

الآية

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال الله تعالى

فَتَبَسَّمَ صَاحِبُكَ مِنْ قَوْلِهَا وَقَالَ رَبِّ أَفْرَغْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالَّذِي وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأَذْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



**I dedicate this study to my mother and father
for supporting me all these years and my
family for being by my side.**

**To my brothers and sisters
To my colleagues and friends.**



**I thank
Allah for giving me the ability to complete this
study. I would like to thank my supervisor Dr.
Munsoor Mohamed for being by my side and
helping me throughout this study. I also
appreciate the support of the lab staff in
Isotope Therapy and Radiation Center in
Khartoum and Turkey Hospital. My thanks
extended to my friends; Ekram, Randa, Shaema
and Ayman.**



This is a descriptive cross-sectional study conducted during the period from March 2011 to June 2011 in Radio isotopes center(RICK) at Khartoum state , the study aimed to determine the coagulation mechanism among 100 Sudanese breast cancer female patients, as test group, and 50 healthy female , as control group. The patients with an age range between 31-70 year, with average of 49 years, and the control group with age range between30 -70 year, with average of 47 years.

Five (5) ml of venous blood were collected from breast cancer female patients and control group, 3 ml were added in trisodium citrate anticoagulant to preparation of platelet poor plasma from citrated blood by centerfugation at 3000 round /minute for 15minute, the ppp analyzed by using coagulometer instrument (clot) for PT and APTT, the reaming 2 ml of blood was added in EDTA antcoagulated for platelet count and Hemoglobin measurement by using automated hematology analyzer (F-820).

Fifty one percent of patients had been diagnosed with Invasive ductal carcinoma (IDC), 27% were ductal carcinoma (DC) ,5% were Invasive cystic carcinoma (ICC) ,4% were Bilateral carcinoma (BC), 4% were inflammatory breast cancer (IC), 3% were Lobular carcinoma (LC), 3% were Papillary carcinoma (PC) and 3% with Phyllodes tumor(PsT).

There were 45% of patients in grade 11, 25 % in grade 1, 21% in grade 111 and 5% in grade 1Vand 4% grade Zero.

The results showed that all females patients had a history of breast cancer for about several months, also the results indicated that there were79% of patients had been treated with chemotherapy, 3% treated with chemo/radiotherapy and remaining not treated with any types of treatment .

Also the result showed that Hb and platelets were in the limit of control values. PT and INR were significantly increased and APTT were decreased according to control group. The result indicate that the

mean of PT & INR increased in patients with invasive ductal carcinoma and phyllodes tumor ,when the mean of APTT increased in patient with phyllodes tumor, the means of Hb and platelet were decreased in papillary carcinoma and phyllodes tumor .Also the result indicated the mean of PT and INR increased in patient had not treated and patient treated by chemotherapy ,when the mean of APTT decreased in patient treated with chemo/radiotherapy ,with no correlate between this parameters and dose of treatment.

The conclusion of this study proved that the mean of PT increased in breast cancer patient female probably due to defect in the liver function or decreased the level of vitamin K

Also the decreased in APTT which probably result of circulating activating clotting factors and elevated level of factor VIII.

ملخص البحث

أجريت هذه الدراسة الوصفية المقطعة خلال الفترة من مارس 2011 و حتى يونيو 2011 في مركز العلاج بالذرة والإشعاع النووي بولاية الخرطوم، وشملت هذه الدراسة مجموعة من 100 امرأة مصابة بسرطان الثدي، تراوحت أعمارهن فيما بين 31-70 عاما، بينما كان متوسط أعمارهن 49 عاما. كما اختير لهذه الدراسة عدد 50 امرأة معافاة بينما كان متوسط أعمارهن 47 عاما، بينما كان متوسط (مجموعه ضابطة) ويتراوح أعمارهن ما بين 30-70 عاما، بينما كان متوسط أعمارهن 47 عاما.

تم أخذ 5 مل من الدم الوريدي من النساء المصابات بسرطان الثدي والمجموعة الضابطة وضع 3 مل في مضاد التجلط سترات الصوديوم الثلاثية لتحضير البلازم فقيرة- الصفائح الدموية بواسطة وضع الدم المحفوظ في سترات الصوديوم في جهاز الطرد المركزي في 3000 دوره بالدقيقة لمدة 15 دقيقة، تم قياس البروترومبين والثرومبوبلاثين الجزئي النشط بواسطة جهاز قياس زمن التجلط . ما بقى من الدم 2 لقياس خضاب الدم و الصفائح الدموية EDTA مل وضع في مضاد التجلط .

