جامعة دمشق

كلية الطب البشري

العلاقة بين الزمر الدموية ABO واختلاطات الحمل في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق

Relationship between ABO blood group and pregnancy complications at the university Hospital of Maternity and Gynecology in Damascus

بحث أعد لنيل درجة شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

برئاسة

الأستاذة الدكتـورة

سوزان الطبراني

بإشراف

الأستاذ الدكتـــور

محمود سبسوب

إعداد الدكتورة

آية مزيد عبدالله

بسم الله الرحمن الرحيم

كلمة شكر

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء .

الشكر المخصوص للأستاذ الدكتور محمود سبسوب الذي أشرف على هذا البحث باهتمام ورعاية.

والشكر الجزيل والإمتنان للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث .

الشكر الجزيل لوالدي ووالدتي وزوجي وأخي وأخواتي على مساعدتهم لي ووقوفهم بجانبي دوماً.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي و الكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

محتويات البحث

القسم النظري

- **تمهيد**
- **نظام ABO**
- **الزمر الدموية والتخثر.**
- **الزمر الدموية والعوامل الممرضة.**
- **الزمر الدموية والسرطان.**
- **الزمر الدموية والسكري.**
- **الزمر الدموية والنسائية.**
- **الزمر الدموية والحمل.**

القسم العملي

- **منهج البحث**
- **نتائج البحث**
- **المناقشة**
- **الخلاصة**
- **التوصيات**
- **الاختصارات**

الملحق

المراجع

القسم النظري

تمهيد

قادت الأبحاثُ المسحية أولاً ومن ثم المورّثية والمناعية نظامَ الزمر الدموية **ABO** من الإطار الذي وُضع فيه لفترة من الزمن بصفته عامل محدد لتوافق النقل الدموي إلى نظام مرتبط بالعديد من الحدثيات المرضية في الجسم.

يحوي القسم النظري في هذا البحث تعريفاً بنظام **ABO** وتوريثه ومستضداته وانتشار أنماطه الظاهرية، بالإضافة إلى لمحةٍ عن جزيئات الالتصاق.

كما يشمل شرح لدوره في الحدثيات المرضية التي يتدخل بها في التخثر والأخماج والسرطان، والتي قد تتشارك في آلية النشوء المرضي التي يتدخل فيها نظام **ABO**.

لاحقاً تم استعراض دوره في النتاج الحملي وذكر البيانات المتعلقة بهذا المجال.

نظام ABO:

تحوي أغشية الكريات الحمراء البشرية العديد من مستضدات الزمر الدموية والتي تدعى **agglutinogens** *المسترصّات أو مولدات الالتصاق*(وهي مستضدات تحفز إنتاج مواد تحرّض التراص)، أشيع هذه المستضدات هي المستضدات **B،A.**

اكتشف العالم **Karl Landsteiner** عام **١٩٠٠**م نوعين من المستضدات على سطح الكريات الحمر هي **A، B.**

تورّث المستضدات **B،A** بنمط جسدي غير مرتبط بالجنس في الموقع الوراثي **9q34** بواسطة مورثة واحدة لها **٣** أليلات **"A,B,O"**:

- أليل الزمرة **O** هو ***i***
- أليل الزمرة **A** هو I^A
- أليل الزمرة **B** هو I^B .

يكون التعبير عنها بنمط سائد تام **Dominant** في حال اجتماع الأليل **O** مع أحد الأليلين **A** أو **B** ويكون الأليل **O** متنحياً. بينما يكون التعبير بنمط سائد مشترك **Codominant** في حال اجتماع الأليلين **A,B** "التعبير في الزمرة **AB**".

يتم التعبير عن المستضدات **A** و **B** من الشهر السادس للحمل، أما الأضداد فإنها تظهر بعد الولادة بدءاً من الشهر الثالث، وهي بشكل أساسي **IgG، IgM** (١).

يعد نظام **ABO** نظام نسيجي حيث يوجد على سطح الأنسجة وليس فقط الكريات الحمراء. توجد على سطح خلايا الدم الأخرى كالصفيحات واللمفاويات، وتوجد في النسج الأخرى على الخلايا الظهارية "خاصة ظهارة الغدد" والخلايا البطانية. توجد

هذه المستضدات عند ٨٠% من الأشخاص بشكل منحل في اللعاب وكافة سوائل الجسم عدا السائل الدماغي الشوكي (٢).

ويقسم الأشخاص حسب ذلك إلى الزمر الأساسية الأربع حيث يملك الأشخاص مع زمرة **A** المستضد **A**، والزمرة **B** المستضد **B**، والزمرة **AB** المستضدين معاً، بينما لا يملك أصحاب الزمرة **O** أي منهما (٣).

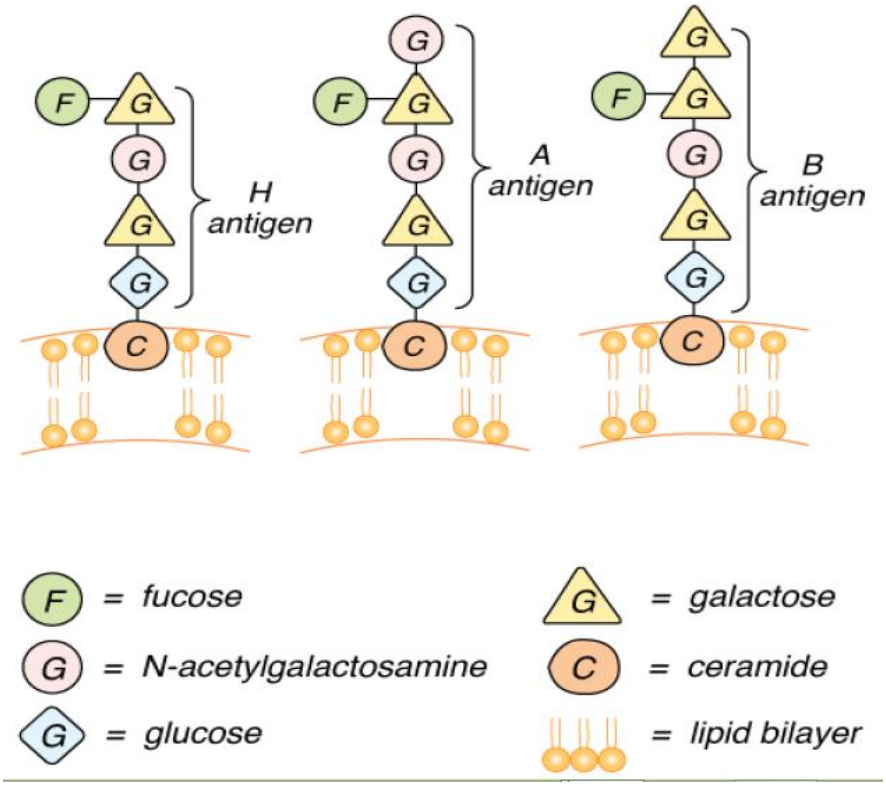
يختلف توزع الزمر الدموية حسب الأعراق الإثنية والمناطق الجغرافية، إن زمرة الدم **O** هي الأشيع في العالم، وخاصة في الولايات المتحدة وأوربا الغربية، ويليها الزمرة **A** والتي تكون أشيع في سكان أوربا الشرقية واليابان. أما الزمرة **B** فهي غير شائعة لدى الأوربيين والأمريكيين من أصل أوربي وتصل إلى ١٠%. إن الزمرة **AB** هي الأقل شيوعاً على العموم، ولكنها أشيع لدى سكان اليابان وكوريا وبعض المناطق الصينية حيث يصل انتشارها إلى ١٠% (٣-٧).

يكون التوزع في سوريا حسب دراسة للأستاذة الدكتورة تهاني علي (٨) ضمت ٧٤٥٠٤ شخص وفق الجدول (١)، والذي يبين مقارنة مع التوزع في بعض الدول الأخرى.

*الجدول (١) انتشار الزمر الدموية **ABO** لدى بعض المجتمعات*

الدولة	سوريا	إيران	مصر	فرنسا
حجم العينة	٧٤٥٠٤	١٧٦٥٩	١٠٢٢٤٤	٣٩٩٨٨
الزمرة A	%٣٩,٢	%٢٩	%٣٦	%٤٥
الزمرة B	%١٨,٦	%٢٥	%٢٤	%٩
الزمرة O	%٣٤,٦	%٤٠	%٣٠	%٤٣
الزمرة AB	%٧,٦	%٦	%١٠	%٣

إن المستضدات هي معقدات قليلة السكريد تختلف في النهاية السكرية. ترمّز المورثة **H** لـ **Fucose transferase** التي تضيف نهاية فوكوز **fucose**، ويشكّل المستضد **H** الذي يوجد في كل الزمر. يعبّر الأشخاص مع الزمرة **A** عن إنزيم بروتيني ناقل للسكر هو **3-N-Acetylgalactosaminyltransferase** يضيف بالحلمهة نهاية **N-Acetylgalactosamine** للمستضد **H**، والأشخاص مع الزمرة **B** يعبَّر لديهم عن إنزيم **3-Galactosyltransferase** يضيف نهاية **Galactose**، والأشخاص **AB** لديهم نمطي الترانسفيراز، ويغيب الإثنان لدى الزمرة **O** ويظهر المستضد **H** (٩،٣).



الشكل (١) بنية المستضدات ***ABO***

جزيئات الالتصاق

توجد جزيئات الالتصاق بشكلين: مرتبط بالغشاء ومنحل. يتواسط الشكل المرتبط بالغشاء التصاق الكريات البيضاء وتعديلها، ويتشكّل الشكل المنحل من التشدّف والانقسام الإنزيمي للشكل المرتبط بالغشاء. يمكن للشكل المنحل أن يثبّط التصاق إضافي للكريات البيضاء. تعكس السويات المنحلة لجزيئات الالتصاق الاختلاف في السويات الخلوية (10).

سجلت الدراسات ترافقاً بين الأنماط الشكلية المتعددة على الموقع المورثي **ABO** والسويات الدورانية لجزيئات الالتصاق التالية: **TNF-α** (**Tumor necrosis factor-a**) (11)، و **ICAM-1** (١٢)، و **E-selectin** (١٣)، و **P-selectin** (١٢)، ووجد ترافق بين الموقع المورثي **ABO** وبين ١٨ من أصل ٣٠ تتالي يعبّر عن **P-selectin** (12).

إن **P-selectin** هو أحد افراد عائلة السلكتين **selectins** من جزيئات الالتصاق، ويعبّر عنه أساساً على سطح الصفيحات والخلايا الإندوثليالية، وهو يتواسط تفاعلات الكريات البيضاء والصفيحات مع البطانة (١٢)

أما جزيء الالتصاق داخل الخلوي-١ **intercellular adhesion molecule-1** (**ICAM-1**) فإنه فرد من فوق عائلة الغلوبولينات المناعية الوراثية من جزيئات الالتصاق، ويعبّر عنه في الكريات البيضاء والأرومة الليفية والخلايا الظهارية والبطانية، يثبّط التصاق اللمفاويات على الخلايا البطانية بالارتباط إلى ربائط **ICAM-1** على الخلايا الجائلة، وتتباين المستويات المنحلة بشكل كبير مما يقترح تباينات وراثية كبيرة في التعبير عنه (١٢).

يحدث ترافق **ICAM-1** و **P-selectin** بشكل أساسي مع النمط **A1** الذي يحدّد الزمرة **A**، ويترافق أيضاً النمط الثاني **A2** مع تناقص سويات **P-selectin** ولكن بسويات أخف (١٢).

يفعّل المستضد **A** ارتباطاً أقوى وأطول للكريات البيضاء على **ICAM-1** و **P-selectin** على جدار الأوعية مما يحمي هذه الجزيئات من التقسيم الإنزيمي والذي يؤدي بدوره إلى نقص المستويات الدورانية لها. إن نقص تقسّم جزيئات الالتصاق من الخلايا البطانية المترافق مع الأليل **A** يعني جزيئات التصاق أكثر على الخلايا البطانية مما يزيد الالتصاق والالتهاب، ويتوافق مع ازدياد خطر الأمراض العصيدية (١٣)

الزمر الدموية والتخثر:

ترتبط المستضدات **ABO** إلى البروتين الهيكلي لعامل التخثر الثامن **(VIII F)** وعامل فون ولبراند **(VWF)** وتؤثر بشكل هام في عملهما، وتعد الزمر **ABO** محدّد كبير لعامل فون ولبراند وبالتالي للمستوى البلازمي للعامل الثامن. إن وجود البنى **ABH** (**A** ترمز للمستضد **B، A** ترمز للمستضد **H، B** ترمز للمستضد **H** الذي يوجد في كل الزمر الدموية) لدى السكريد المرتبط بعامل فون ولبراند تضيف الأساس الجزيئي الذي ينظّم من خلاله **ABO** مستويات عامل فون ولبراند حيث تقوم أنزيمات **ABO** الفعالة الموجودة في جهاز غولجي للخلايا البطانية بإعطاء تعديلات للنهاية السكرية لعامل فون ولبراند (٢).

إن المرضى مع زمرة دم **O** يميلوا للنزف أكثر بسبب نقص هذه العوامل بنسبة تقدر بـ **٢٥%**، وبشكل معاكس فإن ازدياد تراكيزها في الزمر الأخرى يتداخل بازدياد خطر الداء الخثري الانصمامي، والداء القلبي الإقفاري (٢).

قامت عدة دراسات تجريبية بتقييم إذا كان النظام **ABO** يؤثر على الخطر التقليدي للأحداث الخثرية الشريانية أو الوريدية (١٥).

الداء القلبي التاجي: يدعم ترافقها مع الزمر الدموية بواسطة الدليل القائل أن ارتفاع مستوى **VWF-FVIII** هو عامل خطر للداء التاجي (١٦)، وبواسطة الدراسة الوراثية الواسعة حول أن تنوعات الموقع المورثي **ABO** تترافق مع ازدياد المستوى البلازمي للدسم والمشعرات الالتهابية **"TNF-α, P-selectin, E-selectin, ICAM-1"** والتي هي عوامل خطر معروفة للداء التاجي (١٢،١٣). وجد **Wu** ورفاقه ترابطاً بين الزمر الدموية غير **O** وازدياد خطر الداء التاجي

(OR=١,٣٥) (١٧)، ولاحقاً سجّل He ورفاقه أن أصحاب الزمر الدموية غير O لديهم خطر أعلى بـ ١١% لتطوير الداء القلبي التاجي (١). وجد Jukic ورفاقه عدم وجود اختلاف هام إحصائياً بين الزمر OO/غير الزمر OO عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد(١٨).

الانصمام الخثاري الوريدي: إن البيانات حول الترافق ثابتة (٢٠،١٩). وجدت دراسة Koster ورفاقه أن الزمرة O أقل تواجداً لدى مرضى الانصمام (٢١) . وجد Wu ورفاقه خطراً نسبياً ١,٧٩ للزمر غير O مقارنة بالزمرة O لحدوث الانصمام(١٧).

الزمر الدموية والعوامل الممرضة:

تلعب دوراً في تعديل المقاومة تجاه العوامل الممرضة (٢٢). تقوم بتعديل ظهور الغليكانات على سطح الخلية وتغيّر من تفاعلها مع العامل الممرض (٢٢)، أو تعطي مستقبلات لالتصاق العامل الممرض (٢٣).

