الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التوليد وأمراض النساء وجراحتها

الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد

تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في اختصاص التوليد وأمراض النساء وجراحتها

الطالب الباحث
الدكتور طلال محمد

بإشراف
الأستاذ الدكتور خالد مرعشلي

برئاسة
الأستاذ الدكتور جميل طالب

دمشق – 2012

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ يَا أَيُّهَا النَّاسُ إِن كُنتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنَاكُم مِّن تُرَابٍ ثُمَّ مِن نُّطْفَةٍ ثُمَّ مِنْ عَلَقَةٍ ثُمَّ مِن مُّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُخَلَّقَةٍ لِّنُبَيِّنَ لَكُمْ وَنُقِرُّ فِي الأَرْحَامِ مَا نَشَاء إِلَى أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا أَشُدَّكُمْ وَمِنكُم مَّن يُتَوَفَّى وَمِنكُم مَّن يُرَدُّ إِلَى أَرْذَلِ الْعُمُرِ لِكَيْلا يَعْلَمَ مِن بَعْدِ عِلْمٍ شَيْئًا وَتَرَى الأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاء اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَنبَتَتْ مِن كُلِّ زَوْجٍ بَهِيجٍ (5) ﴾ (الحج)

﴿ قُلْ سِيرُوا فِي الأَرْضِ فَانْظُرُوا كَيْفَ بَدَأَ الْخَلْقَ ثُمَّ اللَّهُ يُنشِئُ النَّشْأَةَ الآخِرَةَ إِنَّ اللَّهَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ(20)﴾ (العنكبوت).

صدق الله العظيم

الإهـداء

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيدنا محمد وآله الطاهرين وصحبه المنتجبين

إلى من علّمني أن الحياة رحلة كفاح وسيرة صدق والدي

إلى من رعتني بدعائها ولا زالت أمي

إلى زينة الحياة الدُّنيا نوار و يوسف

إلى كلُّ الرائعين الذين تأخرت أمانيهم ...

إهداء خاص

الحمد لله كلما حَمدَ الله شيءٌ وكما يحبُّ أن يُحمد وكما هم أهله وكما ينبغي لكرم وجهه وعز جلاله

سطور قليلة .. أتمنى أن تكون قادرة على حمل فيض المحبة والشكر والامتنان لمَن أحاطني بدعمه وكرّمني بثقته ورعاني بمحبته منذ سنوات الاختصاص الأولى وحتى نيلي هذه الشهادة ..

فَلطالما كنت رائعا" في كل شيء

أستاذي وأخي الكبير

الأستاذ الدكتور صلاح شيخة

أعجز عن رد الجميل الذي طالما أهدى إليَّ سيلا" جارفا" من المحبة والدعم

وبقي لي أن أسأل الله أن يجزيك عني خير جزاء

شكر وتقدير

يسرني أن أتقدم بخالص الشكر ووافر الامتنان للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم الذين تكرّموا بمناقشة هذا البحث، وعلى ما قدموه من نُصح وتوجيه وارشاد.

والشكر والامتنان للأستاذ الدكتور المشرف خالد مرعشلي وللأستاذ الدكتور جميل طالب رئيس قسم التوليد على تعاونهم وتذليلهم لكل العقبات التي واجهت هذا البحث .

ولا أنسى كل العاملين في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي .. كلٌّ في مكانه، الذين قدموا كل المساعدة والتسهيلات لإنجاز هذا البحث. وأخص بالشكر الأخت الكريمة مشايخ عوض التي واكبت على الدوام وبانتظام متابعة المرضى وجمع التحاليل وإجراء التصوير الشعاعي.

والشكر أيضا" للزملاء في مخبر مشفى الأسد الجامعي وقسم الأشعة بمشفى التوليد الجامعي وللزملاء الذين ساهموا في جمع عينة البحث من عياداتهم الخاصة أو من المراكز الصحية .

جامعة دمشق

اسم الباحث: طلال محمد

عنوان الرسالة:

الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد _ تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي.

قدمت هذه الرسالة لنيل درجة الدكتوراه في اختصاص التوليد وأمراض النساء وجراحتها

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة المشكّلة بموجب قرار مجلس البحث العلمي رقم /771/ المتخذ بالجلسة /6/ تاريخ 2012/12/10

الأستاذ الدكتور صلاح شيخة

عميد كلية الطب البشري جامعة دمشق – نائب رئيس المجلس العربي للولادة وأمراض النساء - رئيس جمعية المولدين السوريين .

الأستاذة الدكتورة سلوى الشيخ رئيس قسم الأمراض الباطنة – نائب رئيس المجلس العربي للأمراض الباطنة

الأستاذ الدكتور جميل طالب رئيس قسم التوليد وأمراض النساء بجامعة دمشق

الأستاذ الدكتور خالد مرعشلي قسم التوليد وأمراض النساء بجامعة دمشق

الأستاذ المساعد الدكتور سعيد حويجة رئيس قسم التشخيص الشعاعي والتصوير الطبي بمشفى الأسد الجامعي .

ملخص البحث:

الباحث طلال محمد

عنوان البحث: الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد _ تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي.

تاريخ إجراء البحث: 2008/8-2012/5 م.

بإشراف: الأستاذ الدكتور خالد مرعشلي. قسم التوليد وأمراض النساء- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

مكان البحث: مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

تصميم البحث: دراسة مستقبلية prospective لمريضات حققن شروط الإدخال .

مواد وطرائق: تم حشد 100 مريضة حقّقن شروط الإدخال (وجود ثلاث اسقاطات متتابعة مع إيجابية أضداد الفوسفوليبيد LA و/أو aCL). أجري للمشاركات تصوير بفائق الصوت دوبلري عن طريق المهبل في منتصف الطور اللوتيئيني لدورة طمثية خارج الحمل وتم تحديد مشعر النبضانية PI، وأجري تحري لأضداد الفوسفوليبيد lupus anticoagulant (LA) , (aCL anticardiolipin).

توبعت السيدات حتى حدوث الحمل وأعطين بعد ذلك العلاج الذي يتضمن كلا" من الأسبرين منخفض الجرعة والهيبارين UFH. وتم تسجيل الاختلاطات الحادثة وكيفية انتهاء الحمل.

النتائج: وجدت علاقة خطية طردية وقوية ($P<0.05$, $r=0.859$) بين متوسط قيم PI (2.16 ± 0.46) ومتوسط عيار aCL (13.65 ± 2.71). وبدراسة المتغيرات الأخرى لدى سيدات عينة البحث، وُجدت علاقة طردية قوية بين ارتفاع PI وتقدم العمر ($P<0.05$, $r=0.674$)، وكانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية في قيم PI بالنسبة لكل من: النتاج الحملي السلبي

السابق، قصة خثارات شخصية أو عائلية، تحريض الإباضة في الحمل الحالي، تناول البروجسترون في هذا الحمل؛ حدوث اختلاطات في الحمل الحالي؛ وكانت $P<0.05$ بالنسبة لهذه المتغيرات. بينما لم يكن هنا فروق هامة بالنسبة لكل من المتغيرات التالية: التدخين، BMI، الداء السكري.

تمت ولادة جنين حي بنسبة 78%، وحدث الإسقاط في 18%، وكان PI عندها أعلى بشكل هام حيث بلغت قيمته (2.68 ± 0.42) مقابل (2.02 ± 0.37) في الحمول التي انتهت بولادة في تمام الحمل.

الخلاصة: يحمل دوبلر الشريان الرحمي أملاً واعداً كمشعر مستقل في تقييم الإسقاطات المتكررة RPL، والتنبؤ بالاختلاطات الحملية لدى مريضات متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

قائمة محتويات البحث

	رقم الصفحة
الفصل الأول – الإطار النظري	1
المبحث الأول – الإسقاطات المتكررة	2
1.1.1 الأسباب	3
1.1.1.1 الأسباب الصبغية	4
1.1.1.2 الأسباب الهرمونية	5
1.1.1.3 الأسباب التشريحية	7
1.1.1.4 الأسباب الخمجية	8
1.1.1.5 الأسباب البيئية	8
1.1.1.6 العامل الذكري	9
1.1.1.7 الأسباب المناعية	9
1.1.1.8 الأسباب التخثرية	11
المبحث الثاني – متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	13
1.2.1 مدخل	13
1.2.2 مراجعة للمناعة والحمل	13
1.2.2.1 الاستجابة المناعية	13
1.2.2.2 تنظيم الخلايا المناعية الساقطية	14
1.2.3 أضداد الفوسفوليبيد	15
1.2.3.1 مضاد التخثر الذأباني	16
1.2.3.2 أضداد الكارديوليبين	17
1.2.3.3 أضداد أخرى تتشارك مع أضداد الفوسفوليبيد	18

1.2.3.4 ملاحظات حول نتائج الأضداد 18
1.2.4 الآلية الإمراضية لأضداد الفوسفوليبيد 19
1.2.5 معايير تشخيص متلازمة أضداد الفوسفوليبيد 19
1.2.6 أنماط متلازمة أضداد الفوسفوليبيد 20
1.2.7 الاختلاطات الطبية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد 21
1.2.7.1 الاختلاطات التوليدية 21
1.2.7.2 الاختلاطات غير التوليدية 21
1.2.8 التدبير 22
1.2.8.1 تدبير الاختلاطات التوليدية 22
1.2.8.2 الأدوية المستخدمة 23
المبحث الثالث – الدوبلر 27
1.3.1 مقدمة 28
1.3.2 لمحة تشريحية 28
1.3.2.1 الدوران الرحمي المشيمي 28
1.3.2.2 الدوران بين الزغابي 30
1.3.3 المبادئ الأساسية 31
1.3.3.1 معادلة الدوبلر 31
1.3.3.2 المشعرات الشائعة 33
1.3.3.3 القيم الحدية لموجات الجريان 34
1.3.4 الدوبلر في حقل التوليد 34

الفصل الثاني – الإطار العام للبحث 42

المبحث الأول – منهج البحث 42
2.1.1 عنوان البحث 42
2.1.2 خلفية البحث 42

2.1.3 هدف البحث 44
2.1.4 أهمية البحث 44
2.1.5 طرائق البحث 44
2.1.5.1 تصميم البحث 44
2.1.5.2 مكان البحث 44
2.1.5.3 المشاركات في البحث 44
2.1.5.4 حجم العينة 45
2.1.5.5 معايير الإدخال 45
2.1.5.6 معايير الاستبعاد 45
2.1.5.7 جمع البيانات 45
2.1.5.8 طريقة العمل 45
2.1.5.9 تحليل البيانات 49
2.1.5.10 حدود البحث 49
2.1.6 القضايا الأخلاقية 50
2.1.6.1 عواقب البحث 50
2.1.6.2 سرية وخصوصية البيانات 50
2.1.6.3 الموافقة المستنيرة 50
2.1.7 نشر النتائج 50
المبحث الثاني – الدراسات السابقة
2.2.1 تمهيد 51
2.2.2 الدراسة الأولى 52
2.2.3 الدراسة الثانية 52
2.2.4 الدراسة الثالثة 52
2.2.5 الدراسة الرابعة 53
2.2.6 الدراسة الخامسة 53
2.2.7 الدراسة السادسة 53
2.2.8 الدراسة السابعة 54

الفصل الثالث – الدراسة العملية

تمهيد 56

المبحث الأول – نتائج البحث 57

3.1.1 وصف العينة 57

3.1.1.1 بيانات عامة 58

3.1.1.2 القصة التوليدية السابقة 61

3.1.1.3 القصة المرضية 66

3.1.1.4 الحمل الحالي 69

3.1.2 الدراسة الإحصائية التحليلية 74

المبحث الثاني – مناقشة النتائج 96

المبحث الثالث – التوصيات 108

قائمة المراجع 109

الملاحق 125

قائمة الجداول

	الجدول	رقم الصفحة
1	الأسباب المقترحة للإسقاطات العفوية المتكررة	3
2	القيم الحدية لموجات الجريان الرحمي	34
3	توزع مريضات عينة البحث حسب المجموعات العمرية والنسب المئوية	58
4	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث	58
5	توزع مريضات عينة البحث وفقاً للبدانة – مشعر كتلة الجسم بالـ(كغ/م2) والنسب المئوية الموافقة	59
6	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مشعر كتلة الجسم (كغ/م2) في عينة البحث	60
7	توزع مريضات عينة البحث وفقاً لعادة التدخين	60
8	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الحمول وعدد الأولاد الأحياء وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الأول وعدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الثاني في عينة البحث	61
9	نتائج الاستقصاء عن عدد الأولاد الأحياء في عينة البحث	61
10	نتائج الاستقصاء عن عدد حالات الإملاص في عينة البحث	62
11	نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث	63
12	نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث	64
13	نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث	65
14	نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث	66
15	نتائج الاستقصاء عن المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضات في عينة البحث	66
16	نتائج الاستقصاء عن وجود خثارات سابقة في عينة البحث	67
17	نتائج الاستقصاء عن وجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث.	68
18	توزع مريضات عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي	69
19	توزع مريضات عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون	70
20	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم aCL في عينة البحث	71
21	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم PI في عينة البحث	71
22	نتائج مراقبة كيفية انتهاء الحمل في عينة البحث	71
23	نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث	72
24	نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث	73

25	نتائج حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم مستوى aCL في عينة البحث	74
26	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لكيفية انتهاء الحمل.	75
27	نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل في عينة البحث.	76
28	نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعات كيفية انتهاء الحمل الثلاث المدروسة في عينة البحث	77
29	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمل الحالي	78
30	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث	79
31	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً للمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضات	80
32	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية والمريضات اللواتي وُجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية في عينة البحث.	82
33	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين	83
34	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات غير المدخّنات ومجموعة المريضات المدخّنات في عينة البحث.	84
35	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي	84
36	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي كان حملهن بالتحريض ومجموعة المريضات اللواتي كان حملهن عفوياً في عينة البحث	85
37	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.	86
38	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تتناولن البروجسترون ومجموعة المريضات اللواتي تناولن	87

	البروجسترون في عينة البحث	
39	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود خثارات سابقة	88
40	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن خُثارات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن خُثارات سابقة في عينة البحث.	89
41	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود قصة خثارات عائلية.	90
42	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن قصة خثارات عائلية ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث.	91
43	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمول السابقة	92
44	نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط سابق واحد أو أكثر في عينة البحث	93
45	نتائج حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وكل من قيم عمر المريضة (بالسنوات) وقيم مشعر كتلة الجسم BMI وعدد الحمول وعدد الأولاد الأحياء وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي وعدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث.	94

قائمة الأشكال

	الشكل	الصفحة
1	تصنيف تشوهات الرحم الخلقية حسب جمعية الخصوبة الأمريكية	8
2	كريستيان أندرياس دوبلر	27
3	تشريح الأوعية الرحمية–المشيمية خلال الحمل	28
4	شكل توضيحي لمعطيات معادلة الدوبلر	32
5	مشعرات مقاومة الجريان الشائعة	34
6	أمواج الجريان في الشريان الرحمي بعمر 24 أسبوع حملي لدى مريضة مع تعشيش شاذ	38
7	فرق التبدلات الفيزيولوجية للشرايين الحلزونية بين الحمل الطبيعي والحمل المختلط بما قبل ارجاج	39
8	أشكال أمواج الجريان في الشريان الرحمي	40
9	أمواج الجريان السوية في الشريان الرحمي في الأسبوع الحملي 22–24	40
10	جريان معكوس في الشريان الرحمي لدى مريضة ما قبل إرجاج شديد	41
11	غياب الجريان في بداية الانبساط في الشريان الرحمي بالدوبلر النبضاني	41
12	المسبر المهبلي وعلاقته بالأوعية الحوضية	48

قائمة المخططات

	المخطط	الصفحة
1	أهبة الخثار الوراثية والتأثير على شلال التخثر	12
2	الهيكل التفصيلي للعينة المحشودة	57
3	النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث حسب المجموعات العمرية	58
4	النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لمشعر كتلة الجسم	59
5	النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لعادة التدخين	60
6	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الأولاد الأحياء في عينة البحث	62
7	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد حالات الإملاص في عينة البحث	62
8	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث	63
9	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث.	64
10	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث.	65
11	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضات في عينة البحث.	67
12	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود خثارات سابقة في عينة البحث	68
13	النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث	68
14	النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي.	69
15	النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.	70
16	النسبة المئوية لنتائج مراقبة كيفية انتهاء الحمل في عينة البحث	72
17	النسبة المئوية لحدوث اختلاطات في الحمل الحالي في عينة البحث.	73
18	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لكيفية انتهاء الحمل.	75
19	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمل الحالي	78

20	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً للمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة.	81
21	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين.	83
22	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي	85
23	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.	86
24	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود خثارات سابقة	88
25	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود قصة خثارات عائلية.	90
26	المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمول السابقة	92

الـفـصل الأول

الإطـــار الـنظـــري

المبحث الأول – الإسقاطات المتكررة

يعتبر التكاثر البشري عملية غير فعالة نسبياً؛ إذ أن 57% فقط من جميع حالات الإخصاب تستمر لما بعد الأسبوع الحملي 20، وتنتهي 30% من كل حالات الإخصاب بولادة طفل حي حتى بوجود شروط مثالية (50). ويعد ضياع الحمل أشيع اختلاطات الحمل، إذ تنتهي حوالي 10–15% من الحمول المشخّصة سريرياً بالإسقاط العفوي؛ أي قبل أن يصبح الجنين قابلاً للحياة (129).

يحدث الاسقاط إما بشكل مبكر early ويُعرَّف بأنَّه ضياع للمضغة خلال الأثلوث الأول من الحمل، ويشار إليه اصطلاحاً بالإسقاط Miscarriage، أو متأخر late ويحصل بعد نهاية الأثلوث الأول. وقد عرّفت منظمة الصحة العالمية الإسقاط بأنه انقذاف جنين أو مضغة بوزن 500 غرام أو أقل خارج الرحم . ويتوافق هذا عادة مع عمر حملي يبلغ 20–22 أسبوع (55).

يعتبر عمر الأم وعدد الإسقاطات عاملي خطر مستقلين بالنسبة لحصول إسقاطات (129)،حيث تنتهي 93% من الحمول بعمر فوق 45 سنة بالإسقاط، إذ يترافق العمر المتقدم مع تراجع بعدد ونوعية البيوض(128)، وتُعتبر القصة الإنجابية السابقة منبئ مستقل لنتائج الحمل، حيث يبلغ خطر تكرّر الإسقاط بعد 3 إسقاطات متكررة حوالي 40% (128)، ويوجد توجّه لإجراء الاستقصاءات الضرورية للزوجين بعد حدوث إسقاطين متعاقبين، وخصوصاً عند اللاتي يعانين من صعوبات في حدوث الحمل، أو تجاوزت أعمارهن 35 سنة (66) (50).

يشير مصطلح الإسقاطات المتكررة Recurrent pregnancy loss (RPL) إلى ثلاث ضياعات حملية متعاقبة أو أكثر قبل الأسبوع 20 الحملي اعتمادا" على تاريخ آخر دورة طمثية، وتعاني 100/1–300/1 من النساء من تلك المشكلة (128). وتستثنى منها حالات الحمل الهاجر أوالرحوي أوتحت السريري، ويعتمد الباحثون تعاريف مختلفة لـ RPL إذ تعتمد الجمعية الأمريكية لطب الإخصاب وجود إسقاطين لحملين مشخصّين بالإيكو أوبالتشريح المرضي وتقترح إجراء تقييم شامل بعد الإسقاط الثالث، ويعتمد آخرون على معايرة B-HCG لتشخيص فشل الحمل الباكر. ويعتبر موضوع الإسقاطات المتكررة من أكثر المواضيع صعوبة وإثارة للإحباط إذ

لا يتم وضع تحديد دقيق لسبب هذه المشكلة إلا في 50% من الحالات. حيث تخضع تلك السيدات لعلاجات غير مؤيدة بالبرهان وذلك بسبب النقص في الاستقصاءات وبسبب الإثباتات غير الكافية للأحداث المحيطة بكل إسقاط، ولاسيما أن الدراسات السريرية لهذه الحالة تتطلب أعداداً كبيرة من المريضات لإبراز أي تأثير علاجي مُقترَح (5)(18).

تُعرَّف primary RPL بعدم وجود ولادة حية سابقة، بينما تشير secondary RPL إلى وجود ولادة حية سابقة، وقد كان الإنذار متماثلا" لجهة معدل الحمول ولكن النتائج الوليدية والوالدية كانت أسوأ في primary RPL (134). وتبقى الإسقاطات المتكررة غير المتعاقبة بدون تعريف محدد. تحدث غالبية الإسقاطات المتكررة في نفس العمر الحملي، ولكن بسبب تأخُّر ظهور أعراض الإسقاط بحوالي 2–3 أسابيع فإن تحديد هذا التوقيت بدقة يبقى أمرا" صعبا" (52).

1.1.1 الأسباب:

يستعرض الجدول التالي الأسباب المقترحة للإسقاطات العفوية المتكررة (52)

Proposed Etiologies for Recurrent Spontaneous Abortion	
Etiology	***Proposed Incidence***
Genetic factors	**3.5 % – 5 %**
1. Chromosomal	
2. Single gene defects	
3 Multifactorial	
Anatomic factors	**12 % – 16 %**
1. Congenital	
a. Incomplete mullerian fusion or septum resorption	
b. DES exposure	
c. Uterine artery anomalies	
d. Cervical incompetence	
2. Acquired	
a. Cervical incompetence	
b. Synechiae	
c. Leiomyomas	
d. Adenomyosis	
Endocrine factors	**17 % – 20 %**
1. Luteal phase insufficiency	
2. Polycystic ovarian syndrome, including insulin resistance and hyperandrogenism	
3. Other androgen disorders	
4. Diabetes mellitus	
5. Thyroid disorders	
6. Prolactin disorders	
Infectious factors	**0.5 % – 5 %**

1. Bacteria	
2. Viruses	
3. Parasites	
4. Zoonotic	
5. Fungal	
Immunologic factors	**20%–50%**
1. Cellular mechanisms	
a. Suppressor cell or factor deficiency	
b. Alterations in major histocompatibility antigen expression	
c. Alterations in cellular immune regulation	
1. Th1 immune responses to reproductive antigens (embryo or trophoblast)	
2. Th2 cytokine or growth factor deficiency	
3. Hormonal-progesterone, estrogen, prolactin, androgen alterations	
4. Tryptophan metabolism	
2. Humoral mechanisms	
a. Antiphospholipid antibodies	
b. Antithyroid antibodies	
c. Antisperm antibodies	
d. Antitrophoblast antibodies	
e. Blocking antibody deficiency	
Thrombotic factors	**? incidence**
1. Heritable thrombophilias	
a. Single gene defects factor V Leiden (fVL), MTHFR, factor deficiencies)	
b. Antibody-mediated thromboses (APAS, anti-beta2G1)	
Most are included among other categories (e.g., immune, genetic)	
Other factors	**10%**
1. Altered uterine receptivity (integrins, adhesion molecules)	
2. Environmental	
a. Toxins	
b. Illicit drugs	
c. Cigarettes and caffeine	
3. Placental abnormalities (circumvallate, marginate)	
4. Medical illnesses (cardiac, renal hematologic)	
5. Male factors	
6. Exercise	
7. Dyssynchronous fertilization	
DES, diethylstilbestrol; MTHFR, methylene tetrahydrofolate reductase; APAS, antiphospholipid antibody syndrome.	

الجدول (1): الأسباب المقترحة للإسقاطات العفوية المتكررة (مقتبس من: Fox-Lee L and Schust DJ, 2007).

1.1.1.1 الأسباب الصبغية:

تعتبر الاضطرابات الصبغية العشوائية مسؤولة عن 60% من الإسقاطات الباكرة قبل الأسبوع 8 (129)، وكلما كان الإسقاط في أعمار حملية باكرة كلما كان تواجد العيوب المورثية أعلى (88).

يعاني أحد الشريكين لدى 2–5% من الأزواج الذين يعانون من الإسقاطات المتكررة من كونه حاملا" لإضطراب صبغي بنيوي paternal balanced structural chromosome rearrangement وأكثره شيوعا"هو balanced reciprocal أوrobertsonian

translocation (128), وتعتبر الاضطرابات الصبغية الأبوية من الآليات القليلة غير المتنازع عليها كسبب لحدوث الإسقاطات المتكررة (52). ولكن لا تُعتبر القصة العائلية أو ولادة طفل حي كافية لنفي احتمال وجود اضطراب صبغي لدى الوالدين. إلا أنه بالمقابل لا توجد حتى الآن توصيات حول الاعتماد الروتيني للاستقصاءات الوراثية لدى مرضى الإسقاطات المتكررة (5).

يُوصى بإجراء cytogenic لمنتجات حمل الإسقاط الثالث ويُتبع بدراسة صبغية للأبوين فيما لوأظهرت تلك الدراسة unbalanced structural chromosomal abnormality (128)، مما يتيح المجال للأزواج الذين يحملون إزفاء بإجراء التشخيص الوراثي قبل التعشيش (PGD) Pre-implantation genetic diagnosis (50)، ولكن لم يتمكن إجراءPGD screening لدى مرضى IVF بسبب إسقاطات متكررة غير مفسرة من تحسين معدّل الولادات الحية (128).

1.1.1.2 الأسباب الهرمونية

تشكل 17–20% من أسباب الاسقاطات المتكررة، وتضم المبيض متعدد الكيسات، وفرط البرولاكتين، والداء السكري، وخلل الوظيفة الدرقية، وخلل الطور اللوتئيني. ويجب أن تخضع المريضات اللاتي ليهن اسقاطات متكررة أو معزولة مع الاشتباه بمشاكل غدية متورطة للتقييم والعلاج (136).

- **§ البروجسترون وقصور الطور اللوتيئيني:**

يُعتقد بكون قصور الطور اللوتيئيني (LPD) luteal phase defect سببا" شائعا" للإسقاطات المتكررة، إلا أن الجدل لا يزال قائما" حول التشخيص والعلاج؛ فمعايرة البروجسترون ليست طريقة كافية لوضع التشخيص أو نفيه، والخزعة البطانية غير مناسبة خاصة أثناء الحمل(50).

يملك البروجسترون تأثيرات كابحة للتفعيل المناعي على مستوى التداخل الأمومي –الجنيني محوّلاً الاستجابة المناعية من السيتوكين TH_1 إلى السيتوكين TH_2 (123). لكن دوره في علاج RPL غير المفسرة أو الإسقاطات المتكررة المترافقة مع سوء تنظيم TH_1/TH_2 لم يُدرَس بشكل كافٍ (128). وبكل الأحوال يعتبر إعطاء البروجسترون المهبلي مُفَضلاً على ما سواه لأنه يُزيد تراكيزه الموضعية الرحمية (129). وتبدو هناك دلائل من خلال دراسة حشدية على فائدته بدون

وجود فارق إحصائي هام في معدل التأثيرات الجانبية بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد(59).

§ تحريض الإباضة

اعتمد باحثون على فرضية أن تحريض الإباضة يترافق مع بيوض أكثر صحة، ويقلّل من حدوث قصور الطور اللوتئيني وبالتالي يحسِّن النتائج الحملية؛ ولكن الدلائل الحديثة أشارت إلى أن ذلك غير مُجدٍ، ولذا يجب أن يقرّر بحذر (52).

§ خلل الوظيفة الدرقية

يترافق اضطراب عمل الغدة الدرقية مع خلل الوظيفة المبيضية، ولذا من غير المفاجئ وجود علاقة واضحة بين قصور الدرق والإجهاض العفوي أو الإسقاطات المتكررة (124)(50).

إن الأشكال تحت السريرية أو الصريحة من قصور الدرق تزيد من المراضة الحملية ولذا يُعتبر تعويض الهرمون الدرقي ضرورياً (148)(119).

§ الداء السكري

ترتفع نسبة الإسقاطات والتشوهات لدى مريضات الداء السكري غير المضبوط اللواتي لديهن تراكيز عالية من الخضاب السكري A1c في الأثلوث الأول الحملي، ولكنها تتراجع عند وجود ضبط ممتاز في فترة ما حول الإلقاح (128).

§ متلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovarian syndrome pcos PCOS

يتواجد المنظر الصدوي للمبيض متعدد الكيسات (شعاعياً: حجم أكبر من 9 مل، وأكثر من 10 كيسات تقيس 2–8 ملم) لدى 40% من مريضات RPL (50)، والمعلومات الحالية تدعم بشكل كبير استخدام نسبة حجم اللُّحمة المبيضية / حجم المبيض كمشعر تشخيصي باستخدام الإيكو ثلاثي البعد (9). تتواجد معدلات مرتفعة للإسقاط لدى مريضات PCO وعُزي ذلك لفرط أنسولين الدم وفرط الأندروجن الذي يملك تأثيرات سلبية على البطانة الرحمية(128)، حيث يعتبر ارتفاع مشعر الأندروجن الحر FRI free androgen index عامل إنذاري لحدوث الإسقاط لاحقا"

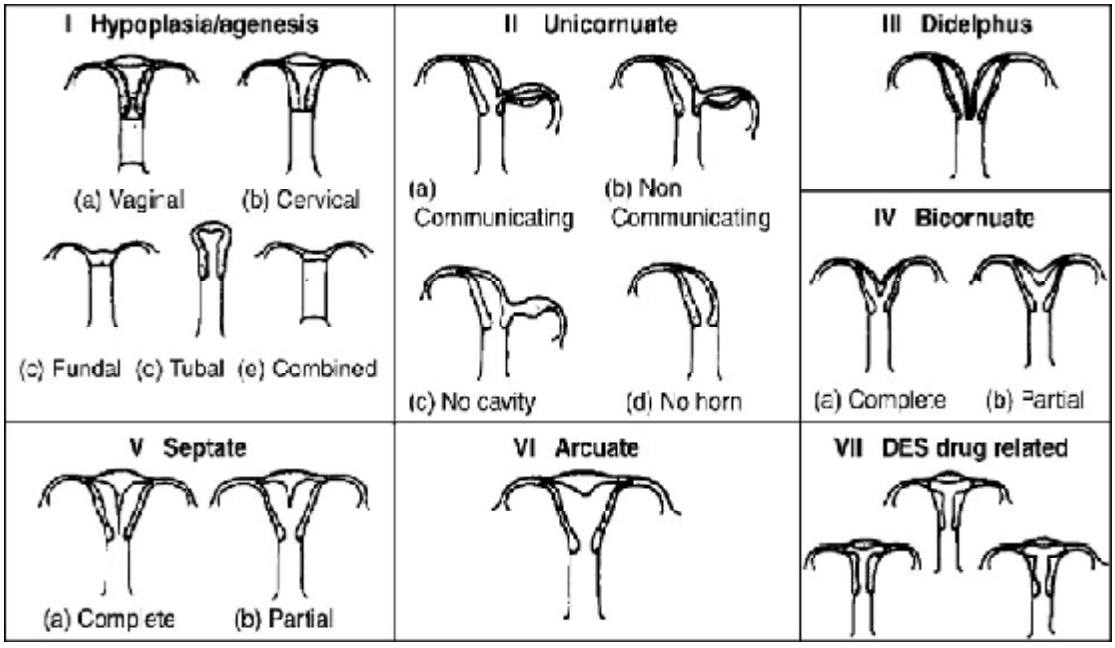
وهو أكثر أهمية من العمر المتقدم فوق 40 سنة (21). كما يعتبر ارتفاع الهرمون الملوتن LH وهو أحد مظاهر PCOS عامل خطر لضياع الحمل الباكر(149)(128).

1.1.1.3 الأسباب التشريحية

قد تؤدي تشوهات الرحم التشريحية الخلقية أو المكتسبة إلى ضياع حملي معزول، أومتكرر وذلك بسبب دورها في إنقاص التروية الدموية للبطانة الرحمية أو قصور الفوهة الباطنة لعنق الرحم أو إنقاص حجم جوف الرحم (27).

يتواجد تشوُّه جوف الرحم لدى حوالي 16.7% من مريضات الإسقاطات المتكررة (132)، وتذكر دراسات أخرى نسبة 1.8–37.6% وهذا يعكس فروقات في معايير وتقنية التشخيص المعتمدة (129)، ويعتبر تصنيف تشوهات قناة موللر وفقا" للجمعية الأمريكية للإخصاب هو التصنيف القياسي standardized، وقد حصلت 60% من المريضات لحمل ناجح بدون جراحة (128) (140). تعتبر صورة الرحم الظليلة HSG والإيكو ثنائي البعد 2D أداة مسح بدئية بينما يُترك تنظير باطن الرحم hysteroscopy وتنظير البطن laparascopy والمرنان والإيكو بمساعدة حقن السيروم الملحي للتشخيص النهائي(132).

وبالنسبة لقصور الفوهة الباطنة لعنق الرحم فهناك مبالغة في التشخيص بسبب غياب الطرق الموضوعية للتشخيص خارج الحمل، إذ يعتمد تشخيصه أساسا" على القصة التوليدية، ولذا يجب أن يُقرَّر إجراء التطويق بحذر(128).



الشكل (1) تصنيف تشوهات الرحم الخلقية حسب جمعية الخصوبة الأمريكية؛ مقتبس من (Saravelos SH *et al.*, 2008)

1.1.1.4 الأسباب الخمجية

على الرغم من أن إصابة السبيل التناسلي بإنتان جرثومي أو فيروسي أو فطري أو طفيلي قد تؤدي لحدوث إسقاط، إلا أن الآلية التي تربط عضوية معينة بالإسقاط المتكرر أو المعزول غير معروفة. وعموما"لا يساعد المسح المجرى للبحث عن TORCH في استقصاء الإسقاطات المتكررة لكونها لاتحقق المعايير اللازمة لاتهامها في الآلية الإمراضية (128).

1.1.1.5 الأسباب البيئية

ركزت الدراسات حول هذه الأسباب على الإسقاطات الفردية أكثر من المتكررة، وكانت النتائج متضاربة لعدم وجود مجموعة شاهد، إضافة لعدم كفاية المعلومات حول جرعة ومدة التعرّض. وقد تزايد خطر الإسقاط لدى تناول الأم للكافيئين والتدخين وبشكل مرتبط بالجرعة (128)(87)، وفي دراسات أخرى أُعتبر التدخين السلبي عامل خطر للإسقاطات المتكررة (158). كما أن استهلاك الكحول لأكثر من 5 وحدات يمكن أن يزيد خطر الإسقاطات أما الدلائل على تأثير غازات التخدير فكانت متضاربة(128).

1.1.1.6 العامل الذكري

دلّت الأبحاث الحديثة على أن تأثير النطاف لا يقتصر على معدل إخصاب البيوض فحسب وإنما على نمو وتطور المضغة. ولكن sperm DNA integrity assay لم يكن موثوقا" بدرجة كافية لجعله اختبارا" روتينيا" للتنبؤ بالنتائج الحملية في برامج للإخصاب المساعد، إضافة لعدم وجود طرق علاجية مُثبَتة وذات قيمة سريرية لاضطرابات الـ DNA حتى الآن(4)(22) .

كان انتشار Y-chromosome microdeletion في القطعة القريبة AZF_C أعلى عند الذكور الذين تعاني زوجاتهم من RPL وذلك في مراكز بحثية ثالثية(36). ولكن الدراسات الحديثة لم تُظهر علاقة سريرية مع RPL (116).

