص السريريةللمجموعات المدروسة بالجدول1.

جدول (1): الخصائص السريرية لدى مجموعتي الدراسة.

الخصائص السريرية clinical characteristics		الحوامل الطبيعيات	الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	P-Value
الضغط الانقباضي (mmHg)	القيمة المتوسطةmean	117.54	158.14	P=0.000(<0.05)
	الانحراف المعياريSD	9.65	22.26	
الضغط الانبساطي (mmHg)	القيمة المتوسطةmean	72.29	97.71	P=0.000(<0.05)
	الانحراف المعياريSD	7.50	16.01	
العمر(بالسنوات)	القيمة المتوسطةmean	25.25	29.18	P=0.02(<0.05)
	الانحراف المعياريSD	5.8	6.8	
عمر الحمل(أسبوع)	القيمة المتوسطةmean	38.54	36.24	P=0.001(<0.05)
	الانحراف المعياريSD	1.59	2.61	
خروس(Nulliparity)	النسبة المئوية(%)	%46	%54	P=0.049(<0.05)
البيلة البروتينة(Urine protein)	Dipstick(2-4)	(0)	(2)	P=0.000(<0.05)

نلحظ من الجدول (1) مايلي:

- الغالبية من المصابات بمقدمات الارتعاج هن خروسات، ومتوسط أعمارهن(29.18).
- إن قيم الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي والبيلة البروتينية عند مجموعة الدراسة تتوافق مع تشخيص مقدمات الارتعاج.
- إن قيم الضغط الشرياني الانقباضي لدى مجموعة المراقبة لم تتجاوز الحد الطبيعي(mmHg139)؛ وقيم الضغط الشرياني الانبساطي أيضاً لم تتجاوز الحد الطبيعي(mmHg89)؛ ولم يكن لديهن بيلة بروتينية.

2- نتائج معايرة الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية لدى مجموعتي الدراسة:

جدول (2): تركيز الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية.

عيار sE-SELECTIN (نانو غرام / مل)	الحوامل الطبيعيات	الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج
القيمة المتوسطةmean	12.007	13.74
الانحراف المعياريSD	1.42	3.62
القيمة الصغرىMinimum	9.60	9.8
الوسيط الحسابيMedian	11.90	12.80
القيمة العظمىMaximum	16.40	23.60
المدى Range	(16.40 -9.60)	(23.60 -9.8)

من الجدول (2) يلاحظ أن وسطي قيمsE-SELECTIN عند المصابات بمقدمات الارتعاج أعلى منه لدى الحوامل الطبيعيات.

3- مقارنة قيم الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية لدى مجموعتي الدراسة بطريقة الفرق الوحيد (AOV):

جدول (3): الجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية لدى مجموعتي الدراسة.

عيار sE-SELECTIN (نانو غرام / مل)	الحوامل الطبيعيات	الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج
القيمة المتوسطةmean	12.007	13.74
الانحراف المعياريSD	1.42	3.62
P-Value	P=0.038(<0.05)	

يلاحظ من الجدول(3) أن هناك فارقا ًذا دلالة معنوية**(P<0.05)** في تراكيز E-SELECTINبين الحوامل الطبيعيات والحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج.

ويمكن إيضاح ذلك بالمخطط الآتي: (حسب توزيع بوكس وويسكر)

شكل (2): متوسط تراكيزsE-SELECTIN لدى الحوامل الطبيعيات والمصابات بمقدمات الارتعاج.

4- القيمة التنبؤية للجزيئة الملتصقة السيلكتينية-البطانية:

تم تقدير قوة ترافق الواسم المدروس بمقدمات الارتعاج باستخدام الانحدار اللوغاريتمي المتعدد(Multiple Logistic Regression) كما في الجدول (4):

جدول (4): نتائج الانحدار اللوغاريتمي المتعدد لتأثير للجزيئة الملتصقة السيلكتينية-البطانية على حدوث مقدمات الارتعاج.

الواسم Marker	المعاملCoefficient	الخطأ المعياري Std Error	المعامل/الخطأ المعياري Coef/SE
sE-SELECTIN	0.27240	0.15144	1.80

ومن خلال الجدول (4) تم حساب:

قيمة تناسب الأفضلية(Logistic Regression ODD RATIO) للواسم المدروس لتقدير أهميته في التنبؤ بمقدمات الارتعاج؛ ويمكن توضيح قيمة تناسب الأفضلية، لهذا الواسم مع قيم الحد الأدنى والحد الاعظمي لحد الثقة (95%) بهذا الترافق بالجدول (5):

الجدول(5): قيم تناسب الأفضلية للجزيئة الملتصقة السيلكتينية–البطانية مع قيم حد الثقة(95%).

الواسم Marker	الحد الأدنى لحد الثقة (95%) 95% C.I LOWER LIMIT	تناسب الأفضلية OR	الحد الاعظمي لحد الثقة (95%) 95% C.I UPPER LIMIT
sE-SELECTIN	0.98	1.31	1.77

من الجدول(5) نجد أن قيمة تناسب الأفضلية لهذا الواسم: (OR=1.31)

المناقشة:

- لوحظ في دراستنا اختلاف في متوسط العمر بين المصابات بمقدمات الارتعاج والحوامل الطبيعيات مع فارق إحصائي معنوي (P<0.05)، وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية [9 –11] والعالمية [12].
- لوحظ أيضاً أن غالبية المصابات بمقدمات الارتعاج هن خروسات ويوجد فارق معنوي بين الحالة الولادية ومقدمات الارتعاج(P<0.05)، وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية[9 –11] والعالمية[12].
- بالنسبة إلى عمر الحمل وجد في دراستنا اختلاف في متوسط عمر الحمل بين المصابات بمقدمات الارتعاج والحوامل الطبيعيات مع فارق إحصائي أكيد(P<0.05)، إذ كان عمر الحمل أقل لدى المصابات بمقدمات الارتعاج وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية[9 –11] والعالمية[12].
- تشير دراستنا إلى ارتفاع قيم sE-SELECTIN عند المصابات بمقدمات الارتعاج قياسا إلى الحوامل الطبيعيات مع وجود فارق ذي دلالة معنوية(P<0.05)، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية[13]، [14]، [15] [16]. ولكون هذا الواسم هو المنتج النوعي للخلايا البطانية[16]، فان هذا الارتفاع ليس إلا دليلا"على مدى تنشيط (تفعيل) الخلية البطانية الذي يرافق الإصابة بمقدمات الارتعاج، وهذا يزيد من تأكيد الباحثين الدور الرئيس لتنشيط الخلية البطانية بوصفه آلية أساسية في امراضية مقدمات الارتعاج[17] وهنا ننبه على ضرورة إجراء دراسات أعمق لتبيان إن كانت تراكيز sE-SELECTIN المرتفعة في مقدمات الارتعاج هي واسمة لمقدمات الارتعاج وحده أم أنها ترافق متلازمات توليدية أخرى.

الاستنتاجات والتوصيات:

- تعد تراكيز sE-SELECTIN المرتفعة واسماً مخبرياً؛ إضافة للعلامات السريرية الأخرى؛ للتفريق مابين الحمول السوية والحمول المصابة بمقدمات الارتعاج؛ ويمكن الاعتماد عليها للتنبؤ بمقدمات الارتعاج.
- قيمة تناسب الأفضلية لهذا الواسم: (OR=1.31)
- نوصي بإجراء هذا الاختبار لدى الشك السريري بمقدمات الارتعاج.

المراجع:

1. HOGG, N. *Roll, roll, roll your leukocyte gently down the vein*.Immunol.,1992, 13: 113-115.

2. LASKY, L.A. *Lectin cell adhesion molecules (LEC-CAMs): a new family of cell adhesion proteins involved with inflammation.*, J.Cell.Biochem.,1991,45:139-146.

3. **SHIMIZU,Y., S.; SHAW, N.; GRABER,T.V.;GOPAL, K. J.; HORGAN,G. A.; VANSEVENTER;NEWMAN,W.** *Activation-independent binding of human memory T cells to adhesion molecule ELAM-1*.Nature,1991, 349:799-802.

4.**VONANDRIAN, U.H.; HANSEL,P.; CHAMBERS, J.D.; BERGER,E.M.;ORRES, I.; BUTCHER,E.C.; ARFORS;K.E.** *L-selectin function is required for beta2-integrin-mediated neutrophil adhesion at physiological shear rates in vivo.*, Am. J. Physiol.,1992, 263:1034-1044.

5.**FOXALL, C.; WATSON, S.R.; DOWBENKO, D.C; FENNIE, L.A.; LASKY, M.; KISO,A.;HASEGAWA,D.;BRADLEY,B.K.** *The three members of theselectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the Sialyl LewisX Oligosaccharide*.,J.Cell Biol,1992,117:895-902.

6. **PAREKH, R. B.** *Oligosaccharides as specific ligands for the LECAM.* BFE,1991,8*:* 746-751.

7.**PIGOTT, R.L; DILLON, P.; HEMINGWAY, I.H.; GEARING,A.J.H.** *Soluble forms of E-Selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine-activated cultured endothelial cells.* Biochem.Biophys. Res.Comm.,1992, 187: 584-589.

8**.WILLIAMS.** *pregnancy-Indused Hypertension*, Williams Obstetrics, 2006,25edition:485.

9.**التنوخي**، عماد. *الانسمام الحملي الثانوي*، مشفى التوليد الجامعي، جامعة دمشق، أطروحة ماجستير، 1978.

10. **السقا**، كنعان. *الانسمام الحملي الثانوي*، مشفى التوليد الجامعي، جامعة دمشق، أطروحة ماجستير، 1984.

11. **يونس**، هالة. *التنبؤ بما قبل الارجاج والارجاج*، مشفى الأسد الجامعي،جامعة تشرين،أطروحة ماجستير،1998.

12. **W.H.O.***Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy*, Am J Obstet Gynecol,2003,85: 510-9.

13**. KRAUSS,T.;KUHN,W.;LACOMA,C.; ET AL.** *Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for early identification of pregnant woman at risk for development of pre-eclampsia.*,Amj Obstet Gynecol,1997,177:443-9.

14**. LYALL,F.;GREER,I.A;BOSWELL, F.;ET AL.**,: *The cell adhesion molecules, VCAM-1,is selectively elevated in serum in pre-eclampsia does this indicate the mechanism of leukocyte activation,* Br j Obstet Gynecol,1994,101:485-7.

15**. MADAZLI,R.;BUDAK,E.;CALAY,Z.;ET AL.** *Correlation between placental bed biopsy findings;Vasculer cell adhesion molecules and fibronecetin levels in serum in pre-eclampsia*,Br j Obstet Gynecol, 2000,107:514 -18.

16**. HIGGINS,J.R.;GREER, I.A.;PAPAYIANNI, A.; ET AL.** *Circulating Vascular cell adhesion molecules-1 in pre-eclampsia, gestational hypertention,and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of Vascular cell adhesion molecules-1 homeostasis in pre-eclampsia.*,Am j Obstet Gynecol, 1998, 179:464-9.

17.ROBERTS,J.M.;COOPER,D.W. *Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia* Lancet, 2001, 357:53-6.