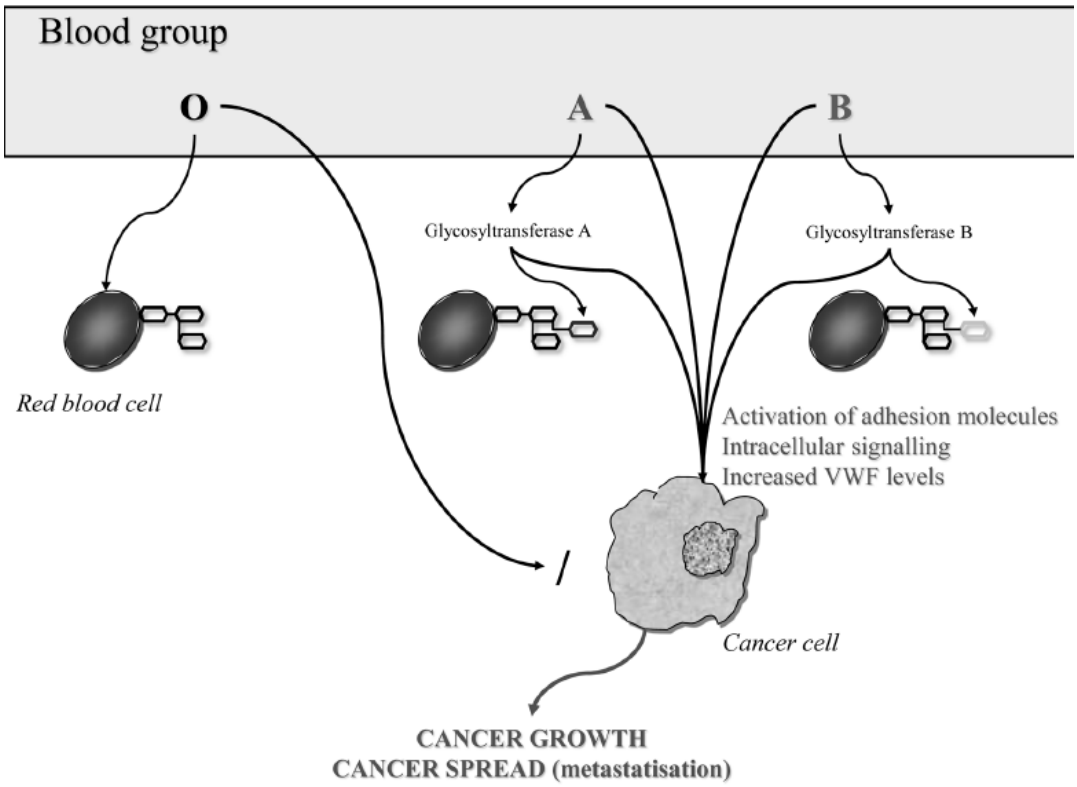
تترافق الزمر الدموية ABO مع الاهبة لخمج الملاريا وشدة الاصابة (٢).حيث أظهرت الدراسات أنه في خمج P. falciparum تقوم الكريات الحمراء المخموجة بتقليد التصاق الكريات البيضاء إلى البطانة (٢٥،٢٤). وجد دور واقي للزمرة الدموية O من الإصابة بالـ H.Pylori في المعدة والعفج كما أن لديهم حماية ضد جرثومة E.coli (086) (٢٢).

وجدت علاقة وقائية بين الإصابة بـ norovirus والزمرة الدموية O (٢٦).

الزمر الدموية والسرطان:

إن الآلية التي تلعب من خلالها الزمر الدموية **ABO** والتنوعات الوراثية المرتبطة بها في الموقع **ABO** دوراً في تطور وتقدم السرطان ما تزال موضع بحث (١٥). أحد الفرضيات هو سوء تنظيم الفعالية الأنزيمية لـ **ABO glycosyltransferase** والتي تتداخل بشكل محدد في عملية الالتصاق داخل الخلوي وإشارة الغشاء الخلوية، والاستجابة المناعية للمضيف (٩). وجد أن **VWF** يعد معدّل هام في التكون الوعائي **angiogenesis** والموت الخلوي المبرمج **apoptosis** والذي بدوره يتدخل في تشكّل الورم **tumorigenesis** (٢٧). إن التبدّل في الحالة الالتهابية للمضيف بسبب مستضدات **ABO** تضيف آلية محتملة لتأثير زمرة **ABO** على تطور وانتشار الخباثة (٢٨).

ينقص التعبير عن **ICAM-1** بشكل هام لدى مرضى الزمر غير **O** "خاصة **A**" مقارنة بالتعبير عنه عند الزمرة **O** (٢٩)، وبما أن بعض الأورام تستخدم آلية مشابهة للالتصاق على الخلايا الإندوثليالية والانتقال لاحقاً فإن مستويات **ICAM-1** المنحل المنخفضة لدى الزمر غير **O** يمكن أن تلعب دوراً في الانتشار الورمي (٣٠)، وجدت دراسات أخرى تناقص البقيا لدى المرضى بزمر غير **O** وإنذار أفضل لدى المرضى مع الزمرة **O** (٣١، ٣٢).



الشكل (٢): آلية محتملة لتداخل الزمر **ABO** في نمو وانتشار الأورام (٢٩).

سرطان البنكرياس: وجد تداخل للتنوعات الوراثية في موقع **ABO** مع التسرطن البنكرياسي (٣٣-٣٤). وحدوث منخفض لسرطان البنكرياس لدى الزمرة **O** (٣١)، دون دور للزمر الدموية في الإنذار (٣٥).

سرطانات الجهاز البولي: يتم التعبير عن مستضدات **ABO** على سطح الخلايا الكلوية السليمة والخبيثة (٣٦). وجدت دراسة أن الزمر غير **O** منبئ مستقل للوفيات (٣٢)، وجد أن الزمرة **O** ترافقت مع غياب نقائل العقد اللمفية (٣٧).

نتائج دراسة دور **ABO** في سرطان المثانة متضاربة (٢٩)؛ وجدت بعضها أن المرضى مع الزمرة **O** لديهم إنذار سريري أسوأ(٣٨).

سرطان الجهاز التنفسي: حددت دراسات أن الزمرة **A** تترافق مع ازدياد حدوث سرطان البلعوم الأنفي وإنذار أسوأ له وبقيا أقل (٤٠،٣٩)، ولم تؤكد هذه العلاقة في

دراسة أخرى (٤١). إن فقدان المستضد **A** هو منبئ قوي للبقيا قصيرة الأمد في مرضى سرطان الرئة (٤٢)، و الزمرة **O** مشعر مستقل لبقيا قصيرة الأمد (٤٣).

سرطانات السبيل الهضمي: أظهرت دراسة على سرطانة مري شائكة الخلايا أن الزمر الدموية غير **O** ترافقت مع الدرجات سيئة التمايز(٤٤).قامت دراسة بتأكيد ازدياد خطر سرطان المعدة لدى مرضى الزمرة **A** (٤٦,٤٥)، دون تأثيرعلى البقيا (٤٧). وجد معدل بقيا أفضل لسرطان الكولون في حالة زمرة الدم **AB** (٢٩).

سرطان الثدي: وجد تحليل تلوي لـ ١٤ دراسة أن السيدات مع زمرة دموية **A** لديهن خطراً أعلى لسرطان الثدي (٤٨). بينما وجدت دراسة عدم وجود ترافق هام بين الزمر الدموية وخطر سرطان الثدي أو البقيا (٤٩).

الزمر الدموية والسكري:

إن دراسة العلاقة بين الداء السكري والزمر الدموية تعود إلى الارتباط بين الزمر الدموية وجزيئات الالتصاق والسيتوكينات والتي بدورها تتدخل في مقاومة الانسولين ، ان مستضدات الزمر **ABO** تؤثر على المستويات الدورانية لل **E-selectine** ، **P-selectine** ، **TNF-a** وعدد من الواسمات الحيوية الأخرى التي يوجد ترابط ملحوظ بينها وبين المقاومة للأنسولين وتطور السكري نمط**II** (٥٧).

وجدت الدراسات تضارباً في علاقة الزمر الدموية بالداء السكري، وكانت النتائج مختلفة حسب المجتمعات. سجلت دراسة ازدياد حدوث الداء السكري من النمط الثاني لدى الزمرة **B** (٦١)، أما دراسة **Kamil** ورفاقه في ماليزيا فقد سجلت ترافق سلبي بين الزمر **A,O** والداء السكري (٦٢). لم تسجّل دراسة في الهند ترافقاً بين الزمر الدموية وخطر الإصابة بالداء السكري (63).

الزمر الدموية والأمراض النسائية:

لم تجد دراسة أجريت في صربيا علاقة بين الزمر الدموية وسرطانات المبيض والبطانة الرحمية والعنق (50)، بينما دراسة مسحية أخرى وجدت علاقة بين الزمر الدموية وسرطان المبيض البشروي حيث أن وجود المستضد **B** كان ذو ارتباط إيجابي مع حدوث سرطان المبيض بينما لم يلاحظ وجود مثل هذا الخطر عند ذوات الزمرة الدموية **A**(٥١).

قام **Matalliotakis** ورفاقه بتحري وجود علاقة بين الزمر الدموية والإندومتريوز حيث وجدوا أن السيدات ذوات الزمرة الدموية **A** لديهن خطر أعلى بـ **2.9** مرة لحدوث الاندومتريوز (٥٢).

نشر **Binder** ورفاقه تقريراً عن علاقة متلازمة فرط الاستثارة المبيضية مع الزمر الدموية، ووجد أن المتلازمة تتطور بشكل أقل لدى الزمرة **O**، بينما تكون أشيع لدى الزمرة **A** وتترافق مع بدء باكر للمتلازمة (٥٣)، إن الآلية التي تتدخل في ذلك تعود إلى اختلاف مستويات عامل فون ولبراند الذي يساهم في تطور المتلازمة (٥٤).

يخضع هرمون **LH** لعملية انحلال سكري، أي أن أنزيمات **glycosyltransferases** تتحكم بنصف عمر **LH** وبالتالي بإنتاج الأعراس. يضاف لذلك أن الدراسات الوراثية أظهرت أن المورثة **NR5A1** تقع على الموقع المورثي **ABO** والتي تقوم بدور تنظيم تعبيري في المحور الوطائي النخامي المبيضي، وعند اختلال تنظيم تعبير **NR5A1** فإن الجريبات لا تنضج بشكل طبيعي، ويصبح المبيض غير قادر على إتمام الإباضة الطبيعية، قاد ذلك للبحث عن دور الزمر الدموية في تحديد تناقص الاحتياطي المبيضي، ولكن فشلت المراجعة

المنهجية للدراسات المنشورة في تحديد علاقة بينهما مع وجود تضارب في نتائج الدراسات المشمولة في المراجعة (55).

أجري عدد من الدراسات لتحري العلاقة بين الزمر الدموية من نمط **ABO** وخطر حدوث داء الطبقة المغذية الحملي.

تحرت دراسة **Parazzini** ورفاقه العلاقة بين الزمر الدموية **ABO** وخطر داء الطبقة المغذية الحملي عند ٢٨٦ سيدة تعاني من داء الطبقة المغذية،حيث تبين أن السيدات ذوات الزمر الدموية **A** و **AB** لديهن خطر نسبي لحدوث الرحى العدارية أعلى من ذوات الزمر **O** و **B** ،ووجد ان هذا الخطر يرتفع أكثر في حالة داء الطبقة المغذية المستمر (٧١).

وفي دراسة **Sasaki** ورفاقه من نمط حالة-شاهد وجد نقص ملحوظ في الزمرة الدموية **A** وزيادة طفيفة في الزمرة الدموية **O** والزمرة **B** والزمرة **AB** عند المصابات بداء الطبقة المغذية الخبيث، إضافة لمعدل وفيات أعلى شُوهِد عند ذوات الزمرة **B** المصابات بداء الطبقة المغذية الخبيث ،وبالتالي فإن نمط الزمرة الدموية **ABO** يعتبَر عامل إنذاري هام في تشخيص ومعالجة داء الطبقة المغذية إذا تم جمع عدد كبير من الحالات من قِبَل الباحثين (٧٢).

الزمر الدموية والحمل:

يمكن لمستضدات **ABO** أن تلعب دوراً في السبل المتقاطعة للأنظمة المناعية والخثرية بالتأثير على التفاعلات وراثية-بيئية، وحيث أن المتلازمات التوليدية الكبرى "ماقبل إرجاج، تحدد نمو داخل الرحم، المخاض المبكر" تتميز بتغيرات في الأنظمة المناعية والتخثرية الوالدية فإن النظام **ABO** يمكن يضع الأم في خطر خاص اعتماداً على المستضدات المورّثة.

ماقبل الإرجاج : متلازمة تتصف بحدوث ارتفاع في الضغط الشرياني مع بيلة بروتينية أو ارتفاع ضغط شرياني مع سوء في وظيفة الأعضاء الانتهائية مع أو بدون بيلة بروتينية وذلك بعد الأسبوع ٢٠ الحملي .

وهناك اعراض وعلامات قد ترافقه تشمل :تشوش الرؤية ، الصداع ، الألم الشرسوفي ، قلة الصفيحات الخثارية واضطراب وظيفة الكبد .

هذه التظاهرات السريرية تنتج عن أذية الأوعية الدقيقة الخفيفة إلى الشديدة في الأعضاء الهدفية (بما فيها : الدماغ ، الكبد ، الكلية والمشيمة) وممكن أن تصاب الحامل بشلال من الأذيات الخطيرة التي تشمل الوذمة الرؤية ، النزف الدماغي ، القصور الكبدي ، القصور الكلوي وحتى الموت .

عبء هذا المرض على الجنين وحديث الولادة ينبع من نقص التروية المشيمية والحاجة المتكررة لإجراء ولادة باكرة .

الفيزيولوجيا المرضية لما قبل الإرجاج تتضمن عوامل أموية ، جنينية ومشيمية .

إن الشذوذات الباكرة في تطور الجملة الوعائية المشيمية ممكن أن تؤدي إلى انخفاض نسبي في التروية المشيمية ، نقص أكسجة وحتى اقفار ، مما يؤدي لتحرر عوامل مضادة لتشكل الأوعية نحو دوران الأم تؤدي إلى تبدل في الوظيفة البطانية

الجهازية الأموية ، وتسبب ارتفاع الضغط والتظاهرات الأخرى للمرض (سوء الوظيفة الكبدية ، الكلوية ، الرئوية ، القلبية ، العصبية والدموية) .

لكن يبقى السبب المطلق لحدوث تطور مشيمي شاذ وشلال الاضطرابات اللاحق له لا يزال غير معروف (٧٣) .

يمكن أن يتطور ما قبل الارجاج إلى ارجاج (يتصف بتكرر للاختلاجات) ، **HELLP** ، كما قد يؤدي إلى ترسب الفيبرين في الدوران المشيمي الدقيق وبالتالي حدوث **IUGR** (٥٧) .

<u>الارجاج :</u> هو التظاهرة التشنجية لما قبل الارجاج حيث يتظاهر بنوبات مقوية رمعية معممة أو سبات لأول مرة عند سيدة مصابة لما قبل الارجاج (٧٤) .

إن ***<u>مصطلح IUGR</u>*** (تحدد النمو داخل الرحم) يصف الأجنة التي لم تصل لمقدار النمو المتوقع لها (أوزانها أقل من الخط المئوي العاشر).

إن منشأ هذه المشكلة قد يكون جنيني ، مشيمي أو أموي ، مع الأخذ بعين الاعتبار وجود تداخلات هامة بين هذه الكينونات .

إن الجنين مع تحدد نمو داخل الرحم لدية خطر عالي لمضاعفات سيئة ماحول الولادة كما أن الـ**IUGR** يعتبر عامل مؤهب لحدوث بعض الاضطرابات ما بعد البلوغ مثل : ارتفاع الضغط الشرياني ، فرط شحوم الدم ، الداء القلبي التاجي و الداء السكري (٧٥) .

<u>الاختصار HELLP</u> يشير إلى متلازمة تتظاهر بانحلال دموي وارتفاع بالانزيمات الكبدية وانخفاض تعداد الصفيحات .

وقد تعكس هذه المتلازمة شكلاً شديداً من ما قبل الارجاج ، لكن العلاقة بين هذين الاضطرابين لا تزال مثيرة للجدل ، حيث أن حوالي ١٥ – ٢٠% من المرضى مع متلازمة **HELLP** لايوجد لديهم ارتفاع ضغط شرياني أو بيلة بروتينية سابقاً .

لكن كل من ما قبل الارجاج المترافق بتظاهرات شديدة ومتلازمة **HELLP** قد يترافقان بتظاهرات كبدية خطيرة مثل الاحتشاء ، النزف والتمزق الكبدي .

يقدر حدوث متلازمة **HELLP** بحوالي **0.1 - 0.2%** من جميع الحمول و**10 -20 %** من الحمول المختلطة بما قبل ارجاج شديد أو ارجاج .

إن وجود قصة سابقة لما قبل ارجاج أو لحدوث متلازمة **HELLP** يعتبر عامل خطر لحدوث متلازمة **HELLP** .

إن مجموعة من التنوعات الوراثية مرتبطة بزيادة خطر حدوث متلازمة **HELLP** (٧٦) .