يمكن للعامل الذكري أن يكون مساهما" في حدوث RPL ولذا يجب تقييم الزوجين معا"(133)، حيث كانت معدلات النطف الطبيعية شكلا" وحركية وتعدادا" ومقاومة للأكسدة أقل لدى الرجال الذين تعاني زوجاتهن من مشكلة RPL (54)، وبحسب التقارير الحديثة سيصبح تقييم العامل الذكري في المستقبل القريب جزءاً من الروتين المُتبع لمقاربة RPL، بسبب دوره في فشل التعشيش والتشوهات الخلقية والإسقاطات المتكررة (122).

1.1.1.7 الأسباب المناعية

تدل الأبحاث الحديثة على تواجد العوامل المناعية في حوالي 50 - 80% من حالات فشل التعشيش، على الرغم من قلة عدد المريضات اللواتي يحققن المعايير الدقيقة التي تقترح الحدثية المناعية لتفسير الإسقاطات المتكررة (16).

إن الآلية المقترحة هي حدوث خثار في الأوعية المشيمية الدقيقة؛ بفعل الحدثية المناعية إضافة لعوامل أخرى تلعب دوراً في التعشيش؛ ومنها البروجسترون، والتوازن بين مركبات البروستاغلاندين، عوامل النمو الوعائية البطانية في المشيمة المتشكلةvascular endothelial growth factor(VEGF). وتتوجّه الأبحاث الحالية لدراسة الخلل في الخلايا المناعية المُقيمة في بطانة الرحم كسبب للإسقاطات المتكررة، ولكنها لم تصل لاستنتاجات ذات مغزى (52).

ظاهرة التحمُّل المناعي Immune tolerance:

تُعتبر ظاهرة التحمُّل المناعي Immune tolerance من أكثر المفاهيم المناعية المتفق عليها، والمرتبطة بالحمل. وتتمثل بقدرة جهاز المناعة الوالدي على تجنُّب رفض الجنين المُنغرس. يمثل تعشيش الكيسة الأرومية في الساقط الرحمي حدثا" متبادلا" بين الأم والجنين، وهناك آليات مقترحة تحمي الجنين من حدثية الرفض المناعي، وإن أي خلل في هذه الآليات التي تنظم العوامل المناعية قد يؤدي إلى حدوث إسقاط أو حتى RPL (52).

العوامل المناعية الغيرية:

لادلائل واضحة تدعم فرضية عدم التوافق المستضدي بين الشريكين أو غياب الأضداد الأمومية الحاصرة كسببيات للـ RPL ولذا يجب ألاّ تكون فحوصا" روتينية للتقييم (52)(128).

كما أن التمنيع بالخلايا الأبوية paternal cell immunization لم يقدم فائدة أكثر من الدواء الغفل في معدل الولدان الأحياء لدى مرضى الإسقاطات المتكررة (120).

مضادات النوى ANA:

يمكن لمعايرة ANA أن يكون مفيدا" لدى مريضات RPL (145)، حيث أن وجودها يشير إلى ضرورة التقصي عن aCL , anti B2GP-1 بالرغم من عدم وجود فارق في انتشارها لدى النساء السويات مقارنة مع مريضات RPL، ولكن مريضات APS ولديهن (ANA^+) يملكن تواترا" أعلى لإيجابية aCL (30).

أضداد الدرق ATA (Antithyroid antibody):

وتضم thyroid peroxidase antibody و thyroglobulin antibody وقد أظهرت دراسة أن النساء إيجابيات ATA في برامج IVF-ET لديهن معدلات إخصاب وتعشيش وحمل أقل من مجموعة الشاهد ولذا اعتبر وجود هذه الأضداد عاملاً سلبياً في نتائج IVF (159). وظهر في دراسات أخرى عدم تأثُّر معدلات الولادة عند السيدات اللواتي لديهن ATA مع سواء درقي بعيار الأضداد، بينما ازداد معدّل حدوث الإسقاط لدى السيدات اللواتي لديهن قصور درق (102)، ولذا فإن العلاقة بين ATA ومريضات RPL السويات درقيا" ما تزال خاضعة لنقاش كبير(50).

ولايُستطب البحث الروتيني عن ATA لدى مريضات RPL، حيث تتواجد ATA لدى 31% من مريضات فشل التعشيش المتكرر، وتكون 20% منهن عاليات الخطورة لحدوث الإسقاط (129).

1.1.1.8 الأسباب التخثرية

كان النقاش حول دور الخُثار المشيمي في الضياعات الحملية قبل الأسبوع 10 معقداً، لأن جريان الدم الأمومي في المسافات بين الزغابية البشرية لا يتم قبل ذلك التاريخ تقريباً، وإن تبادل المواد المغذية عندئذ يتم عبر آلية الارتشاح. ولكن الدور الهام للتروية الرحمية في تغذية الجنين، يجعل للأُهبة التخثرية Thrombophilia دورا" في ضياع الحمل وذلك بغض النظر عن العمر الحملي(50). ولذا لا تزال الحاجة مُلّحة لدراسات أكثر حول العلاقة بين الأُهبة التخثرية و ضياع الحمل الباكر ولتقرير منهج علاجي مؤيد بالبرهان (94)، حيث أن الإرتباط كان أقوى مع ضياع الحمل المتأخر وتبعا" لنوع اضطراب التخثر (128).

التبدلات الفيزيولوجية أثناء الحمل:

يعتبر الحمل حالة مؤهبة للخثار بسبب زيادة تراكيز العديد من عوامل التخثر، وتناقص نشاط حل الفيبرين خلال الحمل وذلك بدءاً من الأسبوع الحملي 11– 15 بسبب تناقص فعالية منشط البلازموجين النسيجي Plasminogen Tissue ، إضافة لزيادة مستوى الفيبرينوجن بمعدل مرتين مقارنة مع غير الحوامل مع تناقص مستوى البروتين S الكلي والحر(39).

كما تزداد المقاومة للبروتين C المنشّط (APC–R) بتقدّم الحمل بآلية غير واضحة، بينما يبقى مستوى البروتين C ثابتاً (27).

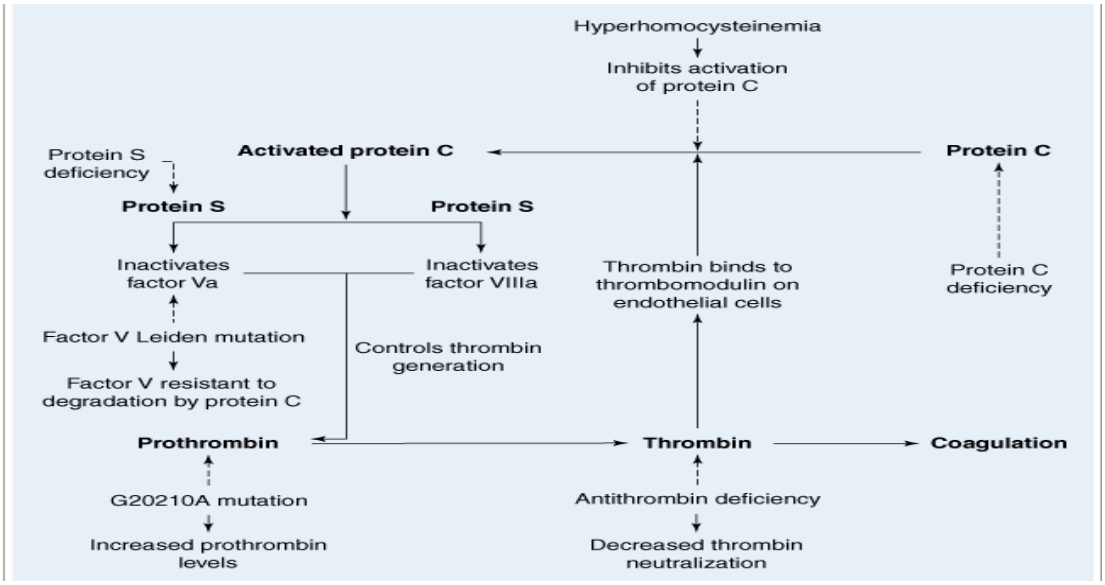
أهبة التخثُّر Thrombophilia

هو إستعداد مكتسب، أو وراثي للخُثار بسبب نقص البروتينات المثبّطة لشلال التخثّر، ويتواجد عند حوالي 15% من الأشخاص البيض، ويعتبر مسؤولا" عن 50% من الحوادث الخثارية خلال الحمل VTE (126). ومن الأسباب الوراثية الأكثر شيوعا": طفرة في مورثة العامل الخامس factorVLeiden mutation (FVL-M) مؤدية إلى زيادة مقاومته للبروتين C المنشّط APC-R إضافة لطفرة مورثة طليعة الثرومبين G20210A، عوز البروتين S، عوز البروتين C، عوز

مضاد الثرومبين، أوفرط السيستين في الدم. أما السبب المكتسب الأكثر شيوعاً للأُهبة التخثرية فهومتلازمة APS .

طفرة العامل الخامس لايدن: factor V Leiden mutation

هي أكثر الأسباب الوراثية الخثرية شيوعاً (معدل انتشارها 5%). ويمكن أن تكون متغايرة اللواقح وهي الحالة الأكثر شيوعاً أو متماثلة اللواقح وهي حالة نادرة (76). لم يكن للفارق في خطر حدوث الإسقاط لاحقا" لدى مريضات الإسقاطات المتكررة الغير مُفَسرة مقارنةً مع مريضات RPL بوجود FVL-M دلالة إحصائية (43% ، 52%) على الترتيب (71)، وتقضي التوصيات بإعطاء مضادات التخثر لمريضات RPL اللواتي لديهن أُهبة تخثرية فقط عند وجود خطورة عالية لحدوث صمات venous thromboembolism (40) .



المخطط (1): أهبة الخثار الوراثية والتأثير على شلال التخثر

المبحث الثاني – متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

1.2.1 مدخل:

تعتبر AntiPhospholipid Syndrom (APS) أهم سبب قابل للعلاج عند مريضات RPL وتُعرَّف بتواجد مستمر لأضداد الفوسفوليبيد AntiPhosolipid (aPL) مع مراضة حملية و/أو وعائية. وتتضمن المراضة الحملية ثلاث ضياعات حملية أو أكثر قبل الأسبوع الحملي العاشر أو ضياع لحمل أو أكثر لجنين سليم شكليا" بعمر حملي أكبر من 10 أسابيع حملية أو حدوث ولادة مُبكرة قبل الأسبوع 34 بسبب قصور مشيمي(128)، وهي تتطلب اهتماماً خاصاً بسبب انتشارها الشائع نسبياً؛ إذ تتواجد عند 3–5% من الناس(35)، ولكونها تشكّل تحدّيا" تشخيصيا" للأطباء بمختلف الإختصاصات بسبب الجدل حول طرق واستطبابات الفحوص المخبرية (46).

أُدخل مصطلح متلازمة أضداد الفوسفوليبيد عام 1986 ليُحدّد ترافق أضداد الفوسفوليبيد مع الأعراض السريرية، وفي عام 1998 طُرحت المعايير التشخيصية لأول مرة Sappro,Japan (39)، وفي مراجعة لـ 352 سيدة حققن معايير تشخيص APS كان معدل تكرار frequency متلازمة APS تبعا" لفقدان الحمل المبكر والمتأخر هو 1.33% و 6.24% على الترتيب (135)، وبلغ معدل الولدان الأحياء لدى مريضات RPL بدون تداخل علاجي 15% (129).

1.2.2 مراجعة للمناعة والحمل:

1.2.2.1 الاستجابة المناعية

تتواجد في البطانة الرحمية كميات كبيرة من الخلايا التائية والبالعات والخلايا القاتلة الطبيعية وأعداد قليلة من الخلايا البائية B-cell، وهي تختلف بمزاياها، ونسبها تبعاً لأطوار الدورة الطمثية، عن نظرائها في الدم المحيطي (52).

يُعتبر مكان التعشيش أكبر تجمّع لنوع خاص من الخلايا يشّكل حوالي 70-80% من الخلايا اللمفية في بطانة الرحم في وقت التعشيش. ما يعكس دورها على سطح التداخل بين الجنين والأم، وتدعى

بأسماء مختلفة منها الخلايا القاتلة الطبيعية الساقطية Decidual NK، أو Uterine NK (uNK) ودورها غير معروف بدقة، إذ تُعتبر نوعاً متمايزاً من الخلايا القاتلة الطبيعية (129)، ويعتقد بأنها تلعب دوراً في تنظيم الاستجابة المناعية عن طريق إنتاج العديد من السيتوكينات والتي تؤثر بواسطتها على الأورمات الغازية trophoblast خلال عملية التعشيش، وعملياً فإن العلاقة الوظيفية المتبادلة بين NKT-cytokine و extravillous trophoblast هي التي تضبط تشكُّل المشيمة وبمعنى آخر تضبط اختراق الأورمات الغازية trophoblast للشرايين الحلزونية وإحداث التحول الفيزيولوجي المطلوب لزيادة الجريان الدموي الرحمي (17).

لم يكن إجراء التنميط المناعي Reproductive Immuno phenotype (RIP) لدراسة uNK في بطانة الرحم مفيدا" في التنبؤ بنتيجة الحمل (147)، ولا دلائل واضحة على العلاقة بين نسبة خلايا NK في الدم المحيطي وبين RPL (129) .

تتواجد مجموعة من البالعات وتدعى البالعات المثبّطة Suppressor macrophage أو Decidual Macrophage وهي ثاني أشيع الخلايا المناعية على سطح التداخل الأمومي الجنيني وتلعب دوراً في المحافظة على الحمل من خلال تعديل الاستجابة المناعية (57)(64).

1.2.2.2 تنظيم الخلايا المناعية الساقطية:

يلعب التنظيم الموضعي للخلايا المناعية على مستوى الفاصل الأمومي الجنيني دوراً حاسماً، فحوادث عديدة تتفاعل على هذا المستوى من الخلايا العضلية الملساء والشرايين الحلزونية وبناء المشيمة ذاتها وصولا" للتحمُّل المناعي(65)، ومن آليات التنظيم الموضعي على هذا المستوى هو التغيُّر في النمط الظاهري phenotype للخلايا المساعدة التائية (T-helper) من الاستجابة pro-inflamatory T- helper1 (Th-1) (tumor necrosis factor, interferon, interleukine$_2$) إلى anti-inflamatory T-helper2(Th-2) ($IL_{4, 6,10}$)، حيث يتميز الحمل الطبيعي بسيطرة الاستجابة المناعية من نمط (Th-2) في حين يوجد انحياز لـ (Th-1) لدى من يعانين من RPL، ويبدو للبروجسترون دورا" في إحداث هذا التحوُّل من Th-1 إلى Th-2 (123). ولكن هناك حاجة لمزيد من الدراسات قبل أن تصبح تلك الفحوصات روتينية لتقييم RPL (128).

1.2.3 أضداد الفوسفوليبيد Antiphospholipid (aPL)

وهي عائلة متغايرة heterogeneous من الأضداد المناعية الذاتية للبروتينات المرتبطة بالفوسفوليبيدات (72). وقد بدأت من سنوات عديدة التطبيقات السريرية لمعايرة هذه الأضداد، ومع ذلك لاتزال الفحوص المخبرية تعاني من مشاكل تتعلق بـReproducipility (تغيرات القياس تبعا" للعامل الشخصي) والمعيارية Standardisation(توحيد المقياس وتطبيق وتطوير المعايير التقنية) (107). يتم مخبريا" تحرّي aPL بإجراء اختبارات الطور الصلب solid phase assay لكشف(أضداد الكارديوليبين aCL وأضداد (anti-B2GP1) B2Glycoprtein-1)أو اختبارات الطور السائل liquid phase assay لكشف مضاد التخثر الذأباني lupus anticoagulant (LA) (46)، ووفقا" لمراجعات سريرية ومخبرية حتى عام 2009 كان كُلا" من IgG(aCL) و dilute Rissel's viper venom time (dRVVT) لكشف LA هما الأكثر استعمالا" في التشخيص المخبري لـ (aPL) (47).

ولاتعتبر معايرة aPL اختبارات ماسحة sceening عند حوامل أصحاء ولكنها تنحصر بمن لديهن قصة خثارية أو اختلاطات يمكن ربطها بمتلازمة APS (39).

تتطلب المعايير الحديثة لتشخيص APS وجود واحد أوأكثر من المعايير السريرية مع إيجابية واحد أو أكثر من aPL (anti B2GPI, aCL أو LA) (114)، ولكن لايزال تضارب النتائج تبعا" للمخابر وطرق المعايرة يحد من قيمة معايرة aPL التشخيصية والسريرية وخصوصا" anti-B2GP1 (113)، ولذا فإن إعادة الاختبار الإيجابي بعد عدة أسابيع والاعتماد على مخابر متخصصة يُحسّن من فرص الوصول لنتائج مُثلى (97). وقد وُجدت aPL (إيجابية LA إضافة لمستويات عالية إلى متوسطة من aCL IgM أو IgG) لدى 15% من مريضات RPL، مقارنة مع 2% لدى المريضات السويّات (129)، وتعتبر aPL مسؤولة عن نسبة هامة من حوادث الخثار لدى عامة الناس والتي تزداد بوجود عوامل خطورة إضافية مثل التدخين، الجراحة، موانع الحمل الهرمونية، الحمل (39).

1.2.3.1 مضاد التخثر الذأباني LA (Lupus anticoagulant)

استُقيَ الاسم من اكتشافه في البداية لدى مريضات الذئبة الحمامية ووُصف لأول مرة عام 1952 بترافقه مع thromboembolic والإسقاطات العفوية والإملاصات، يتواجد LA لدى 10% من مريضات RPL (105)، في حين يبلغ معدل انتشاره لدى الناس الأسوياء 1–3.6%. وتُعتبر إيجابية LA أكثر نوعية لمتلازمة APS من ارتفاع aCL، والمُنبئ الأقوى لحدوث الخثار thrombosis (39). وفي دراسة أُجريت بين (2003–2011) كان LA هو المُنبئ الأول للنتائج الحملية السيئة بعد الأسبوع 12 في الحمول إيجابية أضداد الفوسفوليبيد aPL ، بينما لم تستطع aCL و anti-B2GP1 أن تكون مُنبئا" بغياب LA (85).

لم يُدرَس التناقض بين تأثير LA المضاد للتخثر في اختبارات خارج العضوية in vitro والمولّد للخثار (prothrombotic state activity) في العضوية in vivo بشكل كامل (106). تتوجّه LA (acquired autoantibody) نوعيا" للفوسفوليبيد في معقد البروترومبيناز المُتشكل من تداخل العامل العاشر المفعَّل، العامل الخامس المفعَّل، الكالسيوم، وفوسفوليبيدات الصفيحات فيؤخّر تشُّكل الخثرة في المختبر. أما الآليات المحتملة للخثار فتتضمن تثبيط الآليات المضادة للتخثر المتواسطة بمضاد الترومبين، تثبيط حل الفيبرين، تثبيط البروستاسيكلين، وزيادة تحرر فون ويلليبراند من الخلايا البطانية (106).

يتميز LA مخبريا" بإطالته لزمن التخثر في الاختبارات المعتمدة على الفوسفوليبيد، ولذا يتطلب مقاربةً منهجية ودرايةً بالعوامل التي بإمكانها التأثير على النتائج المخبرية، فالاختبار المثالي هو الذي يحقق حساسية أكبر لكشف LA الضعيف مع نوعية كافية كي لايقدم انطباعات غير دقيقة وخاصة عند وجود علاج بمضادات التخثر (73)(142).

لا يزال كشف LA غير نوعي ويقوم على سلسلة من اختبارات التجلُّط الأولية المعتمدة على الفوسفوليبيد مثل dilute Russel's viper venom time (dRVVT) أو activated partial thromboblastin time (aPTT) ولذا يجب استخدام (dRVVT) كاختبار أولي، ومن ثم القيام بخطوة ثانية لتأكيد التشخيص باستخدام تراكيز عالية من الفوسفوليبيدات مع الانتباه عند تناول المميعات كي تكون الاختبارات موثوقة. ولكنه وبسبب الخلافات حول

الحساسية والنوعية و(cut-off value, calculation) تبعا" للكاشف المستخدم، فمن الهام الاعتماد على مخابر متخصصة بهذه الفحوص(72)، وقد كان اعتماد عتبة بحدود 1.6 لنسبة (dRVVT) لتحرّي LA أكثرة فائدة من إجراء بقية الاختبارات(77).

وقد كُشف LA في عدد من الانتانات الفيروسية والجرثومية والطفيلية وعند استخدام بعض الأدوية (هيدرالازين، فينوتوئين، بروكائين أميد) (72).

1.2.3.2 أضداد الكارديوليبين (Anticardiolipin antibody) aCL

تتواجد هذه الأضداد لدى 10–13% من مريضات RPL مقابل 1–5.6% لدى الناس الأسوياء. وتُعاير كميا" باختبار enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) باستخدام كارديوليبين نقي purified cardiolipin كمادة أساس، وهي تتفاعل مع معقد الفوسفوليبيد بشكل مشابه لـ LA. وترتبط IgG(aCL) بقوة أكبرمن مع المظاهر السريرية مقارنة مع IgM(aCL) أو IgA (aCL) (39).

يُعبّر عن النتائج بـ: سلبية، إيجابية خفيفة، إيجابية متوسطة، إيجابية عالية. ويجب ألاّ تُعتبر الإيجابية الخفيفة ≤20 وحدة (IgG, IgM) مشخّصة مخبريا" لمتلازمة APS والعيارات العالية ≤40 وحدة هي فقط التي تُعتبر كافية .

كما تعتبر إيجابية aCL (IgA) بشكل معزول غير مشخّصة، وليس لها أهمية سريرية. وكذلك معظم aCL (IgM) المعزولة تكون محرَّضة بوجود إنتان أو أدوية، وهي غير ضارة، ولكن يعاد تقييمها بعد عدة أسابيع (129)(72).

ولذا وبسبب الإيجابية العابرة لأضداد aCL فإنه يجب التأكيد على المعايرة بفارق 12 أسبوع .

1.2.3.3 أضداد أخرى تتشارك مع متلازمة أضداد الفوسفوليبيد:

ترافقت aPL مع إيجابية كاذبة لاختبار السفلس Biologic false positive -syphilis test serum (BFP-STS), كما توجد أضداد لفوسفوليبيدات أخرى (فوسفاتيديل سيرين، وفوسفاتيديل إيثانولامين، وفوسفاتيديل إينوزيتول، وفوسفاتيديل كولين، وفوسفاتيديل غليسيرول). ولكن أهميتها السريرية غير مؤكدة (97).

سُلّطت بعض الأضواء حديثا" على متلازمة APS فيما يتعلق بتحديد أفضل الاختبارات لكشف LA، كما أُعتبرت معايرة anti-B2glcoprotein1 (anti-B2GP1) أكثر نوعية للاختلاطات السريرية مقارنة بمعايرة aCL وخاصة فيما يتعلق بحالات الخثار، وهو ما يطرح التساؤل حول الفيزيولوجيا الامراضية ودور المتممة والاستعداد الوراثي للإصابة وبالتالي الخطط العلاجية(34)، وبمراجعة لمعايير التشخيص المخبري عام 2006 تم إدخال معايرة anti-B2GP1 مع إطالة الفترة الفاصلة بين الفحوص من 6 إلى 12 أسبوع ومع ذلك بقي تشخيص APS تحديا" قائما" (152)، فبرغم الجهد المستمر على اختبارات aPL فلا تزال التناقضات موجودة بين وضمن المخابر بسبب نقص كفاءة الطرق المتبعة standardized testing method (156).

وفي عام 2008 وبهدف الإقلال من المبالغة بتشخيص APS وما يتبعه من الإفراط في المعالجة تم اقتراح تبسيط الإجراءات المخبرية واقتصارها على تحرّي LA بشكل صارم واستثناء aCL والاقتصار على معايرة anti-B2GP1 (53)، ولكن الإجراء الأخير مايزال بحاجة للتقييم (39)، حيث أن معايرة anti-B2GP1 أكثر نوعية من معايرة aCL ولكنه أقل معيارية greater specifity but poor standardized (72).

1.2.3.4 ملاحظات حول نتائج الأضداد

ترتبط أضداد aCL بشكل وثيق مع LA ولكن ما يزال هذا الإرتباط موضع جدل، حيث يكون لدى 90% من إيجابيات LA عيارات إيجابية من أضداد aCL ولكن العكس غير صحيح، ولكن فقط 20% من المريضات إيجابيات aCL لديهن إيجابية LA، وهذا يفترض أن aCL & LA يشكلان تمايُزين ويمكن اعتبار LA تحت مجموعة aCL (3)(27). إن وجود LA أكثر ارتباطا" بحدوث الخثار وضياع الحمل مقارنة مع anti-B2GP1 أو aCL وإن الترافق بين aPL وحدوث

الضياعات الحملية المتكررة أكثر قوة من ارتباطها مع الاختلاطات الحملية المتأخرة (ماقبل إرجاج، انفكاك مشيمة، تأخر النمو داخل الرحم) (72).

1.2.4 الآلية الإمراضية لأضداد الفوسفوليبيد (72) (39)

- تَخرُّب كلا" من الصفيحات، والبطانة الوعائية بآلية مباشرة، وغير مباشرة.
- تنشيط طريق العامل النسيجي من شلال التخثر.
- تثبيط إفراز PGE_2.
- حصار placental antithrombotic molecule (Annexin V) من الارتباط مع الفوسفوليبيد وبالتالي تسمح للفوسفوليبيد بلعب دور مسرّع للتخثر.
- تحرّض aPL كلا" من الخلايا البطانية والصفيحات وخلايا monocyte مؤدية إلى زيادة الترومبكسان ونقص البروستاسيكلين وتفعيل المتممة وبالنتيجة تتقبّض الأوعية، وتتجمّع الصفيحات، وتحدث احتشاءات مشيميّة.
- تثبيط حل الفيبرين .
- يتواجد B2-glucoprotein I (natural anticoagulant) بتراكيز عالية على سطح الطبقة المغذية المخلوية (Cyncytiotrophoblas) ولذا فإن anti-B2GP1 تمنعه من العمل كمضاد تخثر مؤدية لحدوث خثار في المسافة بين الزغابية.

يمكن أن يُعزى فشل الحمل الباكر بمرحلة ماقبل تشكُّل المشيمة إلى تأثير أضداد الفوسفوليبيد aPL على وظيفة وتمايز الأرومات الغازيةtrophoblast ، مع تنشيط للمتممة complement pathway على مستوى التداخل الأمومي الجنيني مُحدثة استجابة التهابية وخثار على مستوى التوعية الرحمية المشيمية (72)(128).

1.2.5 معايير تشخيص متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

- **v** السريرية:
  - **§** المراضة الحملية:
    - ≤3 إسقاطات متكررة قبل الأسبوع العاشر بعد استبعاد الأسباب التشريحية أو الاضطرابات الهرمونية أو الأسباب الصبغية الوالدية .

- وفاة غير مفسرة، واحدة أو أكثر، لجنين سليم ظاهرياً ≤ 10 أسبوع حملي .
- ولادة مبكرة أو أكثر لوليد سليم ظاهريا" قبل الأسبوع 34 بسبب ماقبل إرجاج شديد أو إرجاج أوقصور مشيمة مشخّص بناء على معايير دقيقة.

§ الخثار الوعائي :

نوبة سريرية لخثار وريدي أو شرياني أو بالأوعية الصغيرة.

v مخبرياً:

- وجود LA في البلازما بمناسبتين بفارق ≤ 12 أسبوع .
- وجود aCL(IgG) و/أو aCL(IgM) بعيارات متوسطة إلى عالية بمناسبتين بفارق ≤ 12 أسبوع (titer≥40GPL units or MPL units, or ≥99th centile) .
- وجود anti-B2GP1(IgG) و/أو anti-B2GP1(IgM) بعيار (≥99th centile) بمناسبتين ≤ 12 أسبوع. (72)

يقوم تشخيص متلازمة APS عند وجود واحد على الأقل من المعايير المخبرية، مع واحد على الأقل من المعايير السريرية ، وقد اعتبر على نطاق واسع أن وفاة الجنين بعد الأسبوع 10 من الحمل هو الأكثر نوعية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد، وعموما" فإن نصف حالات ضياع الحمل المرتبطة أضداد الفوسفوليبيد تحدث في الأثلوث الأول من الحمل(39). بينما توصلت مراجعة لـ 352 سيدة حققن معايير APS إلى ندرة تواجد هذه المتلازمة في حالات فقد الحمل الباكر قبل الأسبوع 10 الحملي (early pregnancy loss) (135).

1.2.6 أنماط متلازمة أضداد الفوسفوليبيد (72)

- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد البدئية Primary APS

تتواجد المتلازمة بدون وجود أمراض مناعية ذاتية مرافقة.

- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الثانوية Secondary APS

تترافق فيها المتلازمة مع أمراض مناعية ذاتية أخرى: SLE, RA, Ghogren SY

- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الكارثية Catastrophic APS

تتظاهر بقصور أعضاء عديد، وخثارات متعددة، قصور قلب، وقصور كلوي، HELLP Syndrome وقد تنتهي بالوفاة.

1.2.7 الاختلاطات الطبية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد

1.2.7.1 الاختلاطات التوليدية

ترتبط التأثيرات السلبية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد على الحمل بشكل وثيق بوظيفة مشيمية غير سوية. حيث يُنظر لاعتلال الفروع النهائية للشرايين الحلزونية(التي يبدأ تشكُّلها في الأسبوع 8 حملي تقريبا" وينتهي في الأسبوع 20) والتي تغذي المسافات بين الزغابية كسبب لضياع الحمل(106). كما تؤثر aPL سلبيا" في مرحلة ماحول التعشيش peri-implentation على الأورمات الغازية وهناك دلائل على دور تفعيل المتممة في حالات فشل الحمل الباكر(72)، إنَّ فشل اندخال الأورمات الغازية في الأوعية الساقطية هو الموجودة التشريحية المرضية الأكثر أهمية في حالات ضياع الحمل الباكر المرتبط بمتلازمة APS، حيث تغيب التبدلات الفيزيولوجية التي ينبغي أن تحدث على طول الطبقة الوسطى في جدران الشرايين البعيدة لتسمح بتدفق جيد للدم، وتحل محلها تبدلات مرضية(43). وتتظاهر تلك التأثيرات السلبية بفقدان الحمل بأعمار حملية مختلفة وبمراضة حملية مرتبطة بدرجة قصور الوظيفة المشيمية.

1.2.7.2 الاختلاطات غير التوليدية (72) (39)

تشكل الخثارات الوريدية والشريانية أكثر الاختلاطات شيوعاً وخطورةً . وتحدث بعض الخثارات في أماكن تثير الشُّبهة (الإبطية، الكلوية، البابية،المساريقية) ،إضافة لـ DVT أوصمة رئوية.

ويعتبر الحادث الوعائي الدماغي CVA الحادث الشرياني الأكثر شيوعاً، نوب نقص التروية العابر Transient Ischemic Attack ,انسداد أبهر, احتشاء مساريقي.

اختلاطات قلبية : قصور تاجي و/أو أبهري، خثرة الشريان الاكليلي

كلوية : اعتلال كلوي، نخر قشري، احتشاء كلوي

جلدية : نخر جلدي، غانغرين، livedo reticularis

عصبية : المتلازمة الشبيهة بالتصلُّب العديد، chorea ، الصرع، الشقيقة

نقص الصفيحات المناعي ويحدث لدى 40-50% من مريضات المتلازمة، ومن الصعب تفريقها عن فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب ITP.

1.2.8 التدبير

تهدف معالجة متلازمة أضداد الفوسفوليبيد خلال الحمل والنفاس؛ إلى تحسين النتائج الوليدية والوالدية (39)، ويرتكز العلاج على استخدام مضادات التخثر، ويفترض بهذه المداخلة أن تعالج التأثير المحتمل المتمثل بفرط التخثر، وليس السبب الأصلي للمشكلة .

1.2.8.1 تدبير الاختلاطات التوليدية

يجب أن تخضع مريضات الإسقاطات المتكررة المرتبطة بمتلازمة APS لتقييم واستشارة قبل حدوث الإلقاح، مع إعلام المريضة عن المخاطر التوليدية المحتملة، وإخبارها عن الآثار الجانبية الهيبارين . ويجب أن تكون الحامل موضع رعاية من أطباء التوليد والداخلية (72).

وجدت مراجعة منهجية systematic review (42) لـ 13 تجربة، ضمّت 849 سيدة حامل مع قصة ضياعات حملية متكررة وإيجابية أضداد الفوسفوليبيد، أن المعالجة المشتركة بالهيبارين unfractionated heparin (UFH)(5000 وحدة تحت الجلد مرتين يومياً) والأسبرين (75-81 مغ/ اليوم) كانت أفضل بشكل هام من باقي الخيارات العلاجية في إنقاص معدل ضياع الحمل، حيث انخفض معدل ضياع الحمل بنسبة 50%. وهذه المشاركة تتفوق على إعطاء الأسبرين لوحده (90)(160)، أومع البريدنيزولون (63). كما ذكرت مراجعات أخرى أن هذه المشاركة قد أعطت معدل ولادات ناجحة يقترب من 75% لدى مريضات RPL بسبب aPL مقارنة مع 50% عند غير المعالجات(43). تُقرَّر جرعة الهيبارين (وقائية أوعلاجية) و مدة المعالجة بناء على القصة المرضية وعوامل الخطورة (25)، حيث تزداد خطورة الخثار 4-5 مرات خلال الحمل والنفاس مقارنة مع غير الحوامل (39).

يمكن للمريضات اللواتي لديهن aPL مع قصة ضياع حملي باكر لمرتين أو أكثر، أوقصة ضياع حملي متأخر وبدون قصة خثار سابق، أن يتلقين المعالجة المشتركة بجرعة وقائية من UFH مع جرعة صغيرة من الأسبرين. أما في حال وجود قصة خثار سابق فيجب إعطاء جرعات علاجية

من مضادات التخثر وتنصح السيدات بالتحوّل من الوارفارين إلى UFH أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH وخاصة قبل الأسبوع 14 وبعد 34 (7).

تبدأ المعالجة بالأسبرين عند بدء محاولة الإنجاب بسبب فوائده المحتملة على التعشيش(7)، ويعطى UFH بعد التأكد من نجاح الحمل وإيجابية الفعالية القلبية. وتشمل المتابعة خصوصا" مراقبة الضغط والبيلة البروتينية، وإجراء التصوير الصدوي بهدف تقييم نمو الجنين وكمية السائل الأمنيوسي اعتبارا" من الأسبوع 32 بمعدل مرة كل 2–4 أسابيع والمتابعة حسبه (39).

ويمكن إجمال هذه التوصيات كالتالي :

- سيدة مع RPL ≥3 قبل الأسبوع 10 : يجب تحري aPL .
- سيدة مع متلازمة APS وأكثر من 3 اسقاطات : يجب أن تتلقى المعالجة المشتركة من الأسبرين و UFH والبدء بها أبكر ما يمكن .
- سيدة مع متلازمة APS وقصة مرضية تتضمن ماقبل إرجاج أو تأخر نمو جنيني: يجب أن تتلقى جرعة صغيرة من الأسبيرين . (72)

تشكل بعض حالات متلازمة APS المعنّدة على العلاج تحدياً للأطباء، ويعد التسريب الوريدي المستمر للهيبارين بجرعة مرتفعة (APTT يعادل 120 ثانية) مع إعطاء جرعة صغيرة من الأسبرين من الخيارات المُقتَرَحة(105).