تم تشخيص 51% من الحالات بأنها مصابة بسرطان قنوات الثدي المنتشر، 27% من الحالات بأنها مصابة بسرطان قنوات الثدي ، و 6% بأنها مصابة بسرطان الكيس المنتشر، و 4% من الحالات تمثل في السرطان الألتهابي، و 4% بالسرطان الثاني، و 3% بالسرطان الارتشاحي للغدد، و 3% تمثل في السرطان العنقودي و 3% تمثل في ورم فليذر .

تم تصنيف 45% من المريضات بأنهن في المرحلة الثانية من المرض ، و 25% في المرحلة الأولى، و 21% في المرحلة الثالثة من المرض 5% في المرحلة الخامسة

وقد لوحظ أن مدة المرض عند المصابات تبدأ من شهر أو أكثر ، وأن 79% من النساء تحت العلاج الكيميائي 18% لم تتم معالجتهم ، بينما تم علاج 3% من المريضات بواسطة العلاج الاشعاعي والكيميائي معاً.

وأيضاً أظهرت النتائج أنه لا يوجد اختلاف في معدل خصاب الدم والصفائح الدموية بين المصابات بسرطان الثدي والمجموعة الضابطة ، بينما يوجد زيادة في متوسط زمن البرو ثرومبين والمعدل العالمي النسبي ونقصان في متوسط الثرومبيو بلاتين الجزيئي النشط .

أظهرت النتائج وجود زيادة في متوسط البرو ثرومبين والمعدل العالمي النسبي لدى المريضات المصابات بسرطان الكيس المنتشر وورم فليدز ووجود نقصان في متوسط الثرومبيو بلاتين الجزيئي النشط لدى المصابات بورم فليدز وأيضاً نقصان في متوسط خصاب الدم والصفائح الدموية لدى المصابات بالسرطان العنقودي وورم فليدز وأظهرت الدراسة وجود زيادة في متوسط معدل البرو ثرومبين والمعدل العالمي لدى المريضات الالاتي لم تعالجن والالاتي يعالجن بالعلاج الكيميائي ، ونقصان في متوسط الثرومبيو بلاتين الجزيئي النشط لدى المريضات الالاتي يعالجن بالعلاج الاشعاعي والكيميائي معاً ولقد تبين أيضاً انه لا توجد علاقة ذات دلاله احصائيه بين الاختبارات التي اجريت في الدراسة وعدد جرعات العلاج.

خلصت هذه الدراسة الى : زيادة معدل زمن البرو ثرومبين في النساء المصابات بسرطان الثدي ربما يرجع إلى الاعتلال في وظائف الكبد أو نقص فيتامين ك .

كما أظهرت الدراسة نقصان زمن الثرومبيو بلاتين الجزيئي النشط ربما نتيجة إلى نشاط عوامل التجلط و زيادة في عامل 8.

Contents

Page	Subject
I	الآية
II	Dedication
III	Acknowledgement
IV	Abstract
VI	ملخص البحث
VIII	Contents
XI	List of tables
XI	List of figures
XIII	Abbreviations
	Chapter one: introduction and literature review
1	1.1. Introduction
2	1.2. Literature Review
2	1.2.1. Definition of normal homeostasis
2	1.2.2. Component of normal hemoeostasis
2	1.2.2.1. The blood vessel
4	1.2.2.2. Platelets
5	1.2.3. Primary homeostasis
7	1.2.4. Secondary homeostasis
7	1.2.4.1. Classification of coagulation factors
9	1.2.4.2. Tissue factors path way
10	1.2.4.3. Contact activation path way
10	1.2.4.4. Common path way
11	1.2.4.5. Fibrinolysis
11	1.2.4.6. Coagulation inhibitors
11	1.2.4.7. Feedback inhibition
12	1.2.5 .Screening tests of hemostasis
12	1.2.5.1. Platelet count
12	1.2.5.2. Bleeding time
12	1.2.5.3. prothrombin time
13	1.2.5.4. Partial thromboplastine time
13	1.2.5.5. Thrombin time
14	1.2.5.6. Specific assays of coagulation factors
14	1.2.6 . Interpretation of the screening tests of hemostasis
15	1.2.7 . Hypercoagulability
15	1.2.8. Pathogenesis of thrombosis
16	1.2.9. Physiology of the breast
16	1.2.10. Structure of the breast
16	1.2.11. Breast cancer
16	1.2.11.1. Incidents of breast cancer