مع تحسن طرق التشخيص الباكر لما قبل الإرجاج والرعاية أثناء الحمل فإن تشخيص حالات ما قبل الإرجاج ازداد في العقدين الأخيرين في العديد من الدول (بمعدل حوالي ٣% من الحمول في الولايات المتحدة).ويُفتَرَض أن ما قبل الإرجاج قد يكون ناتجاً عن تغيرات إقفارية في الوظيفة الوعائية والتي بدورها من الممكن أن تتأثر بالزمر الدموية من نمط **ABO** (٥٨).

إن ماقبل الإرجاج يتميز باستجابة التهابية جهازية والدية مفرطة مع تفعيل الجهاز المناعي. إن السيتوكينات وجزيئات الالتصاق أساسية للاستجابة المناعية، وتلعب دوراً مهماً في الاستجابة الالتهابية الجهازية المفرطة، وتتدّخل في سوء الوظيفة البطانية المعمّم والذي يميّز المتلازمة الوالدية لماقبل الإرجاج (56). تخضع هذه الجزيئات لتنظيم أعلى بواسطة **single-nucleotide polymorphism**

rs651007 في الموقع **ABO** وخاصة مع الأليل **A** (١٣). حيث أن مستضدات الزمر الدموية تؤثر على التوافر الحيوي للـ **E-selectine ، TNF-a ،ICAM-1** وهي عوامل متورطة في إمراضية ما قبل الإرجاج (٥٧) ، يضاف لهذا دور **VWF** الذي يكون أعلى في الزمر الدموية غير **O**، يقوم **VWF** بتفعيل تراص الصفيحات والتصاقها وتشكيل العصيدة مما يؤدي لسوء الوظيفة البطانية، إن إضافة مستضدات **A,B** إلى **VWF** في الخلايا البطانية يمكن أن يؤثر على مستويات **VWF** الدورانية والوظيفية من خلال عدة آليات من ضمنها: تبدّل معدّل تصنيع **VWF** و/أو إفرازه، تنظيم **VWF Proteolysis**، وتعديل تصفية **VWF**، وتعديل الفعالية البيولوجية للعامل، أو اجتماع هذه الأحداث كلها (١٤).

سجلت دراسات تناقص مستوى **disintegrin** و **metalloprotein-ase** بالترافق مع **thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13)** والتي تكون مسؤولة عن تقسيم وتصفية جزيء **VWF** الكبير "الشكل الأكثر فعالية في الإرقاء الدموي" لدى مريضات ما قبل الإرجاج أو متلازمة **HELLP**، وبالتالي فإن ارتفاع مستواه يؤدي لتحفيز تراص الصفيحات مسبباً انسداد معمم في الشرينات المشيمية كحدث أساسي في إمراضية ما قبل الإرجاج (٥٧).

إن البروتين المشيمي-١٣ **Placental protein-13 (PP13)** هو غالاكتين **Galectin-13** ويرتبط ببيتاغالاكتوزيدات مثل **N**-أستيل غالاكتوزامين، غالاكتوز، فوكوز الموجودة على المواقع الانتهائية للمستضدات **ABO**،الأمر الذي من الممكن أن يؤثر على التوافر الحيوي لل **PP13** في الدم، ومن الممكن كذلك أن يؤثر على التوافر الحيوي لغالاكتينات أخرى في الدوران. ينتج **PP13** بشكل أساسي

من المشيمة، ويعتبر مشعر باكر لماقبل الإرجاج و للـ **IUGR** ولما قبل الإرجاج المترافق مع **IUGR**، وأظهرت الدراسات انخفاض تركيزه في البلازما في الثلث الاول من الحمل في المريضات اللاتي طورن حالات ماقبل الإرجاج الشديد والباكر، وماقبل الإرجاج المترافق مع **IUGR** ،ومتلازمة **HELLP** لاحقاً. يرتبط **PP13** مع كل أنماط **ABO** ويختلف في درجة الارتباط حسب القالب السكري الرابط مع النهاية السكرية للمستضد، يكون التأثير أكبر لدى الزمرة **AB** ،حيث أن السيدات ذوات الزمرة الدموية **AB** وُجد لديهن المستوى الأخفض من الـ **PP13** في الثلث الأول للحمل،الأمر الذي يعود لكون الارتباط الأقوى لل **PP13** هو مع الكريات الحمر من الزمرة **AB**(٢٢).

تحرّت العديد من الدراسات العلاقة بين الزمرة الدموية للأم من نمط **ABO** واختلاطات الحمل مثل ما قبل الإرجاج والاضطرابات المتعلقة به (الارجاج، متلازمة **HELLP** ، نقص النمو داخل الرحم) ،السكري الحملي ،الانصمام الخثاري الوريدي والنزف بعد الوضع.

قام المعهد الوطني للصحة في السويد بدراسة مسحية لبيانات **٦٤١٩٢٦** سيدة، ووجد أن السيدات مع زمرة دموية **AB** لديهن خطراً أعلى بشكل قليل لاضطرابات الضغط أثناء الحمل، وماقبل الإرجاج، وماقبل الإرجاج الشديد. بينما الزمرة **O** ترافقت مع خطر أقل. كان معدل حدوث ماقبل الإرجاج وفق الزمر الدموية كالتالي:

- الزمرة الدموية **O: ٤,٤%**
- الزمرة الدموية **A: ٤,٦%**
- الزمرة الدموية **B: ٤,٦%**
- الزمرة الدموية **AB: ٤,٨%**

وتُظهر هذه الدراسة ان جميع الزمر الدموية غير الـ **O** لديها احتمالية أعلى بشكل قليل لكنه هام من الناحية الاحصائية لحدوث ما قبل الارجاج ، وعلى الرغم من ان الخطر يزداد بشكل قليل إلا أن هذه الموجودة قد تساهم في تحسين فهمنا للآلية الامراضية لما قبل الارجاج (٥٨).

أظهرت دراسة بريطانية أن السيدات مع الزمرة الدموية **A** كان لديهن خطر **٢,٧** ضعف لتطور ماقبل إرجاج مقارنة بالزمرة **O**، بينما في دراسة تايلندية ظهر أن السيدات ذوات الزمرة الدمويةA أو **AB** لديهن خطر ١,٧ ضعف لحدوث ماقبل الارجاج مقارنةً بالسيدات ذوات الزمرة **O** (3).

سجلت دراسة حالة-شاهد مجتمعية ضمت **١٠٠٠٠٠** سيدة حامل أن السيدات مع زمرة **AB** لديهن خطراً اعلى لتطوير ماقبل إرجاج شديد **(OR= ٢,٣)**، والبدء الباكر لماقبل الإرجاج **(OR= ٣,٨)**، ولحدوث تأخر نمو داخل الرحم مع ماقبل الإرجاج **(OR= ٣,٤)** (٥٩).

قام **Phaloprakarn** بدراسة على **٥٣٢٠** سيدة في تايلاند لتحديد علاقة الزمر الدموية مع اختلاطات الحمل، ووجد أن الزمر الدموية **A** و **AB** تملك خطراً أعلى لماقبل الإرجاج، وأن الترابط بينهما يزداد بازدياد شدة ماقبل الإرجاج. كان الخطر النسبي لماقبل الإرجاج الخفيف يبلغ **١,٦** للزمرة الدموية **A** وللزمرة **AB** وارتفع لماقبل الإرجاج الشديد إلى **٢,١** للزمرة **A** و **١,٨** للزمرة **AB** (٣).

سجّل أيضاً **Hiltunen** ورفاقه ازدياد الخطر مع شدة الحالة وبلغ **٢,١** لماقبل الإرجاج، و **٢,٣** لماقبل الإرجاج الشديد (٥٩).

لم يجد **Clark** ورفاقه في اسكتلندا أهمية للزمر الدموية في خطر تطور ماقبل الإرجاج (٦٠).

لم تجد دراسة **Clark** علاقة بين الزمر الدموية وكل من ماقبل الإرجاج، ونزف الخلاص، وتأخر النمو داخل الرحم، والأجنة الكبيرة بالنسبة لسن الحمل، والإملاصات (٦٠). وأيضاً فإن **Phaloprakarn** لم يسجل علاقة بين الزمر الدموية والمخاض المبكر ونقص وزن الولادة (٣).

تم تحديد أن الوزن المنخفض بالنسبة لسن الحمل يتشارك مع ماقبل الإرجاج في آلية النشوء المرضي، وحدّد أن تركيز عامل فون ولبراند يكون أعلى لدى مريضات تأخر النمو داخل الرحم، وأنه يترافق مع خطر اعلى **٣** أضعاف لتطور تاخر النمو (٥٧).

على الرغم من عدم وجود ترافق هام بين تأخر النمو داخل الرحم والزمر الدموية، ولكن وجدت دراسة أن الزمرة الدموية **A** هي عامل خطر لماقبل الإرجاج ونقص الوزن بالنسبة لسن الحمل **(RR=٣,٤)** (٣).

تبين بدراسة على ٥٤٧ سيدة تركية مصابة بما قبل الارجاج أن السيدات بزمرة **O** لديهن خطر أكثر بضعفين لتطوير متلازمة **HELLP** من باقي الزمر الدموية (٦٩).

<u>السكري الحملي :</u> يتم التحري عن السكري بين الأسبوعين ٢٤- ٢٨ من الحمل ، وازداد مؤخراً معدل تشخيص السكري الحملي كثيراً بسبب وباء البدانة .

إن هذا الاضطراب يترافق بمخاطر عديدة على الأم والجنين حيث يجب اجراء تقييم جيد للأم والجنين قبل الولادة وتحديد حجم الجنين وصحته بالأمواج فوق الصوتية

واتخاذ القرار الأنسب حول توقيت وطريقة الولادة إضافة للضبط الجيد للسكر أثناء الولادة والتدبير المناسب لها والعناية ما بعد الولادة .

يجب أن نبقي في بالنا أن السيدات المصابات بسكري حملي حقيقي (وليس سكري صريح اكتشف أثناء الحمل) لا يوجد لديهن خطر زائد لحدوث تشوهات جنينية خلقية لأن بدء الاضطراب السكري عندهن يحدث بعد مرحلة تكون أعضاء الجنين ، كما أنهن لم يصلن بعد لمرحلة الامراضية الوعائية المتعلقة بالسكري بسبب قصر مدة تعرضهن لهذا الاضطراب (٧٧) .

وكما ذكرنا فإن دراسة العلاقة بين الداء السكري والزمر الدموية تعود إلى الارتباط بين الزمر الدموية وجزيئات الالتصاق والسيتوكينات والتي بدورها تتدخل في مقاومة الانسولين (٥٧).

ولتحري علاقة الزمر الدموية **ABO** بخطر حدوث السكري الحملي أجريت عدة دراسات حيث بينت دراسة **Donma** وجود علاقة بين الزمر الدموية وحدوث السكري الحملي، وكان انتشار الزمرة الدموية **O** أعلى لدى الحوامل مع سكري حملي مقارنة بالحوامل غير المصابات (**٥٢,٢%** مقابل **٣٣,٣%**) (٦٤)، بينما لم تسجل هذا الترافق دراسات أخرى ،حيث أظهرت دراسة **Phaloprakarn** أن الخطر النسبي لحدوث السكري الحملي لا يختلف باختلاف الزمرة الدموية للسيدة (٣). أما دراسة إيرانية على **٧٩٢** سيدة حامل فقد سجلت أن المريضات مع زمرة **AB** لديهن مستوى سكر دم صيامي في الثلث الثاني من الحمل أعلى من مستوى السكر لدى مريضات الزمرة **A** (٦٥).

وبشكل مغاير لذلك توصلت دراسة صينية تقدمية إلى أن الزمرة **AB** لها دور حماية من السكري الحملي ، حيث وصلت إلى أن السيدات مع زمر دموية **A** ، **B** و **O** لديهن خطر أعلى لحدوث السكري الحملي مقارنة بذوات الزمرة **AB**(٦٦).

كما أظهرت دراسة يابانية على ٥٤٢٤ سيدة أن الزمر الدموية من نمط **ABO** لها علاقة مع حدوث السكري الحملي، والزمرة **AB** تعتبر عامل خطورة لحدوث السكري الحملي في المجتمع الياباني (٧٠).

<u>الانصمام الخثاري الوريدي:</u> يتكون من كينونتين هما الخثار الوريدي العميق **DVT** والصمة الرئوية **PE** .

حيث أن الخثار الوريدي هو حالة تتشكل فيها خثرة دموية ضمن وريد، هذه الخثرة يمكن أن تؤدي لتحدّد الجريان الدموي عبر هذا الوريد، مما يسبب حدوث تورم وألم.

الأشيع أن يحدث الخثار الوريدي ضمن الأوردة العميقة في الساقين، الفخذين أو الحوض. وهذا ما يدعى بالخثار الوريدي العميق **DVT** ،والذي يتسبب بنسبة مراضة ووفيات عالية عند المصابين به.

إذا انفصلت الخثرة بشكل كامل أو جزئي عن مكانها الذي تشكلت فيه أصلاً ،فقد يؤدي ذلك إلى هجرتها عبر الجهاز الوريدي وتشكيلها لما يسمى الصمة **embolus** ،التي قد تستقر ضمن الرئة مسببة الصمة الرئوية ،والتي تسبب بدورها نسبة وفيات عالية جداً عند المصابين بها.

الأعراض الكلاسيكية لل **DVT** تشمل: الوذمة، الألم، الحرارة الموضعية والاحمرار في الساق المصابة. ومن الضروري إجراء الدراسة التصويرية لتأكيد وجود الخثرة.

أما بالنسبة للصمة الرئوية فهنالك أعراض قد تشير لحدوثها مثل: ظهور ألم صدري حديث مع صعوبة بالتنفس إضافة لتسرع بنبض القلب.

توجد الكثير من العوامل التي تزيد من خطر حدوث ال **DVT** ، أهمها التعرض لجراحة وخاصة الجراحات على الحوض والركبة إضافة لاضطرابات التخثر الموروثة. ومن عوامل الخطر الأخرى: عدم الحركة لفترة طويلة، قصة سابقة ل **DVT** أو **PE** (**Pulmonary Embolism**)، البدانة ، الحمل، قصور القلب وغيرها (٧٨).

من المعروف حالياً أن الزمر الدموية غير **O** لديهم خطر أعلى بضعفين لتطوير الانصمام الخثاري الوريدي من ذوي الزمرة **O** ، وبالمقابل فإن ذوي الزمرة **O** لديهم مستوى عامل فون ويلبراند أقل ب ٢٥-٣٥ **%** من ذوي الزمر الدموية غير **O** (٥٧) .

وانطلاقاً من كون الحمل حالة مؤهبة لحدوث الانصمام الخثاري الوريدي، إضافة للعلاقة المثبتة بين الزمر الدموية من نمط **ABO** والمستويات البلازمية لعامل التخثر الثامن وعامل فون ويلبراند ،فقد أجريت عدة دراسات لتبيين العلاقة بين الزمر الدموية من نمط **ABO** وخطر حدوث الانصمام الخثاري الوريدي عند السيدات الحوامل.

حيث بينت دراسة **Jick** ورفاقه وجود خطر نسبي ٢,١ لحدوث الانصمام الخثاري الوريدي عند السيدات الحوامل ذوات الزمر الدموية غير **O** مقارنة بأولئك ذوات الزمرة الدموية **O** (٧٩).

ودراسة أخرى لـ **Talbot** ورفاقه بينت نفس هذه النتيجة مع كون الخطر النسبي هنا ١,٧ (٨٠).

تبين بدراسة**Simpson** ورفاقه أن السيدات ذوات الزمرة الدموية **A** لديهن خطر أعلى لإحداث الانصمام الخثاري الوريدي من باقي الزمر (٨١).

وكذلك في دراسة **Larsen** ورفاقه في الدنمارك على ٧١٧٢٩ سيدة حامل وجدوا بينهن ١٢٩ حالة انصمام خثاري وريدي، تبين أن احتمالية حدوث الانصمام أعلى عند ذوات الزمر الدموية **A** و **AB** (٨٢).

وأخيراً لم تظهر دراسة **Clark** ورفاقه وجود علاقة بين الزمر الدموية من نمط **ABO** والانصمام الخثاري الوريدي (٦٠).

<u>النزف بعد الوضع:</u> يعرّف تقليدياً على أنه فقدان ما مقداره أكثر أو يساوي ٥٠٠ ما من الدم بعد الولادة المهبلية ،أو أكثر أو يساوي ١٠٠٠ مل من الدم بعد القيصرية.