1.2.8.2 الأدوية المستخدمة

- **الهيبارين** unfractionated heparin (UFH):

يمارس الهيبارين دوره كمضاد للترومبين وللعامل Xa وهو دواء آمن للأم والجنين. و تشير الدراسات إلى تأثيره المباشر على الاستجابة المناعية ومعاكسته لتأثير أضداد الفوسفوليبيد aPL على الأورمات الغازية بتجارب in vitro وتثبيطه لنشاط المتممة (72)(128).

لقد أُثبتت فعالية المشاركة بين UFH بجرعة (5-10) آلاف وحدة دولية يومياً والأسبرين 75-80 مغ يومياً حيث تراجع معدّل ضياع الحمول بحدود 54% (42)، وخلُصت مراجعة منهجية وتحليل تلوي

a systematic review and meta-analysis لـ 292 حالة إلى أن المشاركة بين UFH والأسبرين ترفع من معدلات الولدان الأحياء (160).

ويتم البدء بالأسبرين باكراً ما أمكن مع أول محاولة للحمل، ويُعطى UFH بعد إثبات الحمل داخل الرحم والتأكد من الفعالية القلبية. وقد سُجّل اختلاف بين الدراسات حول أهمية وأفضلية (UFH مع الأسبرين) أو الأسبرين لوحده (90). إذ يؤثر الهيبارين على الخلايا المبطنة للأوعية، بينما يحدث فقدان الحمل الباكر في مرحلة (قبل / ماحول التعشيش) أي قبل أن تتشكل أوعية المشيمة (121). وقد كانت تلك المشاركة ناجحة عند مريضات RPL بسبب أضداد الفوسفوليبيد aPL وليس عند من لديهن فشل بالتعشيش (26).

تتمثل الآثار الجانبية المحتملة للهيبارين في : (2) (92)

1. نقص الصفيحات: اختلاط نادر، بآلية مناعية بين اليوم (5–14) من بدء العلاج.
2. ترقق العظام: ويحدث بنسبة 1–2% عند الاستعمال المديد، ويمكن الوقاية منه بتزويد المريضة بـ1500 ملغ كربونات كالسيوم + فيتامين د/ يومياً.
3. البيلة الدموية، الرعاف، وفرط التحسس المتأخر، إضافة للمشكلة المتعلقة بمطاوعة المريضة وعدم تقّبل العلاج.

- **الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي** low molecular weight heparin (LMWH)

يؤثر LMWH بشكل أكبركمضاد لـ Xa. وقد تفوّق على الهيبارين لكونه أقل إحداثاً لكل من ترقّق العظام، نقص الصفيحات، أوالنزوف الشعرية. كما يتمّيز بتوافر حيوي أفضل ونصف عمر طويل وهذا ما يسمح بإعطائه بجرعة يومية وحيدة ممّا يُحسّن مطاوعة المريض .

فهو يتمتّع بفعالية جيدة، ومشاكل نزفية أقل، ولا يحتاج إعطاؤه للمراقبة المكثّفة، وتتم مراقبته بمعايرة Anti Xa (39).

وعلى الرغم من أن استخدامه خلال الحمل ما يزال بحاجة لتقييم، فإن استخدامه بالمشاركة مع جرعة صغيرة من الأسبرين قد أعطى نتائج واعدة لدى مريضات RPL بسبب APS، فبالرغم من أن الدراسات تؤكّد على أن مشاركة الأسبرين و UFH هي العلاج النموذجي للإسقاطات المتكررة

بسبب متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، فإن المشاركة بين LMWH و الأسبرين هي خيار آمن ولكنه مايزال بحاجة لدراسات كبيرة ومضبوطة لإظهار الفرق بين المشاركتين (30)(160)(104)(42) ، وخصوصا" بوجود دراسات تشير إلى أن المشاركة بين الأسبرين و LMWH لم تقدم فائدة أكثر من استخدام الأسبيرين لوحده على العكس من نتائج المشاركة بين UFH و الأسبرين (80) .

- **الأسبرين**

أصبح الاستخدام اليومي للأسبرين لوحده ممارسة شائعة؛ وتصفه السيدات من تلقاء أنفسهن وذلك لشيوع فوائده على الجهاز القلبي الوعائي، وقلة آثاره الجانبية. ويبدو أن جرعة صغيرة من الأسبيرين كافية للوقاية من ماقبل إرجاج، تأخر النمو الجنيني لدى مريضات APS (11)، ولكن دراسات الجريان الرحمي بالدوبلر أشارت إلى أن الأسبرين يلعب دورا" في تعديل شدة الإمراضية وليس في الوقاية بشكل تام (93). وبالرغم أيضا" من أن نتائج العلاج بجرعة صغيرة من الأسبرين لوحده أو بالمشاركة مع UFH كانت فعالة لدى مريضات RPL بسبب أضداد الفوسفوليبيد aPL (101)، فإن تجارب أخرى بيّنت أن المشاركة بين الأسبرين وUFH تفوقت على الأسبرين لوحده لدى هؤلاء المريضات (160)(90). ولا توصيات باستخدامه لدى مريضات RPL بدون وجود سبب مبرر(2).

- **الستيروئيدات القشرية**

يُعتبر تثبيط إنتاج الأضداد الذاتية الأساس في استخدام الستيروئيدات. وهو ماجعل من البريدنيزولون خياراً مقترحاً لعلاج الإسقاطات المتكررة، ومع ذلك لايوجد دليل حقيقي على تحسّن معدّل الولادات الحيّة لدى مريضات الإسقاطات المتكررة باستخدام الستيروئيدات والأسبرين، مقارنةً مع استخدام الهيبارين والأسبرين، إضافةً لترافق الستيروئيدات بمراضة والدية ووليدية "تتمثل بالولادة المبكرة، وتمزق الأغشية الجنينية قبل الأوان، والانسمام الحملي، وتطور السكري الحملي أو الصريح"، بالإضافة للآثار الجانبية الأخرى : تخلخل العظام، الكسور المرضية، احتباس السوائل، وزيادة الوزن، وتغيرات المزاج (129)(39).

- **الغلوبولينات المناعية عن طريق الوريد (IVIG)**

قد يكون IVIG ناجحاً لدى مريضات RPL بسبب aPL ممن لديه اضطرابات مناعية (26)، وهو دواء عالي النقاوة ومعالج ضد الحمات virally inactivated ومشتق من بلازما بشرية، مما يجعله غالي الثمن، وهو علاج هجومي، ويتطلب جرعات متعددة . فهو دواء ليس بدون مشاكل وتتضمن آثاره الجانبية: الصداع، والغثيان والإقياء، وآلام عضلية، وألم صدري، وقشعريرة، وهبوط الضغط، والأخطر هو الصدمة التحسسية. ولكن لم يُظهر الإعطاء الوريدي للغلوبولين المناعي (IVIG) Intravenous immunoglobulin أي تحسّن في نسبة الولادات الحية لدى المُعالَجات (120)(139).

لم يُحسّن أيا" من الستيروئيدات القشرية أو الغلوبولينات المناعية من معدل الولادات الحية لدى مريضات الاسقاطات المتكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد مقارنة مع علاجات أخرى، إضافة لترافقها مع مراضة وليدية ووالدية (128).

المبحث الثالث - الدوبلر

الشكل (2) كريستيان أندرياس دوبلر Christian Andreas Doppler

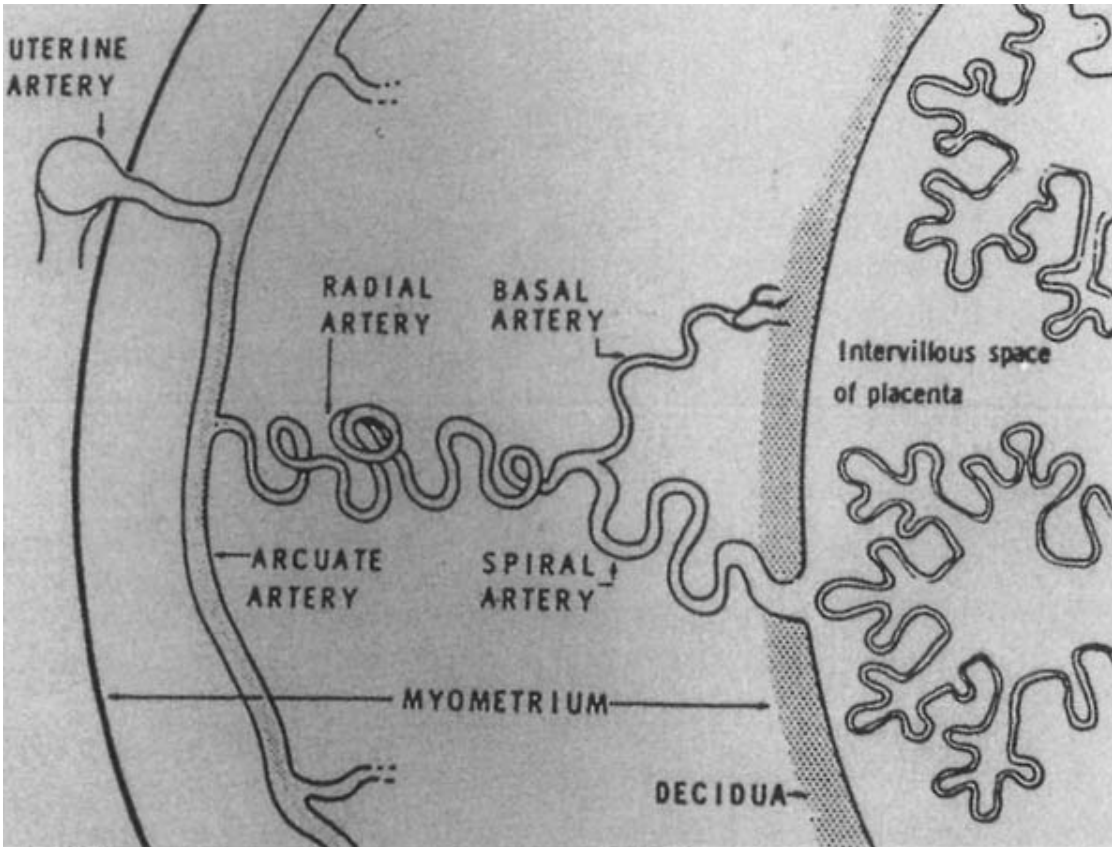
1.3.1 مقدمة

قام كريستيان دوبلر Christian Andreas Doppler (توفي عام 1853م)، بدراسة الضوء المنبعث من النجوم عام 1843 م، واكتشف تغيراً في تواتر الضوء عندما يتغير الموقع النسبي بين المصدر الضوئي والمراقب، ودعي هذا التغيّر بانحراف الدوبلر Doppler shift، ويمكن حسابه بالفرق بين تردد الإرسال وتردد الاستقبال (93).

1.3.2 لمحة تشريحية

1.3.2.1 الدوران الرحمي المشيمي

تتغذّى الرحم من الشرايين الرحمية، والتي تنقسم لفروع أصغر (الشرايين القوسية؛ فالحلزونية).



الشكل (3): تشريح الأوعية الرحمية-المشيمية خلال الحمل، مقتبس من (Maulik D, 2006)

تتعرض هذه البنى خلال الحمل لاندخال الأورمات الغازية المشيمية؛ محوّلة إيّاها إلى أوعية ضعيفة المقاومة؛ تستطيع تحمُّل الزيادة الطارئة في الجريان الدموي، ويلاحظ القسم الأكبر من التبدلات على مستوى الشرايين الحلزونية الوالدية، إذ تتحول الشرايين الحلزونية صغيرة القطر إلى

شرايين متوسعة مترهلة لتواكب وتتحمّل زيادة معدّل جريان الدم في الشريان الرحمي من عدة ميلليمترات في الدقيقة عند غير الحوامل وحوالي 40 min/ml في بداية الحمل لتصل إلى ماابين 500-700 min/mL في تمام لحمل (115). فخلال الأسابيع الأولى من الحمل (حوالي 12أسبوع)، تبدأ الأورمات الاغتذائية الخلوية cytotrophoblast بالاندخال ضمن جدر الشرايين الحلزونية في الساقط، وتُستبدَل البطانة والطبقة العضلية بمادة أساس matrix تتكون من cytotrophoblast,fibrinoid ونسج ليفية. وتستمر عملية الاندخال طيلة الأثلوث الحملي الثاني حيث يمكن ملاحظة وصول هذه التبدلات إلى القسم البعيد من الشرايين الحلزونية radial artery ويمتد هذا الإندخال بشكل فيزيولوجي بعيداً حتى الثلث الداخلي للعضلية وذلك في المنطقة المركزية من السرير المشيمي ويتناقص عمق هذا الاندخال، ليصبح سطحياً بالتدريج، وليصل إلى محيط المشيمة حوالي منتصف الحمل. وتؤدي هذه التبدلات إلى تشُّكل سرير وعائي منخفض المقاومة، تُضخ من خلاله كميات كبيرة من الدم في المسافات بين الزغابية. وإن فشل أو خلل عملية الاندخال قد ترافق مع مراضة حملية متفاوتة (ارتفاع التوتر الشرياني المُحرض بالحمل، تأخر النمو الجنيني). كما تخضع كل أوعية الرحم الكبيرة، بغض النظر عن تغذيتها للسرير الوعائي المشيمي لعمليتي hyperplasia & hypertrophy، لتأخذ بالاعتبار زيادة الدوران الرحمي في الأثلوث الحملي الثالث (58).

يتأثر جريان الدم في الشريان الرحمي بعوامل عوامل عديدة منها الأستروجن، البروجسترون، الصبيب القلبي، زيادة حجم الدم، لزوجة الدم، نقص المقاومة المحيطية. وأظهرت الدراسات التشريحية و radiography وجود عدد كبير من المفاغرات الوعائية ثنائية وأحادية الجانب وبين الجانبين في الرحم وهي تزداد أهمية عند وجود انسداد ولذا فإنه من الصعب الاعتماد على القياس في وعاء واحد لتقييم جريان الدم الرحمي. وتُعتبر التوعية الرحمية حساسة للاستروجن (موسع وعائي قوي) وتكون الاستجابة له أكبر في بداية الحمل، أمّا في نهاية الحمل فيكون السرير الوعائي قد توسّع بشكل كبير وتصبح الاستجابة متوَاسطة بـ nitric oxide NO والذي يحرّض vascular endothelial growth factor (VEGF) و basic fibroblast growth factor (Bfgf). أما دور البروجسترون فهو أكثر تعقيدا" وبقي مثار جدل، فهو يحرّض نمو الأوعية الدموية وتشّكل مناطق موّعاة بشدة لتصبح مكانا" للتعشيش وتشكّل المشيمة

(58), وإعطاء البروجسترون في منتصف الطور اللوتيئيني ينقص UAPI، بإرخائه للعضلات الملساء فيُحسَن الجريان الدموي الرحمي(33)، وعند دراسة العلاقة بين PI والاسقاطات المتكررة كان عيار البروجسترون في منتصف الطور اللوتئيني متناسبا" عكسيا" مع (UAPI)(60).

لا تتأثر الاختلاطات التوليدية والوليدية بوجود قيمة غير سوية في جهة واحدة من الشريان الرحمي مع معدل طبيعي للجهتين، بغض النظر عن موقع المشيمة (23).

1.3.2.2 الدوران بين الزغابي

من المفترض تقليدياً أن يتأسّس الدوران داخل المشيمة تقريباً بعد التعشيش. ولكن الدراسات المورفولوجية أشارت إلى أن الجريان الواضح لا يحدث حتى نهاية الأثلوث الأول من الحمل تقريباً، وترتبط هذه الحدثية بشكل وثيق بهجرة الأرومات الغازية خارج الزغابة. حيث تتجمع هذه الخلايا في بداية الحمل، وتسد بشكل وثيق فوهات الشرايين الحلزونية وتصنع ما يشبه الصدفة shell بين ذروة الشرايين الحلزونية والمسافة بين الزغابية المشيمية، وتبدأ هذه السدادات بالتفرّق في حوالي الأسبوع العاشر الحملي (8–12)، محدثةً اتصالاً حراً بين الشرايين الحلزونية والمشيمة. وتمنع هذه السدادات جريان الدم المستمر في المسافة بين الزغابية في الفترة الباكرة من الحمل السوي، ولهذا الأمر فائدة كبرى لكونه يحمي الأرومات الغازية من التعرض للعوامل المؤكسدة(67), حيث يُتهم الدخول الباكر للدم الوالدي في المسافات بين الزغابية بسبب تفكك throphoblastic shell بعرقلة التنظيم على السطح الجنيني الوالدي وبالتالي من المُحتمل أن يكون الآلية الأخيرة المُسببة للإسقاط (68). ولكنه يزيد من مقاومة الشريان الرحمي بفعل هذه السدادات، وهو أمر يبدو متناقضاً بحد ذاته، والتفسير الأكثر احتمالاً لهذا التناقض هو ارتباط تغيُّرات مقاومة الشريان الرحمي بعوامل أخرى إضافية عدا فعالية اندخال الأرومات الغازية للأوعية الساقطية من بينها الغزو الخلالي نفسه، الغزو الوعائي العميق للساقط والعضلية، وتحرُّر وسائط وعائية (121).

ينمو الجنين البشري في بيئة قليلة الأوكسيجين، وذلك بالاستناداً لمعايير النسج البالغة، وتقدم المعلومات المستقاة من فائق الصوت والتشريح والفيزيولوجيا دلائل مباشرة على أن بناء الكيس الحملي في الأثلوث الأول من الحمل يحد من تعرُّض الجنين لـ O_2 ويحافظ على نشاطه

الكيماوي بشكل صارم وفقاً لاحتياجات النمو ومُقللاً الأذية الناجمة عن جذور الأوكسيجين الحرّة (38). ويتصف استقرار الجريان بين الزغابات بكونه ظاهرة تزايدية؛ تبدأ في المحيط، وتتزايد إلى بقية المشيمة فيما بعد. وقد دُعم هذا المفهوم بدلائل تشريحية، ونسيجية مناعية كيماوية على وجود فروقات في درجة ضائقة stress الأرومات الغازية في بداية الحمل بين الحمل السوي، والحمل المرَضي. حيث تلعب التأثيرات الفيزيولوجية للشدة بنقص الأكسجة دوراً هاما" في الحث على التمايز المشيمي، ووجود هذا الممال بين الأم والجنين هو أمر أساسي في عملية التكاثر، والتمايز بالتوازي مع عملية الاندخال، وتحريض تشكّل الأوعية الزغابيّة (67).

1.3.3 المبادئ الأساسية

تعتبر صور دوبلر فائق الصوت، سواء أكانت جرياناً ملونًا أو بالدوبلر الطيفي spectral Doppler، طريقة أساسية وغير راضَة لقياس الجريان الدموي .

يتم المسح بواسطة فائق الصوت، وذلك بإرسال سلسلة من النبضات لالتقاط حركة الكريات الحمر؛ والتي تتحرك بسرعات مختلفة، وبالتالي تكون الإشارة الواردة من الوعاء الدموي المدروس متعددة الترددات، إنَ الصدى القادم من الأنسجة الثابتة (غير المتحركة) يبقى ثابتاً من نبضةٍ لأخرى، أما الصدى القادم من نسيجٍ متحرك (متشتت scatterd) فإنّه يبدي فروقاً في الزمن بين نبضةٍ وأخرى، وهذا الفرق يدعى phase shift ومنه نحصل على Doppler frequency، وباستعمال نظام تحليل فوريه السريع فإنه يمكن إظهار السرعة داخل الوعاء على شكل تابع للزمن, يتم عرضه على شكل جريان ملوَّن أو تخطيط دوبلر Doppler sonogram (93).

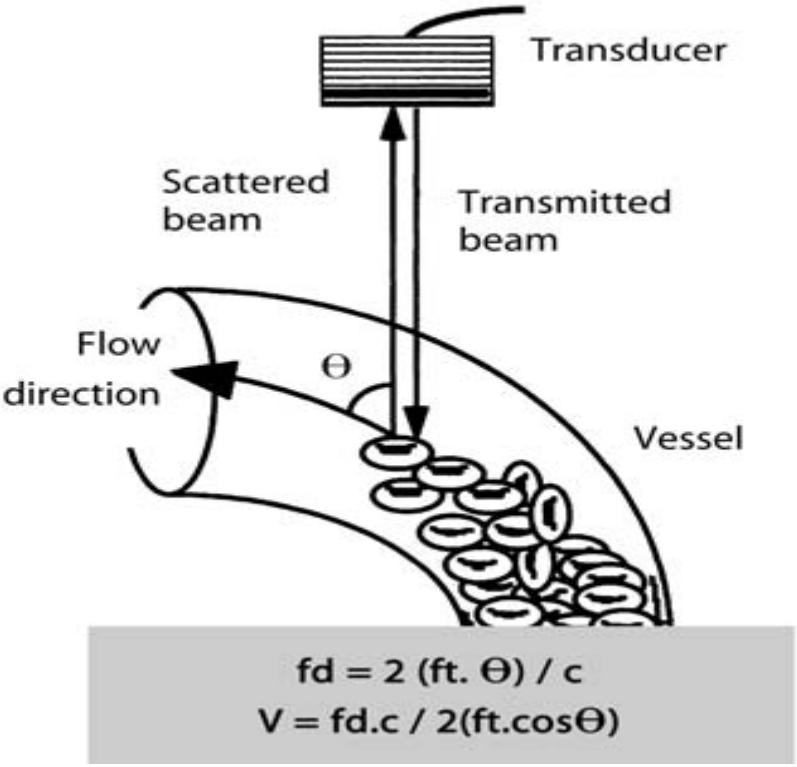
1.3.3.1 معادلة الدوبلر

تصطدم الأمواج فائقة الصوت التي تصدر عن المسبر probe مع تردّد أولي F_O بالدم الجاري بسرعة V. يعتمد التردد العائد (المنعكس) F_D على الزاوية المتشكلة بين حزمة الشعاع الصوتي وبين الوعاء الدموي ɵ .

$$F_D = 2F_O \ V\cos\theta/C$$

حيث C سرعة الصوت في النسيج / 1540 مترا" في الثانية / .

وبالتالي إذا كان الجريان عمودياً على شعاع الدوبلر فإنه لا يوجد فرق بين النبضة المُرسلة والنبضة العائدة.



الشكل (4):شكل توضيحي لمعطيات معادلة الدوبلر، مقتبس من (Maulik D, 2006)

يتعلق اتساع إشارة الدوبلر بـ:

- سرعة الدم
- تواتر الصدى المرسل: إن استخدام تواترات منخفضة يحسّن من قدرة الموجة على الاختراق penetration، ولكنه يقلّل من الدقة resolution. أما استخدام تواترات عالية فإنه يعطي زيادة في F_D، ولكن ينبغي الموازنة بين حساسية الصورة وعمق البنى المستهدفة.
- كلما كان شعاع الدوبلر باتجاه الجريان، وكلما كانت الزاوية بين هذا الشعاع وشعاع الجريان أصغر كلما كان F_D أكبر.

تستخدم كل أجهزة الدوبلر المستعملة مرشحات (فلاتر)، لإزالة الإشارات منخفضة التواتر وعالية السعة low frequency – high amplitude والتي تنجم غالباً عن حركة النسج (جدران الأوعية)، وهي مرشحات يمكن أن تُعدَل من قبل الفاحص.

1.3.3.2 المشعرات الشائعة

نسبة: الجريان الانقباضي / الجريان الانبساطي S/D systolic/diastolic

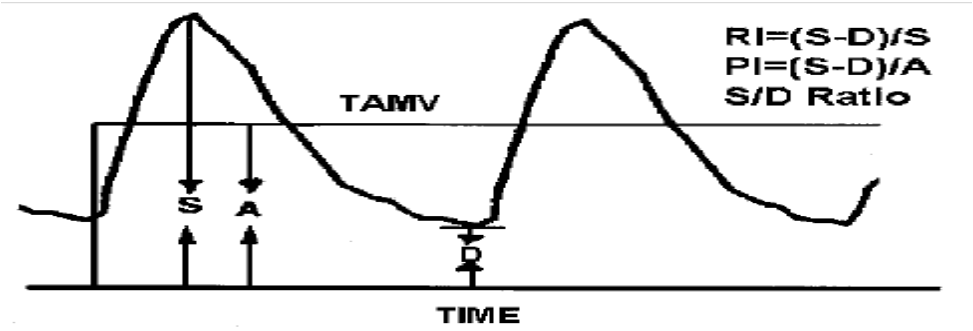
مشعر المقاومة: RI = S-D /S Resistance index

مشعر النبضانية PI = S-D/mean (pulsatility index)

الثلمات الانبساطية Diastolic notch (DN): ويذكر وجودها أو غيابها وعدد الثلمات.

ويُعتبر مشعر النبضانية أفضلها لأنه يأخذ كامل الموجة (155). ولكنه الأكثر تعقيدا", إذ يتم حساب mean the value of the area under the curve over one cardiac cycle بواسطة الكمبيوتر، ويملك PI قيمة كبيرة في تحليل أمواج الجريان وخاصة عند غياب الجريان في أجزاء من الانبساط أو عند وجود جريان معكوس. وبغض النظر عن الخواص المتعلقة بكل مشعر, فلا يملك أحدها قيمة سريرية أكثر من الآخر.

تبدي أمواج جريان الدم الرحمي خلال الحمل نبضانية عالية high pulsatility مع ارتفاع سريع يتلوه انخفاض frequency shift خلال الطور الانقباضي, مع ثلمة في بداية الطور الانبساطي diastolic notch DN ويستمر نمو وتطور أمواج الجريان لتكمل حوالي الأسبوع 26 من الحمل. ولذا فإن دراسة هذه الأمواج قبل هذا التاريخ تعطي إيجابية كاذبة، وعُرّفت أمواج الجريان غير الطبيعية بوجود DN أحادية أو ثنائية الجانب، أو RI≥99TH percentile تبعا" للعمر الحملي. وقد تم توقّع كل حالات الولادة المبكرة ≥ 34 أسبوع من خلال تحري early DN وكان الوقت المثالي للمسح بين 22–26 أسبوع (58).



الشكل (5): مشعرات مقاومة الجريان الشائعة؛ مقتبس من (Dickey RP. 1997

1.3.3.3 القيم الحدية لموجات الجريان في الشريان الرحمي بالتصوير بفائق الصوت–دوبلر

جدول (2) القيم الحدية لموجات الجريان الرحمي (Maulik D, 2006):

المشعر	المجال السوي	القيمة الحدية
S/D	1.8	2.6
RI	0.45	0.65
PI	0.58	1.6

يُنصح عند قياس أي مشعر أن نحسب أوضح ثلاث موجات تظهر بدون تشويش وذلك في كلا جانبي الرحم، ثم حساب متوسط هذه الموجات.

1.3.4 الدوبلر في حقل التوليد

ما تزال نتائج الدراسات السريرية لاستخدام دوبلر الشريان الرحمي كوسيلة ماسحة متناقضة، دون وجود دليل قوي أو توصية تدعم ذلك.

يعتمد نجاح تشكُّل المشيمة على حدوث اندخال سوي للأرومات الغازية trophoblast وخاصة extra villous trophoblast cells في الساقط الأمومي والعضلية والأوعية الدموية مؤدياً لتغييرات على مستوى التروية الرحمية المشيمية .

تتعلق قبولية الرحم uterine receptivity بعدة عوامل على رأسها التروية الرحمية ويشكل فائق الصوت- دوبلر الشريان الرحمي وسيلة غير غازية لتقييم الجريان الدموي في الشريان الرحمي، وهو يقدّم معلومات فيزيولوجية أكثر منها تشريحية، وخاصة بما يتعلق بتروية بطانة الرحم.

تتماشى معلومات الدوبلر مع المعلومات التشريحية، والتي تُظهر تطاول وتوسّع شبكة الأوعية بشكل ثابت خلال الحمل. وتتظاهر بتناقص تدريجي في ذروة الانقباض، وزيادة الجريان الانبساطي، وهي تبدلات تزداد تدريجياً بتقدم الحمل حيث ينخفض متوسط (UAPI) بشكل تدريجي حتى تمام الحمل وتكون لقيمته أهمية سريرية في كشف الأمراض المرتبطة بتطور المشيمة (ماقبل إرجاج, صغر حجم الجنين)(56). حيث تعكس التبدّلات في أشكال أمواج سرعة الجريان flow velocity waveforms (FVWs) النقصان التدريجي في المقاومة لجريان الدم في التروية الرحمية من التعشيش، وحتّى تمام الحمل. ويمكن ملاحظة هذا النقصان في كل أقسام التروية الرحمية، وتكون مقاومة جريان الدم في الشرايين الحلزونية في الثلث الثاني من الحمل أصغر في المنطقة المركزية للسرير المشيمي منها في المناطق المحيطية.

تتميّز أشكال أمواج الجريان في جذع الشريان الرحمي لدى النساء غير الحوامل، أو في النصف الأول من الحمل بـ (ثلمة بداية الانبساط 'protodiastolic notch'), والتي تتواجد في 80% من موجودات الدوبلر الأسبوع 8-6 من الحمل، وفي 30%، 15%، 5.3% من موجودات دوبلر الشريان الرحمي في الأسبوع 16-13، 20، 26-24 الترتيب. و يعكس غياب هذه الثلمة قبل الأسبوع 20 من الحمل لدى 85% من الحمول، نهاية عملية التعشيش وتبدلاتها الفيزيولوجية. بينما يدل استمرارها وجودها على تشنُّج وعائي مستمر، وارتفاع مقاومة الجريان الدموي، وعدم حدوث التكيُّف الطبيعي المناسب للحمل (62).

كان هناك ترافق إيجابي وهام بين ارتفاع (UAPI) uterine artery pulsatility index وحدوث الإسقاطات المتكررة RPL, حيث يعتبر الجريان الدموي الرحمي والبطاني عاملا" هاما" في حدوث تعشيش ناجح واستمرار الحمل, ولكنه لاتوجد قيم حدية (cut-off value) لـ PI تكون قادرة على التنبؤ بحدوث الاسقاط (1). حيث تنخفض مقاومة الشريان الرحمي تدريجيا" في الطور اللوتيئيني لتبلغ أصغر قيمة في الوقت الذي من المحتمل حدوث التعشيش, وتملك النساء اللواتي لديهن قيم PI منخفضة معدلات أعلى لنجاح الحمل (6). وقد تضمن تقييم القبولية الرحمية في برامج الإخصاب المساعد دراسة كلا" من جريان نهاية الانبساط، نموذج و سماكة البطانة في يوم إعطاء HCG بحساسية ونوعية بلغت ~81% (32). واقتُرحت عيوب التروية الرحمية كسبب محتمل للعقم مجهول السبب، واعتبر دوبلر الشريان الرحمي مؤشراً تنبؤياً لمعدّلات التعشيش في

برامج IVF ، حيث وصل معدل الحمل 9% فقط من الدورات عندما يكون (PI>3,3 أو RI>0,93) ولكنه بقي مثار جدل في التطبيق السريري (13)(109).

تنخفض مقاومة الشرايين الحلزونية ويزداد الجريان مابين الأسبوع (5-7) الحملي, بينما تكون الحركية الدموية hemodynamic في الشريان الرحمي والشرايين القوسية arcuate ثابتة وتبدأ بالتغيُّر من الأسبوع 8 الحملي, ويعكس التأخر الزمني بين الشرايين الحلزونية والقوسية الزيادة في حجم المشيمة ومشاركة الشرايين الحلزونية الضرورية لتصبح التبدلات ظاهرة في الشريان الرحمي (91)، وقد تفوق استعمال المسبر المهبلي على المسبر البطني في دراسة PI (118).

كان دوبلر الشريان الرحمي في الأسبوع (22-26) حملي أفضل منبئ للإملاص الناجم عن أسباب مشيمية (ماقبل إرجاج, تأخر نمو جنيني, انفكاك مشيمة) بتحرّي PI , DN, بينما لم يستطع دوبلر الأتلوث الحملي الأول التنبؤ بالولادة المُبكرة (137).

يُحدد استمرار DN الثلمة ثنائية الجانب مع متوسط مشعر مقاومة RI>0.55، أو وجود DN وحيدة الجانب مع متوسط مشعر مقاومة RI>0.65 في الأسبوع 20 من الحمل لدى ولودات عاليات الخطورة؛ القسم الأعظم ممن ستحدث لديهن اختلاطات تالية لقصور التروية الرحمية المشيمية. أما معطيات الدوبلر السويَة للشريان الرحمي لديهن فقد تنبأت بنتائج حملية مشابهة للنساء اللواتي لديهن قصة حملية غير مختلطة. في حين كان استخدام دوبلر الشريان الرحمي كأداة ماسحة للنتائج ماحول الولادة لدى منخفضات الخطورة، سيئاً وغير مبرَر (61).

تتعدد أسباب الإسقاطات المتكررة وتركز الطرق التشخيصية الجديدة حول دراسة التبدلات الوعائية المحتمل تداخلها في الآلية الإمراضية، إذ تترافق أضداد الفوسفوليبيد LA و aCL مع ضياعات حملية متكررة، بسبب الاعتلال التخثري وسوء الوظيفة الوعائية الناجم عن الأضداد الذاتية التي تؤثر على الجريان الدموي الرحمي، ومؤدية إلى تبدّل أشكال أمواج جريان الشريان الرحمي و ارتفاع الممانعة في الشريان الرحميelevated impedance، المدروسة باستخدام فائق الصوت الدوبلري النبضاني Pulsed Doppler ultrasonography.

فقد كان PI لدى مجموعة الإسقاطات المتكررة غير المفسرة unexplained RPL مع إيجابية ANA (0.41± 2.44) أعلى مقارنةً مع مجموعة الشاهد (0.4±2.19) وذلك في منتصف الطور اللوتئيني

لدورة غير حملية (60). وفي دراسة أخرى كان المشعر (UAPI) لدى مريضات RPL (2.42 ± 0.79) أعلى مقارنةً مع مجموعة الشاهد (2.08 ± 0.47)، وأما مريضات متلازمة APS فكان PI (2.70 ± 1.10)؛ وذلك في منتصف الطور اللوتئيني لدورات خارج الحمل (81).

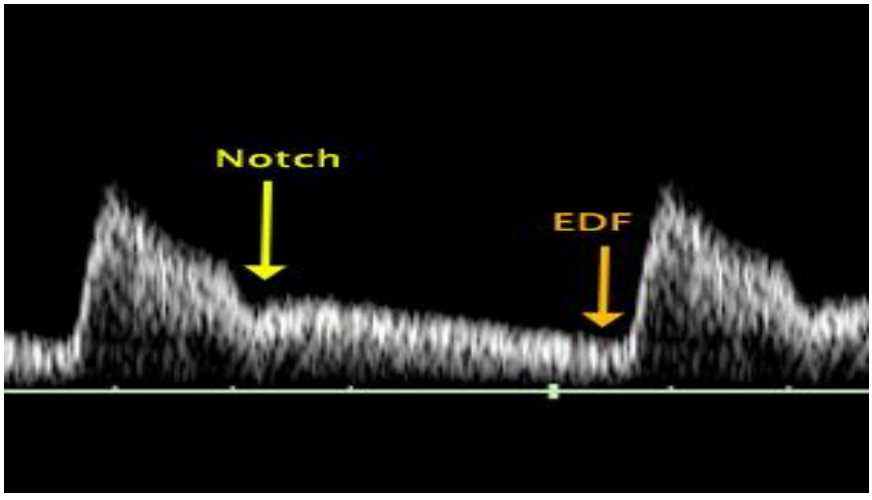
ولذا يمكن أن يكون ارتفاع المقاومة في جريان الشريان الرحمي عاملاً مساهماً في إمراضية بعض حالات الإسقاطات المتكررة ، ويمثل بذلك عامل خطر مستقل لضياع الحمل. ولذا يمكن اقتراح PI كمشعر مستقل لدى مريضات RPL (99). حيث يشكل الدوبلر أداة غير راضة-non invasive لتقييم اندحال الأورمات الغازية في بداية الحمل، مع الحاجة لدراسات إضافية لإظهار الأهمية البيولوجية الحيوية لهذه المعطيات وتطبيقاتها السريرية المحتملة. فقد أظهر التقييم النسيجي لاندخال الأورمات الغازية في بطانة الأوعية الساقطية في الأثلوث الأول من الحمل والتي انتهت بإفراغ علاجي مع أو بدون ارتفاع المقاومة بالدوبلر بأن الاندخال كان سوياً لدى المجموعتين ولكن عدد الأوعية التي غُزيت بالأورمات الغازية كانت أكثر عند من لديهم مشعر مقاومة منخفض بالدوبلر (121).