16	1.2.11.1.1. Incidents of breast cancer in Sudan
18	1.2.11.2. Classification of breast cancer
18	1.2.11.2.1. Stage
19	1.2.11.2.2. Histopathology
19	1.2.11.2.3. Grade
19	1.2.11.2.4. Receptor status of breast cancer
19	1.2.11.2.5. DNA microarray
20	1.2.11.3. Types of breast cancer
20	1.2.11.3.1. The most common types
21	1.2.11.3.2. Rare types of breast cancer
23	1.2.11.4. Symptoms of breast cancer
23	1.2.11.5. Risk factors of breast cancer
24	1.2.11.6. Pathophysiology of breast cancer
24	1.2.11.7. Breast cancer susceptible genes
24	1.2.11.8. Prevention of breast cancer
25	1.2.11.9. Diagnosis of breast cancer
25	1.2.11.10. Screening of breast cancer
26	1.2.11.11. Treatments of breast cancer
26	1.2.11.11.5. Side effects of chemo therapy and radiation
26	1.2.11.12. Prognosis of breast cancer
27	1.2.12. Direct acting tumor procoagulant
27	1.2.13. Indirect acting tumor procoagulant
27	1.2.14. Venous thromboembolism in cancer
28	1.2.15. Risk factors for thromboembolism in cancer
29	1.2.16. Rational
29	1.2.17. Objectives
29	1.2.17.1. General objective
29	1.2.17.2. Specific objectives
Chapter Two: Material and Methods	
30	2. Material and Methods
30	2.1. Material
30	2.2. Methods
30	2.2.1. Study design
30	2.2.2. Study area
30	2.2.3. Study population
30	2.2.4. Study duration
30	2.2.5. Sample size
30	2.2.6. Ethical consideration
30	2.2.7. Data collection
30	2.2.8. Data presentation
30	2.2.9. Data analysis
31	2.3. Methodology
31	2.3.1. Collection of blood sample
31	2.3.2. Preparation of platelet poor plasma
31	2.3.3. Prothrombin time
31	2.3.4. International Normalized Ratio
32	2.3.5. Activated partial thromboplastin time

33	2.3.6. Platelets count
33	.3.7. The coagulometer2
33	2.3.7.1. The theory and principle
34	2.3.7.2. Procedure
	Chapter Three:
35	Results
	Chapter Four:
45	Discussion
	Chapter Five:
47	Conclusion
48	Recommendation
	Chapter Six :
49	References
51	Appendix 1
52	Appendix 2
53	Appendix 3

List of Tables

Page	Subject	Number
17	Frequency of breast cancer in Sudan	1.1
17	Incidence of breast cancer according to age	1.2
35	The comparison between mean PT in case and control	3.1.
35	The comparison between mean INR in case and control	3.2.
36	The comparison between mean APPT in case and control	3.3.
36	The comparison between mean Platelet in case and control	3.4.
37	The comparison between mean Hb in case and control	3.5.
38	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to the age group	3.6.
39	Distribution of study population according to types of breast cancer	3.7.
40	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to types of breast cancer	3.8.
41	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to treatment of breast cancer	3.9.
42	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to dose of treatment of breast cancer	3.10.
43	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to grade of breast cancer	3.11.
44	The mean levels & PV of Hb, platelet, PT, INR & APTT according to duration of breast cancer	3.12.

List of Figures

Page	Subject	Number

26	Mammogram of breast cancer	1.1
37	The comparison of mean age between test and control	3.1
38	Distribution of study population according to the age of breast cancer female	3.2
41	Distribution of study population according to the treatment of breast cancer	3.3
42	Distribution of study population according to the dose of treatment of breast cancer	3.4
43	Distribution of study population according to grade of breast cancer	3.5
44	Distribution of study population according to duration of breast cancer	3.6

Abbreviation

APTT : activated parietal thromboplastine time.

BC : bilateral carcinoma .

BRCA : breast receptor cancer antigen.

DC : ductal carcinoma .

DIC : disseminated intravascular coagulation.

DNA: deoxe nucleic acid

ER : estrogen receptor .

FDP :fibrinogen degradation product .

FNAC : fine needle aspiration and cytology .

HMWK : high molecular weight kininogen .

IBC : inflammatory breast cancer .

ICC : invasive cystic carcinoma .

IDC : invasive ductal carcinoma .

INR : international normalized ratio .

ISI : international sensitivty index .

LC : lobular carcinoma .

PC : papillary carcinoma .

PLA : phosphor lipase enzyme .

PPP : platelet poor plasma .

PR : progesterone receptor .

PT : prothrombin time .

PsT : phyllodes tumor .

TF : tissue factor .

TFPI : tissue factor pathway inhibitor .

TNF : tumor necrosis factor .

TNM : t size of tumor, n spread to lymph node ,m metastasis to distant part of the body.

TXA : thromboxane A₂ .

vWF : von willebrand factor .