وممكن أن يعرف بأنه حدوث نزف دموي بعد الولادة أكثر من المتوقع وبشكل يؤدي لحدوث أعراض وعلامات نقص حجم لدى السيدة.

يعد النزف بعد الوضع سبباً هاماً لوفيات الأمهات في البلدان النامية والمتطورة.

من عوامل الخطر لحدوثه: الولادة القيصرية، الحمل المتعدد وتعدد الولادات.

تعد العطالة الرحمية (عدم انقباض الرحم) أشيع أسباب حدوثه. ومن الأسباب الأخرى:البقايا المشيمية، تمزقات السبيل التناسلي وغيرها (٨٣).

بما أنه من المعروف أن الزمرة الدموية **O** تترافق بنقص بالمستويات المصلية لعامل فون ويلبراند وبالتالي زيادة الاختلاطات النزفية ، فقد تمت دراسة العلاقة بين الزمر الدموية من نمط **ABO** وخطر حدوث النزف بعد الوضع في عدد من الدراسات (٨٤).

ففي دراسة **Chauleur** ورفاقه في فرنسا تبين أن ذوات الزمرة الدموية **O** لديهن خطر أعلى من باقي الزمر لإحداث نزف شديد بعد الوضع (٨٥).

كذلك في دراسة **Kahr** ورفاقه على ١٤٨٧ سيدة تبين أن ذوات الزمرة **O** حدث لديهن فقدان دم بعد الولادة بكمية أكبر بشكل ملحوظ وهام من الناحية الإحصائية من باقي الزمر الدموية غير **O** (٨٤).

وبشكل مشابه أظهرت دراسة **Drukker** ورفاقه أن ذوات الزمرة الدموية **O** لديهن احتمالية أعلى بشكل ملحوظ لإحداث نزف بعد الوضع (٨٦).

ودراسة **Dentali** ورفاقه بينت أن الزمرة الدموية **O** عامل خطر موروث هام لحدوث النزف بعد الوضع ،حيث أن انتشار هذه الزمرة أعلى عند السيدات اللواتي حدث لديهن هذا النزف من انتشارها عند اللواتي لم يحدث لديهن هذا النزف (٨٧).

وفي النهاية نذكر أن دراسة **Clark** ورفاقه أظهرت عدم وجود علاقة بين الزمر الدموية **ABO** والنزف بعد الوضع (٦٠).

القسم العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

العلاقة بين الزمر الدموية ABO واختلاطات الحمل في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

The relationship between ABO blood groups and pregnancy complications.

هدف البحث:

تبيان إذا كان نوع الزمرة الدموية من نمط ABO لدى السيدة الحامل قد يشكل عامل خطورة لإصابتها ببعض الاختلاطات المرافقة للحمل مثل ماقبل الإرجاج والاضطرابات المرافقة له " الإرجاج و متلازمة HELLP ونقص النمو داخل الرحم "،السكري الحملي ،الانصمام الخثاري الوريدي والنزف بعد الوضع.

أهمية البحث:

إضافة لكون الزمر الدموية ABO تعبر عن نفسها عبر مستضدات موجودة على سطح كريات الدم الحمراء فإن وجود هذه المستضدات على سطح الكثير من الخلايا والأنسجة في جسم الإنسان مثل النسج الظهارية والصفيحات وبطانة الأوعية والعصبونات (٢)، جعل الكثر من الباحثين يدرسون إذا كانت الخصائص الحيوية لزمر ABO لها دلالة سريرية في مجال نقل الدم وزرع الأعضاء.

بفضل البراهين المتراكمة لأكثر من ٥٠ عاماً فإن مشاركة نظام ABO في إمراضية العديد من الأمراض الجهازية مثل الأمراض العصبية والقلبية الوعائية

والاضطرابات الخمجية والتنشؤية هي حالياً معروفة (١٥،٢٠،٥٧). مثال على ذلك نجد أنه عند ذوي الزمر الدموية غير **O (A,AB,B)** زيادة بالمستويات الدموية لكل من عامل فون ولبراند، والعامل الثامن، والكولسترول، والعديد من السيتوكينات الالتهابية "العامل المنخر للورم **α**، **E-selectin**، الانترلوكين-**٦**" وزيادة هذه العوامل تفسر العلاقة بين نوع الزمرة الدموية **ABO** وارتفاع نسبة الخثار الشرياني والوريدي لديهم (١٤). توجد معلومات مثيرة للجدل حول العلاقة بين نوع الزمرة الدموية **ABO** والاختلاطات الحملية متضمنة ماقبل الإرجاج والاضطرابات المرافقة له "الإرجاج، ومتلازمة **HELLP**، وتأخر النمو داخل الرحم" ،السكري الحملي،الانصمام الخثاري الوريدي والنزف بعد الوضع. وتحرت عدة دراسات هذه العلاقة وأظهرت نتائج متناقضة أحياناً (٥٧)

لتوضيح علاقة مستضدات الزمر الدموية بحدوث الاختلاطات الحملية في المجتمع المحلي أجري هذا البحث.

طرائق ومواد البحث:

نوع البحث:

هذا البحث من النمط حالة شاهد استعادية **retrospective case-control.**

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي - دمشق.

فترة البحث:

الفترة بين ٢٠١٧/١٢/١٨ إلى ٢٠١٨/١٠/١٨

عينة البحث:

سيدات حوامل مراجعات لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بعمر حملي أكثر من ٢٠ أسبوع عند الإدخال في البحث، ومقسمة الى مجموعتين:

- المجموعة (1): سيدة حامل طبيعية دون اختلاطات حملية.
- المجموعة (2): سيدة حامل مشخص لها واحد أو أكثر من الاختلاطات الحملية المشمولة ببحثنا.

معايير الاشتمال:

- عمر السيدة بين ٢٠-٤٠ سنة.
- عمر الحمل أكبر من ٢٠ اسبوع.

معايير الاستبعاد:

- قصة ارتفاع ضغط غير متعلق بالحمل .
- سكري نمط أول أو ثاني .
- طرفي سن النشاط التناسلي.
- وجود مرض دموي أو اضطراب تخثري مشخص لدى السيدة.

تعاريف البحث (٦٧):

ماقبل الإرجاج: ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي أكثر أو يساوي **١٤٠** ملم زئبقي أو الانبساطي أكثر او يساوي **٩٠** ملم زئبقي مع وجود بيلة بروتينية أكثر أو تساوي **٣٠٠** ملغ/**٢٤** ساعة بعد الأسبوع **٢٠** من الحمل.

الإرجاج: حدوث نوبة اختلاجية مقوية رمعية عند مريضة ما قبل إرجاج دون أن يمكن نسبها إلى سبب آخر.

*متلازمة **HELLP***: أحد اختلاطات ما قبل الإرجاج وتتضمن انحلال دم **Hemolysis** وارتفاع الأنزيمات الكبدية **Elevated Liver enzymes** ونقص الصفيحات **Low Platelet**، وتشير عادة إلى حالة شديدة من ما قبل الإرجاج.

نقص النمو داخل الرحم: انخفاض وزن الولادة تحت الخط المئوي العاشر.

السكري الحملي: اضطراب استقلاب السكريات الذي يحدث لأول مرة خلال الحمل.

الانصمام الخثاري الوريدي: هو تشكل خثرة دموية ضمن وريد وهجرتها إلى مكان آخر، وعندما يكون هذا التشكّل ضمن وريد عميق (عادةً في الساق) يعرف هذا

بالخثار الوريدي العميق **DVT** الذي قد تنتقل الخثرة منه نحو الرئتين لتسبب صمة رئوية **PE** .

<u>النزف بعد الوضع:</u> هو حدوث نزف من الطريق التناسلي بعد الولادة يفوق ٥٠٠ ما في الولادة المهبلية و١٠٠٠ مل في القيصرية.

طريقة العمل:

تتم الدراسة لأضابير المريضات الحوامل المقبولات في المشفى والمحققات لمعايير الادخال والاستبعاد .

ملء البيانات المطلوبة للدراسة وفق نموذج استبيان خاص بالدراسة وإدخالها الى قاعدة بيانات حاسوبية .

تحليل البيانات باستخدام برنامج تحليل احصائي واستخلاص النتائج التي ستظهر على شكل الخطر النسبي **RR** مع اعتبار المتغير ذو أهمية احصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة **P<0.05** حسب الاختبار المجرى.

نتائج البحث

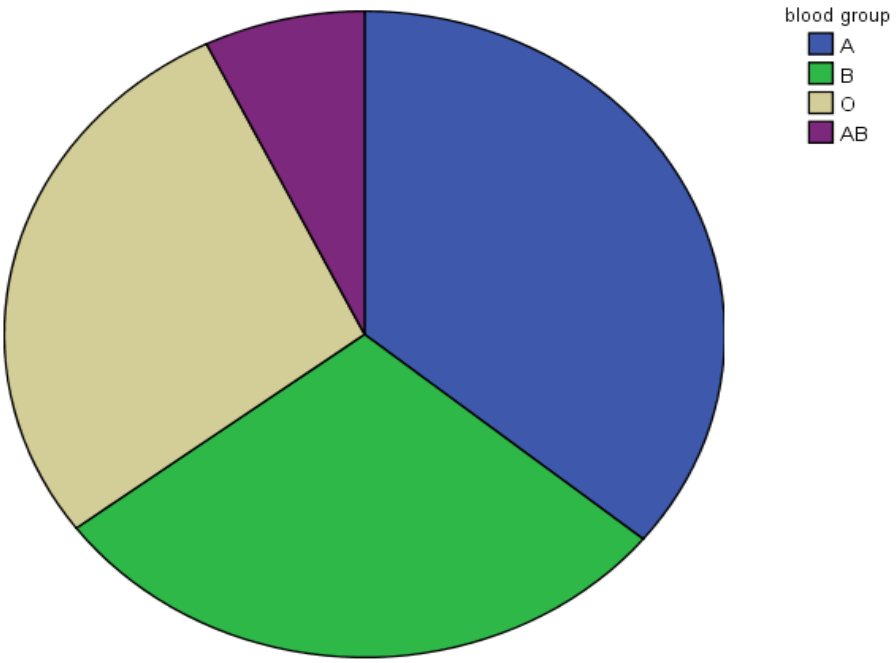
وصف عينة البحث:

بلغ عدد السيدات اللاتي دخلن في البحث ٣٢١٠ سيدات. وكان تقسيم عينة البحث وفق الزمر الدموية كما في الجدول (٢).

الجدول (٢) توزع عينة البحث وفق الزمر الدموية

الزمرة الدموية	عدد السيدات	النسبة المئوية للسيدات
A	١١٥٣	%٣٥,٩
B	٩٢٦	%٢٨,٨
O	٨٩٩	%٢٨,٨
AB	٢٣٢	%٧,٢

نلاحظ من الجدول أن الزمرة الدموية **A** تشكل النسبة الأكبر مقارنةً بباقي الزمر ، تليها الزمرة **O** والزمرة **B** ،والاقل نسبةً هي الزمرة **AB** .



المخطط (1) يبين انتشار الزمر الدموية ضممن عينة البحث

العمر:

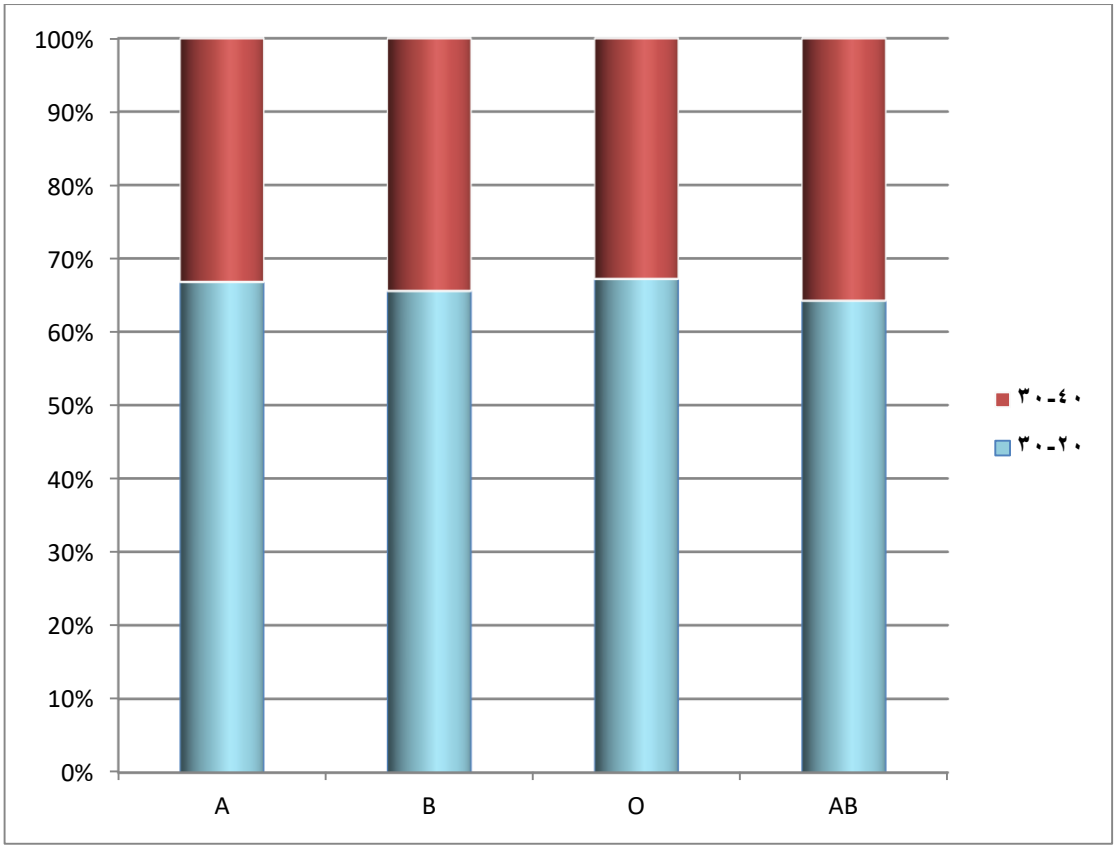
استبعدت السيدات في طرفي سن النشاط التناسلي من البحث، وكان العمر المقبول بين ٢٠-٤٠ سنة، بلغ المتوسط الحسابي لعمر السيدات في عينة البحث ٢٨,٣٢ ± ٤,٢٢ سنة.

يبين الجدول (٣) توزع عينة البحث إلى فئات عمرية وفق الزمر الدموية، ولم يظهر التحليل الإحصائي فروقاً هامة بالنسبة لعمر السيدات في كل زمرة دموية مع قيمة P value أكبر من ٠,٠٥، ويوضح المخطط (٢) المرافق هذه النتائج.

*الجدول **(٣)** توزع عينة البحث وفق عمر السيدات*

الزمرة	عدد السيدات الإجمالي	***الفئة العمرية من ٢٠-٣٠ سنة*** العدد (النسبة المئوية)	***الفئة العمرية من ٣٠-٤٠ سنة*** العدد (النسبة المئوية)	**قيمة P value**	نلاحظ أن **P value**
A	**١١٥٣**	**٧٧٠ (%٦٦,٧٨)**	**٣٨٣ (%٣٣,٢٢)**	**0.7**	أكبر من **٠,٠٥**
B	**٩٢٦**	**٦٠٧ (%٦٥,٥٥)**	**٣١٩ (%٣٤,٤٥)**	**0.6**	أكبر من **٠,٠٥**
O	**٨٩٩**	**٦٠٤ (%٦٧,١٩)**	**٢٩٥ (%٣٢,٨١)**	**0.6**	أكبر من **٠,٠٥**
AB	**٢٣٢**	**١٤٩ (%٦٤,٢٢)**	**٨٣ (%٣٥,٧٨)**	**0.5**	أكبر من **٠,٠٥**
المجموع	**٣٢١٠**	**٢١٣٠ (%٦٦,٣٦)**	**١٠٨٠ (%٣٣,٦٤)**		

الملاحظة الأهم من هذا الجدول أنه بالرغم من الاختلافات العمرية بعمر السيدات المشمولات بالدراسة فإن التحليل الإحصائي لم يظهر فروقاً هامة من الناحية الإحصائية بالنسبة للعمر ،وبالتالي لم تؤثر الاختلافات العمرية على نتائج البحث اللاحقة.