وارتبطت قيم غير طبيعية للمشعر النبضاني للشريان الرحمي (UAPI) في الأثلوث الحملي الأول (الأسابيع 6-12 حملية) بقوة مع ضياع الحمل لاحقاً. مما يفترض تورط نقص التروية الرحمية في بعض حالات ضياعات الحمل الباكرة بعد إثبات الفعالية القلبية للحمل (82). وأظهرت مقارنة أمواج الجريان الدموي الرحمي في الإسقاط المنسي مع مجوعة الشاهد (الحمول الطبيعية), أن مشعر النبضانية في الشريان الرحمي (UAPI) أعلى في حالات الإسقاط المنسي مع وجود جريان مبكر ومتزايد بين الزغابات، بينما لم تُسجل فروق في قيم RI resistance index (69).

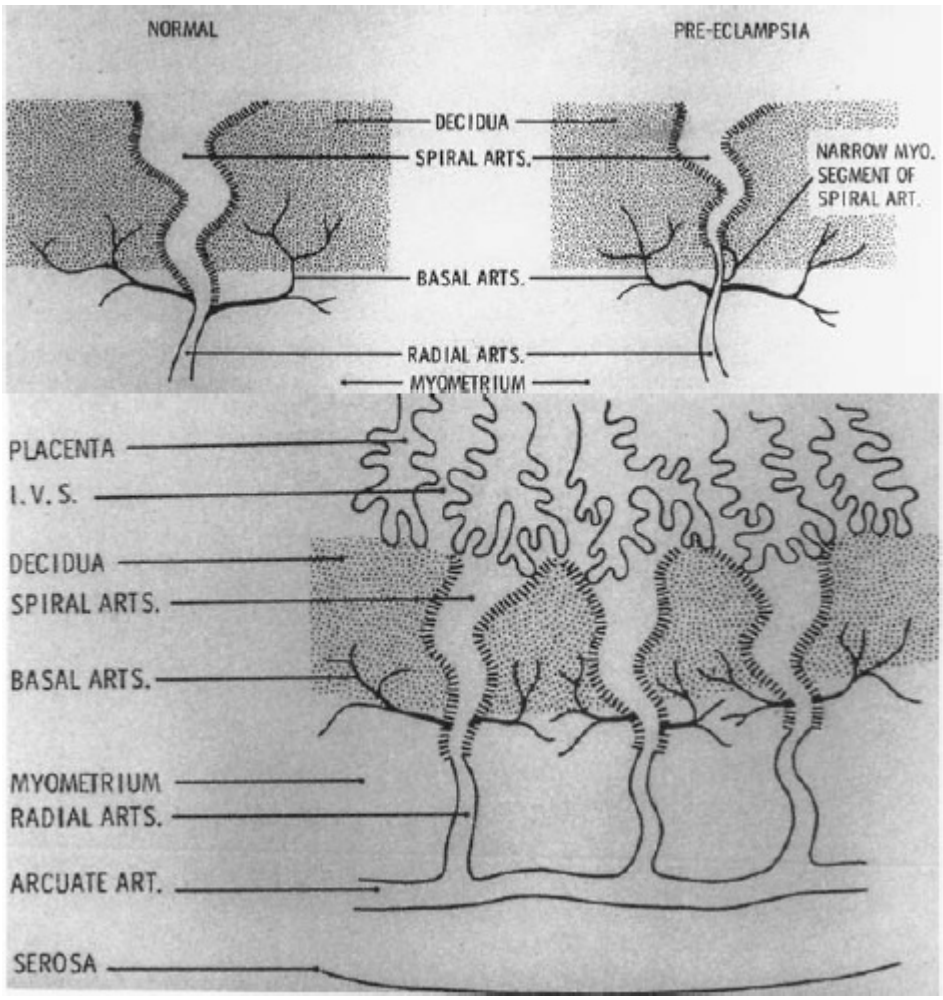
إن الترافق بين أضداد الفوسفوليبيد وارتفاع مشعر المقاومة RI و/أو الثلمة الأنبساطية (DN) في دوبلر الشريان الرحمي هو مشعر تنبؤي قوي لنتائج حملية سيئة أخرى (ما قبل الإرجاج، وتأخر النمو داخل الرحم، وانفكاك المشيمة، ووفاة الجنين داخل الرحم) (110). وقد قُبل دوبلر الشريان الرحمي كأداة فعالة لتقييم خطر تطور ما قبل الإرجاج الشديد أفضل من القصة السريرية لوحدها، وهو حالة تتميز بفشل الاندخال السوي للأورمات الغازية، ونقص التبدُّلات البنائية في الشرايين الحلزونية، وبالتالي ارتفاع المقاومة في الجريان الرحمي المشيمي (118).

وفي الحمول المترافقة مع LA ؛ يُجرى دوبلر الشريان الرحمي uterine artery Doppler في الأسبوع 22-24 لتحري وجود الثلمة ثنائية الجانب للشريان الرحمي (DN) ؛ كاختبار ماسح للتنبؤ بما قبل الإرجاج والـ SGA، في حين كانت أهميته محدودة في الحمول المترافقة مع ارتفاع معزول في أضداد الكارديوليبين (150).

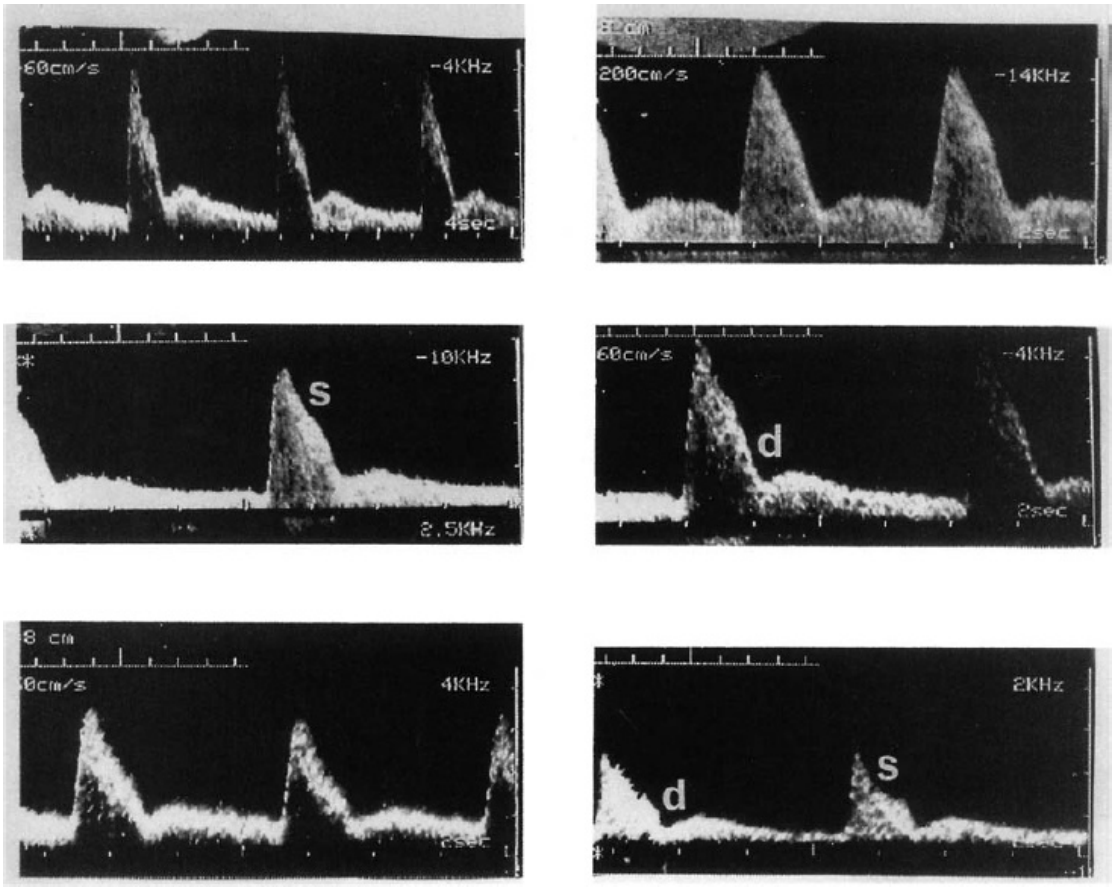
تشير الدلائل الحديثة إلى تواجد خلل تشُّكل المشيمة بشكل شائع في حالات المخاض المبكر العفوي Spontaneous، مع ما يرافقها من الوفيات والمراضة ما حول الولادة. ولكنه وبالرغم من دلائل الفيزيولوجيا المرضية؛ فإن دوبلر الشريان الرحمي في الأثلوث المتوسط للحمل لم يكن مختلفاً بالمقارنة بين الحمول التي انتهت بولادة مبكرة عفوية وبين الحمول التي انتهت بتمام الحمل (20)، ولم يستطع دوبلر الشريان الرحمي في الأثلوث الحملي الأول من التنبؤ بحدوث ولادة مُبكرة (137).



الشكل (6): أمواج الجريان في الشريان الرحمي بعمر 24 أسبوع حملي لدى مريضة مع تعشيش شاذ، مقتبس من (Maulik D, 2006)

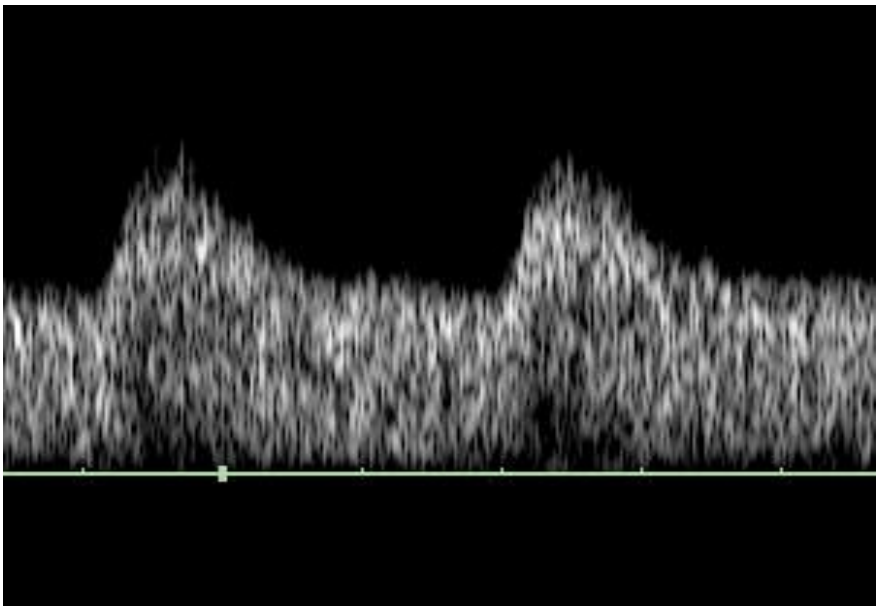


الشكل (7) الفرق في التبدلات الفيزيولوجية للشرايين الرحمية المشيمية بين الحمل الطبيعي والحمل المختلط بما قبل إرجاج مقتبس **(Maulik D, 2006)**

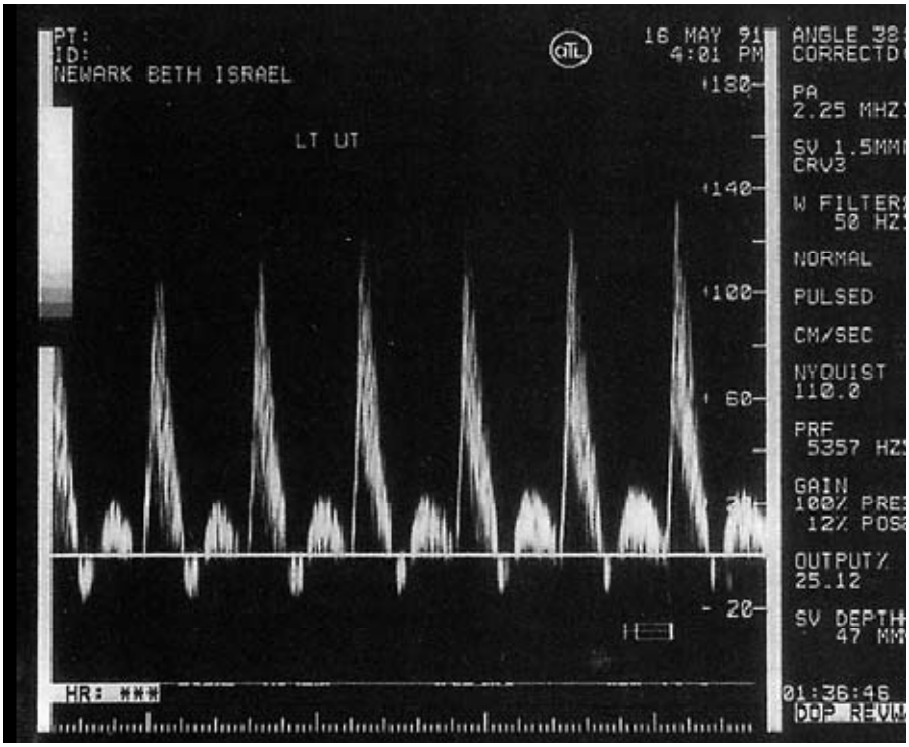


الشكل (8) أشكال أمواج الجريان في الشريان الرحمي مقتبس **من (Maulik D, 2006)**

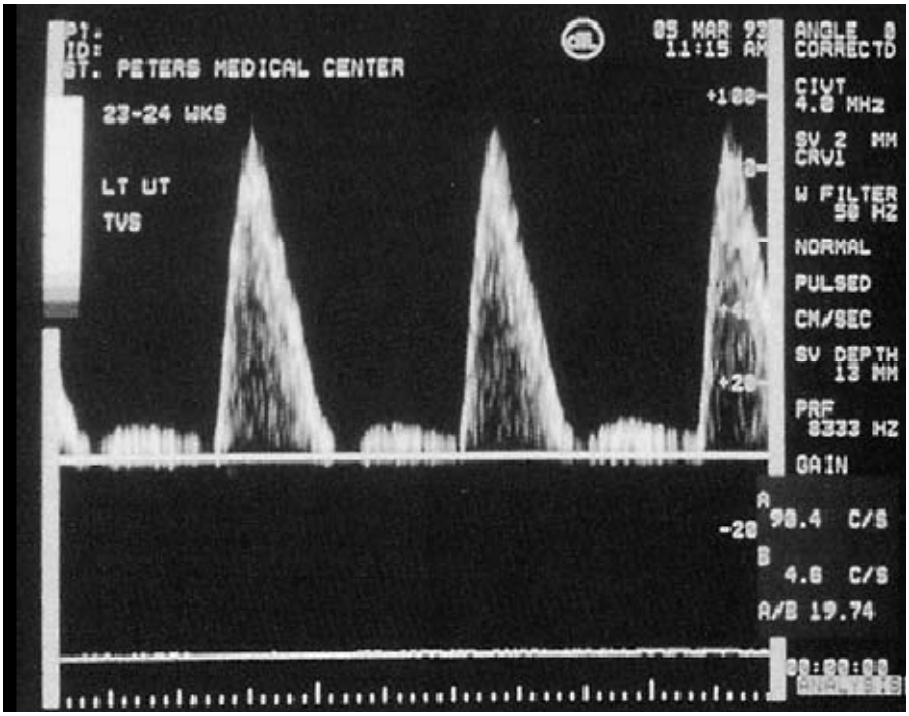
Systolic (S), diastolic (D), diastolic notch(DN)



الشكل (9): أمواج الجريان السوية في الشريان الرحمي في الأسبوع الحملي 22-24، مقتبس من (Maulik D, 2006)



الشكل (10): جريان معكوس في الشريان الرحمي لدى مريضة ما قبل إرجاج شديد. مقتبس من (Maulik D, 2006)



الشكل (11): غياب الجريان في بداية الانبساط في الشريان الرحمي بالدوبلر النبضاني، مقتبس من (Maulik D, 2006)

الفصل الثاني
الإطار العام للبحث

المبحث الأول – منهج البحث
reaserch methodology

2.1.1 عنوان البحث Title of research

الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد _ تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي.

2.1.2 خلفية البحث Background

تعاني 100/1 – 300/1 من النساء من إسقاطات حملية متكررة، ولا تزال هذه المشكلة دون تشخيص سببي واضح، بالرغم من الدراسات والطرق التشخيصية الكثيرة التي اقتُرحت (128)، وتعتبر متلازمة أضداد الفوسفوليبيد أهم سبب مناعي قابل للعلاج لدى مريضات الاسقاطات المتكررة (128)، حيث تشكل الأسباب المناعية حوالي 20–50% من أسباب RPL وتمارس تأثيرها المؤذي على التروية الرحمية والتي تُعتبر عاملا" حاسما" في القبولية الرحمية uterine receptivity (52).

وقد توصلت الدراسات إلى وجود ارتفاع في متوسط قيم المشعر النبضاني للشريان الرحمي في الطور اللوتئيني لدورة غير حملية لدى مريضات الاسقاطات المتكررة مقارنة بمجموعة الشاهد، دون تخصيص البحث حول الاسقاطات المتكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد، ودون التطرق لعلاقة ذلك مع النتائج الحملية (99)(81)(60)(49)(41).

ولذا كان هذا البحث حول دوبلر الشريان الرحمي في دورة غير حملية لدى مريضات الاسقاطات المتكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد والمُعَالَجات بالهيبارين والأسبيرين.

2.1.3 هدف البحث Aim of research

- دراسة العلاقة بين المشعر النبضاني لمقاومة الجريان الدموي الرحمي Pulsatility index (PI) والنتائج الحملية لدى مريضات RPL بوجود أضداد الفوسفوليبيد المُعَالَجات بالأسبرين مع الهيبارين (UFH).
- دراسة العلاقة بين قيم المشعر النبضاني PI للشريان الرحم وبين عيار أضداد الكارديوليبين (aCL) لدى مريضات إيجابيات (LA).
- دراسة العلاقة بين قيم المشعر النبضاني Pulsatility index (PI) للشريان الرحمي وعدد من العوامل المتعلقة بالإسقاطات المتكررة لدى مرضى عينة البحث.

2.1.4 أهمية البحث Importance of research

دراسة دور دوبلر الشريان الرحمي كوسيلة استقصائية أساسيّة في تقييم مريضات الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد مما قد يوفّر الكثير من الجهد والكُلفة المادية. إضافة لما يمكن أن يقدّمه من فائدة كعامل إنذاري يُسهم في مقاربة أفضل، ويوجّه جهود البحث نحو العوامل التي من الممكن أن تؤثر إيجابياً على الجريان الدموي الرحمي .

2.1.5 طرائق البحث Methods

2.1.5.1 تصميم البحث Design

دراسة مستقبلية prospective لمريضات حققن شروط الإدخال (الواردة لاحقا")، وراجعن عيادة الحوامل في المشفى أو من عيادات خارجية أو مراكز صحية بناء على تنسيق مُسبق.

2.1.5.2 مكان البحث Setting

مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي – دمشق – سوريا. ويتبع لوزارة التعليم العالي .

2.1.5.3 المشاركات في البحث Participants

سيدات في سن النشاط التناسلي يعانين من مشكلة الإسقاطات المتكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد، وحققن شروط الإدخال الخاصة بالبحث، وأعطين موافقة خطية للانضمام للدراسة.

2.1.5.4 حجم العينة Sample size : بلغ عدد المشاركات في الدراسة 100 سيدة.

2.1.5.5 معايير الادخال Inclusion criteria

أ- وجود 3 اسقاطات متتابعة .

ب- إيجابية أضداد الفوسفوليبيد LA و/أوaCL (وفق المعايير المعتمدة /72/).

2.1.5.6 معايير الاستبعاد Exclusion criteria

أ- سوابق جراحية على الرحم، والتي من الممكن أن تؤثر على التروية الرحمية، أو تؤدي لإحداث التصاقات داخل الرحم.

ب- أية تشوهات رحمية؛ بما فيها من أجري لهن تطويق عنق رحم بسبب إسقاطات الأتلوث الحملي الثاني.

ت- أية شذوذات في تحليل السائل المنوي للزوج؛ وذلك في تعداد النطاف أو أشكالها.

2.1.5.7 جمع البيانات Data collection

اعتُمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذا البحث على المصادر التالية:

- **مراجعة أدبيات البحث** Literature review: تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع البحث من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.
- **بيانات استبانة البحث:** كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالسيدة وفق نموذج الاستبانة المخصص لهذا البحث _راجع الملحق_، إضافة للوثائق المتعلقة بالتاريخ المرضي للسيدة. مع تدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل، ونتائج المتابعة اللاحقة للسيدة المشاركة.

2.1.5.8 طريقة العمل

I. أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالبحث من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.

II. أخذ موافقة السيدة الطوعية للدخول في البحث، وضبط تحقيقها لمعايير الدخول والاستبعاد، وكانت غالبية المريضات يمتلكن الكثير من الفحوص والاستقصاءات التي سهلت تطبيق هذه المعايير.

III. تم ملء الإستبانة المخصصة للبحث لكل مريضة من قبل الباحث، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة.

IV. **التحاليل المخبرية لتحري أضداد الفوسفوليبيد:**

سُحبت العينات الدموية من قبل فني المخبر؛ وذلك باستخدام الأنابيب الجافة مع الحرص على عدم انحلال العينة، وكانت تثقّل العينة بسرعة تثفيل 1500 دورة بالدقيقة لمدة 15 دقيقة / 25C°، وكان الحجم الضروري للمعايرة هو 3–5 مل من المصل. ُحفظت العينة في نفس اليوم بالبراد لمدة أقصاها ساعتين، وفي حال ترك العينة لليوم التالي كانت العينة تحفظ في الثلاجة (0–4°س). وتمت معايرة aCL الكمية وفق طريقة Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) باستخدام kits من إنتاج Euroimmun / Lubeck/ ألمانيا، أجري غسيل الكاشف بطريقة آلية، وتمت المعايرة الضوئية عند موجة ضوئية بطول 450 نانومتر. باستخدام جهاز التحليل الهرموني Biothec elexis 800 والمتوافر في قسم المخبر في مشفى الأسد الجامعي.

بينما أجري التحري عن LA باستخدام اختبار Dilute Russel's Viper Venom time (dRVV)، حيث تم سحب الدم باستخدام أنابيب احتوت (0.5 ml sodium citrate 3.8% Ratio 1:9) وبعد التثفيل، استُخدمت الكواشف LA1 Screening Reagent، وLA2 Confirmation Reagent والتي توزّع من قبل شركة Siemens. يقوم Russel's Viper Venom الموجود في الكاشف الأول بحثّ تخثُّر الدم بتفعيل العامل العاشر بشكل مباشر، أما الكاشف الثاني فهو يتميّز عن الأول باحتوائه على تركيز أعلى للفوسفوليبيدات والتي تساهم في تصحيح زمن التخثُّر.

أجريت الاختبارات السابقة بالطريقة الآلية باستخدام جهاز Simens Analyzer المصنع في ألمانيا، وسجلنا نتائج تحري LA على شكل(إيجابي أو سلبي) فقط .

وتم إعادة الاختبارات الإيجابية بعد 12 أسبوع .

V. إجراء التصوير فائق الصوت:

أُجري للسيدة تصوير بفائق الصوت عبر المهبل؛ في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي وباستخدام الأجهزة المتوافرة، للتأكد من سلامة الرحم والملحقات.

بعد ذلك كان يتم التصوير بفائق الصوت دوبلري عن طريق المهبل في الفترة مابين 20-24 من أول يوم لآخر دورة طمثية بإشراف أطباء شعبة الأشعة ، باستخدام جهاز تصوير فائق الصوت دوبلري نبضاني ملون من نمط HD3 من تصنيع شركة Philips والمتواجد في شعبة الأشعة في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي .

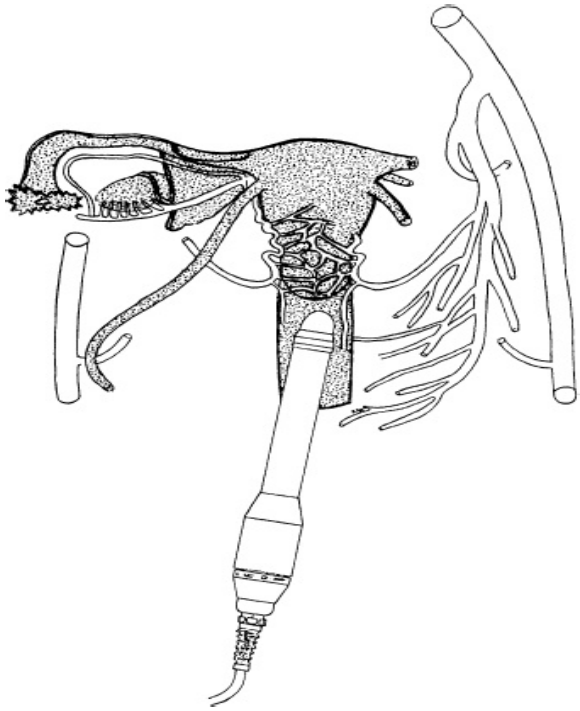
تقنية التصوير: يتم الحصول على مقطع سهمي للرحم مع إظهار قناة عنق الرحم. ثم يتم تحريك المسبر وحشياً لتحديد الضفيرة الوعائية جانب العنق. وتمييز الشريان الرحمي _باستخدام الدوبلر الملون_ عند انعطافه رأسياً ليتخذ مساره بجوار جسم الرحم (وحشي عنق الرحم وبمستوى الفوهة الباطنة). وعند هذه النقطة تم الحصول على القياس؛ قبل تفرعه إلى الشرايين المقوسة. عند الحصول على ثلاث أشكال موجات متشابهة متتالية؛ كان يتم قياس سرعة الجريان في ذروة الانقباض (S)، ونهاية الانبساط (D)، ومتوسط سرعة الجريان (Vm).

ثم أجري حساب مشعر النبضانية Pulsatility index (PI) وفق المعادلة التالية:

$$PI = (S - D) / Vm$$

وبعدها كان يتم حساب متوسط قياس المشعر بالنسبة للشريانين الرحميين.

استخدم في القياس دوبلر نبضاني الموجة للحصول على أشكال موجات الشريان الرحمي.



الشكل (12) علاقة المسبر المهبلي مع الأعضاء الحوضية مقتبس **من (Maulik D, 2006)**

VI. المتابعة اللاحقة:

تمت متابعة جميع المريضات من خلال عيادة الحوامل وبالتنسيق مع العيادات الخارجية لحين حدوث الحمل، وبعد التأكد من وجود الحمل داخل الرحم، ومن الفعالية القلبية الجنينية الإيجابية؛ أُعطيت جميع السيدات الأسبرين بجرعة منخفضة 81 مغ يومياً حتى الأسبوع 36 من الحمل، بالمشاركة مع الهيبارين 5000 وحدة دولية/ تحت الجلد/ 12 ساعة، باستثناء 4 سيدات أعطين 7500 وحدة دولية/تحت الجلد/ 12 ساعة (في سوابقهن حوادث خثرية)، وأعطين دعم بالكلس للوقاية من ترقق العظام (500 مغ/يوميا. أما باقي الأدوية الروتينية أو الطارئة أثناء الحمل فقد أعطيت وفقاً للحالة السريرية.

وسجلت النتائج الحملية بدون أي تداخل خلال سير الحمل.

VII. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

2.1.5.9 تحليل البيانات Data analysis

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل _ إصدار 2000 (Microsoft Office Excel 2000).

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS، الإصدار 13، Chicago، IL، USA).

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والحد الأدنى، والحد الأعلى.

اعتبر للمتغير المدروس قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة P-value أقل أو تساوي 0.05 ($P \leq 0.05$) عند مستوى الثقة 95%.

استخدم اختبار T– ستيودنت Students *t*-test لمقارنة المتوسطات، واستخدم اختبار تحليل التباين أحادي الجانب (ANOVA (analysis of variance للمقارنة بين المجموعات، واستخدمت طريقة Bonferroni كاختبار بَعدي لإجراء المقارنات الثنائية. تم اللجوء لمعامل ارتباط بيرسون Pearson correlation لدراسة وجود علاقة ارتباط خطية بين المتغيرات من عدمه. (راجع الملحق)

2.1.5.10 حدود البحث reaserch limitation

- الحدود البشرية: العينة المحشودة من مراجعات عيادة الحوامل في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي، واللاتي لديهن إسقاطات متكررة بوجودأضداد الفوسفوليبيد.
- الحدود المكانية: مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي – مدينة دمشق.
- الحدود الزمانية: كانت فترة البحث بين 8\2008– 5\2012 م.
- الحدود الموضوعية: تمثلت في تحليل نتائج الدراسة العملية. وننوّه إلى أنَّ تدبير مريضات الدراسة لم يكن هدفا" رئيسيا" وجوهريا" بحد ذاته، وإنما قمنا بإعطاء العلاج الذي أكدت دراسات عالمية في بلدان ومراكز مختلفة على فعاليته وذلك لأسباب تتعلق بأخلاقية البحث العلمي .

2.1.6 القضايا الأخلاقية Ethical issues

2.1.6.1 عواقب هذا البحث على المجتمع، والمشاركات

لم يتضمن البحث توجيه أية أسئلة حساسة، أو يمكن أن تُشعِر السيدة بالأسى. وكان لها الحق بالانسحاب عندما تشعر بعدم الراحة، مع الإشارة إلى رغبة غالبية المريضات ولأسباب متعددة بمتابعة الحمل في عيادات خارجية وخاصة بعد مراحل متقدمة من الحمل، وكانت الرغبة بإجراء المزيد من الاستقصاءات والفحوص المجانية هي الدافع الأول للمشاركة، ما يستدعي البحث مستقبلا" عن عوامل مُشجعة للمشاركات للاستمرار بالمتابعة عند إجراء دراسات مستقبلية.

2.1.6.2 سرية وخصوصية البيانات

كانت النتائج المخبرية، ونتائج تصوير فائق الصوت والدوبلر متوافرة للطبيب الباحث والأستاذ المشرف، وللسيدة المشاركة في البحث.

2.1.6.3 الموافقة المستنيرة Informed consent

أُخذت موافقة السيدة وفقاً للنموذج الموجود في ملحق البحث.

2.1.7 نشر النتائج Dissemination of results

ستتم مناقشة نتائج هذا البحث مناقشة علنية من قبل لجنة متخصصة من جامعة دمشق، وتنشر نتائجه في مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية.

المبحث الثاني – الدراسات السابقة

Previous Studies

2.2.1 تمهيد introduction

يعتمد نجاح تشكُّل المشيمة على حدوث اندخال سوي للأرومات الغازية في الساقط الأمومي والأوعية الدموية مؤديا" إلى تغيرات تكيُّفية على مستوى التروية الرحمية المشيمية (56)، إذ يُعتبر الجريان الدموي الرحمي والبطاني endometrial عاملا" هاما" في حدوث التعشيش واستمرار الحمل (1).

وقد أجريت العديد من الدراسات لتقييم العلاقة بين جريان الدم الرحمي(دوبلر للشريان الرحمي في الأثلوث الحملي المتوسط) وبين النتائج الحملية المتأخرة (الإملاص، ماقبل إرجاج، تأخر النمو الجنيني، الولادة المُبكرة) (110)(111)(118)(20)(137)(150).

أما دراسة دوبلر الشريان الرحمي خارج الحمل، فقد ركزت على دور التروية الرحمية عند مرضى الإخصاب المُساعَد، والاسقاطات المتكررة . واعتُبرت عيوب التروية الرحمية سببا" محتملا" للعقم مجهول السبب، وكانت قيم PI مُنبئا" لمعدلات التعشيش وبقيم أخفض عند من حدث لديهن حمل (32)(154)(109). وتوصلت دراسات أخرى إلى ارتفاع قيم PI لدى مريضات الاسقاطات المتكررة مقارنة مع مجموعة الشاهد (99)(81)(60)(49)(41)، ولكنها لم تتناول مريضات الإسقاطات المتكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد ولم تتطرق لعلاقة ذلك بالنتائج الحملية.

ونظرا" لتزايد المعلومات حول دور الأسباب المناعية في اضطراب الجريان الدموي الرحمي، وكون هذا الاضطراب أحد التظاهرات والآليات المستبطنة لتأثير الأسباب المناعية على الحمل واستمراريته، فقد كان البحث.

2.2.2 الدراسة الأولى:

تم في هذه الدراسة تقييم مقاومة جريان الدم في الشريان الرحمي لـ 104 سيدات حوامل في عمر حملي يبلغ 4–5 أسابيع باستخدام الدوبلر النبضاني (52 مريضة شاهد، و52 مريضة لديها قصة إسقاطات متكررة)، وأجري للسيدات عيار لأضداد الفوسفوليبيد. وخلُصت هذه الدراسة إلى إمكانية اعتماد مشعر النبضانية مشعراً مستقلاً لمشكلة الضياعات الحملية المتكررة و إلى إمكانية إدخال دوبلر الشريان الرحمي كطريقة غير غازية لتقييم الممانعة الرحمية وتحديد المريضات اللواتي يعانين من اسقاطات متكررة بسبب اضطراب في التروية الرحمية. (99)

2.2.3 الدراسة الثانية:

شملت هذه الدراسة المستقبلية 230 سيدة مع إسقاطات متكررة، و50 سيدة شاهد. أجري تصوير دوبلري عبر المهبل للشريانين الرحميين في منتصف الطور اللوتيئيني لدورة طمثية غير معالَجة، كانت قيم مشعر النبضانية PI للشريانين الرحميين في مريضات الإسقاطات المتكررة (2.42 ± 0.79) أعلى بشكل هام مقارنة مع مجموعة الشاهد (2.08 ± 0.47). وكانت أعلى قيم للـ PI هي عند مريضات الشذوذات الرحمية (2.82 ± 1.0)، ومتلازمة APS (2.70 ± 1.1)، والإسقاطات المتكررة غير المفسرة (2.60 ± 0.7) وتوصلت الدراسة إلى تورّط زيادة مقاومة الجريان الدموي الرحمي كسبب هام للإسقاطات المتكررة، وإمكانية أن تمثّل مؤشراً مستقلاً لخطر فقدان الحمل. (81)

2.2.4 الدراسة الثالثة:

ضمت الدراسة 121 مريضة (72 مريضة هي مجموعة الشاهد، و49 مريضة لديهن إسقاطات متكررة غير مفسرة). تم استبعاد المريضات اللاتي لديهن مشاكل تشريحية أو اضطراب تحمل السكر أو في غدة الدرق أو أضداد الفوسفوليبيد. أجري تصوير دوبلري نبضاني للسيدات في منتصف الطور اللوتيئيني لدورة غير حملية؛ وتم تحديد مشعر النبضانية PI. وتوصلت الدراسة إلى ترافق الإسقاطات المتكررة مع ارتفاع الممانعة في الشريان الرحمي، حيث يفيد تصوير الدوبلر النبضاني في كشف اضطراب في الدوران الرحمي لدى سيدات يعانين من إسقاطات متكررة غير مفسرة . (60)

2.2.5 الدراسة الرابعة:

أجريت هذه الدراسة على 43 مريضة لديها إسقاطات متكررة، و43 مريضة ليس لديها هذا التكرر ولديها ولادة واحدة في تمام الحمل على الأقل (مجموعة الشاهد). أجري للمجموعتين تصوير فائق الصوت عبر المهبل ودوبلر وذلك في الطور اللوتيئيني من الدورة لقياس: PI، FVW flow velocity wave. كانت مستويات PI عند مريضات الإسقاطات المتكررة أعلى من مجموعة الشاهد (2.7 ± 0.54) مقارنة مع (2.3 ± 0.44)، وكانت أيضاً FVW من نموذج A، B أعلى عند مجموعة الإسقاطات المتكررة، وهو ما يعكس ارتفاع ممانعة الشريان الرحمي. (49)

2.2.6 الدراسة الخامسة:

تصف هذه المراجعة استخدام التصوير بفائق الصوت الدوبلري لدراسة الجريان الدموي في الرحم والمبيضين لدى مريضات نقص الخصوبة وخلال مرحلة الحمل الباكرة. واقترحت موجودات هذه المراجعة أن دراسات الجريان الدموي الرحمي بالدوبلر يمكن أن تقدّم معلومات هامة حول السببيات المحتملة لبعض اضطرابات نقص الخصوبة واختلاطات الحمل الباكرة، حيث وجدت هذه المراجعة عدم حدوث التعشيش إذا كان متوسط PI ≤ 3–4، أو لم يكن الجريان الانبساطي موجوداً في شريان واحد على الأقل في يوم إعطاء HCG. (38)

2.2.7 الدراسة السادسة :

ضمت الدراسة 83 سيدة (40 سيدة شكلن مجموعة الإسقاطات، و43 سيدة مجموعة الشاهد). أجري تصوير الدوبلر والتحليل المخبري في منتصف الطور اللوتيئيني لدورة طمثية خارج الحمل. كانت النتائج في مجموعة الإسقاطات أعلى من مجموعة الشاهد : PI (2.71 ± 0.259) مقابل (2.06 ± 0.194)، وبالنسبة لمستوى Adrenomedullin (بيكوغرام/مل): (287.5 ± 80.4) مقابل (156.1 ± 39.8) وكانت P<0.01. ووجد بالدراسة أن عدد الإسقاطات السابقة كان مرتبطاً بشكلٍ هام مع PI الشريان الرحمي (r=0.838, P=0.015). مما يجعل قياس PI الشريان الرحمي مفيدا" في كشف عيوب الجريان لدى السيدات مع قصة إسقاطات متكررة غير مفسرة، وخاصة لدى مشاركته مع معايرة Adrenomedullin. (41)

2.2.8 الدراسة السابعة:

ملخص المراجعة: أجريت عدة دراسات لتحديد الدور التنبؤي لدوبلر الشريان الرحمي بالنتائج الحملية للحمول المختلطة بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد والناجمة عن قصور التروية الرحمية المشيمية (ما قبل الإرجاج أو تحدد النمو داخل الرحم)، وأظهرت تلك الدراسات ارتفاع مشعر المقاومة RI في الشرايين الرحمية، وهو مشعر قوي لتطور اختلاطات حملية، وأظهرت دراسات أخرى أن استمرار وجود ثلمة ثنائية الجانب DN في الشريان الرحمي مميز لتطور ماقبل إرجاج أو تحدد نمو داخل الرحم.

وكانت النتيجة أن دوبلر الشريان الرحمي هو وسيلة غير راضة لدراسة الجريان الدموي الرحمي المشيمي وبالتالي يمكن استخدامه كأداة لتمييز الحمول المختلطة بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد والتي هي على خطر لتطور اختلاطات حملية، مما يسهم بشكل هام في تدبير هؤلاءالمريضات (31)

الفصل الثالث
الدراسة العملية

تمهيد

استخدم المنهج الوصفي المستقبلي prospective، حيث تم حشد عينة من السيدات اللاتي حققن شروط الاشتمال في البحث، ووافقن على الدخول في هذا البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة الملحقة به. ثم تم إخضاع تلك العينة للبحث والتحليل من خلال الإستبانة التي صُمِّمت خصيصاً لهذا البحث، ومن ثم لإجراءات البحث المقررة.

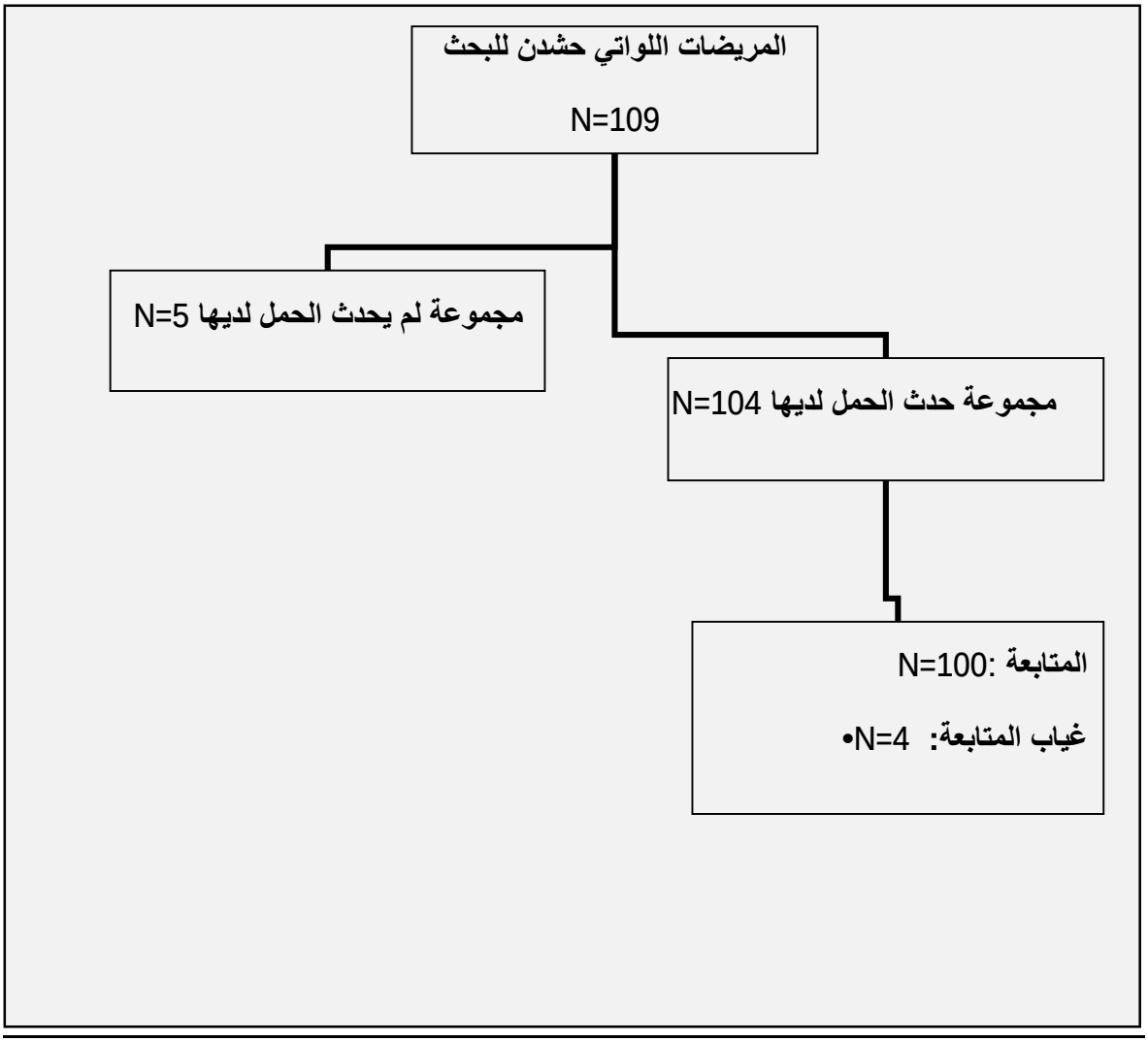
بعد ذلك درست النتائج بشكل تحليلي وصفي؛ حيث دُرست العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI (المشعر الذي أُعتمد في البحث كمشعر لدراسة مقاومة الجريان الدموي الرحمي) وبين النتائج الحملية لدى مريضات RPL والمُعَالَجات بالأسبرين والهيبارين، والعلاقة بين قيم PI وبين مستوى قيم aCL (الذي يعبّر عنه رقمياً من أضداد الفوسفوليبيد)، حيث أن كل مريضات عينة البحث كن إيجابيات بالنسبة لاختبار LA . وبعد ذلك تمت دراسة العلاقة بين عدد من العوامل المتعلقة بالإسقاطات المتكررة لدى مرضى عينة البحث وبين قيم مشعر النبضانية PI .

أجريت مناقشة للنتائج مع مقارنتها مع ما يماثلها من نتائج لأبحاث وتقارير منشورة.

المبحث الأول - نتائج البحث

3.1.1 وصف العينة:

تم –في البدء– حشد 109 سيدات؛ يحققن شروط الإدخال. ويبين المخطط الهيكلي التالي الحجم الأولي للعينة وحالات التسرب اللاحقة.



المخطط (2): الهيكل التفصيلي للعينة المحشودة.

تألفت العينة من 100 مريضة كنّ من اللواتي يعانين من إسقاطات متكررة بوجود أضداد الفوسفوليبيد، وتوزعت مريضات عينة البحث وفقاً للمتغيرات المستقلة المختلفة كما يلي:

3.1.1.1 بيانات عامة:

3.1.1.1.1 توزع مريضات عينة البحث وفقاً للعمر (بالسنوات):

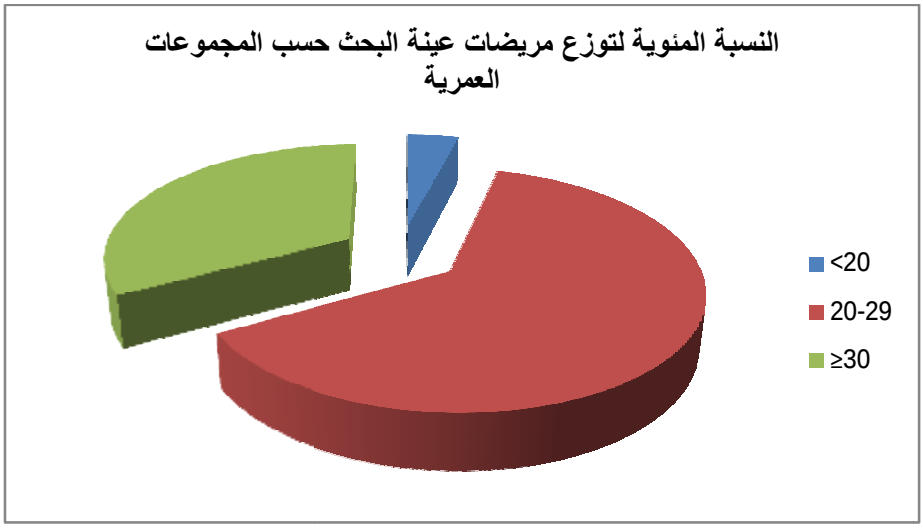
تم تقسيم مريضات عينة البحث وفقاً للعمر إلى مجموعات عمرية بمقدار 10 سنوات لكل مجموعة. وتراوحت أعمار المريضات بين 19 و39 عاماً، ويبين الجدول والمخطط الذي يوضّحه أن القسم الأعظم من المريضات كنّ في العقد الثالث من العمر.

جدول (3): توزع مريضات عينة البحث حسب المجموعات العمرية والنسب المئوية.

المجموعة العمرية	عدد المريضات	النسبة المئوية
20>	4	%4
29-20	63	%63
30≤	33	%33
المجموع	100	%100

جدول رقم (4) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
المريضات	100	19	39	28.0	3.8



مخطط رقم (3) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث حسب المجموعات العمرية

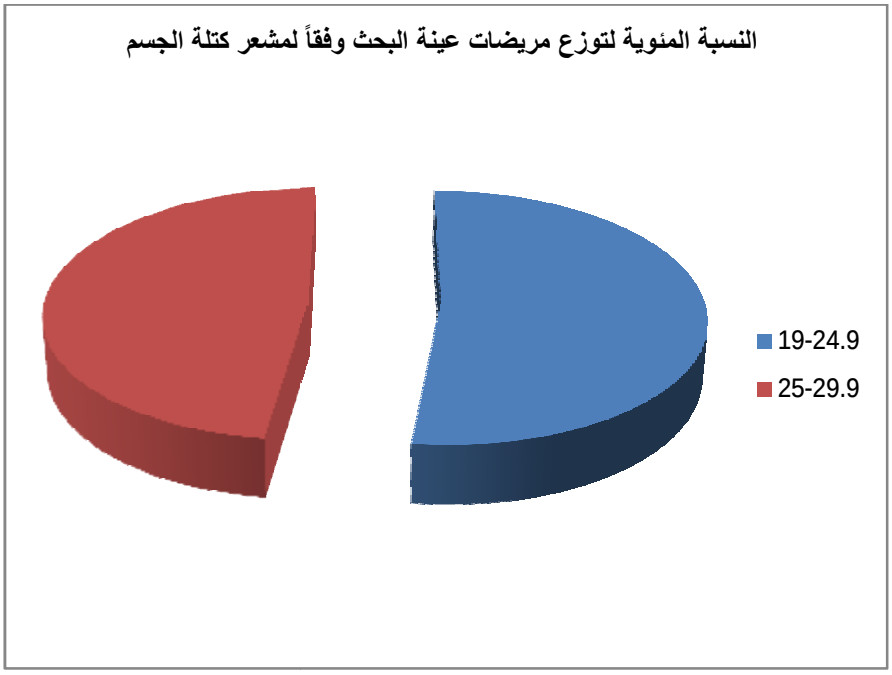
3.1.1.1.2 توزع مريضات عينة البحث وفقاً للبدانة – مشعر كتلة الوزن:

يحسب مشعر كتلة الوزن Body mass index (BMI) بقسمة الوزن (بالكيلوغرام) على مربع الطول (بالمتر)، ويصنّف عالمياً وفق التالي (79):

- BMI 19–24.9 كغ/م2 وزن سوي.
- BMI 25– 29.9 كغ/م2 زيادة وزن.
- BMI 30–34.9 كغ/م2 بدانة درجة أولى.

الجدول (5): توزع مريضات عينة البحث وفقاً للبدانة – مشعر كتلة الجسم بالـ(كغ/م2) والنسب المئوية الموافقة

مشعر الكتلة	عدد المريضات	النسبة المئوية
24.9–19	52	%52
29.9–25	48	%48
34.9–30	0	–
المجموع	100	%100



مخطط رقم (4) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لمشعر كتلة الجسم

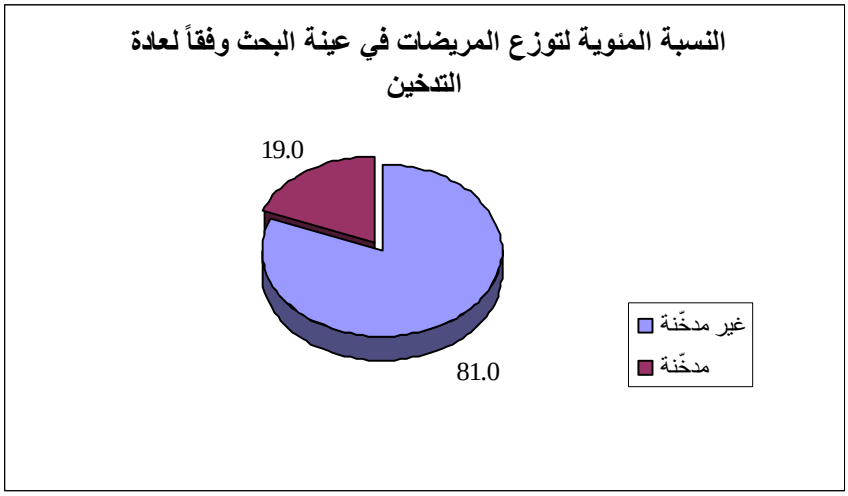
جدول رقم (6) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مشعر كتلة الجسم (كغ/م2) في عينة البحث.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
المريضات	100	19	29	24.49	2.37

3.1.1.1.3 توزع مريضات عينة البحث وفقاً لعادة التدخين:

جدول رقم (7) يبين توزع مريضات عينة البحث وفقاً لعادة التدخين.

عادة التدخين	عدد المريضات	النسبة المئوية
غير مدخّنة	81	%81.0
مدخّنة	19	%19.0
المجموع	100	%100



مخطط رقم (5) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لعادة التدخين.

3.1.1.2 القصة التوليدية السابقة:

3.1.1.2.1 المتوسط الحسابي لعدد الحمول والإسقاطات السابقة في عينة البحث:

جدول رقم (8) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الحمول وعدد الأولاد الأحياء وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الأول وعدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الثاني في عينة البحث.

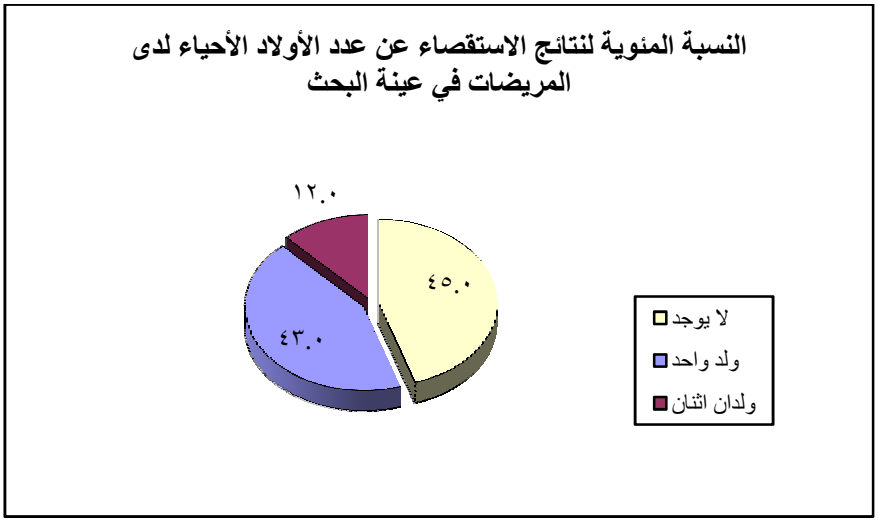
المتغير المدروس	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عدد الحمول	100	3	9	5.18	1.27
عدد الأولاد الأحياء	100	0	2	0.67	0.68
عدد حالات الإملاص	100	0	3	0.55	0.76
عدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الأول	100	0*	4	1.57	1.02
عدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الثاني	100	0**	5	2.39	1.09

*** 15% من المريضات ليس لديهن إسقاط في الأثلوث الأول من الحمل.**
**** 5% من المريضات ليس لديهن إسقاط في الأثلوث الثاني من الحمل.**

3.1.1.2.2 نتائج الاستقصاء عن عدد الأولاد الأحياء في عينة البحث:

جدول رقم (9) يبين نتائج الاستقصاء عن عدد الأولاد الأحياء في عينة البحث.

عدد الأولاد الأحياء	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا يوجد	45	45.0
ولد واحد	43	43.0
ولدان اثنان	12	12.0
المجموع	100	100

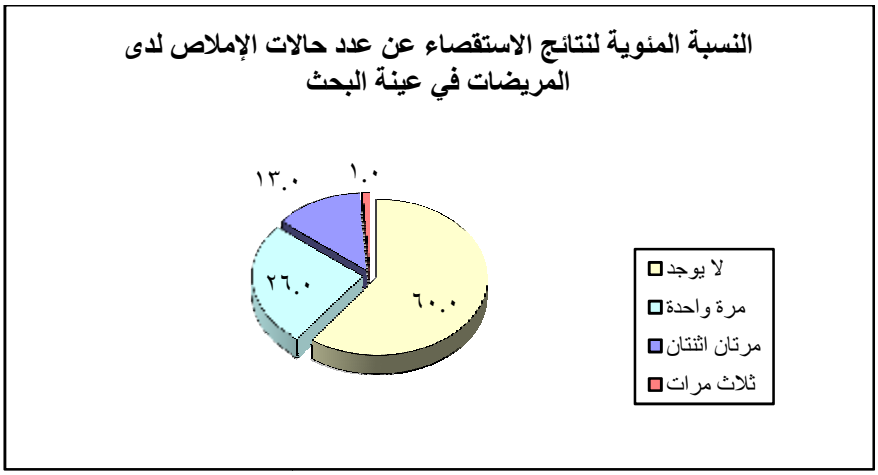


مخطط رقم (6) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الأولاد الأحياء في عينة البحث.

3.1.1.2.3 نتائج الاستقصاء عن عدد حالات الإملاص في عينة البحث:

جدول رقم (10) يبين نتائج الاستقصاء عن عدد حالات الإملاص في عينة البحث.

عدد حالات الإملاص	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا يوجد	60	60.0
مرة واحدة	26	26.0
مرتان اثنتان	13	13.0
ثلاث مرات	1	1.0
المجموع	100	100

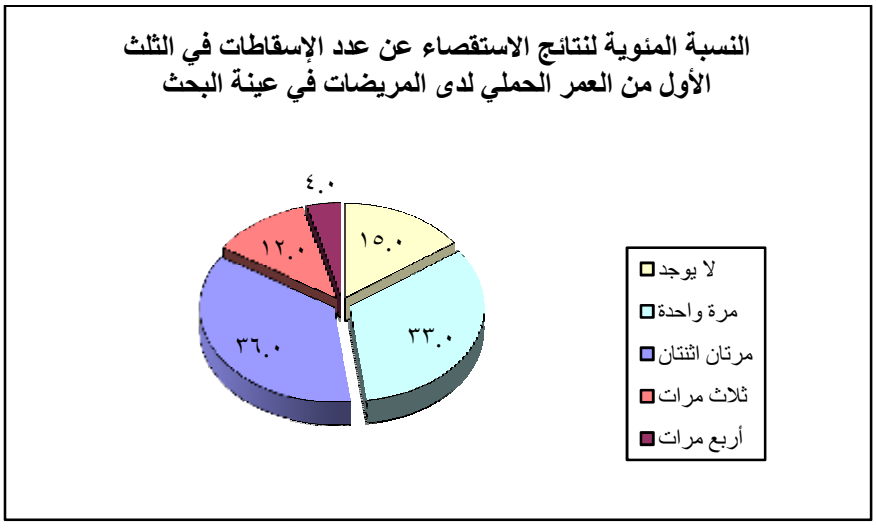


مخطط رقم (7) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد حالات الإملاص في عينة البحث.

3.1.1.2.4 نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث:

جدول رقم (11) يبين نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث.

عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا يوجد	15	15.0
مرة واحدة	33	33.0
مرتان اثنتان	36	36.0
ثلاث مرات	12	12.0
أربع مرات	4	4.0
المجموع	100	100

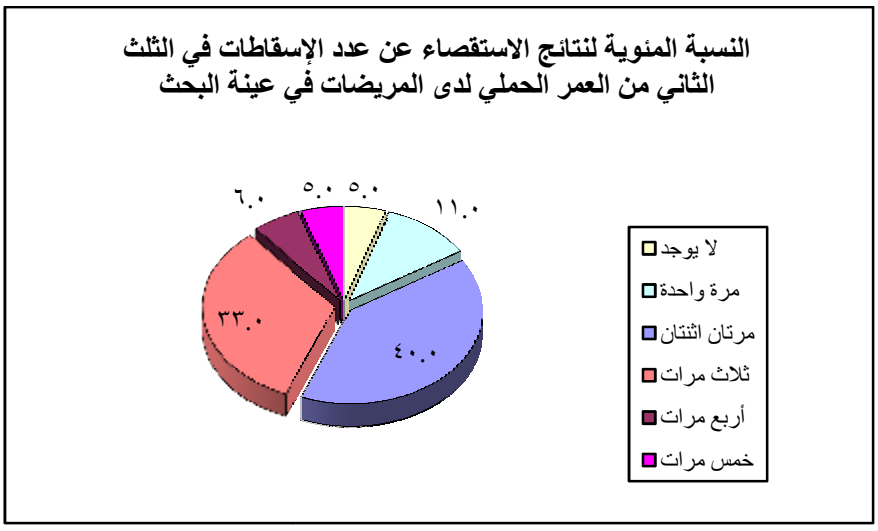


مخطط رقم (8) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث.

3.1.1.2.5 نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث:

جدول رقم (12) يبين نتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث.

عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا يوجد	5	5.0
مرة واحدة	11	11.0
مرتان اثنتان	40	40.0
ثلاث مرات	33	33.0
أربع مرات	6	6.0
خمس مرات	5	5.0
المجموع	100	100

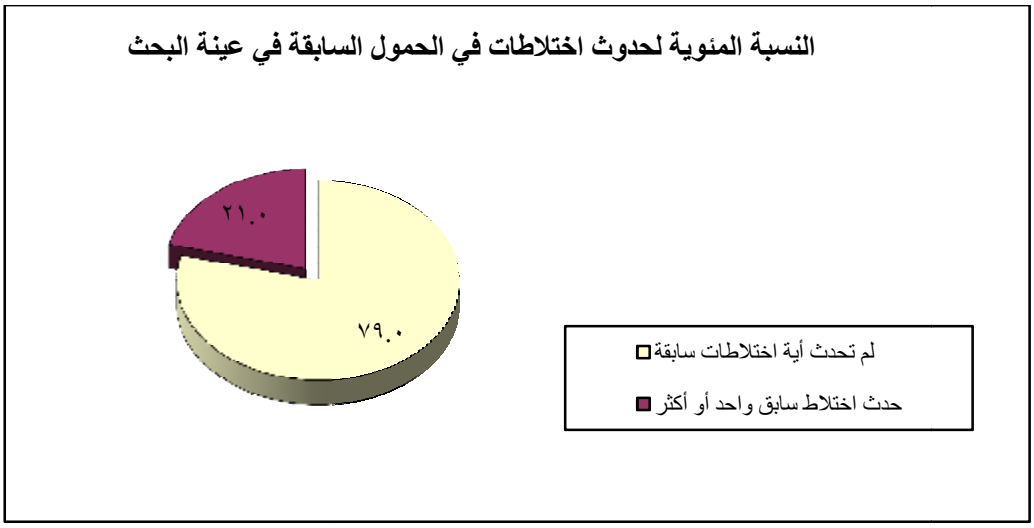


مخطط رقم (9) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الإسقاطات السابقة في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث.

3.1.1.2.6 نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث:

جدول رقم (13) يبين نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث.

حدوث اختلاطات الحمول السابقة	عدد المريضات	النسبة المئوية
لم تحدث أية اختلاطات	79	79.0
حدث اختلاط واحد أو أكثر	21	21.0
المجموع	100	100



مخطط رقم (10) يمثل النسبة المئوية لحدوث اختلاطات في الحمول السابقة في عينة البحث.

3.1.1.2.7 نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث:

جدول رقم (14) يبين نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث.

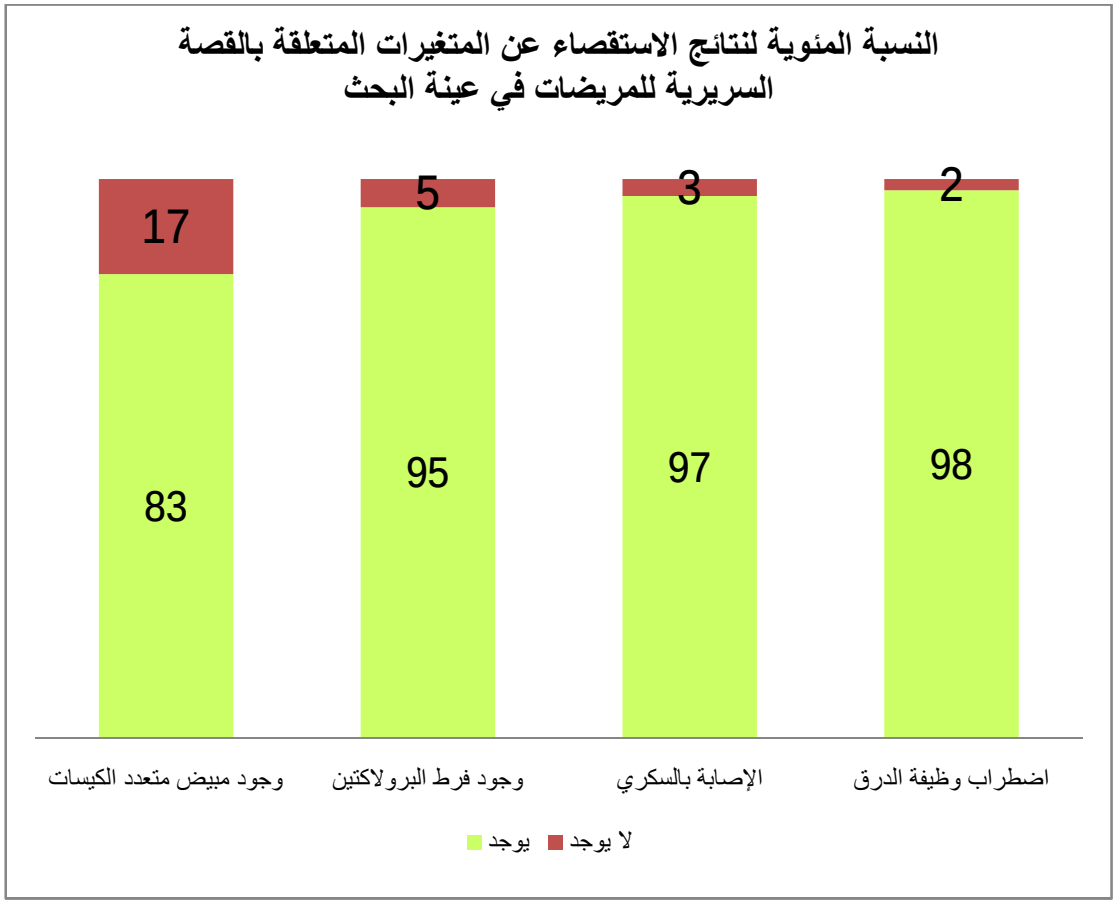
أنواع اختلاطات الحمول السابقة	عدد المريضات	النسبة المئوية
لم تحدث أية اختلاطات	79	79.0
نقص نمو داخل الرحم	9	9.0
ما قبل إرجاج	8	8.0
سكري حملي	3	3.0
نقص نمو داخل الرحم وما قبل إرجاج	1	1.0
المجموع	100	100

3.1.1.3 القصة المرضية:

3.1.1.3.1 نتائج الاستقصاء عن المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة في عينة البحث:

جدول رقم (15) يبين نتائج الاستقصاء عن المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة في عينة البحث.

المتغير المدروس	عدد المريضات			النسبة المئوية		
	لا يوجد	يوجد	المجموع	لا يوجد	يوجد	المجموع
وجود مبيض متعدد كيسات	83	17	100	83.0	17.0	100
وجود فرط البرولاكتين	95	5	100	95.0	5.0	100
الإصابة بالسكري	97	3	100	97.0	3.0	100
اضطراب وظيفة الدرق	98	2	100	98.0	2.0	100

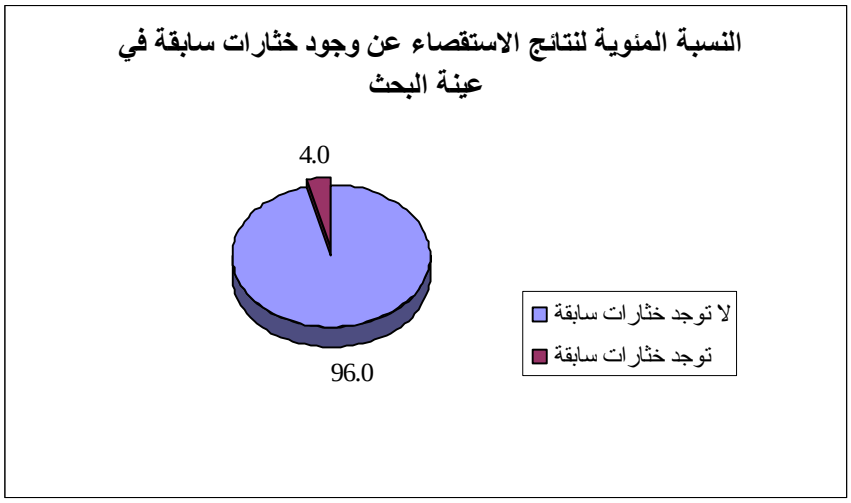


مخطط رقم (11) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة في عينة البحث.

3.1.1.3.2 نتائج الاستقصاء عن وجود خثارات سابقة في عينة البحث:

جدول رقم (16) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود خثارات سابقة في عينة البحث.

وجود خثارات سابقة	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا توجد خثارات سابقة	96	96.0
توجد خثارات سابقة	4	4.0
المجموع	100	100

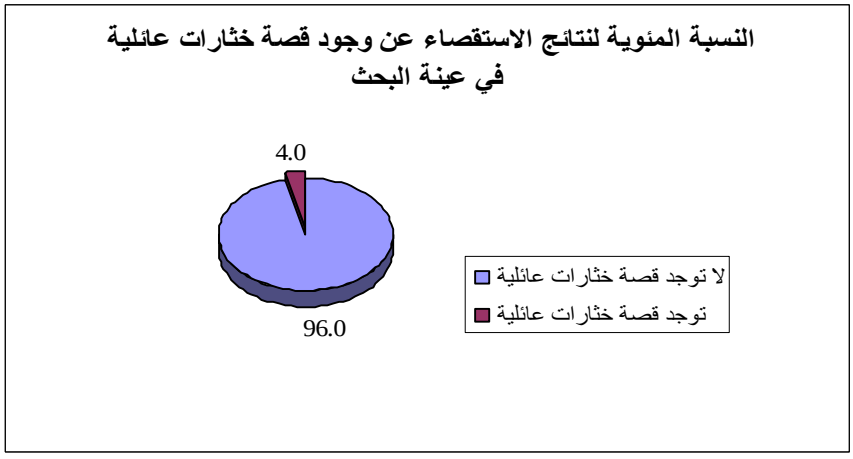


مخطط رقم (12) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود خثارات سابقة في عينة البحث.

3.1.1.3.3 نتائج الاستقصاء عن وجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث:

جدول رقم (17) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث.

وجود قصة خثارات عائلية	عدد المريضات	النسبة المئوية
لا توجد قصة خثارات عائلية	96	96.0
توجد قصة خثارات عائلية	4	4.0
المجموع	100	100



مخطط رقم (13) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث.