المخطط (٢) توزع عينة البحث وفق الفئات العمرية حسب الزمر الدموية

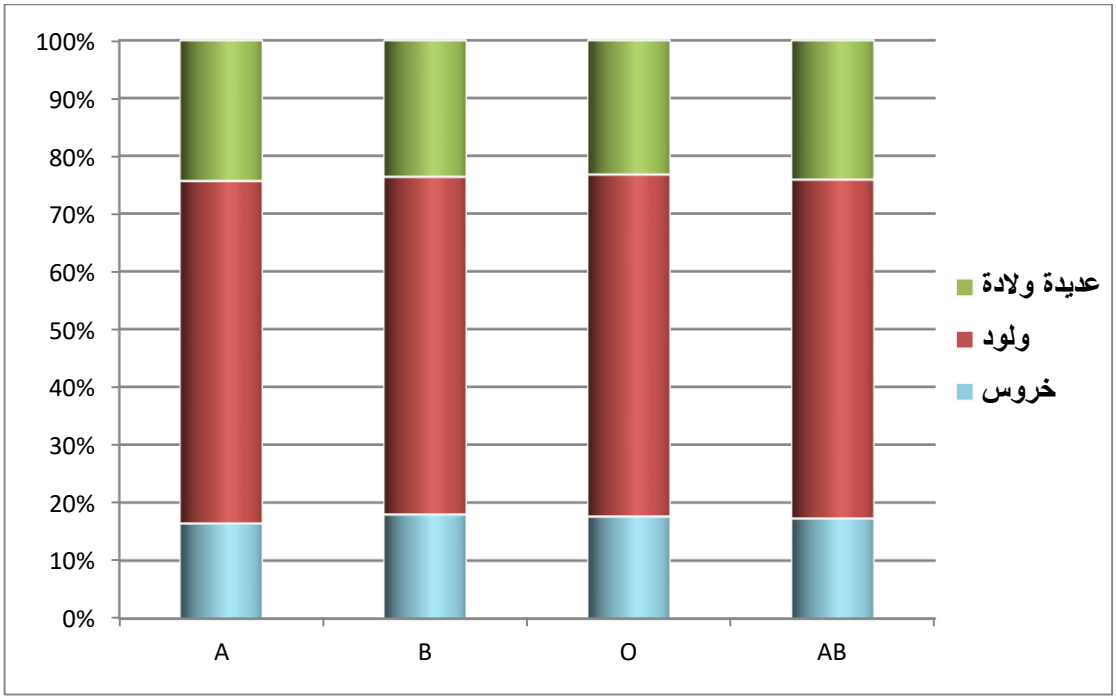
عدد الولادات:

قسمت عينة البحث وفق عدد الولادات إلى **٣** فئات: خروس، وولود **(١-٤** ولادات)، وعديدة ولادة **(**ولود**≤٥** ولادات**)**. يبين الجدول **(٤)** النتائج المسجلة حسب كل زمرة دموية، مع عدم وجود فروق هامة إحصائياً بينها **(P value>٠,٠٥)**.

*الجدول **(٤)** توزع عينة البحث وفق عدد الولادات*

الزمرة	عدد السيدات الإجمالي	خروس العدد(النسبة المئوية)	ولود العدد(النسبة المئوية)	عديدة ولادة العدد(النسبة المئوية)
A	١١٥٣	(%١٦,٣٩) ١٨٩	(%٥٩,٢٤) ٦٨٣	(%٢٤,٣٧) ٢٨١
قيمة P		٠,٤	٠,٨	٠,٦
B	٩٢٦	(%١٧,٩٣) ١٦٦	(%٥٨,٤٢) ٥٤١	(%٢٣,٦٥) ٢١٩
قيمة P		٠,٥	٠,٧	٠,٦
O	٨٩٩	(%١٧,٥٨) ١٥٨	(%٥٩,١٨) ٥٣٢	(%٢٣,٢٥) ٢٠٩
قيمة P		٠,٧	٠,٨	٠,٦
AB	٢٣٢	(%١٧,٢٤) ٤٠	(%٥٨,٦٢) ١٣٦	(%٢٤,١٤) ٥٦
قيمة P		٠,٩٩	٠,٩	٠,٩
المجموع	٣٢١٠	(%١٧,٢٣) ٥٥٣	(%٥٨,٩٤) ١٨٩٢	(%٢٣,٨٣) ٧٦٥

ما يهمنا من هذا الجدول أنه بالرغم من الاختلافات في عدد الولادات وترتيب الحمل عند السيدات المشمولات بدراستنا، فإن هذه الاختلافات لم تكن ذات أهمية من الناحية الإحصائية ،وبالتالي لم تؤثر على دراستنا لعلاقة الزمر بالاختلاطات الحملية.



المخطط (٣) توزع عينة البحث وفق عدد الولادات حسب الزمر الدموية

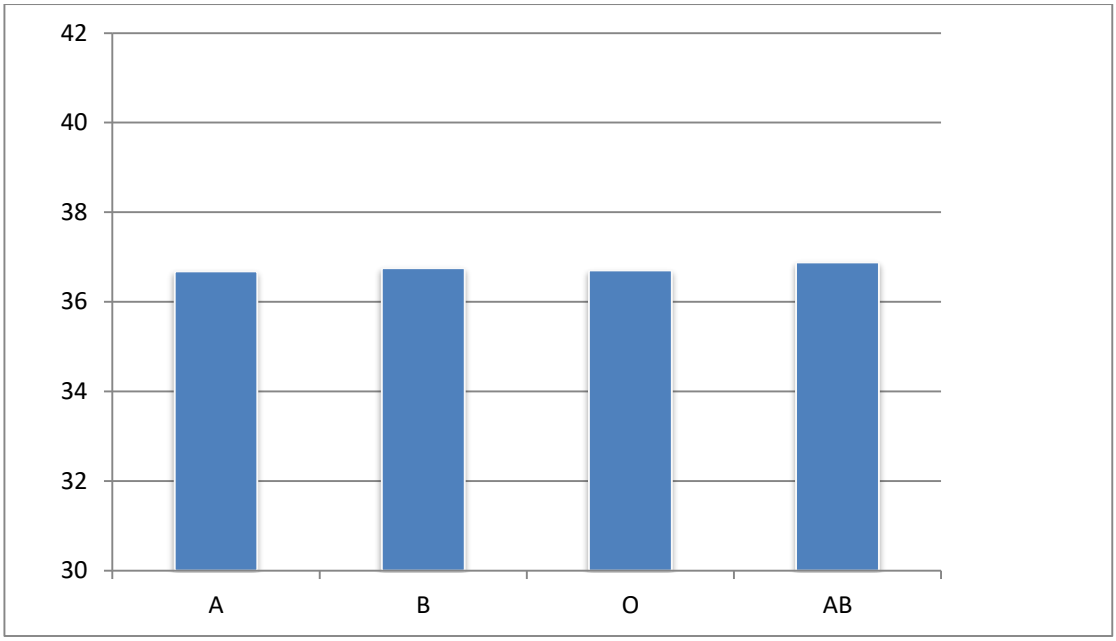
عمر الحمل (بالأسابيع):

كان العمر الحملي لدى السيدات في عينة البحث يقع بين الأسبوعين **٣٦-٣٩** أسبوع حملي، وبلغ المتوسط الحسابي للعمر الحملي **٣٦,٧٢** أسبوعاً. يعرض الجدول **(٥)** المتوسط الحسابي للعمر الحملي حسب الزمر الدموية، ولم تظهر أهمية للفروق بالتحليل الإحصائي **(P value>٠,٠٥)**.

*الجدول **(٥)** المتوسط الحسابي للعمر الحملي حسب الزمر الدموية*

الزمرة	المتوسط الحسابي للعمر الحملي	الانحراف المعياري	قيمة P value
A	٣٦,٦٨ أسبوع	٢,٨٢	**0.3**
B	٣٦,٧٥ أسبوع	٢,٧٦	**0.3**
O	٣٦,٧ أسبوع	٢,٧٨	**0.4**
AB	٣٦,٨٨ أسبوع	٢,٧٧	**0.2**
عينة البحث	٣٦,٧٢ أسبوع	٢,٧٨	

نرى هنا أنه بالرغم من وجود اختلافات بسيطة في المتوسط الحسابي للعمر الحملي بين السيدات في كل زمرة من الزمر الدموية.فإن هذه الاختلافات لم تكن ذات أهمية من الناحية الإحصائية ولم تؤثر على نتائج دراستنا.



المخطط (٤) مقارنة المتوسط الحسابي للعمر الحملي حسب الزمر الدموية

علاقة الزمر الدموية باضطرابات الضغط الشريانى:

درس ارتباط اضطرابات ارتفاع الضغط الشرياني "ماقبل إرجاج، إرجاج، متلازمة HELLP" مع الزمر الدموية المختلفة. يبين الجدول (٦) علاقة الزمر الدموية مع ما قبل الإرجاج، ونجد منه أن الزمرة الدموية O كانت أقل الزمر من حيث معدل الإصابة، بينما AB كانت الأعلى. أظهر التحليل الإحصائي وجود أهمية للفروق بالنسبة للزمرتين B و O فقط؛ أي أن الزمرة B تترافق مع معدل إصابة بما قبل الإرجاج أعلى بشكل هام من باقي الزمر، والزمرة O تترافق مع معدل أقل بشكل هام للإصابة بما قبل الإرجاج مقارنة بالزمرة الدموية غير O. يمثّل المخطط (٥) النسب المئوية للإصابة وفق الزمر بيانياً.

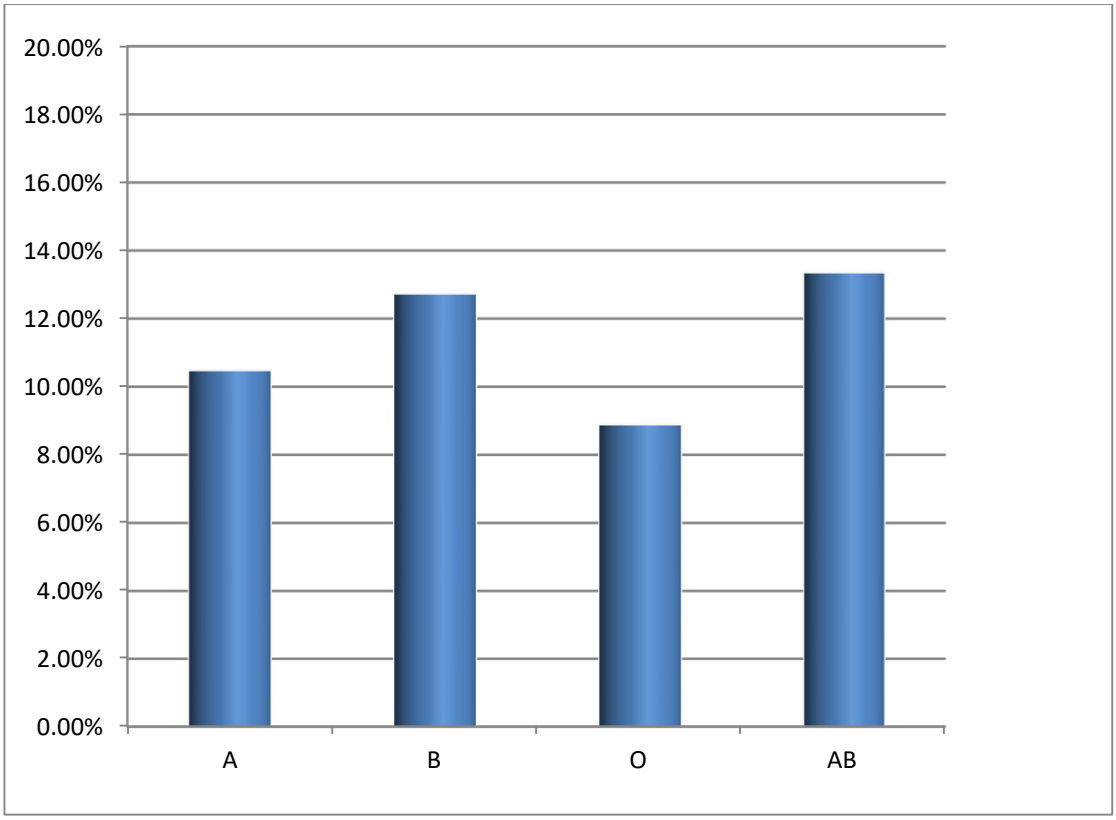
الجدول (٦) توزع حالات ما قبل الإرجاج وفق الزمر الدموية

الزمرة	عدد السيدات الإجمالي	**ماقبل إرجاج** عدد الحالات و(النسبة المئوية لها)	P value
A	**١١٥٣**	**(%١٠,٤٩) ١٢١**	**٠,٦**
B	**٩٢٦**	**(%١٢,٧٤) ١١٨**	**٠,٠٤**
O	**٨٩٩**	**(%٨,٩) ٨٠**	**٠,٠٢**
AB	**٢٣٢**	**(%١٣,٣٦) ٣١**	**٠,٢**
عينة البحث	**٣٢١٠**	**(%١٠,٩) ٣٥٠**	

نرى في هذا الجدول أن اجمالي عدد حالات ما قبل الارجاج في دراستنا هو ٣٥٠ سيدة بنسبة ١٠,٩% من مجمل السيدات المشمولات بالدراسة.

كما نلاحظ أن نسبة الحدوث الأعلى لما قبل الإرجاج كان عند ذوات الزمرة الدموية **AB** يليهن ذوات الزمرة **B** ثم الزمرة **A** وأخيراً فإن النسبة الأقل للحدوث هي في الزمرة **O** .

مع أهمية احصائية للفروق بالنسبة للزمرتين **B** و **O** .



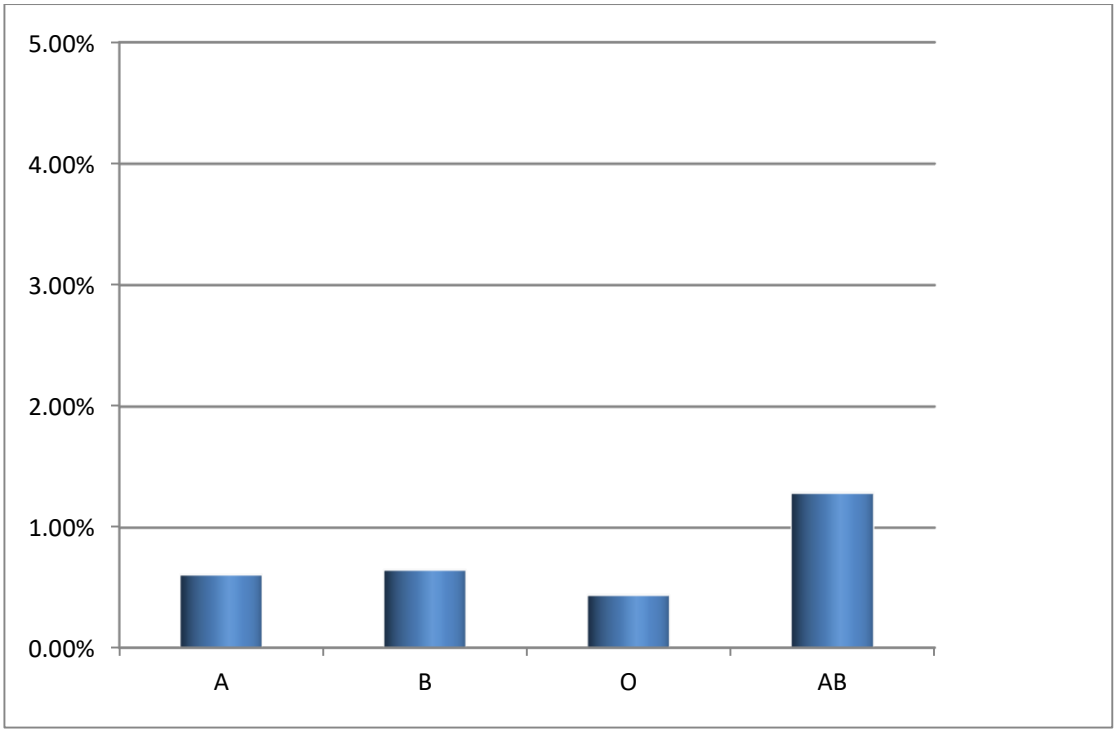
*المخطط **(٥)** مقارنة النسب المئوية لحدوث ماقبل الإرجاج وفق الزمر الدموية*

أما بالنسبة لحالات الإرجاج فقد بلغت ٢٠ حالة في عينة البحث، وكانت أعلى نسبة مئوية للإصابة في الزمرة **AB**، ولكن التحليل الإحصائي لم يظهر فروق هامة إحصائياً بين الزمر الدموية المختلفة. يبين الجدول **(٧)** توزع حالات الإرجاج وفق الزمر الدموية.