3.1.1.4 الحمل الحالي:

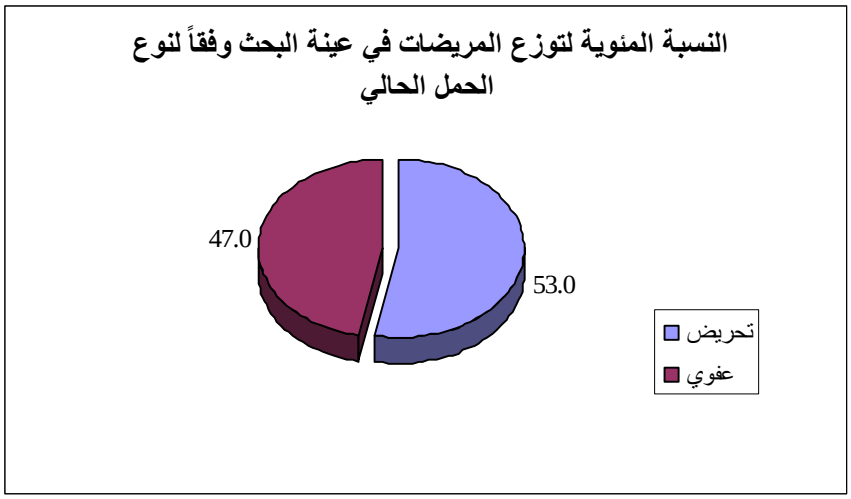
3.1.1.4.1 توزع مريضات عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي:

إن حدوث الحمل يكون إما بشكل عفوي، أو باستخدام إحدى طرق تحريض الإباضة المعروفة.

ويبين الجدول والمخطط المرفقين توزع مريضات عينة البحث وفق ذلك.

جدول رقم (18) يبين توزع مريضات عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي.

نوعية الحمل الحالي	عدد المريضات	النسبة المئوية
تحريض	53	53.0
عفوي	47	47.0
المجموع	100	100

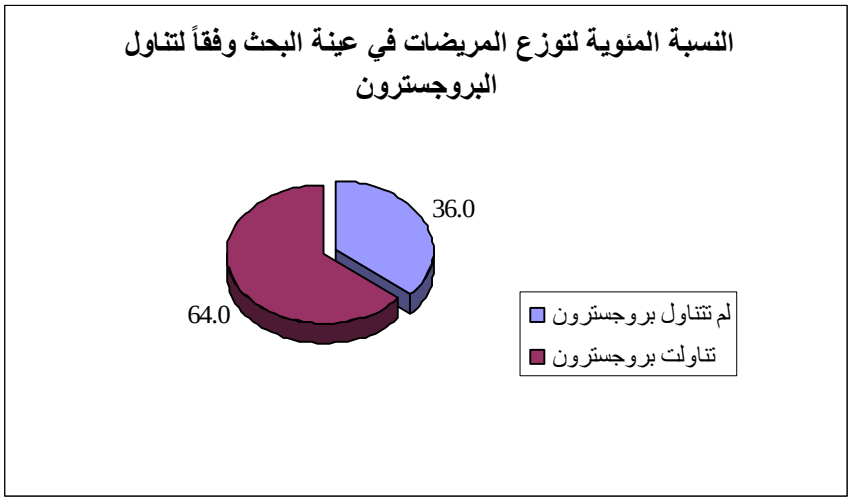


مخطط رقم (14) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي.

3.1.1.4.2 توزع مريضات عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون:

جدول رقم (19) يبين توزع مريضات عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.

تناول البروجسترون	عدد المريضات	النسبة المئوية
لم تتناول بروجسترون	36	36.0
تناولت بروجسترون	64	64.0
المجموع	100	100



. مخطط رقم (15) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون

3.1.1.4.3 المتوسط الحسابي لمستوى aCL في عينة البحث:

جدول رقم (20) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مستوى aCL في عينة البحث.

المتغير المدروس	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مستوى aCL	100	9	19	13.65	2.71

3.1.1.4.4 المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث:

جدول رقم (21) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث.

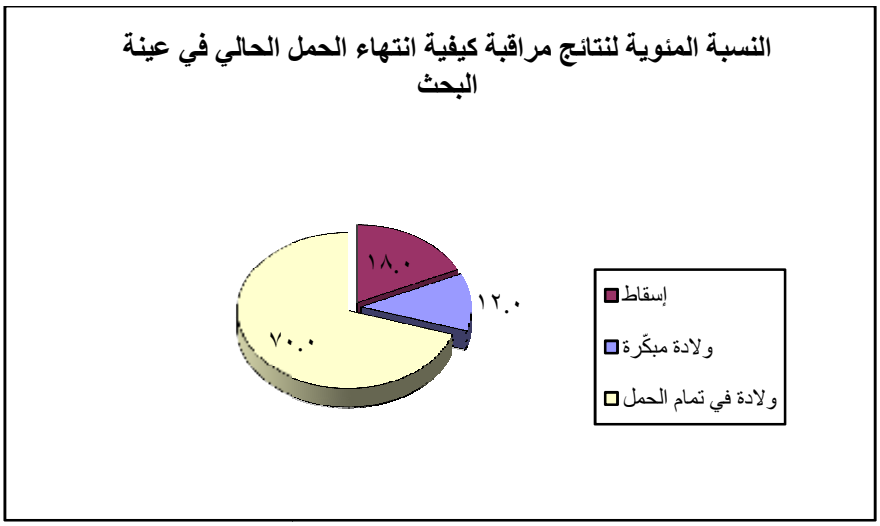
المتغير المدروس	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
لقيم مشعر النبضانية PI	100	1.4	3.1	2.16	0.46

3.1.1.4.5 نتائج مراقبة كيفية انتهاء الحمل في عينة البحث:

جدول رقم (22) يبين نتائج مراقبة كيفية انتهاء الحمل في عينة البحث.

حالة نهاية الحمل	عدد المريضات	النسبة المئوية
إسقاط	18	18.0
ولادة مبكّرة	12	12.0
ولادة في تمام الحمل	70	70.0
المجموع	100	100

وقد كان عدد الولادات الحية في عينة البحث 78 ولادة، وذلك بعد استبعاد عدد الإملاصات، مع ملاحظة وجود أجنة بحالة خداج شديد، أو حالة عامة سيئة عند الولادة. ولم تتم متابعة النتائج الوليدية.



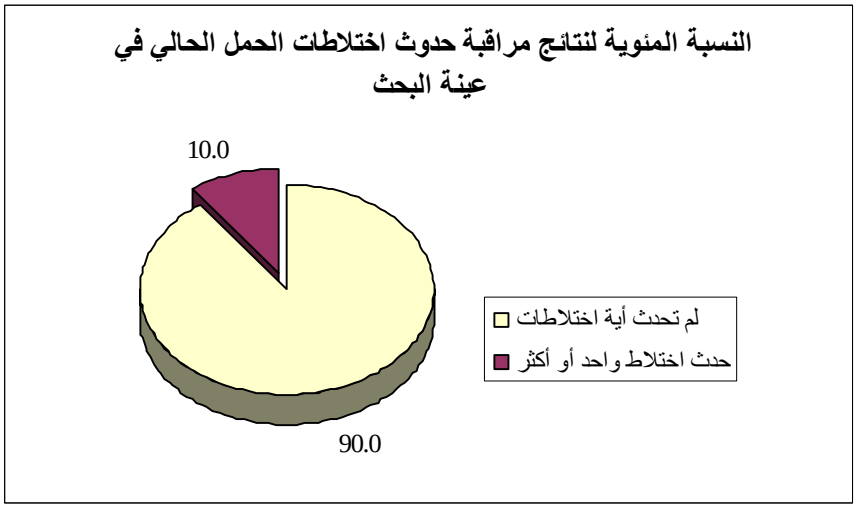
مخطط رقم (16) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة كيفية انتهاء الحمل في عينة البحث.

3.1.1.4.6 نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث:

تم في الفقرة السابقة تفصيل كيفية نهاية الحمل في كل حالة في عينة البحث، لذلك فإن حدوث الإسقاط أو الولادة المبكرة لم يتم اعتبارها هنا اختلاطاً للحمل. وإن وصف "لم تحدث أية اختلاطات" كان يشمل حالات الإسقاط بالإضافة لحالاتٍ من الولادات المبكرة أو تمام الحمل.

جدول رقم (23) يبين نتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث.

حدوث اختلاطات الحمل الحالي	عدد المريضات	النسبة المئوية
لم تحدث أية اختلاطات	90	90.0
حدث اختلاط واحد أو أكثر	10	10.0
المجموع	100	100



مخطط رقم (17) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن حدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث.

3.1.1.4.7 نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث:

جدول رقم (24) يبين نتائج الاستقصاء عن أنواع اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث.

أنواع اختلاطات الحمل الحالي	عدد المريضات	النسبة المئوية
لم تحدث أية اختلاطات	90	90.0
نقص نمو داخل الرحم	4	4.0
ما قبل إرجاج	1	1.0
إملاص	2	2.0
سكري حملي وإملاص	1	1.0
نقص نمو داخل الرحم وما قبل إرجاج وإملاص	1	1.0
ما قبل إرجاج وسكري حملي	1	1.0
المجموع	100	100

3.1.2 الدراسة الإحصائية التحليلية:

3.1.2.1 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم مستوى aCL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم مستوى aCL في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون:**

جدول رقم (25) يبين نتائج حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم مستوى aCL في عينة البحث.

المتغير الثاني	المتغير الأول = مشعر النبضانية PI			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة	شدة العلاقة
	قيمة معامل الارتباط	عدد المريضات	قيمة مستوى الدلالة			
مستوى aCL	0.859	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	**طردية**	**قوية**

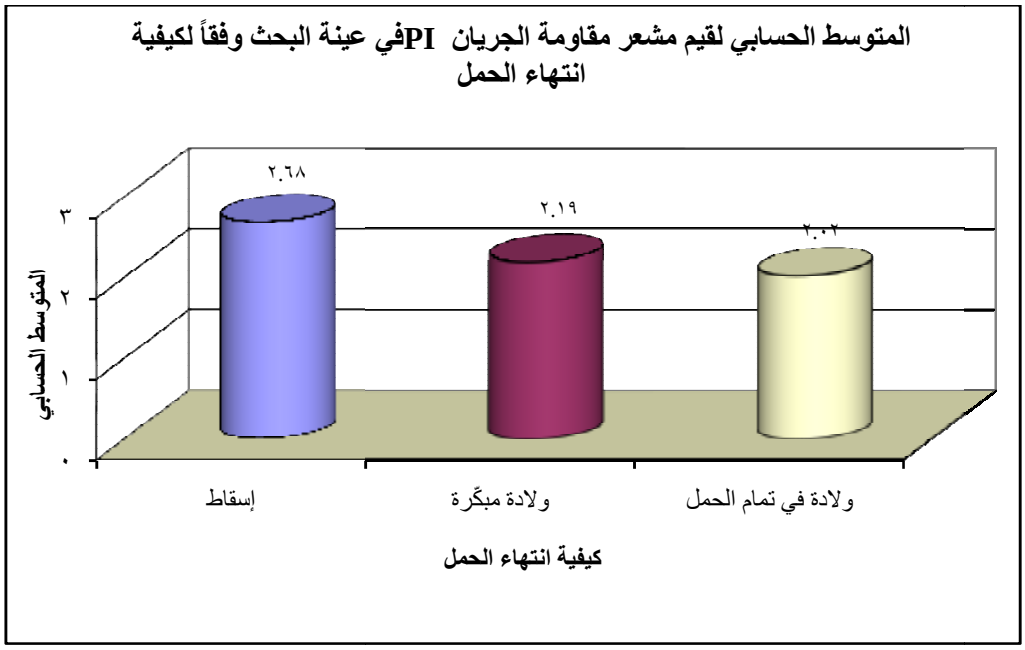
يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم مستوى aCL في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية لمعامل الارتباط كانت موجبة نستنتج أن العلاقة الموافقة كانت طردية (ارتفاع قيم مشعر النبضانية يوافقه ارتفاع في قيم مستوى aCL)، وبما أن قيمة معامل الارتباط كانت أعلى من القيمة 0.7 فإننا نستنتج أن العلاقة كانت قوية الشدة.

3.1.2.2 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لكيفية انتهاء الحمل في عينة البحث:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (26) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لكيفية انتهاء الحمل.

المتغير المدروس	كيفية انتهاء الحمل	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	إسقاط	18	2.68	0.42	0.10	1.5	3.1
	ولادة مبكّرة	12	2.19	0.50	0.14	1.5	3
	ولادة في تمام الحمل	70	2.02	0.37	0.04	1.4	3



مخطط رقم (18) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحالة نهاية الحمل.

3.1.2.3 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وكيفية انتهاء الحمل في عينة البحث:

تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:**

جدول رقم (27) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل في عينة البحث.

المتغير المدروس		مجموع المربعات	درجات الحرية	تقدير التباين	قيمة F	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
قيم مشعر PIالنبضانية	بين المجموعات	6.23	2.00	3.12	20.087	0.000	**توجد فروق دالة**
	داخل المجموعات	15.04	97	0.16			
	المجموع	21.27	99				

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين اثنتين على الأقل من مجموعات حالة نهاية الحمل الثلاث المدروسة في عينة البحث.

ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخرى جوهرياً في متوسط قيم مشعر النبضانية PI تم إجراء المقارنة الثنائية بين المجموعات وفقاً لطريقة Bonferroni كما يلي:

- **نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni:**

جدول رقم (28) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعات حالة نهاية الحمل الثلاث المدروسة في عينة البحث.

المتغير المدروس = مشعر النبضانية PI						
المتغير المدروس	المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين (J-I)	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	إسقاط	ولادة مبكّرة	0.49	0.15	0.003	**توجد فروق دالة**
		ولادة في تمام الحمل	0.66	0.10	0.000	**توجد فروق دالة**
	ولادة مبكّرة	ولادة في تمام الحمل	0.17	0.12	0.531	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط وكل من مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط وكل من مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل على حدة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن إسقاط كانت أكبر منها في كل من مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل في عينة البحث.

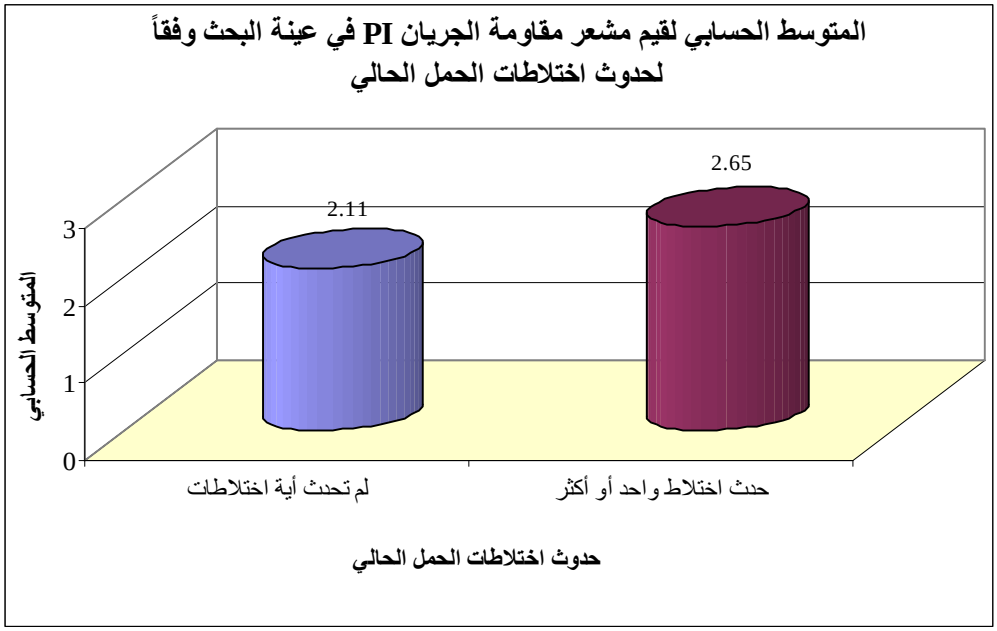
أما عند المقارنة بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة مبكّرة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن ولادة في تمام الحمل في عينة البحث.

3.1.2.4 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لحدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (29) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمل الحالي.

المتغير المدروس	حدوث اختلاطات الحمل الحالي	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	لم تحدث أية اختلاطات	90	2.11	0.45	0.05	1.4	3.1
	حدث اختلاط واحد أو أكثر	10	2.65	0.19	0.06	2.4	3



مخطط رقم (19) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمل الحالي.

3.1.2.5 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وحدوث اختلاطات الحمل الحالي في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (30) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	-3.722	98	-0.54	0.15	0.000	**توجد فروق دالة**

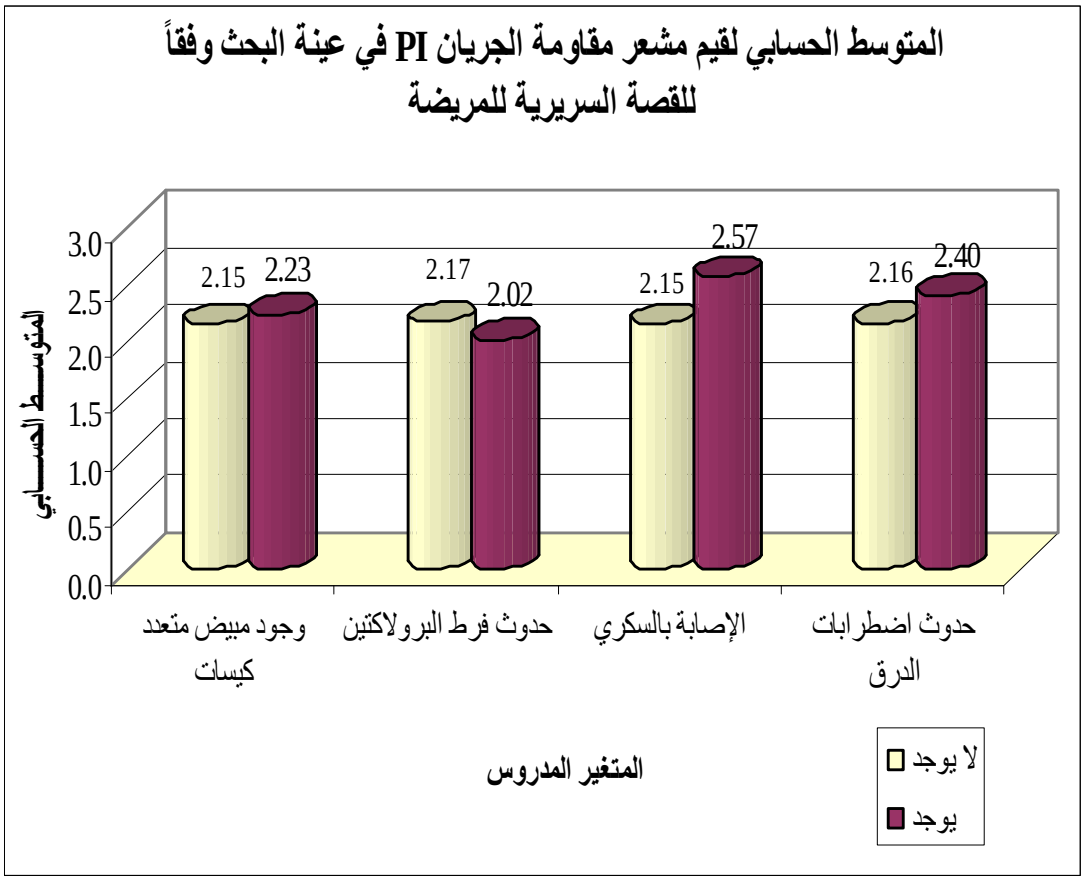
يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات كانت أصغر منها في مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث.

3.1.2.6 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً للمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (31) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً للمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة.

المتغير المتعلق بالقصة السريرية	حالة المتغير المتعلق بالقصة السريرية	المتغير المدروس = مشعر النبضانية PI					
		عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
وجود مبيض متعدد كيسات	لا يوجد	83	2.15	0.45	0.05	1.5	3.1
	يوجد	17	2.23	0.51	0.12	1.4	2.9
حدوث فرط البرولاكتين	لا يوجد	95	2.17	0.47	0.05	1.4	3.1
	يوجد	5	2.02	0.40	0.18	1.6	2.6
الإصابة بالسكري	لا توجد	97	2.15	0.46	0.05	1.4	3.1
	توجد	3	2.57	0.12	0.07	2.5	2.7
حدوث اضطرابات الدرق	لم تحدث	98	2.16	0.47	0.05	1.4	3.1
	حدثت	2	2.4	0	0	2.4	2.4



مخطط رقم (20) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً للمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة.

3.1.2.7 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI والمتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية والمريضات اللواتي وُجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (32) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية والمريضات اللواتي وُجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية في عينة البحث.

المتغير المدروس	المتغير المعلق بالقصة السريرية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	وجود مبيض متعدد كيسات	-0.646	98	-0.08	0.12	0.519	لا توجد فروق دالة
	حدوث فرط البرولاكتين	0.706	98	0.15	0.21	0.482	لا توجد فروق دالة
	الإصابة بالسكري	-1.542	98	-0.42	0.27	0.126	لا توجد فروق دالة
	حدوث اضطرابات الدرق	-0.729	98	-0.24	0.33	0.468	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لجميع المتغيرات المتعلقة بالقصة السريرية للمريضة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية والمريضات اللواتي وُجد لديهن المتغير المتعلق بالقصة السريرية (وجود مبيض متعدد الكيسات، حدوث فرط البرولاكتين، الإصابة بالسكري، حدوث اضطرابات الدرق) في عينة البحث، ومع التحفّظ على النتائج المتعلقة بكل من الإصابة بالسكري

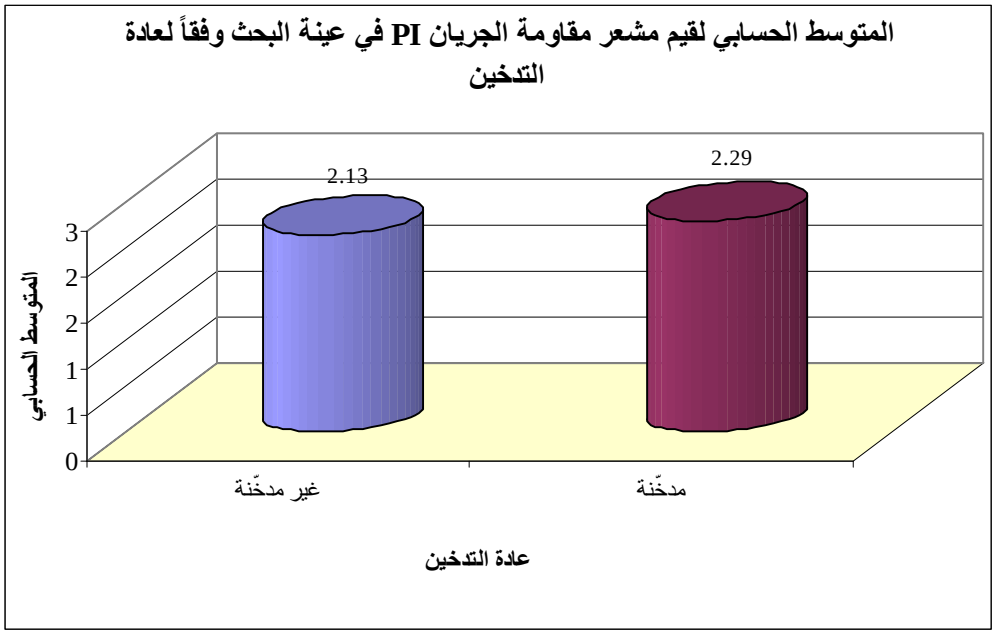
وحدوث اضطرابات الدرق نظراً لقلة عدد المريضات المصابات بالسكري وقلة عدد المريضات اللواتي حدث لديهن اضطرابات في الدرق في عينة البحث.

3.1.2.8 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لعادة التدخين في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (33) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين.

المتغير المدروس	عادة التدخين	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	غير مدخّنة	81	2.13	0.46	0.05	1.4	3.1
	مدخّنة	19	2.29	0.46	0.11	1.5	3



مخطط رقم (21) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين.

3.1.2.9 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وعادة التدخين في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات غير المدخّنات ومجموعة المريضات المدخّنات في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (34) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات غير المدخّنات ومجموعة المريضات المدخّنات في عينة البحث.

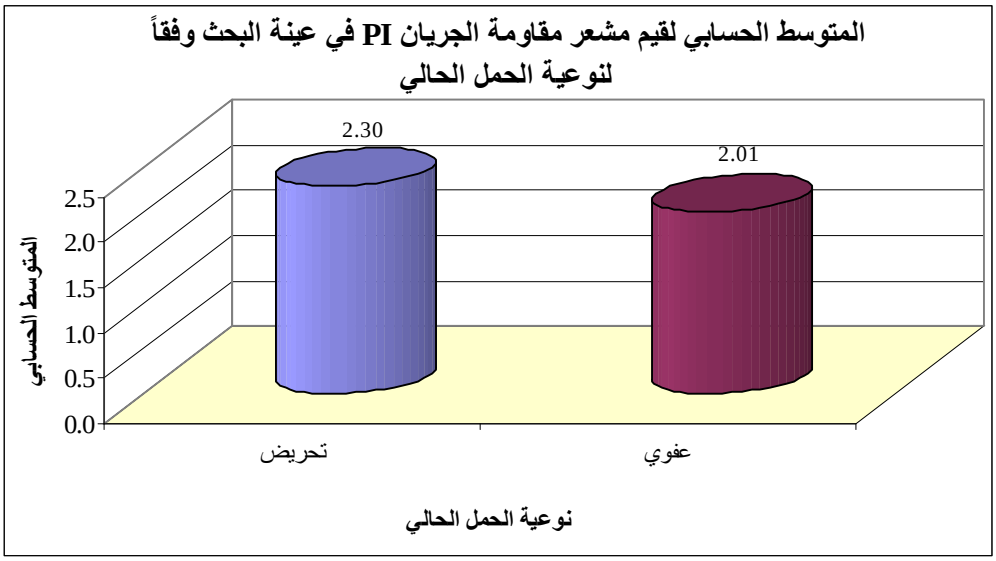
المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية	-1.326	98	-0.16	0.12	0.188	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات غير المدخّنات ومجموعة المريضات المدخّنات في عينة البحث.

3.1.2.10 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لنوعية الحمل الحالي في عينة البحث:

جدول رقم (35) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي.

المتغير المدروس	نوعية الحمل الحالي	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	تحريض	53	2.30	0.48	0.07	1.5	3.1
	عفوي	47	2.01	0.40	0.06	1.4	2.9



مخطط رقم (22) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لنوعية الحمل الحالي.

3.1.2.11 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI ونوعية الحمل الحالي في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي كان حملهن بالتحريض ومجموعة المريضات اللواتي كان حملهن عفوياً في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (36) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي كان حملهن بالتحريض ومجموعة المريضات اللواتي كان حملهن عفوياً في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	3.240	98	0.29	0.09	0.002	**توجد فروق دالة**

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي كان حملهن بالتحريض ومجموعة المريضات اللواتي كان حملهن عفوياً في

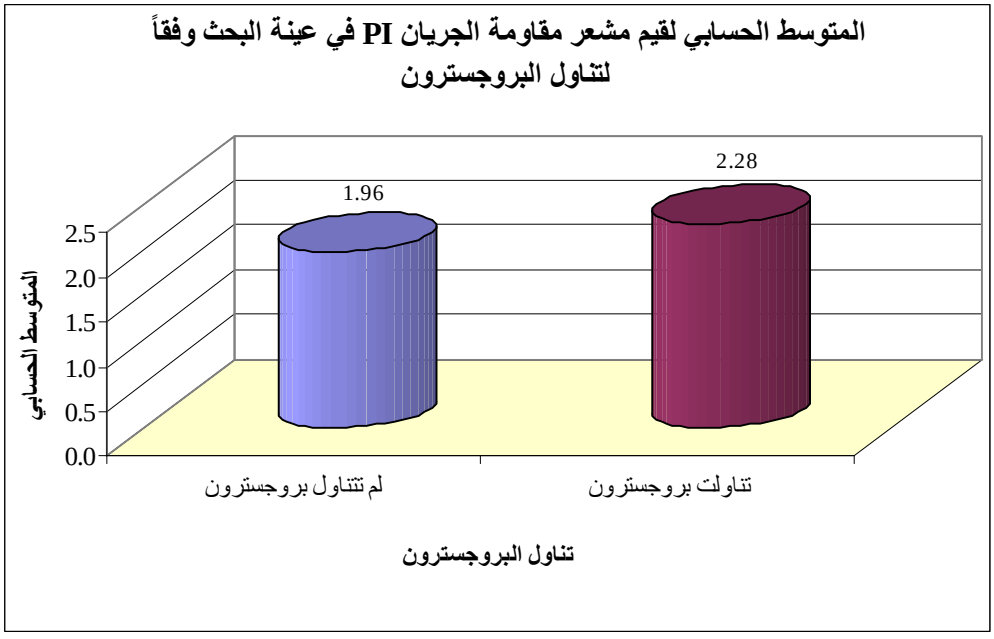
عينـة البحـث، وبمـا أن الإشـارة الجبريـة للفـرق بـين المتوسـطين موجبـة نسـتنتج أن قـيم مشـعر النبضـانية PI فـي مجموعـة المريضـات اللـواتي كـان حملهـن بـالتحريض كانـت أكبـر منهـا فـي مجموعة المريضات اللواتي كان حملهن عفوياً في عينة البحث.

3.1.2.12 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لتناول البروجسترون في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (37) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.

المتغير المدروس	تناول البروجسترون	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	لم تتناول بروجسترون	36	1.96	0.35	0.06	1.4	2.7
	تناولت بروجسترون	64	2.28	0.48	0.06	1.5	3.1



مخطط رقم (23) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لتناول البروجسترون.

3.1.2.13 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وتناول البروجسترون في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تتناولن البروجسترون ومجموعة المريضات اللواتي تناولن البروجسترون في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (38) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تتناولن البروجسترون ومجموعة المريضات اللواتي تناولن البروجسترون في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	-3.441	98	-0.32	0.09	0.001	**توجد فروق دالة**

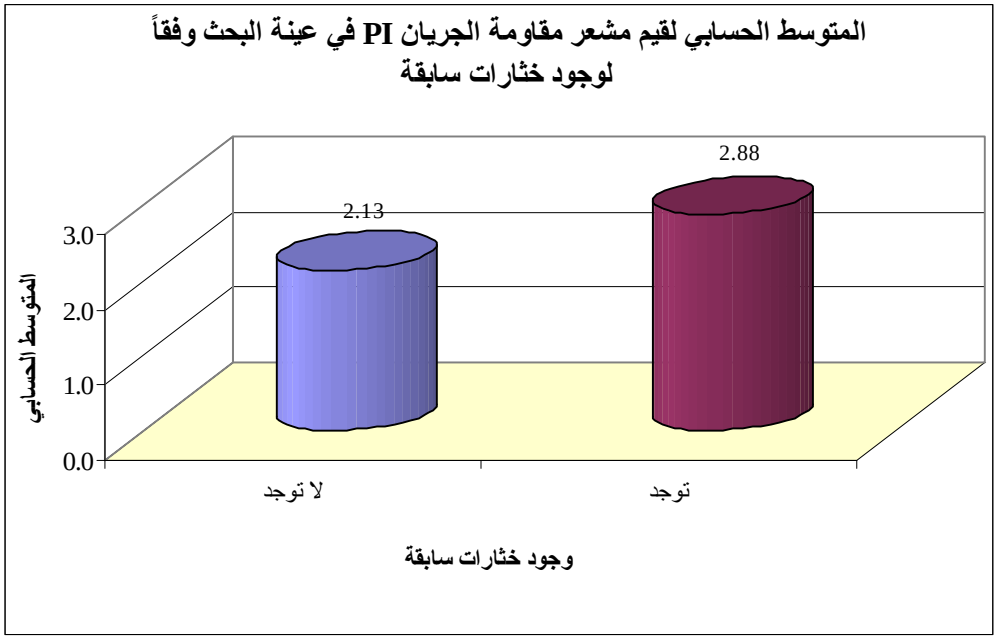
يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تتناولن البروجسترون ومجموعة المريضات اللواتي تناولن البروجسترون في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي لم تتناولن البروجسترون كانت أصغر منها في مجموعة المريضات اللواتي تناولن البروجسترون في عينة البحث.

3.1.2.14 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لوجود خثارات سابقة في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (39) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود خثارات سابقة.

المتغير المدروس	وجود خثارات سابقة	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	لا توجد خثارات سابقة	96	2.13	0.45	0.05	1.4	3.1
	توجد خثارات سابقة	4	2.88	0.13	0.06	2.7	3



مخطط رقم (24) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود خثارات سابقة.

3.1.2.15 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI ووجود خثارات سابقة في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن خُثارات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن خُثارات سابقة في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (40) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن خُثارات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن خُثارات سابقة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	-3.287	98	-0.74	0.23	0.001	**توجد فروق دالة**

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن خُثارات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن خُثارات سابقة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن خُثارات سابقة كانت أصغر منها في مجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن خُثارات سابقة في عينة البحث.

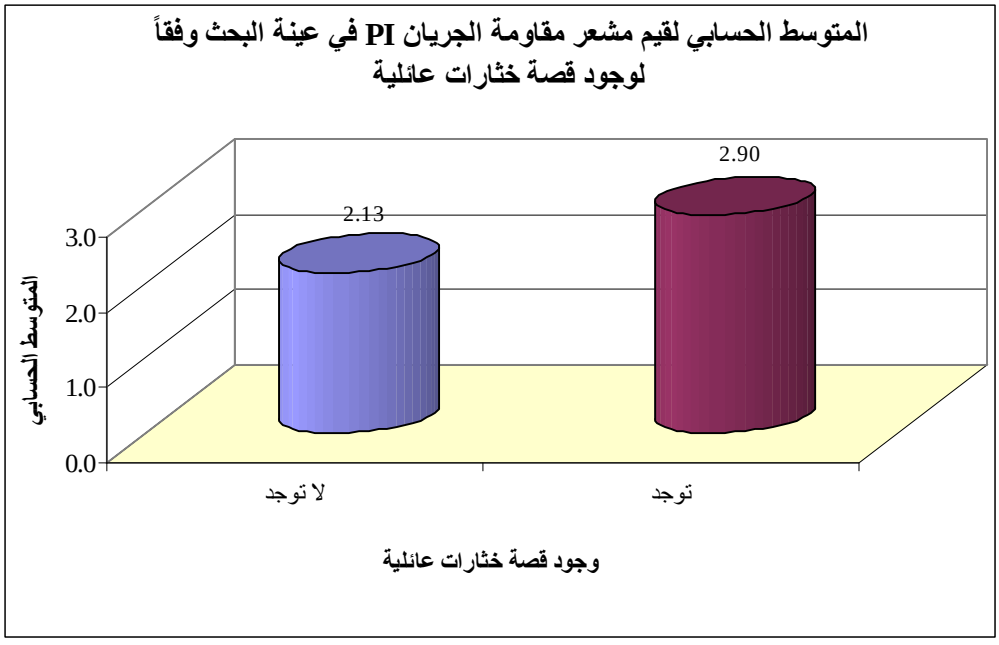
مع التحفّظ على هذه النتيجة من الناحية الإحصائية نظراً لقلة عدد المريضات اللواتي وُجدت لديهن خثارات سابقة في عينة البحث.

3.1.2.16 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لوجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (41) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود قصة خثارات عائلية.

المتغير المدروس	وجود قصة خثارات عائلية	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	لا توجد قصة خثارات عائلية	96	2.13	0.45	0.05	1.4	3
	توجد قصة خثارات عائلية	4	2.90	0.16	0.08	2.7	3.1



مخطط رقم (25) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لوجود قصة خثارات عائلية.

3.1.2.17 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI ووجود قصة خثارات عائلية في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن قصة خثارات عائلية ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (42) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن قصة خثارات عائلية ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	-3.416	98	-0.77	0.22	0.001	**توجد فروق دالة**

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن قصة خثارات عائلية ومجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي لم توجد لديهن قصة خثارات عائلية كانت أصغر منها في مجموعة المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث.

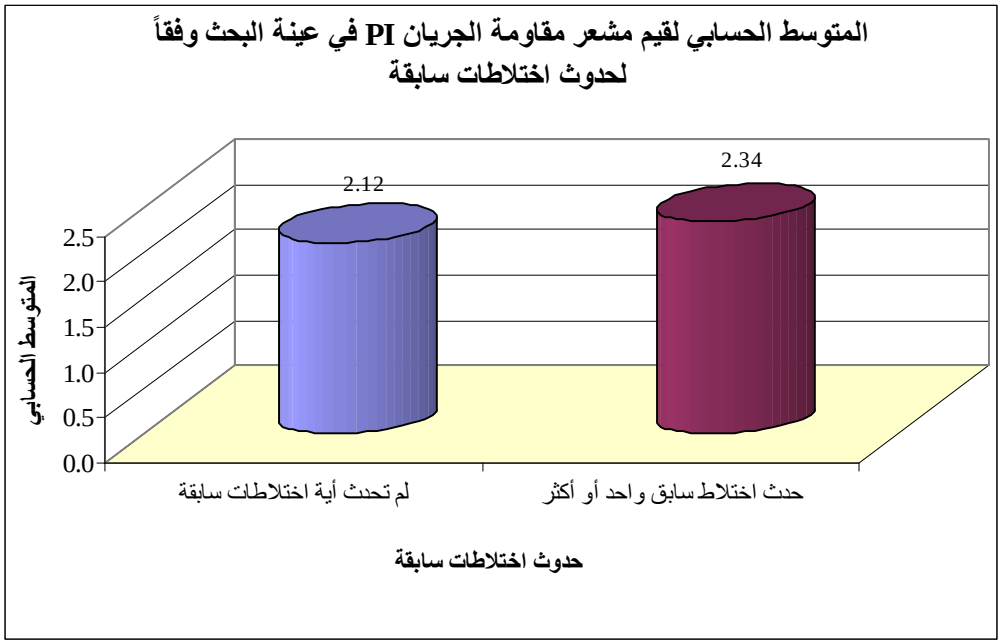
مع التحفّظ على هذه النتيجة من الناحية الإحصائية نظراً لقلة عدد المريضات اللواتي وُجدت لديهن قصة خثارات عائلية في عينة البحث.

3.1.2.18 نتائج قياس قيم مشعر النبضانية PI وفقاً لحدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (43) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمول السابقة.

المتغير المدروس	حدوث اختلاطات الحمول السابقة	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر النبضانية PI	لم تحدث أية اختلاطات سابقة	79	2.12	0.46	0.05	1.4	3.1
	حدث اختلاط سابق واحد أو أكثر	21	2.34	0.45	0.10	1.5	2.9



مخطط رقم (26) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وفقاً لحدوث اختلاطات الحمول السابقة.

3.1.2.19 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وحدوث اختلاطات الحمول السابقة في عينة البحث:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط سابق واحد أو أكثر في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم (44) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط سابق واحد أو أكثر في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النبضانية PI	-2.032	98	-0.23	0.11	0.045	**توجد فروق دالة**

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر النبضانية PI بين مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات سابقة ومجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط سابق واحد أو أكثر في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم مشعر النبضانية PI في مجموعة المريضات اللواتي لم تحدث لديهن أية اختلاطات كانت أصغر منها في مجموعة المريضات اللواتي حدث لديهن اختلاط واحد أو أكثر في عينة البحث.

3.1.2.20 دراسة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وكل من المتغيرات المستقلة الأخرى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وكل من قيم عمر المريضة (بالسنوات) وقيم مشعر كتلة الجسم BMI وعدد الحمول وعدد الأولاد الأحياء وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي وعدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون:**

جدول رقم (45) يبين نتائج حساب قيم معامل الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وكل من قيم عمر المريضة (بالسنوات) وقيم مشعر كتلة الجسم BMI وعدد الحمول وعدد الأولاد الأحياء وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي وعدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني من العمر الحملي في عينة البحث.

المتغير الثاني	المتغير الأول = مشعر النبضانية PI			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة	شدة العلاقة
	قيمة معامل الارتباط	عدد المريضات	قيمة مستوى الدلالة			
العمر (بالسنوات)	0.674	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية	قوية
مشعر كتلة الجسم BMI	0.066	100	0.514	لا توجد علاقة دالة	–	–
عدد الحمول	0.359	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية	ضعيفة
عدد الأولاد الأحياء	-0.023	100	0.820	لا توجد علاقة دالة	–	–
عدد حالات الإملاص	0.214	100	0.033	**توجد علاقة دالة**	طردية	ضعيفة
عدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي	0.052	100	0.610	لا توجد علاقة دالة	–	–
عدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني من العمر الحملي	0.235	100	0.019	**توجد علاقة دالة**	طردية	ضعيفة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لمعاملات الارتباط الموافقة لكل من مشعر كتلة الجسم BMI وعدد الأولاد الأحياء وعدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم كل من مشعر كتلة الجسم BMI وعدد الأولاد الأحياء وعدد الإسقاطات في الأثلوث الأول من العمر الحملي في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي معاملات الارتباط المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم كل من عمر المريضة (بالسنوات) وعدد الحمول وعدد حالات الإملاص وعدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني من العمر الحملي على حدة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية لمعاملات الارتباط الموافقة كانت موجبة نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت طردية (ارتفاع قيم مشعر النبضانية يوافقه ارتفاع في قيم كل من المتغيرات المذكورة)، وبما أن قيمة معامل الارتباط الموافقة لعمر المريضة كانت قريبة من القيمة 0.7 نستنتج أن العلاقة الموافقة كانت قوية الشدة، وبما أن قيم معاملات الارتباط الباقية المذكورة كانت قريبة من القيمة 0.4 أو أقل نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت ضعيفة الشدة ويمكن إهمالها في عينة البحث.

المبحث الثاني – مناقشة النتائج

استند هذا البحث على معلومات سريرية مستقاة من دراسات عديدة (150)(112)(75) أظهرت ترافقاً بين زيادة مقاومة الجريان الدموي الرحمي وحدوث اختلاطات حملية متعلقة بشذوذ في التعشيش أو تشكّل المشيمة (تحدد النمو داخل الرحم، ما قبل الإرجاج، الإملاص، وغيرها..)، وسجلت إمكانية استخدام دوبلر الشريان الرحمي كإجراء ماسح لتحديد السيدات عاليات الخطورة لتطور تلك الاختلاطات (108)(110).

يؤدي تثبيط اندخال الأورمات الغازية المتواسط بأضداد الفوسفوليبيد aPL أو اعتلال الأوعية المتواسط بهذه الأضداد لدى مريضات متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS، إلى تبدلات في الدوران الرحمي تظهر كموجودات شاذة في دوبلر الشريان الرحمي(150). بينما يُبدي تصوير الدوبلر في منتصف الطور اللوتيئيني لدورة خارج الحمل لدى السويات ، بقاء مشعر مقاومة الجريان الدموي في الشريان الرحمي بنفس المستوى من منتصف الطور اللوتيئيني وحتى الأسبوع الحملي الخامس، حيث يبدأ بالتناقص (143).

- العمر

بلغ المتوسط الحسابي لعمر مريضات عينة البحث 28 ± 3.8 سنة، وهو متوسط العمر الإخصابي المتوقع في مثل هذه العينة، وهو يتوافق مع متوسط العمر في دراسات ذات تصميم اشتمل على مريضات الإسقاطات المتكررة ؛حيث بلغ المتوسط26.6 سنة (79)، و في دراسة أخرى 28 ± 4.75 سنة (125).

ولدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مشعر النبضانية PI وقيم عمر المريضة (بالسنوات)، تم حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون؛ حيث وجدت علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً، وطردية، وقوية الشدة ($P<0.05, r=0.674$). أي أن ازدياد عمر المريضة كان يترافق مع ارتفاع قيمة مشعر النبضانية PI ، وقدأكدت عدة دراسات حديثة ارتفاع الممانعة الرحمية بتقدم العمر. إذ تبيّن وجود ارتفاع في ممانعة الجريان الدموي الرحمي لدى الحوامل الطبيعيات فوق الـ 35 سنة، وهي عملية مرتبطة بالتبدلات الفيزيولوجية الناجمة عن التقدم بالعمر (117)(100), وهوما يفسر النتائج الحملية السيئة لدى هذه الفئة العمرية وهو بدوره يتوافق مع دراسات أخرى سجلت ترافق العمر المتقدم "أعلى من 40 سنة" مع النتاج الحملي السيئ لدى مريضلت الإسقاطات المتكررة. (14)(157)(12) .

- البدانة

يزداد خطر الإسقاط لدى البدينات (10)، حيث يمكن اعتبار وجود BMI>30 عامل خطر مستقل للإسقاطات المتكررة (48)، كما تبيّن وجود زيادة واضحة بالإسقاطات سوية الصيغة الصبغية euploid عندما يكون BMI>25 ، وكان خطر الإسقاط الباكر والإسقاطات المتكررة الباكرة أعلى بشكل هام عند البدينات(78), والدراسات الحديثة الراجعة تذكر أن كلّا" من البدانة أو نقص الوزن يزيدان من خطر الاسقاط الفُرادي أو المتكرر (95). ولكن لا يزال السبب الحقيقي لازدياد خطر الإسقاط بسبب البدانة غير محدّد ويعتقد بأن ترافقها مع PCO أو قصور الدرق أوالسكري يلعب دوراً في الإمراضية . أما في هذا البحث فقد كانت 48% من السيدات في عينة البحث لديهن زيادة وزن ، ولكن لم تكن هناك علاقة خطية دالة إحصائياً بين مشعر كتلة الجسم BMI وقيم مشعر النبضانية PI في عينة البحث وهذا ما يدفع للافتراض بأن البدانة تلعب دورا" في الإمراضية بآلية مستقلة عن تأثيرها على التروية الرحمية (سوء الوظيفة البطانية).

- التدخين

كانت 19% من سيدات عينة البحث من المدخنات، وكان المتوسط الحسابي لمشعر النبضانية أعلى لدى المدخنات (2.29 ± 0.46 مقابل 2.13 ± 0.46)، ولم يكن لهذا الفارق أهمية إحصائية. وهنا لابد من التنويه إلى أننا لم نتطرق في الاستجواب إلى مدة التدخين أو جرعته. في حين توصلت دراسة في عام 2011 قامت بدراسة التأثير الكمي للتدخين على التروية الرحمية اعتمادا" على معايرة النيكوتين في البول وعلى تركيز CO في هواء الزفير، إلى أن هذا التأثير مرتبط بالجرعة (87). بينما سجلت دراسة محلية سابقة عدم وجود اختلاف في مشعر مقاومة الجريان الدموي في الشريان الرحمي بين الحوامل المدخنات ومجموعة شاهد من غير المدخنات(A)، ووجدت دراسة محلية أخرى ارتفاع في مشعر المقاومة لدى 10% من المدخنات (B). بالرغم من دور التدخين كمقبّض وعائي قوي، مما قد يؤثر على التروية الرحمية المشيمية، وبالتالي يجعل من المتوقع علاقته بالاسقاط ، فإنَّ هذه العلاقة لم تكن متواجدة دوما"(50).

- القصة التوليدية السابقة

تُعتبر القصة التوليدية السابقة مؤشرا" هاما" للبحث عن متلازمة أضداد الفوسفوليبيد واضطرابات الجريان الدموي الرحمي، بلغ المتوسط الحسابي لعدد حالات الولادات الحية في الدراسة 0.67 ولادة، وبلغ المتوسط الحسابي لعدد الحمول الكلية 5.18 حمل، وكانت 45% من سيدات عينة البحث بدون أولاد أحياء، مما يدل على النتاج الحملي السيئ المرافق لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد في غياب العلاج.

يتعلق البحث بمريضات الإسقاطات المتكررة والتي كان تصميم البحث يحددها بوجود 3 إسقاطات متكررة على الأقل، وتم تقسيم هذه الإسقاطات إلى إسقاطات الأثلوث الأول من الحمل، وإسقاطات الأثلوث الثاني من الحمل.

وقد وُجدت **إسقاطات الأثلوث الحملي الأول** لدى 85% من سيدات عينة البحث، و لم يكن هناك علاقة خطية دالة إحصائياً بين عدد الإسقاطات في الأثلوث الحملي الأول وقيم مشعر النبضانية (P=0.61, r=0.052) وربما يُعزى ذلك لكون إمراضية اسقاطات الأثلوث الأول مرتبطةغالبا" بشذوذ صبغي(129), ونادرا" ما يكون للتروية الرحمية دورا" في ذلك فقد فشلت دراسات الدوبلر المُجراة في الأثلوث الأول من الحمل في إظهار مشعرات جريان رحمية مشيمية غير طبيعية في الحمول التي انتهت بالإسقاط (121).

أما **الإسقاطات في الأثلوث الحملي الثاني** فقد وُجدت لدى نسبة 95% من سيدات عينة البحث، وبعد حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون وجدت علاقة خطية دالة إحصائياً، طردية، ولكنها ضعيفة بين قيم مشعر النبضانية وعدد الإسقاطات في الأثلوث الثاني (P=0.019). وهي نتيجة تتماشى مع كون إسقاط الأثلوث الثاني الحملي هو الأكثر نوعية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد، ومع ارتباط عدد الإسقاطات السابقة بشكل هام مع قيمة PI (P<0.05) (41). كما سجلت دراسة في عام (2011) أن عدد الإسقاطات السابقة يتناسب عكسياً مع معدل الولادات الحية(41). وقد اعتُبر عدد الإسقاطات السابقة عامل خطر مستقل لحدوث الإسقاط (129).

وهو ربما يعكس استمرار وجود مشكلة على مستوى التروية الرحمية. بينما لم يكن عدد الإسقاطات السابقة قبل العلاج ذا قيمة في نتيجة الحمل بعد العلاج وفق ما خلصت إليه دراسة عام 2006 (14) وهو ما يشير إلى فعالية العلاج .

وُجدت **الإملاصات** لدى 40% من سيدات عينة البحث، وقد وجدت علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً وطردية ولكن كانت ضعيفة (P=0.033, r=0.214) بين قيم PI والإملاص وهي متوافقة مع كون الدوبلر أفضل مُنبئ للإملاص الناجم عن أسباب مشيمية (137).

تشكل القصة الحملية السلبية السابقة عنصرا" هاما" لمريضات متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، وقد وُجدت **اختلاطات حملية سابقة** لدى 21% من السيدات في عينة البحث، وكان أشيع الاختلاطات المسجلة نقص النمو داخل الرحم 10% من أفراد العينة، وما قبل الإرجاج 9%. وقد كان مشعر النبضانية أعلى لدى السيدات اللاتي يوجد لديهن اختلاطات حملية سابقة (PI= 2.34 ± 0.45) مقابل (PI= 2.12 ± 0.46)، وقد كان لهذا الفارق دلالة إحصائية. وبالتالي فإن السيدات اللاتي لديهن نتاج حملي سلبي سابق يجب أن يخضعن لتقييم شامل وباكر؛ ويعتبر التصوير الدوبلري أحد ركائزه الهامة لرصد تكرار الاختلاط، وتدبيره بشكل فعال.

- القصة المرضية السريرية

تم التركيز في القصة المرضية السريرية على الاضطرابات الهرمونية، والتي قد يكون لها تداخل على المستوى المناعي أو على مستوى القبولية الرحمية، وأشيع هذه الاضطرابات كان **المبيض متعدد الكيسات** وقد وُجد لدى 17% من أفراد العينة ؛ والذي وُضع كعامل خطر للإسقاطات المتكررة وفق دراسة (153)، حيث عزت هذه الدراسة الإسقاطات إلى نمط العلاج وإلى شيوع البدانة لدى مرضى الـ PCO. وكان المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية للحالات التي وجد فيها متغيّر مرضي ما مقارنة بعدم وجود هذا المتغيّر كالتالي: وجود مبيض متعدد الكيسات (2.23 ±0.51 مقابل 2.15 ± 0.45)، الإصابة **بالداء السكري** (2.57 ± 0.12 مقابل 2.15 ± 0.46)، **قصور درقي** (2.4 ± 0.0 مقابل 2.16 ± 0.47)، ولكن التحليل الإحصائي أظهر عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية هامة (P>0.05)، مع التحفّظ على النتائج المتعلقة بكل من الإصابة بالسكري وحدوث اضطرابات الدرق نظراً لقلة عدد المريضات في عينة البحث.

أي أن هذه العوامل لم تترافق بارتفاع PI، وهي نتيجة متوقعة حيث أن آلية الاعتلال الوعائي بالداء السكري تحتاج لوقت طويل بينما متوسط عمرعينة البحث 28 سنة ، أما قصور الدرق أو مرضى PCO فلا توجد علاقة مباشرة بينها وبين حدوث اعتلال وعائي .

كان متوسط قيم مشعر النبضانية عند مريضات الإسقاطات المتكررة ولديهن شذوذات درقية (2.10 ± 0.55) أعلى من متوسط القيم عند مجموعة الشاهد (سيدات طبيعيات الخصوبة)، و لم يكن لهذا الارتفاع دلالة إحصائية وذلك بحسب دراسة عام 2007 (81). إلاّ أن متوسط قيم مشعر PI لدى مريضات الشذوذات الدرقية كان أعلى في بحثنا (2.4 ± 0.0) مقارنة مع الدراسة المذكورة، ويُعزى ذلك إلى اشتمال بحثنا على اضطرابات الدرق لدى مريضات الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد، وبالتالي احتمال وجود ممانعة أكبر للجريان الدموي الرحمي بينما تناولت الدراسة المذكورة مريضات الاسقاطات المتكررة بشكل عام.

- قصة شخصية أو عائلية لحدوث خثار

يعتبر وجود قصة خثارات سابقة، وريدية أو شريانية مكونا" هاما" وخطيرا" في متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، وقد وجدت هذه الخثارات لدى 4% من سيدات العينة، وقد كانت قيم مشعر النبضانية لديهن أعلى بشكل هام إحصائياً ($P<0.05$) من القيم عند السيدات بدون وجود قصة خثارات سابقة (2.88 ± 0.13 مقابل 2.13 ± 0.45). أما بالنسبة للخثارات العائلية فقد وجدت أيضا" لدى 4% من الحالات، وكان المتوسط الحسابي لقيم مشعر النبضانية لديهن أعلى من حالات عدم وجود خثار عائلي (2.90 ± 0.16 مقابل 2.13 ± 0.45)، وقد كان لهذا الفرق دلالة إحصائية ($P<0.05$). بينما لم تجد دراسة في عام 2007 فروقا" ملحوظة في قيم PI لدى مريضات RPL بوجود أهبة تخثرية(2.03±0.45) مقارنة مع مجموعة الشاهد (2,08±0,47) (81) ، أما في دراسة أخرى عام 2005 كان متوسط قيم PI لدى مريضات اسقاطات متكررة بوجود أهبة تخثرية في (2.1±0.7) مقارنة مع (2.7±0.9) لدى مريضات RPL بسبب aPL (45). وقد يعود هذا الفارق إلى التفاوت في شدة المتلازمة أونوع الاضطراب التخثري الموجود، وبالتالي في درجة تأثر الجريان الدموي. ومع التحفظ إحصائياً على النتائج المتعلقة بوجود الخثارات في هذه الدراسة نظراً لقلة عدد المريضات 4% في عينة البحث ، كما أن دراستنا بالأساس تضم مريضات لديهن إيجابية بأضداد الفوسفوليبيد (aCL و/أو LA).

- أضداد aCL

تضمنت الإجراءات المتعلقة بالبحث مقايسة أضداد الفوسفوليبيد (LA, aCL)، والتصوير بفائق الصوت الدوبلري (اعتُمد مشعر النبضانية PI كمؤشر لممانعة الجريان الدموي الرحمي)، وقد كان LA إيجابيا" لدى كل مريضات العينة بمناسبتين تفصلهما 12 أسبوع، وبما أن مستوى aCL يعبّر عنه بقيمة رقمية فقد أجري تحليل للعلاقة بين قيم مستوى aCL وقيم مشعر النبضانية.

بلغ متوسط قيم aCL (13.65 ± 2.71) مع حد أدنى وحد أعلى(9، 19)على الترتيب. وبلغ متوسط قيم مشعر النبضانية PI (2.16 ± 0.46) بحد أدنى وأعلى(1.4، 3.1)على الترتيب.

كان متوسط قيم مشعر النبضانية في دراسة عام 2007 لمجموعة الإسقاطات المتكررة بسبب متلازمة أضداد الفوسفوليبيد يبلغ (2.70 ±1.1)، وللإسقاطات المتكررة بشكل عام (2.42 ± 0.79)، مقارنةً مع متوسط قيم مشعر النبضانية لمجموعة الشاهد؛ والتي تكونت من سيدات مع خصوبة طبيعية (2.08 ± 0.47)، وكانت لهذه الفروق بين هذه المتوسطات ومتوسط مجموعة الشاهد دلالة إحصائية(81). بينما كان متوسط قيم PI في دراسة عام 2002 لمجموعة الإسقاطات المتكررة غير المفسرة (2.44 ± 0.41) أعلى بشكل هام إحصائياً من متوسط قيمته لدى مجموعة الشاهد (2.19 ± 0.40، P<0.01) ، وكان متوسط قيم PI ضمن مجموعة مريضات الإسقاطات المتكررة و إيجابيات الـ ANA أعلى بشكل هام من المتوسط لدى سلبيات الـ ANA، و كان لهذا الفارق أهمية إحصائية (P<0.05) (60)، وهو ما يتوافق مع نتائج هذا البحث على اعتبار أن الـ ANA أحد الأضداد الموجّهة لتحرّي أضداد الفوسفوليبيدات .

أما في دراسة عام 2011 فقد كانت قيم PI أعلى بشكل هام في مجموعة الإسقاطات المتكررة مقابل مجموعة الشاهد (2.71 ± 0.259 مقابل 2.06 ± 0.194) (41). وكذلك في دراسة 2007 كانت قيم PI (2.7±0.54) لدى مريضات الإسقاطات المتكررة غير المفسرة مقارنة مع مجموعة الشاهد (2.3±0.44) (49).

كما قام Wang عام 2010 بدراسة قياس متثابتات الجريان الدموي في الشرايين الرحمية الحلزونية (الدوران تحت وداخل البطانة مع دراسة سماكة البطانة) وذلك بإجراء تصوير دوبلري ملون عبر المهبل قبل إرجاع الأجنة (قبل 8 ساعات من حقنة HCG) لتقييم أهميتها في التنبؤ

بالقبولية الرحمية Uterin receptivity في برامج الإخصاب المساعد، ووجد أنَّ هذه المتثابتات PI , RI , S/D كانت أخفض بشكل هام في الحالات التي حدث فيها حمل(154).

يلاحظ من الدراسات العديدة أن متوسط قيم مشعر النبضانية أعلى وبفروق دالة إحصائية عند مريضات الإسقاطات المتكررة غير المفسرة مقارنة مع مجموعة الشاهد مما قد يشير العامل الوعائي بأسبابه المختلفة. وكان متوسط قيم PI في دراستنا أخفض من متوسط قيمة PI في الدراسات المذكورة بالرغم من كونها تتماثل في توقيت التصوير الدوبلري (منتصف الطور اللوتئيني) وربما يعزى ذلك إلى عوامل متعددة منها الشدة المنخفضة للمتلازمة في دراستنا حيث كان متوسط aCL (13,65 ±2,71) بينما سُجلت نتائج تحري LA بدون حساب LA1/LA2 والتي تشير إلى تشير إلى قوة وجود LA، ووُجدت السوابق الخثارية لدى 4% فقط من عينة البحث، مع معدل الولادات الحية الذي بلغ 0.78 بعد العلاج.

ولتحديد طبيعة العلاقة بين المتغيرين (متوسط قيم مستوى aCL ، ومتوسط قيم مشعر PI) تم حساب قيمة معامل الارتباط بيرسون؛ والذي أظهر وجود علاقة ارتباط خطية دالة إحصائياً، وطردية، وقوية (P<0.05, r=0.859) . ووُجِد هذا الترافق بين aPL وارتفاع مقاومة الجريان الدموي الرحمي (diastolic notch DN, RI) في دراسة عام 2004(75). وهذه العلاقة الطردية القوية تدعم قيمة التصوير الدوبلري كأداة تنبؤية للنتاج الحملي، وكموجّه لشدة متلازمة أضداد الفوسفوليبيد. وهي تتوافق أيضا" مع دراسة عام 2003 والتي سجلت ارتفاع مشعر النبضانية لدى مجموعة السيدات مع إسقاطات متكررة مقارنة بالمجموعة الشاهد حتى عند سلبية اختبارات أضداد الفوسفوليبيد أو أضداد النوى أي أنه يمكن أن يكون PI مرتفعا" بآلية وعائية مستقلة عن أضداد الفوسفوليبيد، ولكن هذا الارتفاع كان أكثر وضوحاً لدى مجموعة الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد (99). وعليه فقد اقترحت هذه الدراسة أن مشعر النبضانية "والذي يعكس مقاومة الجريان الدموي الرحمي" يمكن أن يكون مشعرا" مستقلا" للإسقاطات المتكررة، وإن إدخاله كتقييم غير راض للممانعة الرحمية يمكن أن يحدّد السيدات المعرضات لإسقاطات متكررة بسبب اضطراب التروية الرحمية.

- طريقة حدوث الحمل

توزعت طريقة حدوث الحمل بين سيدات عينة البحث؛ إما عفوياً أو باستخدام إحدى طرق تحريض الإباضة كالتالي 53% بشكل محرّض، و47% بشكل عفوي. وكان المتوسط الحسابي لمشعر النبضانية أعلى في مجموعة حدوث الحمل بالتحريض مقارنة بالحدوث العفوي للحمل (2.30 ± 0.48 مقابل 2.01 ± 0.40). وقد كانت قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05، وبالتالي فإن هذه الفروق في متوسط قيم مشعر النبضانية كانت ذات دلالة إحصائية، وقد يعزى هذا الفارق إلى السببية المستبطنة وراء عدم حدوث الحمل، إذ قد يكون شذوذ التروية الدموية الرحمية سببا" محتملا" لحالات العقم مجهول السبب(13)(144), مما يجعل هؤلاء السيدات مرشحات لتجربة الإخصاب المساعد نتيجة تأخر الحمل (التحريض).

- البروجسترون

كان عدد اللاتي أعطين البروجسترون خلال الحمل الحالي 64 سيدة في عينة البحث وذلك بسبب أعراض تهديد بالإسقاط ، ولم يتم التفصيل في جرعة الدواء أو طريقة الإعطاء. كان متوسط قيم مشعر النبضانية أعلى لدى اللواتي تناولن البروجسترون (2.28 ± 0.48 مقابل 1.96 ± 0.35) وقد كانت لهذه الفروق دلالة إحصائية هامة (P<0.05).

يُنقص إعطاء البروجسترون PI الشريان الرحمي لأنه يُحسَن الجريان الدموي بإرخائه العضلات الملساء (33)، ويمكن أن يُفَسر وجود ارتفاع PI لدى من أُعطين البروجسترون في بحثنا، هو كونهن يحملن خطورة أعلى للتهديد بالإسقاط (تمشيح دموي، ألم أسفل الظهر)، أو بسبب حصول الحمل بعد تحريض الإباضة (دعم الطور اللوتئيني). وقد توصلت دراسة إلى أن الإعطاء المهبلي (Dydrogesteron) بعيار 300 مغ ولمدة 6 أسابيع قد أدى إلى تراجع قيم مشعر PI, RI ,S\D في الشريان الرحمي (28) ، مما يطرح التساؤل حول دوره في التروية . فقد كان PI في منتصف الطور اللوتيئينئ متناسبا" عكسيا" مع عيار البروجسترون وفق دراسة عام 2002 (60). كما أشارت دراسة أخرى إلى الدور الذي يلعبه الببتيد المبيضي Relaxine والأستروجين والبروجسترون في تبدلات الجريان الدموي الرحمي في بداية الحمل (68).

- العلاج بالأسبيرين والهيبارين

بعد حدوث الحمل والتأكد من الفعالية القلبية الجنينية بالإيكو؛ أعطيت المريضات العلاج الأكثر اعتماداً لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد (الأسبرين بجرعة منخفضة 81 مغ مع الهيبارين unfractinonated heparin UFH 5000 وحدة دولية/ 12 ساعة) (101)(160). وتُوبعت السيدات لمعرفة كيفية انتهاء الحمل لديهن. حيث حدث الإسقاط لدى 18% من الحالات، وحدثت الولادة في تمام الحمل لدى 70% من سيدات عينة البحث، وبالإجمال بلغت النسبة المئوية للولادات الحية 78%، وهذه النسبة أعلى قليلا" من نسبة 74.27% التي سجلت في التحليل التلوي Meta-analysis لخمس دراسات معشاة مضبوطة عام 2010 (90).

أما دراسة عام 2011 فقد سجلت نتاج حملي ناجح في 97% من الحالات (130)، مع وجود ملاحظات على حجم العينة (33 سيدة) واختلاف التصميم (تم العلاج باستخدام LMWH) وشروط الاشتمال (تم اعتماد اسقاطين فقط كمعيار للإسقاطات المتكررة) بين تلك الدراسة وهذا البحث. مع الإشارة إلى وجود ولدان بحالة عامة سيئة في بحثنا ولكن متابعة النتائج الوليدية لم تكن ضمن إطار هذا البحث.

- الولادة المبكرة

حدثت الولادة المبكرة لدى 12% من سيدات عينة البحث، وهي نسبة متقاربة مع النسبة التي سجلتها دراسة حشدية 13% (70)، ولكنها أخفض من النسبة التي سُجلت في دراسة عام 2004 وضمت سيدات لديهن اختبارات إيجابية لأضداد فوسفوليبيد مع نتاج حملي سابق سلبي وبلغت 24.2% من أفراد العينة(8). وهو بطبيعة الحال يعكس الفروق في معايير الاشتمال والاستبعاد وشدة المتلازمة في كل دراسة، وأظهرت دراسة عام2007 أن النساء ايجابيات أضداد الفوسفوليبيد ولدن قبل الأسبوع 37 بنسبة 24% مقارنة مع 9.8% لدى السلبيات (19)، وكان الوقت المثالي للتنبؤ بهذا الاختلاط كان بإجراء الدوبلر في الأسبوع 24–26 حملي حيث يكون حساسا" ونوعيا" بدرجة عالية (24).

أظهرت المقارنة الثنائية عدم وجود فروق هامة إحصائياً في متوسط قيم مشعر النبضانية بين المجموعة التي حدثت لديهن ولادة مبكرة (2.19 ± 0.50) والمجموعة التي حدثت لديهن ولادة

تمام الحمل (2.02 ± 0.37)، وهذا ما يتوافق مع دراسة عام 2007 حيث لم تجد فارقاً بموجودات دوبلر الشريان الرحمي في الأثلوث الأول من الحمل بين من تطور لديهن لاحقاً ولادة مبكرة وبين من ولدن بتمام الحمل (138). ومع ما توصلت إليه دراسة أخرى عام 2004 في أن متوسط مشعر مقاومة جريان الشريان الرحمي في الأثلوث الحملي الثاني؛ لم يختلف عند السيدات اللاتي حدثت لديهن ولادة مبكرة عنه عند اللاتي ولدن في تمام الحمل(20).

يمكن تفسير غياب وجود فارق هام بين المتوسطين إلى أحد تفسيرين : **الأول** وهو أن التشكل الشاذ للمشيمة كسبب للمخاض المبكر (غياب التبدلات الفيزيولوجية على مستوى الطبقة العضلية للشرايين الحلزونية) يتواجد فقط في 15–20% من حالات الولادة المبكرة (44)، **والثاني** هو النسبة المنخفضة لعدد الأوعية التي تعرّضت لاضطراب التحول الفيزيولوجي بمستوى الشرايين الحلزونية والمُقيّمة بالتشريح المرضي في الولادات المبكرة مقارنة مع النتائج الحملية السيئة الأخرى كالانسمام الحملي (31% مقابل 81%) على الترتيب (74)، أي أن شدة الاضطراب الوعائي يعكس شدة المتلازمة ويبدو بمظاهر متعددة (IUGR ، ماقبل إرجاج ، مخاض مبكر). و أظهرت دراسة محلية (C) ازدياداً هاماً إحصائياً في قيمة PI عند مريضات المخاض المبكر في الأسبوع 28–36 مقارنة مع مجموعة الشاهد وهو ما وُجد أيضا" في دراسة عام 2009 (96).

- الإسقاط

كان متوسط قيم مشعر النبضانية أعلى في حالات الإسقاط (2.68 ± 0.42)، مقارنة مع حالات الولادة في تمام الحمل (2.02 ± 0.37). وأظهر اختبار ANOVA وجود فروق دالة إحصائياً بين مجموعات حالة نهاية الحمل ، وأظهرت المقارنة الثنائية وجود فروق هامة إحصائياً في متوسط قيم مشعر النبضانية بين مجموعة المريضات اللاتي حدث لديهن إسقاط وكل من مجموعة المريضات اللاتي حدثت لديهن ولادة مبكرة ومجموعة المريضات اللاتي حدثت لديهن ولادة في تمام الحمل. وهي تتوافق مع ما توصلت إليه دراسة عام 2007 من أن ازدياد مقاومة الجريان الدموي الرحمي يمكن أن يكون عامل خطر مستقل لضياع الحمل(81).

● اختلاطات الحمل الحالي

حدثت اختلاطات تتعلق باضطراب الجريان الدموي الرحمي بسبب متلازمة أضداد الفوسفوليبيد أثناء الحمل الحالي في 10% من الحالات، وكانت أشيع هذه الاختلاطات نقص النمو داخل الرحم 5%، والإملاص 4%، وما قبل الإرجاج 3%. وكان متوسط قيم مشعر النبضانية أعلى لدى السيدات اللاتي حدث لديهن اختلاط حملي مقارنة بالسيدات اللاتي لم يحدث لديهن اختلاط حملي (2.65 ± 0.19 مقابل 2.11 ± 0.45)، وقد كانت لهذه الفروق دلالة إحصائية عند مستوى الثقة 95%.