*الجدول **(٧)** توزع حالات الإرجاج وفق الزمر الدموية*

الزمرة	عدد السيدات الإجمالي	**إرجاج** عدد الحالات و(النسبة المئوية لها)	**P value**
A	**١١٥٣**	**٧ (%٠,٦١)**	**٠,٨**
B	**٩٢٦**	**٦ (%٠,٦٥)**	**٠,٨**
O	**٨٩٩**	**٤ (%٠,٤٤)**	**٠,٤**
AB	**٢٣٢**	**٣ (%١,٢٩)**	**٠,٢**
عينة البحث	**٣٢١٠**	**٢٠ (%٠,٦٢)**	

حيث نلاحظ من الجدول أن أعلى نسبة حدوث للإرجاج هي عند ذوات الزمرة الدموية **AB** يليهن ذوات الزمرة **B** ثم الزمرة **A** ثم الزمرة **O** .دون أهمية من الناحية الاحصائية للفروق.



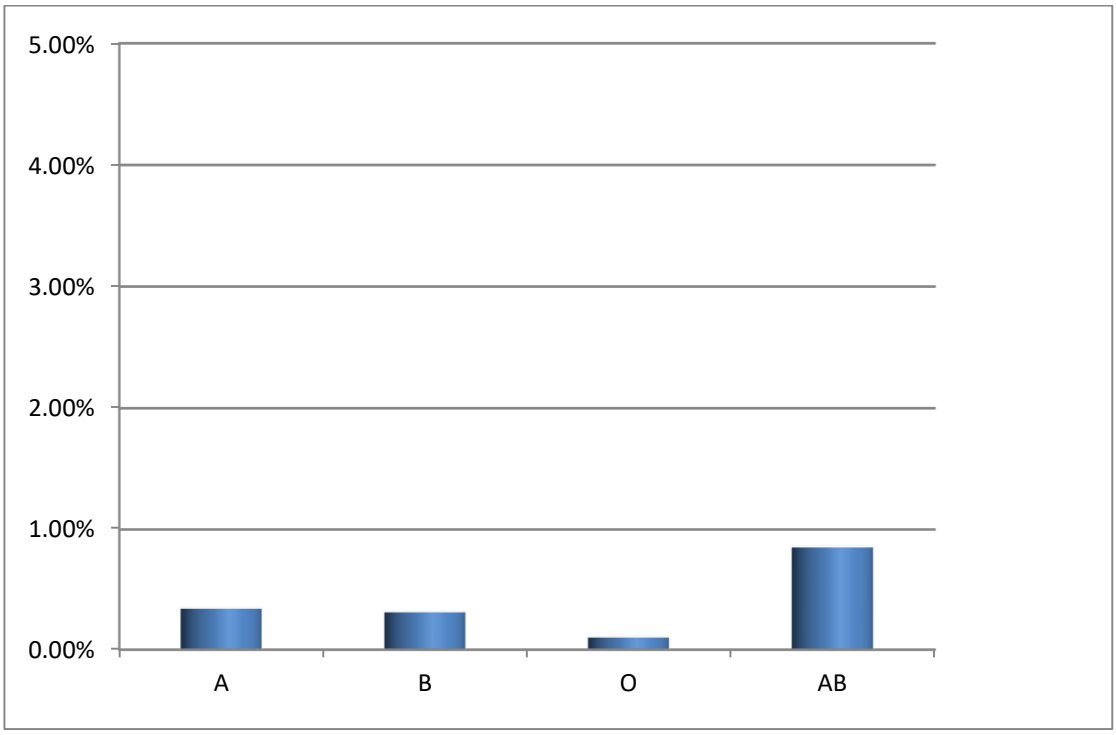
المخطط (٦) مقارنة النسب المئوية لحدوث الإرجاج وفق الزمر الدموية

تم تحديد المريضات مع متلازمة **HELLP** في عينة البحث، وكان العدد **١٠** حالات فقط، وسجلت الزمرة **AB** أعلى نسبة مئوية للحدوث، ولكن لم تكن الفروق هامة إحصائياً.

*الجدول (١) توزع حالات متلازمة **HELLP** وفق الزمر الدموية*

الزمرة	عدد السيدات الإجمالي	***HELLP*** عدد الحالات و(النسبة المئوية لها)	P value
A	**١١٥٣**	**٤ (%٠,٣٥)**	**٠,٨**
B	**٩٢٦**	**٣ (%٠,٣٢)**	**٠,٦**
O	**٨٩٩**	**١ (%٠,١١)**	**٠,٢**
AB	**٢٣٢**	**٢ (%٠,٨٦)**	**٠,١**
عينة البحث	**٣٢١٠**	**١٠ (%٠,٣١)**	

نجد في الجدول أن نسبة الحدوث الأعلى لمتلازمة **HELLP** هي عند مريضات الزمرة الدموية **AB** يليهن مريضات الزمرة **A** ثم الزمرة **B** وأخيراً النسبة الأقل للحدوث عند المريضات من الزمرة الدموية **O** .ولكن هذه الفروق غير هامة احصائياً.



*المخطط (V) مقارنة النسب المئوية لحدوث **HELLP** وفق الزمر الدموية*

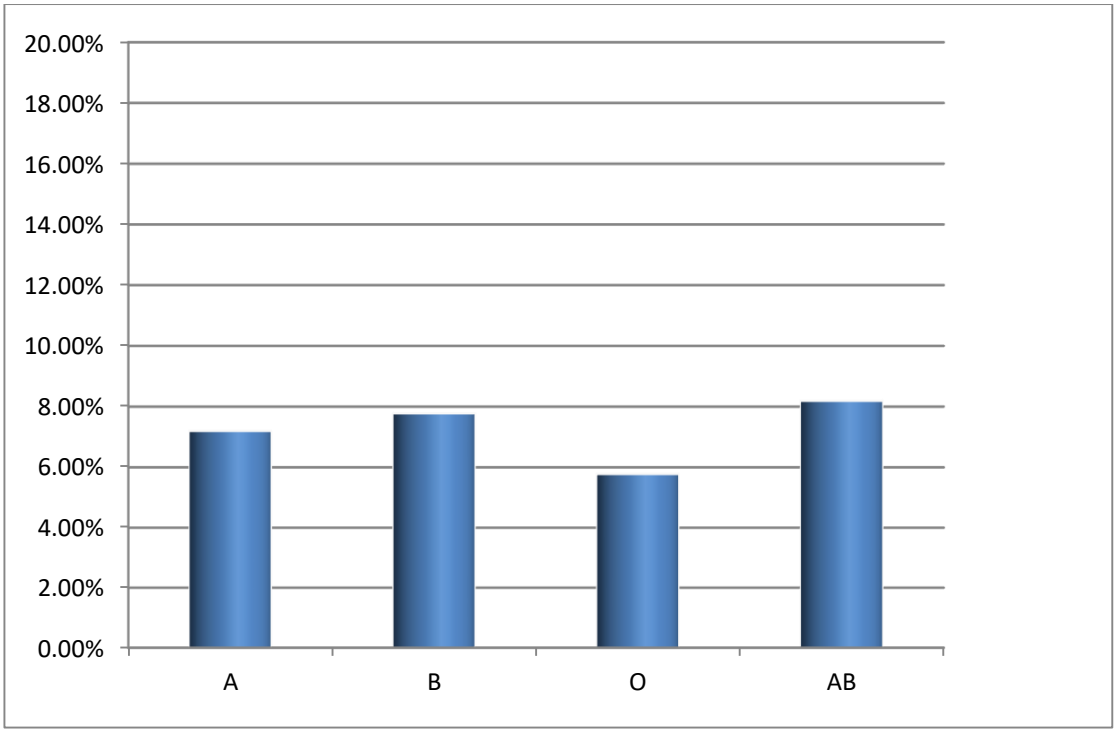
علاقة الزمر الدموية بنقص النمو داخل الرحم:

سجّل نقص النمو الجنيني داخل الرحم لدى ٧,٠٤% من عينة البحث، ودرست علاقته مع الزمر الدموية، وكانت النتائج التالية في الجدول (٩) والتي تظهر أن الزمرة الدموية O سجلت أقل معدل حدوث، ولكن لم يكن لهذا الفرق أهمية إحصائية.

الجدول (٩) توزع حالات نقص النمو داخل الرحمي وفق الزمر الدموية

المتغير		A	B	O	AB
نقص نمو داخل رحم	عدد الحالات	٨٣	٧٢	٥٢	١٩
	النسبة المئوية للحالات	(%٧,٢)	(%٧,٧٨)	(%٥,٧٨)	(%٨,١٩)
P value		٠,٨	٠,٣	٠,٠٨	٠,٥

نلاحظ من الجدول أن النسبة الأعلى لحدوث نقص النمو داخل الرحم هي عند ذوات الزمرة الدموية AB يليهن ذوات الزمرة B ثم الزمرة A وأخيراً الزمرة O .مع عدم وجود أهمية احصائية للفروق.



المخطط (١) مقارنة النسب المئوية لحدوث تأخر النمو داخل الرحم وفق الزمر الدموية

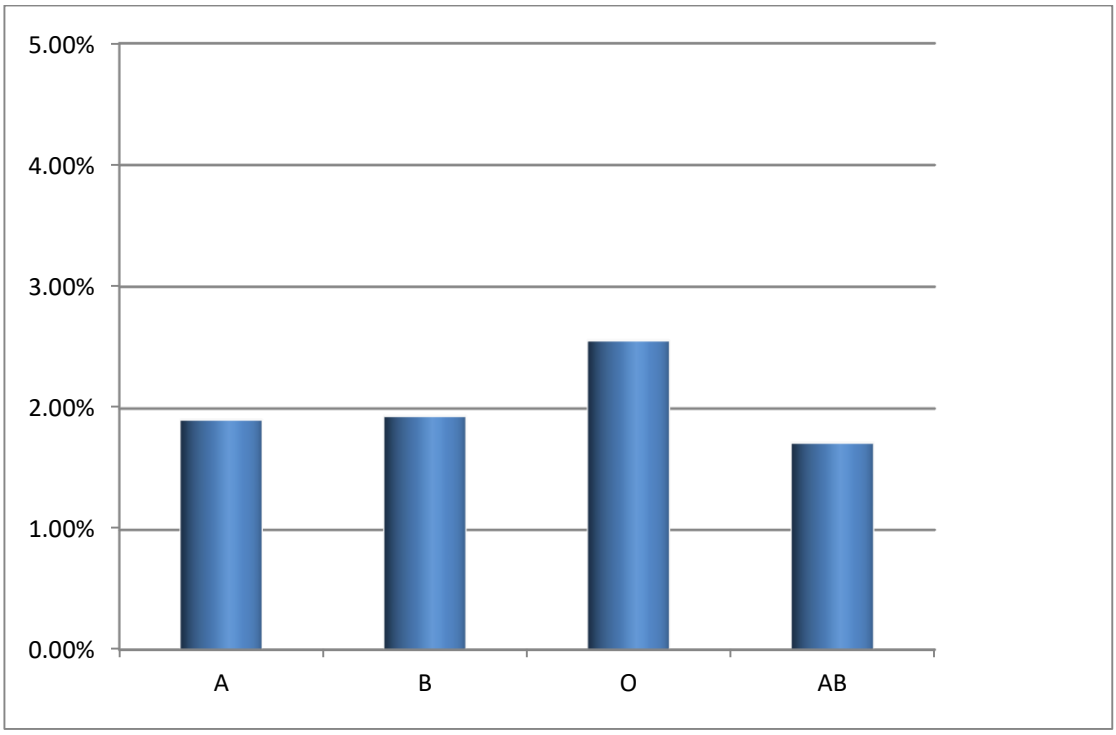
علاقة الزمر الدموية بالسكري الحملي:

إن العلاقة بين الزمر الدموية والإصابة بالسكري الحملي تظهر في الجدول (١٠)، والذي يلاحظ فيه أن الزمرة الدموية O ترافقت مع أعلى معدل حدوث. لم يظهر التحليل الإحصائي فروقاً هامة في معدل حدوث السكري الحملي بين الزمر الدموية.

الجدول (١٠) توزع حالات السكري الحملي وفق الزمر الدموية

الزمرة		A	B	O	AB
السكري الحملي	عدد الحالات	٢٢	١٨	٢٣	٤
	النسبة المئوية للحالات	(%١,٩١)	(%١,٩٤)	(%٢,٥٦)	(%١,٧٢)
P value		٠,٦	٠,٧	٠,٢	٠,٧

نرى في هذا الجدول أن السكري الحملي يحدث بأعلى نسبة عند مريضات الزمرة الدموية O يليهن الزمرة B ثم الزمرة A وأخيراً الزمرة AB .لكن دون فروق هامة احصائياً.



المخطط (٩) مقارنة النسب المئوية لحدوث السكري الحملي وفق الزمر الدموية

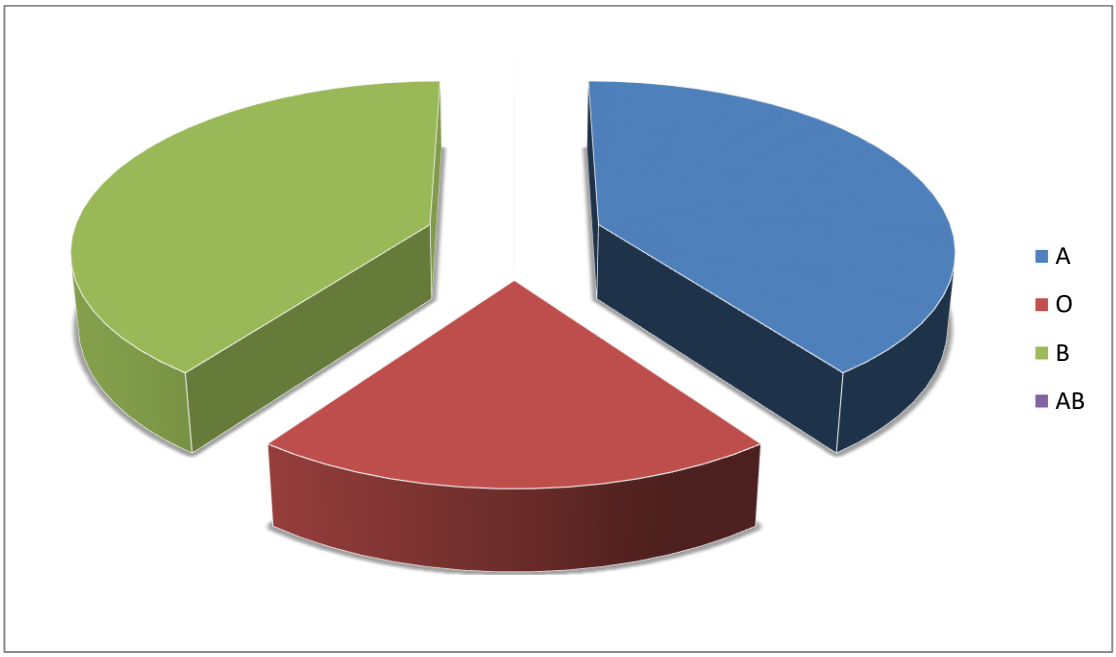
علاقة الزمر الدموية بالانصمام الخثاري الوريدي:

سجلت ٥ حالات خثار وريدي في عينة البحث وبنسبة مئوية بلغت ٠,١٦%. يبين الجدول (١٢) توزع حالات الخثار الوريدي وفق الزمر الدموية، وتعيق قلة الحالات المسجلة إجراء تحليل يعتمد عليه.

الجدول(١١) توزع حالات الخثار الوريدي وفق الزمر الدموية

الزمرة		A	B	O	AB
الخثار الوريدي	عدد الحالات	2	2	1	0
	النسبة المئوية للحالات	(0.17%)	(0.22%)	(0.11%)	(0%)

نلاحظ من الجدول قلة عدد الحالات للخثار الوريدي الأمر الذي يحول دون إجراء تحليل ومقارنات يعتمد عليها.



المخطط (١٠) مقارنة النسب المئوية لحدوث الخثار الوريدي وفق الزمر الدموية

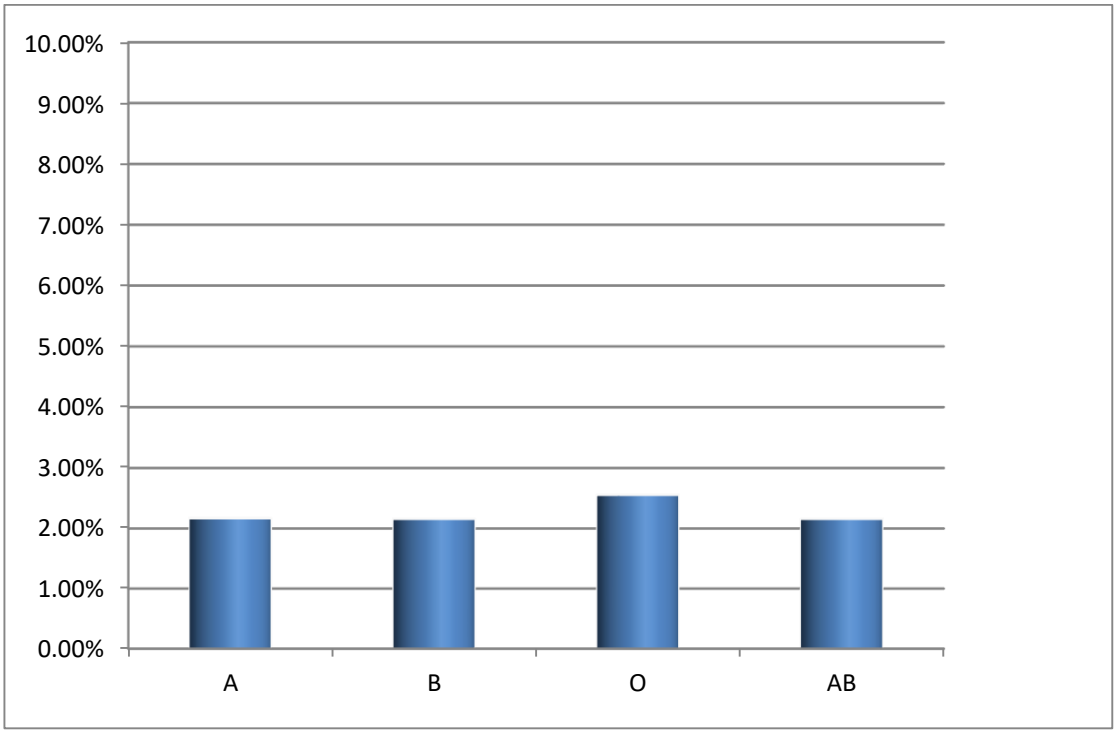
علاقة الزمر الدموية بالنزف بعد الوضع:

سجّل حدوث نزف بعد الوضع لدى ٧٣ مريضة وبنسبة مئوية بلغت ٢,٢٧% من عينة البحث، ودرست علاقته مع الزمر الدموية كما تظهر في الجدول (١١) والذي يظهر أن الزمرة الدموية O سجلت أعلى معدل حدوث، ولكن لم يكن لهذا الفرق أهمية إحصائية.

الجدول (١٢) توزع حالات النزف بعد الوضع وفق الزمر الدموية

المتغير		A	B	O	AB
نزف الخلاص	عدد الحالات	25	20	23	5
	النسبة المئوية للحالات	(2.17%)	(2.16%)	(2.56%)	(2.16%)
P value		0.7	0.7	0.5	0.8

نلاحظ أن نسبة الحدوث الأعلى للنزف بعد الوضع هو عند ذوات الزمرة الدموية O يليهن ذوات الزمرة A واخيرا الزمرتان B و AB . مع عدم وجود فروق ذات أهمية احصائية لذلك.



المخطط (١١) مقارنة النسب المئوية لحدوث النزف بعد الوضع وفق الزمر الدموية

حساب الخطر النسبي:

تم حساب الخطر النسبي **Relative Risk (RR)** لحدوث الاختلاطات الحملية المدروسة وفق الزمر الدموية ويوضح الجدول النتائج.

*الجدول(١٣): الخطر النسبي **(RR)** للاختلاطات الحملية المدروسة وفق الزمر الدموية*

الاختلاط الحملي	A	B	O	AB
ماقبل إرجاج	٠,٩٤	١,٢٥	٠,٧٦	١,٢٥
إرجاج	٠,٩٦	١,٠٦	٠,٦٤	٢,٢٧
HELLP	١,١٩	١,٠٦	٠,٢٩	٣,٢١
نقص نمو	١,٠٤	١,١٥	٠,٧٧	١,١٨
سكري حملي	٠,٨٧	٠,٤٤	١,٣٤	٠,٨١
نزف بعد الوضع	٠,٩٣	٠,٩٣	١,١٨	٠,٩٤

- نرى في الجدول أن الخطر النسبي لحدوث ما قبل الإرجاج هو الأعلى عند ذوات الزمرة الدموية **AB** والزمرة **B** ثم الزمرة **A** وأخيراً **O** .
- بينما الخطر النسبي لحدوث الإرجاج أعلى عند ذوات الزمرة الدموية **AB** يليهن ذوات الزمرة **B** ثم الزمرة **A** وأخيراً الزمرة **O** .
- الخطر النسبي لحدوث متلازمة **HELLP** هو الأعلى عند مريضات الزمرة الدموية **AB** يليهن مريضات الزمرة **A** ثم الزمرة **B** وأخيراً الزمرة **O** .
- أما نقص النمو داخل الرحم فإن الخطر النسبي الأعلى لحدوثه هو عند ذوات الزمرة الدموية **AB** يليهن ذوات الزمرة **B** ثم الزمرة **A** وأخيراً **O** .
- نلاحظ تشابه نسب الحدوث في الزمر المختلفة لكل من الإرجاج ونقص النمو داخل الرحم.

- إن الخطر النسبي لحدوث السكري الحملي كان الاعلى عند ذوات الزمرة الدموية **O** يليهن ذوات الزمرة **A** ثم الزمرة **AB** ثم الزمرة **B** .
- أخيراً فإن الخطر النسبي لحدوث النزف بعد الوضع أعلى عند ذوات الزمرة الدموية **O** ثم الزمرة **AB** والأقل عند الزمرتين **A** و **B** .

المناقشة

سجلت منشورات الأدب الطبي ترافقاً بين أنماط **ABO** المختلفة والعديد من الحدثيات المرضية مثل: الخمج واضطرابات النزف والداء الخثري الصمي والسرطان وغيرها **(١٥)**. كما سجل أنها تؤثر على نتاج الحمل مع نتائج متباينة **(٥٧)**.

إن اختلاف الأنماط الظاهرية للزمر **ABO** جعل من الضروري إجراء بحث في المجتمعات المحلية لتحديد أهمية الدور الذي تلعبه ومن هنا كان هذا البحث.

ضم البحث **٣٢١٠** سيدات من المقبولات في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي. شكلت الزمرة الدموية **A** النسبة الأكبر مقارنة بباقي الزمر **(٣٥,٩%)** وهي قريبة من النسبة المئوية المسجلة بدراسة د.تهاني علي المرجعية **(٣٩,٢%)**، وقد سجّلت الزمرة **B** بنسبة مئوية بلغت **٢٨,٨%** في هذا البحث مقارنة بـ **١٨,٦%** في الدراسة السابقة، وكانت نسبة الزمرة الدموية **AB** هي الأقل في دراستنا ودراسة د.تهاني علي **(٨)**.

كان متوسط العمر الحملي في دراستنا **36.72** أسبوعاً حملياً، وقد ذكرنا ضمن معايير الاشتمال أن العمر الحملي المشمول بالدراسة هو العمر الأكبر من ٢٠ أسبوعاً حملياً، مما يُظهِر انحيازاً للأعمار الحملية المتقدمة عند السيدات المشمولات بدراستنا، وعدد قليل من الحالات كان ضمن الأعمار الحملية الأصغر من ٣٦ أسبوع حملي، الأمر الذي يُنسَب لقلة عدد حالات المخاض الباكر عموماً مقارنةً بحالات تمام الحمل المراجعات لمشفى التوليد الجامعي، وبالتأكيد لغيره من المشافي أيضاً.

في دراستنا كانت الزمرة الدموية **AB** أعلى الزمر الدموية في تواتر حدوث ماقبل الإرجاج **(١٣,٣٦%)**، ولكن التحليل الإحصائي أظهر أهمية للإصابة بالنسبة للزمرة الدموية **B** والتي كان الخطر النسبي لها **(RR=١,٢٥>١)**، بينما كان **RR** للزمرة **O** يساوي **٠,٧٦<١** أي أن هذه الزمرة عامل حماية من الإصابة بما قبل الإرجاج.

بينما وجدت دراسة تايلندية على **٥٣٢٠** سيدة أن الزمرة **A** ترافقت مع خطر هام لما قبل الإرجاج **(P=0.001)**، وكذلك الزمرة **AB** **(P=0.01)** (٣)، وسجلت دراسة سابقة خطراً أعلى لما قبل الإرجاج في الزمرة **AB** (٥٩)، ولكن دراسة **Witsenburg** ورفاقه في ألمانيا (٦٨) ودراسة **Clark** ورفاقه في اسكتلندا (٦٠) لم تسجل أهمية للزمر الدموية في هذه الاختلاطات، بينما توصلت مراجعة منهجية لدراسات الأدب الطبي المنشور إلى أن الزمرة **O** يمكن أن تعطي تأثير حماية للإصابة بما قبل الإرجاج واضطراباته مقارنة بباقي الزمر (٥٧). إن عدم التوافق في النتائج قد يعود إلى اختلاف توزع الزمر الدموية حسب الأعراق وعوامل الخطر الاخرى الموجودة (٥٧).

أما بالنسبة للإرجاج ومتلازمة **HELLP** فقد كان معدل الإصابة أعلى في الزمرة الدموية **AB** ولكن دون فروق هامة إحصائياً، وكان الخطر النسبي لذلك: **٢,٢٦** للإرجاج، **٣,٢١** لمتلازمة **HELLP**، ولكن عدد الحالات القليل يشكل عائقاً أمام الأخذ بهذه النتائج.

وجدت دراسة راجعة على ٥٤٧ سيدة مصابة بما قبل الإرجاج أن نسبة حدوث متلازمة **HELLP** كانت أكثر بمقدار الضِعفين عند ذوات الزمرة **O** مقارنةً بباقي الزمر (٦٩).

سجّل نقص نمو جنيني داخل الرحم لدى **٧,٠٤%** من عينة البحث، وكانت الزمرة الدموية **O** الأقل إصابة مع خطر نسبي **(٠,٧٧>١)**، ولكن لم تكن الإصابة في الزمر غير **O** هامة إحصائياً. سجلت الدراسات السابقة نتائج متضاربة حول هذا الناتج، فقد توصّل **Clark** ورفاقه إلى عدم وجود علاقة بينهما (٦٠)، بينما سجلت أخرى أن الزمرة **O** هي الأقل إصابة مع تفسير باتولوجي لذلك يعود إلى ترابط آلية النشوء المرضي لكل من ما قبل الإرجاج ونقص النمو داخل الرحم (٣).

إن الإصابة بالداء السكري الحملي كانت أعلى في الزمرة الدموية **O** مقارنة بباقي الزمر وكان الخطر النسبي لها **١,٣٤**، ولكن لم تُظهر الفروق أهمية إحصائية، وهي نتيجة تقع ضمن النتائج المتباينة المسجلة سابقاً فقد ذكر **Donma** ورفاقه في دراستهم أن انتشار الزمرة الدموية **O** كان أعلى لدى الحوامل مع سكري حملي مقارنة بالحوامل غير المصابات **(٥٢,٢%** مقابل **٣٣,٣%)** (٦٤)، بينما دراسة **Phaloprakarn** ورفاقه فإنها لم تسجل مثل هذا الترافق (٣) ، بينما بينت دراسة صينية تقدمية أن الزمرة الدموية **AB** لها دور حماية من السكري الحملي (٦٦)، ويختلف مدى هذا الترابط مع اختلاف المجتمعات ومقدار انتشار عوامل خطر الإصابة بالداء السكري ضمنها (٣).

أُثبت بعدة دراسات أن ازدياد تركيز عامل فون ويلبراند في الزمر الدموية غير O يزيد من خطر الانصمام الخثاري الوريدي (٢)، ولكن قلة عدد الحالات المسجلة في عينة البحث في دراستنا لم تتح إظهار ترابط النتائج.

ونجد بالدراسات أن تحليل **Wu** ورفاقه للدراسات المنشورة سجل خطراً نسبياً يبلغ ١,٧٩ للزمر غير O مقارنةً بالزمرة O لحدوث الانصمام الخثاري الوريدي (١٧).

وبشكل مماثل لهذه الدراسة فقد بينت كل من دراسة Jick ورفاقه ،ودراسة Talbot ورفاقه أن خطر الانصمام أعلى في الزمر غير O منه في الزمرة O (٧٩، ٨٠).

كما بينت دراسة Larsen ورفاقه أن ذوات الزمر A و AB لديهن خطر أعلى من باقي الزمر لحدوث الانصمام (٨٢).

بالمقابل بينت دراسة Clark ورفاقه عدم وجود علاقة بين الزمر الدموية وخطر الانصمام (٦٠).

سجل بحثنا ترافق الزمرة الدموية O بحدوث النزف بعد الوضع بشكل أعلى من باقي الزمر ولكن دون وجود فروق هامة بين السيدات.

وهذا يتوافق مع دراسة Chauleur ورفاقه (٨٥)، ودراسة Kahr ورفاقه (٨٤)، ودراسة Drukker ورفاقه (٨٦)، ودراسة Dentali ورفاقه (٨٧) ، حيث أن جميع هذه الدراسات أظهرت أن السيدات ذوات الزمرة O لديهن خطر أعلى لإحداث النزف بعد الوضع من باقي الزمر الدموية.

وبالمقابل لم تظهر دراسة Clark ورفاقه وجود علاقة بين الزمر الدموية من نمط ABO وخطر حدوث النزف بعد الوضع (٦٠).

إن هذا البحث بنتائجه يتوافق مع بعض منشورات الادب الطبي ويتعارض مع بعضها، وما ذلك إلا بسبب عدم وضوح آليات التداخل الإمراضية للزمر الدموية في هذه الاختلاطات الحملية، وإلى التباينات المجتمعية العرقية في انتشارالزمر (٥٧).

إن الاقتصار على مركز واحد مثل مشفانا "والذي يعد مشفى مرجعي لمثل هذه الاختلاطات" أدى لتعرض البحث لانحياز ظهر في ارتفاع النسبة المئوية للزمرة B، والتي ترافقت مع معدل الإصابة الأعلى لاضطرابات ارتفاع الضغط، وبالتالي فإن إحالة مريضات ما قبل الإرجاج إلى المشفى قد تكون عامل متداخل في هذه النتيجة.

وفيما يلي جدول يختصر المقارنة بين دراستنا وعدد من الدراسات فيما يخص علاقة الزمر الدموية بمجموعة من اختلاطات الحمل.

	ما قبل الارجاج	***الارجاج***	***متلازمة HELLP***	***نقص النمو داخل الرحم***	***السكري الحملي***	***الانصمام الخثاري الوريدي***	***النزف بعد الوضع***
بحثنا في مشفى التوليد	الاشيع الزمرة **AB** ، بينما **O** عامل حماية.	الاشيع **AB**	الاشيع **AB**	الاشيع **AB**	الاشيع **O**	عدد الحالات غير كافي للربط والمقارنة	الأشيع الزمرة **O**
دراسة Phaloprakarn و رفاقه في تايلاند	الاشيع **A-AB**			الزمرة **O** هي الأقل اصابة	لا علاقة للزمرة		
دراسة Hiltunen ورفاقه	الاشيع **AB**						
دراسة witsenburg ورفاقه،ودراسة clark ورفاقه.	لا أهمية للزمر		لا أهمية للزمر			لا أهمية للزمر	لا أهمية للزمر
مراجعة منهجية لـ Franchini ورفاقه	الزمرة **O** عامل حماية					الأشيع الزمر غير **O**	
دراسة تركية لـ sezikورفاقة			**O** ضعفا باقي الزمر				
دراسة Zhang ورفاقه في الصين					**AB**عامل حماية من حدوثه		
دراسة Donma ورفاقه					الاشيع **o**		
دراسة Wu ورفاقه ودراسة Jick ورفاقه ودراسة Talbot ورفاقه						الأشيع الزمر غير **O**	
دراسة Larsen ورفاقه						الأشيع **A** و **AB**	
دراس Chauleur ورفاقه، ودراسة Kahr ورفاقه، ودراسة Drukker ورفاقه، ودراسة Dentali ورفاقه							الأشيع**O**

خلاصة:

- إن الزمرة الدموية **A** هي أشيع الزمر في عينة البحث **(٣٥,٩%)**.
- ترافقت الزمر الدموية المختلفة مع الاختلاطات الحملية.
- إن الزمر الدموية غير **O** تترافق مع اضطرابات ارتفاع الضغط الشرياني. وخاصة الزمرة **AB**، **B** .
- إن الزمرة **O** هي عامل حماية من ماقبل الإرجاج وبفارق هام.
- يترافق نقص النمو داخل الرحم مع الزمر غير **O**.
- إن السكري الحملي أعلى لدى الزمرة **O** ولكن دون فروق هامة.
- تترافق الزمرة الدموية O بمعدلات حدوث أعلى للنزف بعد الوضع مقارنة بالزمر الدموية غير O .

التوصيات

- ❖ إن الزمرة الدموية غير قابلة للتعديل، ولكن يوصى بالعمل على تعديل عوامل الخطر الأخرى للاختلاطات الحملية المختلفة.
- ❖ السيدات ذوات الزمر الدموية غير O وخاصة الزمرة B لديهن خطر أعلى لحدوث ما قبل الإرجاج وما يرافقه من اختلاطات لذا يجب الانتباه لهن جيداً وخاصة عند وجود عوامل خطر منذرة أخرى.
- ❖ ذوات الزمرة AB المشخّص لديهن ما قبل ارجاج لديهن خطر عالي لتطوير مضاعفات ما قبل الإرجاج لذا نقيّم جيداً خطر وجود هذه المضاعفات لديهن.
- ❖ إن ذوات الزمرة O لديهن خطر أعلى للإصابة بالسكري الحملي ولإحداث نزف بعد الوضع لذلك يجب الانتباه وتقييم وضعهن بحرص.
- ❖ إجراء دراسة مجتمعية تضم أكبر عدد ممكن من المراكز التوليدية للحصول على نتائج أقوى.

الاختصارات:

IgM: Immuno globuline M (الغلوبولين المناعي M).

IgG: Immuno globuline G (الغلوبولين المناعي G).

TNF-a: Tumor necrosis factor-a (العامل المنخر للورم ألفا).

ICAM-1: Intracellular adhesion molecule-1 (جزيء الالتصاق داخل الخلوي –1).

VWF: Von willebrand factor (عامل فون ويلبراند).

F VIII: clotting factor 8 (عامل التخثر الثامن).

LH: Leutinizing hormone (الهرمون الملوتن).

FSH: Follicle stimulating hormone(الهرمون المنبه للجريب)

HELLP: Hemolysis , elevated liver enzymes, low platelets (انحلال دموي، ارتفاع خمائر الكبد، انخفاض الصفيحات).

PP13: Placental protein 13 (البروتين المشيمي 13).

RR: Relative risk (الخطر النسبي).

OR: Odds ratio (نسبة الأرجحية).

DVT: Deep vein thrombosis (الخثار الوريدي العميق).

PE: Pulmonary embolism (الصمة الرئوية).

الملحق

استبيان البحث

استمارة استبيان بحث طالبة الدراسات العليا آية عبدالله.

عنوان الدراسة: العلاقة بين الزمر الدموية ABO واختلاطات الحمل (متضمنة: ماقبل الإرجاج والاضطرابات المرافقة له، الانصمام الخثاري الوريدي، النزف بعد الوضع والسكري الحملي) في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

مجموعة المريضة:

المجموعة (١): حامل طبيعية دون اختلاطات.

المجموعة (٢): وجود حالة أو أكثر من الاختلاطات الحملية.

رقم المريضة	التاريخ	رقم الإضبارة:
اسم المريضة:		زمرتها الدموية:
عمر المريضة	ترتيب الحمل:	عمر الحمل:

وجود حالة ما قبل إرجاج:

وجود حالة إرجاج:

وجود حالة متلازمة HELLP:

وجود نقص نمو داخل الرحم:

وجود سكري حملي:

وجود انصمام خثاري وريدي:

حدوث نزف بعد الوضع:

المراجـع

1. He M, Wolpin B, Rexrode K, et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32: 2314-20.
2. Liumbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. Blood Transfus 2013; 11: 491-499.
3. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes. Journal of Perinatology 2013;33:107–11
4. Racial & ethnic distribution of ABO blood types. Available at: http://www.bloodbook. com/world-abo.html.
5. Salmon Ch. Cartron JP, Rouger Ph. Le système ABO. Les groups sanguins chez l`homme.Masson (France) ; 1991 :111-159.
6. Montazemi K. Distribution of ABO blood groups in Iran, Iranian Journal of Public Health 1978;7(1): 39-56.
7. Eissa S, Abdel Meguid L, Ebeid S et al. Donors as Regards Blood Group Frequencies and Seroprevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus & HIV: 10 Year Evaluation. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst 2007;19 (1): 71-76.

٨. علي. تهاني. تواتر الزمر الدموية ABO وباقي النظم الدموية في سورية. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية. المجلد ٣١. العدد ١. ٢٠١٥: ٩–١٩.

9. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. Biochim Biophys Acta 1999; 1473: 247-66.
10. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI. Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 2007; 7:678–689.
11. Melzer D, Perry JR, Hernandez D, et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). PLoS Genet 2008; 4: e1000072.
12. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. Hum Mol Genet 2010; 19: 1863-72.

13. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. Hum Mol Genet 2010; 19: 1856-62.
14. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? Transfusion 2006; 46: 1836-44.
15. Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. Crit Rev Clin Lab Sci 2012; 49: 137-49
16. Whincup PH, Danesh J, Walker M, et al. von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and metaanalysis. Eur Heart J 2002; 23: 1764-70.
17. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2008; 6: 62-9.
18. Jukic I, Bingulac-Popovic J, Dogic V, et al. Evaluation of ABO blood groups as a risk factor for myocardial infarction. Blood Transfus 2012; 29: 1-2.
19. Franchini M, Makris M. Non-O blood group: an important genetic risk factor for venous thromboembolism. Blood Transfus 2013; 11: 164-5.
20. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. Semin Thromb Hemost 2012; 38: 535-48.
21. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995; 345: 152-5.
22. Than NG, Romero R, Meiri H, Erez O, Xu Y, et al. PP13, Maternal ABO Blood Groups and the Risk Assessment of Pregnancy Complications. PLoS ONE 2011; 6(7): e21564.
23. Cohen M, Hurtado-Ziola N, Varki A. ABO blood group glycans modulate sialic acid recognition on erythrocytes. Blood 2009;114:3668–76
24. Ho M, Hickey MJ, Murray AG, Andonegui G. Kubes P. Visualization of Plasmodium falciparum–endothelium interactions in human microvasculature: mimicry of leukocyte recruitment. J Exp Med 2000;192: 1205–1211.
25. Cserti CM. Dzik WH. The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. Blood 2007; 110: 2250–2258.
26. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. J Infect Dis 2002; 185: 1335-7

27. Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al. Von Willebrand factor and cancer: a renewed interest. Thromb Res 2013; 131: 290-2.
28. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010; 140: 883-99
29. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. Blood Transfus 2016; 14: 434-40.
30. Kobayashi H, Boelte KC, Lin PC. Endothelial cell adhesion molecules and cancer progression. Curr Med Chem 2007; 14: 377-86.
31. Rahbari NN, Bork U, Hinz U, et al. AB0 blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer. BMC Cancer 2012; 12: 319.
32. Kaffenberger SD, Morgan TM, Stratton KL, et al. ABO blood group is a predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. BJU Int 2012;110:E641-6.
33. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. Nat Genet 2009; 41: 986-90.
34. Rizzato C, Campa D, Giese N, et al. Pancreatic cancer susceptibility loci and their role in survival. PLoS ONE 2011; 6: e27921
35. Dandona M, Gao F, Linehan DC, Wang-Gillam A. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 135-7.
36. Breimer ME, Mölne J, Nordén G, et al. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. Transplantation 2006; 82: 479-85.
37. Lee C, You D, Sohn M, et al. Prognostic value of ABO blood group in patients with renal cell carcinoma: single-institution results from a large cohort. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141: 1441-7.
38. Klatte T, Xylinas E, Rieken M, et al. Impact of ABO blood type on outcomes in patients with primary non muscle invasive bladder cancer. J Urol 2014; 191: 1238-43.
39. Sheng L, Sun X, Zhang L, Su D. ABO blood group and nasopharyngeal carcinama risk in a population of Southeast China. Int J Cancer 2013; 133: 893-7.
40. Ouyang PY, Su Z, Mao YP, et al. Prognostic value of ABO blood group in southern Chinese patients with established nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 2013; 109: 2462-6.
41. Zhang YX, Kang SY, Chen G, et al. ABO blood group, Epstein-Barr virus infection and prognosis of patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 7459-65.

42. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, et al. Prognostic influence of loss of blood group A antigen expression in pathologic stage I non-small-cell lung cancer. Arch Bronconeumol 2012; 48: 49-54.
43. Moldvay J, Scheid P, Wild P, et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. Clin Cancer Res 2000; 6: 1125-34.
44. Nozoe T, Ezaki T, Baba H, et al. Correlation of ABO blood group with clinicopathologic characteristics of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus 2004; 17: 146-9.
45. Aird I, Bentall HH, Fraser RJA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. BMJ 1953; 1: 799-801.
46. Etemadi A, Kamangar F, Islami F, et al. Mortality and cancer in relation to ABO blood group phenotypes in the Golestan Cohort Study. BMC Med 2015; 13: 8.
47. Qiu MZ, Zhang DS, Ruan DY, et al. A relationship between ABO blood groups and clinicopathologic characteristics of patients with gastric adenocarcinoma in China. Med Oncol 2011; 28 (Suppl 1): S268-73.
48. Miao S-Y, Zhou W, Chen L, et al. Influence of ABO blood group and rhesus factor on breast cancer risk: a meta-analysis of 9665 breast cancer patients and 244768 controls. Asia-Pac J Clin Oncol 2014; 10: 101-8.
49. Gates MA, Xu M, Chen WY, et al. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. Int J Cancer 2011; 130: 2129-37.
50. Yuzhalin AE, Kutikhin AG. ABO and Rh blood groups in relation to ovarian, endometrial and cervical cancer risk among the population of South-East Siberia. Asian Pac J Cancer Prev: APJCP.2012;13:5091–6
51. Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW, et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 2011; 128: 482-6.
52. Matalliotakis I, Cakmak H, Goumenou A, Sifakis S, Ziogos E, Arici A. ABO and Rh blood groups distribution in patients with endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2009;280:917–9.
53. Binder H, Flegel WA, Emran J, Muller A, Cupisti S, Beckmann MW, et al. Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome? Reprod Biomed Online. 2008;17:185–9.
54. Ogawa S, Minakami H, Araki S, Ohno T, Motoyama M, Shibahara H, Sato I. A rise of the serum level of Von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome. J Assist Reprod Genet. 2001; 18: 114-119.
55. Deng J, Jia M, Cheng X, Yan Z, Fan D, Tian X. ABO blood group and ovarian reserve: a meta-analysis and systematic review. Oncotarget, 2017, 8(15):25628-25636.

56. Szarka A, Rigó Jr J, Lázár L, Bekő G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. BMC Immunology 2010 11:59.

57. Franchini M, Mengoli C, Lippi G. Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: a systematic literature analysis. Blood Transfus 2016; 14: 441-8

58. Lee B, Zhang Z, Wikman A, Lindqvist P, Reilly M. ABO and RhD blood groups and gestational hypertensive disorders: a population- based cohort study. BJOG 2012;119:1232–1237.

59. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T et al. Blood group AB and factor V Leiden as risk factors for pre-eclampsia: a population-based nested case control study. Thromb Res 2009; 124: 167–173.

60. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. Br J Haematol 2008; 140: 236–240.

61. Qureshi M, Bhatti R. Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients. J Coll Physician Surg Pak. 2003; 8: 453_5.

62. Kamil M, Al-Jamal HAN, Yusoff NM. Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. Libyan J Med 2010, 5: 4847-50

63. Koley S. The distribution of the ABO blood types in patients with diabetes mellitus. Anthropologist. 2008; 10: 129_32.

64. Donma MM. Macrosomia, top of the iceberg: the charm of underlying factors. Pediatr Int 2011; 53: 78–84.

65. Seyfizadeh N, Yousefi B, Borzoueisileh S, et al. Is there association between ABO blood group and the risk factors of unfavorable outcomes of pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28: 578-82.

66. Zhang C, Li Y, Wang L, et al. Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based study in Tianjin, China. Diabetes Metab Res Rev 2015; 31: 627-37.

67. أساتذة قسم التوليد. كتاب التوليد. منشورات جامعة دمشق. الباب الخامس والسادس

68. Witsenburg C, Rosendaal F, Middledorp J, et al. Factor VIII levels and the risk of pre-eclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation.Thromb Rs. 2005;115:387-92.

69. Sezik M, Toran H, Yapar EG :Distribution of ABO and Rh blood groups in patients with HELLP syndrome .Arch Gynecol Obstet ,2002 Nov,267(1):33-6 .

70. Shimodaria M, et al. The association of maternal ABOblood group with gestational diabetes mellitus in Japanese pregnant women.diabetes metab syndr.2016 Apr-Jun.
71. Parazzini F,et al .ABO blood groups and the risk of gestational trophoblastic disease. Tumori. 1985.
72. Sasaki K,et al. ABO blood group in patient with malignant trophoblastic disease. Gynecol Obstet Invest. 1985.
73. S Ananth, MD, Kee-Hak,MD,Phyllis,MD,MPH. Preeclampsia pathogenesis – up to date.
74. Charles,MD,Mtcm,Steven C,MD- Eclampsia- up to date.
75. MichaelY Divon md – Fetal growth restriction – up to date.
76. Baha M Sibai , MD. HELLP syndrome – up to date.
77. Aron B Caughey , MD ,PhD. Gestational Diabetes Mellitus – up to date.
78. Gregory YH Lip,MD,FRCPE,FESC,FACC,Russell D Hull,MBBS,MSc – Venous Thromboembolism-up to date.
79. Jick H,Slone D,Westerholm B,et al. Venous Thromboembolism disease and ABO blood type.A cooperative study.Lancet.1969,1:539-42.
80. Talbot S,Wakley EJ,Ryrie D,Langman MJ. ABO blood-group and Venous Thromboembolism disease.Lancet.1970,1:1257-9.
81. Simpson EL,Lawrenson RA,Nightingale AL,Farmer RD. Venous Thromboembolism in pregnancy and puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database.BJOG.2001,108:56-60.
82. Larsen TB,Johnsen SP,Gislum M,et al. ABO blood groups and risk of Venous Thromboembolism during pregnancy and the puerperium.A population-based, nested case-control study.J Thromb Haemost.2005,3:300-4.
83. Michael A Belfort,MBBCH,MD,PhD,FRCSC,FRCOG –Postpartum hemorrhage-up to date.
84. Kahr MK,et al. Blood group O:A novel risk for increased postpartum blood loss? Haemophilia.2018.
85. Chauleur C,Cochery-Nouvellon E,Mercier E.Some hemostasis variables at the end of the population distribution are risk factors for severe postpartum hemorrhage.J Thromb Haemost.2008 Des,69(12):2067-74.
86. Drukker L,et al.The association between ABO blood group and obstetric hemorrhage.J Thromb Thrombolysis.2016.
87. Dentali F,Sironi AP,Ageno W.Relationship between ABO blood group and hemorrhage: a systematic literature review and meta-analysis.Semin Thromb Hemost.2013 Feb .39(1):72-82.