وقد سجلت دراسة حشدية لتقييم النتاج التوليدي لدى مريضات الإسقاطات المتكررة؛ عدم وجود فروق ذات أهمية في حدوث اضطرابات الضغط الشرياني بين مريضات الإسقاطات المتكررة ومجموعة باقي الحوامل(70)(51). وهذا يتماشى مع الفارق في التصميم بينها وبين البحث الحالي الذي ضم مجموعة محددة من مريضات الإسقاطات المتكررة ذات نتاج حملي أسوأ (الاسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد) ،حيث أن للإسقاطات المتكررة أسبابا" أخرى غير وعائية أو مناعية. ويمكن أن يترافق ارتفاع PI مع التشوهات التشريحية. ولكن الدراسة السابقة أكدت على ضرورة المراقبة اللصيقة لمريضات الإسقاطات المتكررة في فترة قبل الولادة بسبب الخطورة المرتفعة لديها لحدوث المشاكل التوليدية. وتوصلت دراسة محلية (B) إلى أنه يمكن وضع إنذار لحالة المريضات الحوامل مع فرط التوتر الشرياني باستخدام بالدراسة بالدوبلر لأنه ينبئ بقرب حدوث نوبة الإرجاج لديهن.

كما خلصت دراسة عام 2004 إلى أن اضطراب مشعرات الجريان الدموي في الشريان الرحمي في الأسبوع الحملي 20 لدى السيدات عديدات الولادة، وعاليات الخطورة يحدّد الغالبية العظمى من السيدات اللاتي من الممكن أن تتطور لديهن اختلاطات متعلقة بالقصور الرحمي المشيمي، ولكن فائدة هذا الإجراء كانت ضعيفة لدى السيدات منخفضات الخطورة، ولذا لا ينصح به كإجراء روتيني لدى هذه المجموعة (61).

كما قام Bats وزملاؤه بدراسة مستقبلية اشتملت 33 حملاً لدى سيدات إيجابيات أضداد الفوسفوليبيد مع قصة إملاص سابق؛ وتمت معالجتهن في هذا الحمل بالأسبرين والهيبارين

منخفض الوزن الجزيئي، وأجري لهن تصوير دوبلري للجريان الدموي في الأثلوث الحملي الأول، ومتابعتهن من حيث الاختلاطات الحملية المتعلقة بالإمراضية الوعائية ، وأظهرت الدراسة قيمة تنبؤية سلبية لدوبلر الشريان الرحمي في الأسابيع الحملية 12–15 بلغت أكثر من 92%، وبقيت مرتفعة طوال فترة الحمل (8).

وتوصلت دراسة عام 2005 إلى فائدة دوبلر الشريان الرحمي في تحديد درجة الخطورة لتطور الاختلاطات الحملية المتعلقة بقصور رحمي مشيمي(111).

بينما خلصت دراسة عام 2007 إلى إمكانية زيادة القيمة الانذارية لدوبلر الشريان الرحمي في الأسبوع 22–23 وإنقاص معدل إيجابيته الكاذبة بإشراك الخصائص الوالدية والواسمات المصلية (βHCG , PAPP-A) لتحديد مخاطر تطور اختلاطات حملية(110).

وبالنتيجة يمكن استخدام دوبلر الشريان الرحمي في مقاربة الحمول المختلطة بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد و التنبؤ باختلاطاتها المحتملة، وبالتالي يُمكن تقديم التدبير الأفضل لهؤلاء المريضات (31).

المبحث الثالث – النتائج والتوصيات

conclusion

النتائج

- تميّز دوبلر الشريان الرحمي بكونه إجراء غير راض مع موثوقية جيدة، ويُنصح بالاستعانة به في تقييم مريضات الاسقاطات المتكررة والتنبؤ بالاختلاطات الحملية .

التوصيات

- يبقى هذا البحث وهو إسهام علمي صغير في موضوع الاسقاطات المتكررة بحاجة إلى المتابعة بمزيد من الدراسات لتقصي تأثير المشاركة بين الأسبيرين والهيبارين على قيم PI وذلك بإعادة إجراء دوبلر الشريان الرحمي في الأسبوع 22–24 لتسليط الضوء أكثر على العلاقة بين عدم كفاية التروية الرحمية وحدوث الإسقاط ، والبحث عن مقاربات أفضل لتحسين التروية الرحمية .

قـائـمـة الـمـراجـع

الـمـراجـع الـعـربـيـة :

A. خليل، رائدة. (2009) "تأثير التدخين الوالدي على الجريان الدموي السري والرحمي والمخي المتوسط في الثلث الحملي الثالث"، رسالة ماجستير، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، غير منشورة.

B. عقلة، هدى. (2010) "دور الدوبلر في تشخيص الحمول عالية الخطورة في عينة من دار التوليد الجامعي بدمشق"، رسالة ماجستير، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، غير منشورة.

C. محمد، طلال. (2011) موجودات تخطيط الصدى الدوبلري للشريان الرحمي لدى مريضات المخاض الباكر. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية _ تحت الطبع.

الـمـراجـع الأجـنـبـيـة :

1. Abdel Wahab H, Salah El-Din D, Zain E, Abdelgany M, Youssef MAFM. (2011) Uterine artery Doppler and subendometrial blood flow in patients with unexplained recurrent miscarriage Top of Form. MEFS J 16(3):209-214
2. Alban S.(2012) Adverse effects of heparin. Handb Exp Pharmacol. (207): 211-63.
3. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG). (2005) Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin No 68. Obstet Gynecol 106:1113–21.
4. American society for reproductive medicine ASRM. (2008-a) The clinical utility of sperm DNA integrity testing. fertile steril 90,suppl 3:178-80.
5. American Society for Reproductive Medicine ASRM. (2008-b) Practice Committee of the American Society for Reproductive

Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 89:1603.

6. Barzin M, Peyvand S, Nabizadh N. (2011) Doppler assessment of uterine blood flow in recurrent pregnancy loss. Ir j rad 8(S1):75-76
7. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians.(2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 133(6 Suppl):844S-886S.
8. Bats, AS, Lejeune, V, Cynober, E, Safar, E, Gonzales, M, Milliez, J, Carbonne, B. (2004) Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 15;114(2):125-9.
9. Battaglia C, Battaglia B, Morotti E, Paradisi R, Zanetti I, Meriggiola MC, Venturoli S.(2012) Two- and three-dimensional sonographic and color Doppler techniques for diagnosis of polycystic ovary syndrome. The stromal/ovarian volume ratio as a new diagnostic criterion. J Ultrasound Med. 31(7):1015-24.
10. Bellver, J, Rossal, LP, Bosch, E, Zuniga, A, Corona, JT, Melendez, F, Gomez, E, Simon, C, Remohi, J and Pellicer, A. (2003) Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocytes donation. Fertil Steril 79,1136-1140.
11. Branch W.(2011) Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. Lupus, 20, 158–164.
12. Brigham, SA, Conlon, C, Farquharson, RG. (1999) A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 14, 11: 2868-2871.
13. Cacciatore, B., Simberg, N., Fusaro, P. and Titinen, A. (1996) Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization–embryo transfer cycles. Fertil. Steril., 66, 130–134.
14. Caetano, MR, Couto, E, Passini, R Jr, Simoni, RZ, Barini, R. (2006) Gestational prognostic factors in women with recurrent spontaneous abortion. Sao Paulo Med J.6;124(4):181-5.
15. Caglar, GS, Asimakopolous, B, Nikolettos, N, et al. (2005) Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in repeated implantation failure. Reprod Biomed Online 10:381-388.

16. Carolyn, B., *et al*., (2005) Immunology may be a key to early pregnancy loss. available at *www.inciid.org* accessed in 19.4 2012 at 12.00 pm.
17. Chakraborty D, Rumi MA, Soares MJ. (2012) NK cells, hypoxia and trophoblast cell differentiation. Cell Cycle. 11(13):2427-30.
18. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al.(2005) Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 83:821.
19. Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, Nadler JN, Laskin MD, Waks JA, Laskin CA. (2007) Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. J Rheumatol. 34(5):992-6.
20. Cobian-Sanchez, F., Prefumo, F., Bhide, A., Thilaganathan, B. (2004) Second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 24: 435–439
21. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. (2008) Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage?. Hum Reprod. 23(4):797-802.
22. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN.(2008) Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization?. Fertil Steril. 89(4):823-31
23. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. (2010) Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 153(2):143-7.
24. Costa FS; da Cunha SP; Berezowski AT. (2006) Which is the best period to perform uterine artery Doppler in the prediction of pregnancy complications?. Radiol Bras vol.39 no.2
25. Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, Morel N, Vauthier-Brouzes D, Dommergues M, Cornet A, Aumaître O, Pourrat O, Piette JC, Nizard J. (2012) [Pregnancy and antiphospholipid syndrome]. Rev Med Interne. 33(4): 209-16.
26. Coulam CB, Acacio B. (2012) Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births?. Am J Reprod Immunol. 67 (4): 296-304.

27. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. (eds). (2005) Williams Obstetrics, 22nd Ed. New York: McGraw-Hill.
28. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. (2007) Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. Fertil Steril. 87(3):613-8.
29. Dayan, CM., Daniels, GH. (1996) Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 335:99.
30. de Carvalho JF, Caleiro MT, Vendramini M, Bonfá E.(2010) Clinical and laboratory evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome according to the frequency of antinuclear antibodies (ANA Hep-2). Rev Bras Reumatol. 50(3):262-72.
31. De Carolis S, Botta A, Garofalo S, Ferrazzani S, Martino C, Fatigante G, Caforio L, Caruso A. (2007) Uterine arteryvelocity wave forms as predictors of pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome: a review. Ann NY Acad Sci. 1108 :530 -9
32. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. (2008) Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. Reprod Biomed Online. 16 (3): 368-75.
33. Deichert, U., Buurman, C. (1995) Transabdominal Doppler sonographic measurements of blood flow differences in the main pelvic arteries during physiological spontaneous ovarian cycles. Hum Reprod, 10, 1531–1536.
34. de Moerloose P, Tirefort-Dimitrova Y, Noger F, Spycher-Elbes R, Boehlen F. (2010) [Antiphospholipid syndrome: much new data]. Rev Med Suisse. 6(235):298-301.
35. Derksen RHWM. (2008) The obstetric antiphospholipid syndrome. J Reprod Immunol. 77:41–50.
36. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. (2006) Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 85(2):441-5.

37. Dickey, R.P. and Hower, J.F. (1995) Effect of ovulation induction on uterine blood flow and oestradiol and progesterone concentrations in early pregnancy. Hum Reprod 10, 2875–2879.
38. Dickey, RP. (1997) Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. Hum Reprod Update. 3(5):467-503.
39. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S. (2011) Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. J Prenat Med. 5(2): 41–53. 2
40. D'Uva M, Micco PD, Strina I, Placido GD. (2010) Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. J Clin Med Res. 2(1):18-22.
41. El-mashad, AI, Mohamed, MA, Farag, MA, Ahmad, MK, Ismail, Y. (2011) Role of uterine artery Doppler velocimetry indices and plasma adrenomedullin level in women with unexplained recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol Res. 37(1):51-7.
42. Empson, M, Lassere, M, Craig, J, Scott, J. (2005) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev. (2):CD002859.
43. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH.(2011) Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. Semin Reprod Med. 29(6):522-39.
44. Espinoza, J, Chaiworapongsa, T, Kim, YM, Goncalves, LF, Bujold, E, Camacho, N, Romero, R. (2003) Patients with preterm labor with intact membranes and preterm PROM with failure of physiologic transformation of the spiral arteries have a higher impedance to flow in the uterine arteries. Ultrasound Obstet Gynecol 22 (Suppl 1): 145.
45. Exacoustos C, Vaquero E, Lazzarin N, Romanini ME, Brienza L, Amadio A, Arduini D. (2005) Midluteal-phase Doppler assessment of uterine artery flow in nonpregnant women having a history of recurrent spontaneous abortions. pp 12.16
46. Favaloro EJ, Wong RC. (2011) Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. Clin Chem Lab Med. 49(3):447-61.
47. Favaloro EJ, Wong RC. (2009) Current clinical and laboratory practice for the investigation of the antiphospholipid syndrome:

findings from the 2008 Australasian antiphospholipid antibody survey. Pathology. 41 (7): 666-75.
48. Fedorcsak, P, Storeng, R, Dale, PO, Tanbo, T and Abyholm, T. (2000) Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. Acta Obstet Gynaecol Scand 79,43-48.
49. Ferreira, AM, Pires, CR, Moron, AF, Araujo Júnior, E, Traina, E, Mattar, R. (2007) Doppler assessment of uterine blood flow in recurrent pregnancy loss. Int J Gynaecol Obstet. 98(2):115-9.
50. Ford HB, Schust DJ. (2009) Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. Rev Obstet Gynecol. 2(2): 76–83.
51. Frates, MC, Doubilet, PM, Brown, DL, Benson, CB, DiSalvo, DN, Laing, FC, Berck, DJ, Hill, JA. (1996) Role of Doppler ultrasonography in the prediction of pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. J Ultrasound Med. 15(8):557-62.
52. Fox-Lee, L, Schust, DJ. (2007) Recurrent pregnancy loss. In: Berek JS, editor. Berek and Novak's Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 1277–1322.
53. Galli M. (2008) Clinical utility of laboratory tests used to identify anti-phospholipid antibodies and to diagnose the antiphospholipid syndrome. Semin Thromb Hemost. 34(4):329-34.
54. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A.(2010) Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 94(4):1465-72.
55. Goddijn, M, Leschot, NJ. (2000) Spontaneous abortion: Genetic aspects of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 14 (5): 855-65.
56. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. (2008) Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 32(2):128-32.
57. Guenther S, Vrekoussis T, Heublein S, Bayer B, Anz D, Knabl J, Navrozoglou I, Dian D, Friese K, Makrigiannakis A, Jeschke U. (2012) Decidual Macrophages Are Significantly Increased in Spontaneous Miscarriages and Over-Express FasL: A Potential Role for Macrophages in Trophoblast Apoptosis. Int J Mol Sci. 13(7): 9069-80.

58. Guzman ER, Kontopoulos E, Zalud I. (2006) Doppler Velocimetry of the Uteroplacental Circulation. In:Maulik D, Zalud I (eds). Doppler Ultrasoundin Obstetrics and Gynecology. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg . Germany
59. Haas DM, Ramsey PS. (2008) Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev.(2):CD003511.
60. Habara, T, Nakatsuka, M, Konishi, H, Asagiri, K , Noguchi, S, Kudo, T. (2002) Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 17(1):190-4.
61. Harrington, K, Fayyad, A, Thakur, V, Aquilina. (2004) The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. Ultrasound Obstet Gynecol 23,(1),50-55
62. Harrington, K., Cooper, D., Lees, C. et al. (1996) Doppler ultrasound of the uterine artery: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption, or delivery of a small for gestational age baby. Ultrasound Obstet. Gynecol., 7, 182–188.
63. Hoppe, B., Burmester, GR., Dörner, T. (2011) Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). Curr Opin Rheumatol. 23(3):299-304.
64. Houser BL. (2012) Decidual macrophages and their roles at the maternal-fetal interface. Yale J Biol Med. 85(1):105-18.
65. Houser BL, Tilburgs T, Hill J, Nicotra ML, Strominger JL. (2011) Two unique human decidual macrophage populations. J Immunol. 186(4): 2633-42.
66. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH.(2010) Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertil Steril. 93(4):1234-43.
67. Jauniaux, E., Johns, J., Burton, GJ. (2005) The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. ultrasound in obstetrics & gynecology
68. Jauniaux E, Johnson MR, Jurkovic D, Ramsay B, Campbell S, Meuris S. (1994) The role of relaxin in the development of the

uteroplacental circulation in early pregnancy. Obstet Gynecol. 84(3):338-42.

69. Jauniaux E, Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. (1994-b) Comparison of colour Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. Hum Reprod. 9(12):2432-7.
70. Jivraj, S., Anstie, B., Cheong, YC., Fairlie, FM., Laird, SM., Li, TC. (2001) Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. Hum Reprod. 16(1):102-106.
71. Jivraj, S., Makris, M., Saravelos, S., Li, T. (2009) Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. BJOG 116:995–998.
72. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. (2012) Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. British Journal of Haematology 157, 47–58
73. Kershaw G, Suresh S, Orellana D, Nguy YM. (2012) Laboratory identification of lupus anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 38(4): 375-84.
74. Kim, YM., Chaiworapongsa, T., Gomez, R., Bujold, E., Yoon, BH., Rotmensch, S., Thaler, HT., Romero, R. (2002) Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 187:1137–42
75. Koleva, R., Chernev, T., Karag'ozova, Zh., Dimitrova, V. (2004) [Antiphospholipid syndrome and pregnancy]. Akush Ginekol (Sofiia). 43(1):36-42.
76. Kovalevsky, G., Gracia, CR., Berlin, JA., Sammel, MD., Barnhart, KT. (2004) Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Arch Intern Med. 8;164(5):558-63.
77. Lambert M, Ferrard-Sasson G, Dubucquoi S, Hachulla E, Prin L, Hatron PY, Goudemand J, Boffa MC, Caron C. (2009) Diluted Russell viper-venom time improves identification of antiphospholipid syndrome in a lupus anticoagulant-positive patient population. Thromb Haemost. 101(3):577-81.

78. Landres, IV., Milki, AA., Lathi, RB. (2010) Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. Hum Reprod 25:1123.
79. Lashen, H., Fear, K., Sturdee, DW. (2004) Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Hum Reprod. 19(7):1644-6.
80. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M.(2009) Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. J Rheumatol. 36(2):279-87.
81. Lazzarin, N., Vaquero, E., Exacoustos, C., Romanini, E., Amadio, A., Arduini, D. (2007) Midluteal phase Doppler assessment of uterine artery blood flow in nonpregnant women having a history of recurrent spontaneous abortions: correlation to different etiologies. Fertil Steril. 87(6):1383-7.
82. Leible, S., Cumsille, F., Walton, R., Muñoz, H., Jankelevich, J., Sepulveda, W. (1998) Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. Am J Obstet Gynecol 179,6:1587-93.
83. Leitich H, Kiss H. (2007) Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **21**(3):375-90
84. Lim, W., Crowther, MA., Eikelboom, JW. (2006) Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA. 295(9):1050-7.
85. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter TF, Sammaritano L, Stephenson MD, Buyon J, Salmon JE. (2012) Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 64(7):2311-8.
86. Lopez-Pedrera C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. (2012) Potential use of statins in the treatment of antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 14(1):87-94.
87. Machado JB, Filho PVM, Petersen GO, Chatkin JM. (2011) Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. BMC Pregnancy and Childbirth, 11:24

88. Macklon, NS., Geraedts, JP., Fauser, BC. (2002) Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. Hum Reprod Update 8:333–343.
89. Maconochie, N., Doyle, P., Prior, S., Simmons, R. (2007) Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. BJOG 114:170.
90. Mak, A., Cheung, MW., Cheak, AA., Ho, RC. (2010) Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and metaregression. Rheumatology (Oxford). 49(2):281-8.
91. Mäkikallio K, Tekay A, Jouppila P. (2004) Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study. Gynecol Obstet Invest. 58(1):49-54.
92. Matýsková M, Buliková A.(2006) Complications of heparin administration. Vnitr Lek. 52 Suppl 1:92-7.
93. Maulik, D (editor). (2006) Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology. springer: new york;625.
94. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG.(2012) Thrombophilia and early pregnancy loss. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 26(1):91-102.
95. Metwally M, Saravelos SH, LedgerWL, Li TC. (2010) Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril 94: 290–5.
96. Misra, VK., Hobel, CJ., Sing, CF. (2009) Placental blood flow and the risk of preterm delivery. Placenta. 30(7):619-24.
97. Miyara M, Diemert MC, Amoura Z, Musset L. (2012) [Antiphospholipid antibodies in practice]. Rev Med Interne. 33(4):176-80.
98. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Bloigu R, Puukka K, Ruokonen A, Tapanainen JS. (2012) Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 97(5):1492-500.

99. Nakatsuka, M., Habara, T., Noguchi, S., Konishi, H., Kudo, T. (2003) Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. J Ultrasound Med. 22(1):27-31.
100. Nanthakomon T, Chanthasenanont A, Somprasit C. (2010) Uterine artery Doppler flow in advanced maternal age at 17-24 weeks of gestation. Thammasat Medical Journal, Vol. 10 No. 3,
101. Naru, T., Khan, RS., Ali, R. (2010) Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. East Mediterr Health J. 16(3):308-12.
102. Negro, R., Formoso, G., Coppola, L., et al. (2007) Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmune disease and thyroid function. J Endocrinol Invest. 30:3–8.
103. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. (2011) Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. J Matern Fetal Neonatal Med. 24(8):983-9.
104. Noble, LS., Kutteh, WH., Lashey, N., Franklin, RD., Herrada, J. (2005) Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. Fertil Steril. 83:684–690
105. Ogishima, H., Ito, S., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Goto, D., Matsumoto, I., Obata-Yasuoka, M., Hamada, H., Yoshikawa, H., Takahashi, H., Murashima, A., Sumida, T. (2010) High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospolipid syndrome: a case report. Int J Rheum Dis. 13 (3): e32-5.
106. Olaniyi J, Olomu S, Finomo O.(2011) Lupus anticoagulant (LA) in pregnant women with history of recurrent fetal loss. J Blood Med. 2:87-90.
107. Ortel TL. (2012) Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. Am J Hematol. 87 Suppl 1:S75-81.
108. Ozkaya, U., Ozkan, S., Ozeren, S., Corakci, A. (2007) Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: Can it predict adverse outcome?. J Clin Ultra 35,(7), 382-6.
109. Ozturk, O., Bhattacharya, S., Saridogan, E., Jauniaux, E., Templeton, A. (2004) Role of utero-ovarian vascular impedance:

predictor of ongoing pregnancy in an IVF-embryo transfer programme. Reprod Biomed Online. 9(3):299-305

110. Papageorghiou, AT., Leslie, K. (2007) Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. Curr Opin Obstet Gynecol. 19(2):103-9.
111. Papageorghiou AT, Roberts N. (2005) Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. Curr Opin Obstet Gynecol.17(6):584 -90
112. Park, YW., Lim, JC., Kim, YH., Kwon, HS. (2005) Uterine Artery Doppler Velocimetry During Mid-second Trimester to Predict Complications of Pregnancy Based on Unilateral or Bilateral Abnormalities. Yonsei Med J V. 46, 5, pp. 652 – 657.
113. Pierangeli SS, Favaloro EJ, Lakos G, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Harris EN. (2012) Standards and reference materials for the anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein I assays: a report of recommendations from the APL Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Clin Chim Acta. 18; 413 (1-2): 358-60.
114. Pierangeli SS, de Groot PG, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, Ortel T, Meroni PL, Otomo K, Pengo V, Tincani A, Wong R, Roubey R. (2011) 'Criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas, April 2010. Lupus. 20(2):182-90.
115. Pijnenborg, R., Vercruysse, L., Hanssens, M. (2006) The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. Placenta. 27(9-10):939-58
116. Piña-Aguilar RE, Martínez-Garza SG, Kohls G, Vargas-Maciel MA, Vázquez de Lara LG, González-Ortega C, Cancino-Villarreal P, Gutiérrez-Gutiérrez AM.(2012) Y chromosome microdeletions in Mexican males of couples with idiopathic recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol Res. 38(6):912-7.
117. Pirhonen J, Bergersen TK, Abdlenoor M, Dubiel M, Gudmundsson S. (2005) Effect of maternal age on uterine flow impedance. J Clin Ultrasound. 33(1):14-7.
118. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. (2011) Comparative study of transabdominal and

transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. Hypertens Pregnancy. 30(4):414-20.

119. Poppe, K., Velkeniers, B., Glinoer, D. (2008) The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 4:394–405.
120. Porter, TF., LaCoursiere, Y., Scott, JR. (2006) Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2 CD000112.
121. Prefumo, F., Sebire, NJ., Thilaganathan, B. (2004) Decreased endovascular trophoblast invasio in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. Human Reproduction, 19, 1, 206-209.
122. Puscheck, EE., Jeyendran, RS. (2007) The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol: 19; 3. 222-8.
123. Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. (2009) Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. J Reprod Immunol. 80(1-2):91-9.
124. Rao, VR., Lakshmi, A., Sadhnani, MD. (2008) Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. Indian J Med Sci. 62(9):357-61.
125. Rashidi, I., Asi, JM. (2006) Evaluation of chromosomal changes in patients with spontaneous abortion in Khozestan province. Ir J Path 1(1):21-4.
126. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. (2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 132:171–196.
127. Roque, H., Paidas, M., Rebarber, A., et al. (2001) Maternal thrombophilia is associated with second- and third-trimester fetal death. Am J Obstet Gynecol 184: S27.
128. Royal College of Obstetricians & Gynecologists RCOG. (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No. 17. RCOG press.London. UK
129. Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG). (2008) Guideline Compendium: A compendium of all college Green-top guidelines currently available. RCOG Press. London: UK.

130. Ruffatti, A., Gervasi, MT., Favaro, M., Ruffatti, AT., Hoxha, A., Punzi, L. (2011) Adjusted prophylactic of nadroparin plus low dose aspirin therapy in obstetric antiphospholipid syndrome. A prospective cohort management study. Clin Exp Rheumatol. 29(3):551-4
131. Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, MA. (2007) The treatment of antiphospholipid syndrome: a harmonic contrast. Best Pract Res Clin Rheumatol. 21(6):1079-92.
132. Saravelos, SH., Cocksedge, KA., Li, TC. (2008) Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 14(5):415-29.
133. Saxena P, Misro MM, Roy S, Chopra K, Sinha D, Nandan D, Trivedi SS. (2008) Possible role of male factors in recurrent pregnancy loss. Indian J Physiol Pharmacol. 52(3):274-82.
134. Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. (2012) Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss-epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. J Perinat Med. 40(4):389-96.
135. Skrzypczak J, Rajewski M, Wirstlein P, Goździewicz T, Zimmer M, Wołczyński S, Leszczyńska-Gorzelak B, Breborowicz G, Ludwikowski G. (2011) [Frequency of antiphospholipid syndrome in women with pregnancy loss in multicenter study in Poland]. Ginekol Pol. 82(10):749-54.
136. Smith ML, Schust DJ. (2011) pregnancy loss. Endocrinology and recurrent early. Semin Reprod Med. 29(6):482-90.
137. Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. (2007) Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. Obstet Gynecol. 109(1):144-51.
138. Soares, SC., Fratelli, N., Prefumo, F., et al. (2007) First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol; 29 (2) :146–9.
139. Stephenson, MD., Kutteh, WH., Purkiss, S., Librach, C., Schultz, P., Houlihan, E., Liao, C. (2010) Intravenous Immunoglobulin and Idiopathic Secondary Recurrent Miscarriage: A Multicentered Randomized Placebo-controlled Trial. Hum Reprod. 25 (9) :2203-09

140. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E.(2011) Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 29(6):514-21.
141. Summers, PR. (1994) Microbiology relevant to recurrent miscarriage. Clin Obstet Gynecol 37:722–729.
142. Swadzba J, Iwaniec T, Pulka M, De Laat B, De Groot PG, Musial J. (2011) Lupus anticoagulant: performance of the tests as recommended by the latest ISTH guidelines. J Thromb Haemost. 9(9):1776-83.
143. Tamura H, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, Yamagata Y, Ishikawa H, Suginol N. (2008) Different changes in resistance index between uterine artery and uterine radial artery during early pregnancy. Hum Reprod. 23(2):285-9.
144. Tekay, A., Martikainen, H. and Jouppila, P. (1996) Comparison of uterine blood flow characteristics between spontaneous and stimulated cycles before embryo transfer. Hum Reprod., 11, 364–368.
145. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. (2010) Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 64(6):384-92..
146. Tripodi A. (2008) Laboratory testing for lupus anticoagulants: diagnostic criteria and use of screening, mixing, and confirmatory studies. Semin Thromb Hemost. 34(4):373-9.
147. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. (2007) Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. Hum Reprod. 22(8):2208-13.
148. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH.(2011) Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 17(5):605-19.
149. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. (2011) Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 5;(10):CD009154.
150. Venkat-Raman, N., Backos, M., Teoh, TG., Lo, WT., Regan, L. (2001) Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in

women with antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 98(2):235-42.

151. Vince, GS., Johnson, PM. (2000) Leukocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissues. Biochem Soc Trans 28:191–195
152. Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer AM, Darnige L. (2011) [Anti-phospholipid syndrome diagnosis: an update]. Ann Biol Clin (Paris). 69 (4):411-8.
153. Wang, JX., Davies, MJ., and Norman, RJ. (2001) Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 16,2606-2609.
154. Wang, L., Qiao, J., Li, R., Zhen, X., Liu, Z. (2010) Predicting endometrium receptivity with parameters of spiral artery blood flow. Reprod Bio Endo 8, (1), 122
155. Williams, KP., farquharson, DF., bebbington, M., et al. (2003) Sceening for fetal well-being in high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry ; a randomized controlled clinical . Am J OBS&GYN :188:1366.
156. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. (2012) Current international initiatives in antiphospholipid antibody testing. Semin Thromb Hemost. 38(4): 360-74.
157. Wyatt, PR., Owolabi, T., Meier, C., Huang, T. (2005) Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. Am J Obstet Gynecol 192:240.
158. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. (2010) Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. Int J Gynaecol Obstet. 108(2):135-8.
159. Zhong YP, Ying Y, Wu H, Zhou C, Xu Y, Wang Q, Li J, Shen X, Li J. (2012) Relationship between Antithyroid Antibody and Pregnancy Outcome following in Vitro Fertilization and Embryo Transfer. Int J Med Sci 9(2):121-125.
160. Ziakas, PD., Pavlou, M., Voulgarelis, M. (2010) Heparin treatment in anti-phospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. Obstet Gynecol. 115(6):1256-62.

الـمــلاحــق

الـمـلـحق الأول

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء **التاريخ: / / 20**

مـوافـقـة مـستـنـيـرة

عـنـوان الـبـحث: ***الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد _ تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي.***

أرجو منك قراءة المعلومات التالية حول البحث:

- طبيعة المشاركة: الإجابة عن أسئلة الباحث حول السيدة والقصة الطبية الشخصية والعائلية. وإجراء تصوير الدوبلر والتحاليل المخبرية المطلوبة، والسماح بمتابعة حالة السيدة.
- هدف البحث: تحديد دور التصوير الدوبلري للشريان الرحمي في تشخيص وتدبير الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد لفوسفوليبيد، والتنبؤ بالنتائج الحملية.
- المخاطر: غير متوقعة، لأن الأبحاث المنشورة تتفق على آمان التصوير بفائق الصوت، بالإضافة لاتخاذ إجراءات الوقاية عند التعامل مع المشتقات الدموية عند سحب التحاليل.
- الفوائد: تحديد فائدة دوبلر الشريان الرحمي لدى مريضات الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد.
- الكلفة : لا توجد كلفة على المريضة.
- السرية: إن البيانات والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية ولن يتم استخدام ما يشير إلى هوية المريضة بأي صورة كانت.

سيدتي؛ ستتم الإجابة عن أي استفسار ترغبين به من قبل الباحث، واعلمي أنه يمكنك الانسحاب من البحث في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة لك.

وشكراً لك.....د.طلال محمد

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة

الـمـلـحق الـثـانـي

استمارة خاصة ببحث د. طلال محمد:

عنوان البحث: (الإسقاطات المتكررة بسبب أضداد الفوسفوليبيد _ تشخيص وتدبير بمساعدة دوبلر الشريان الرحمي).

الرقم التسلسلي: رقم الإضبارة: تاريخ الدخول:

اسم المريضة:

العمر: مكان السكن: الهاتف:

الوزن: مشعر كتلة الجسم:

التدخين:

<u>القصة التوليدية</u>

عدد الحمول

ولادات حية تمام الحمل باكر املاص اسقاط: أثلوث أول أثلوث ثاني

مشاكل الحمول السابقة مخاض باكر

ماقبل إرجاج

نقص نمو داخل الرحم

سكري حملي

انفكاك مشيمة باكر

<u>القصة المرضية</u>

اضطرابات غدية: مبيض متعدد الكيسات فرط بروﻻكتين داء سكري خلل درقي

قصة خثارية سابقة: وريدية شريانية نشبة

قصة عائلية للخثارات:

<u>الإجراءات:</u>

نتيجة LAC

عيار ACA :

تصوير الدوبلر:.....
.....
.....

قيمة PI:

<u>الحمل الحالي</u>

آخر دورة طمثية **عمر الحمل**

نوع الحمل **عفوي** **محرض**

تناول البروجسترون

التصوير بفائق الصوت:

الجنين:

المشيمة:

كيفية انتهاء الحمل: **إسقاط:**

ولادة مبكرة:

ولادة تمام الحمل:

اختلاطات الحمل: **إملاص:**

مخاض باكر:

ماقبل إرجاج:

نقص نمو داخل الرحم:

سكري حملي:

انفكاك مشيمة باكر:

<u>ملاحظات</u>:.....
.....
.....

الملحق الثالث

ملاحظات حول الدراسة الإحصائية لعينة البحث

انقسمت الدراسة الإحصائية إلى قسمين رئيسيين ، تضمن الأول وصف العينة (كيفية توزع العينة وفق المتغيرات المستقلة المختلفة) ، وتضمن الثاني الدراسة الإحصائية التحليلية.

- اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA (analysis of variance) :

يستخدم اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA عادة للمقارنة في التباين بين أكثر من مجموعتين من القيم ونلاحظ في الجداول المرافقة وجود قسمين من الجداول لهذا النوع من الاختبار:

1- الإحصاءات الوصفية : وتتضمن وصفا للمتغيرات الإحصائية المحسوبة والمستخدمة في الجدول
التالي كالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى

2- نتائج اختبار تحليل التباين : ونجد في هذا النوع من الجداول (قيمة F المحسوبة) وهي القيمة التي من المفترض مقارنتها مع قيمة نظرية توجد في الجداول الإحصائية وفق درجات الحرية المذكورة في الجدول نفسه (إذا أردنا استخدام الطريقة اليدوية في اتخاذ القرار الإحصائي) ، ونجد أيضا عمودا يحتوي على مجموع المربعات بين المجموعات وداخل المجموعات وفي المجموع ، وكل الأعمدة السابقة بالإضافة إلى قيمة F المحسوبة تستخدم لحساب قيمة مستوى الدلالة (التي عادة ما تسمى في الكتب الإحصائية أوفي برنامج excel بـ p-value وقد تسمى في الكتب والبرامج الأخرى بالدلالة أو significance وهي عبارة عن احتمال تساوي المتوسطات) .
والحقل الذي يحتوي على قيمة مستوى الدلالة هو الحقل الأساس في إقرار وجود فروق دالة إحصائيا أم لا ، فعندما نعتمد مستوى الثقة 95% (وهذا هو المستوى الذي عادة مايأخذ به الإحصائيون والباحثون وهو المعتمد في البحث الحالي) فإننا ننظر في قيمة مستوى الدلالة هذا فإذا كان يساوي أو أقل من 0.05 فإننا نقرر وجود فارق إحصائي أما إذا كان أكبر من 0.05 فهذا يدل على عدم وجود فارق إحصائي

- طريقة bonferroni لإجراء المقارنات الثنائية بين المتوسطات :
وهي عبارة عن طريقة للمقارنة الثنائية بين المجموعات المدروسة (أي للمقارنة بين كل زوج من متوسطات المتغير المدروس على حدة) وتعتبر اختبارا **بعديا** يلي اختبار تحليل التباين ANOVA في حال تم رفض فرضية العدم المختبرة فيه لاكتشاف أي من

المتوسطات يختلف اختلافا جوهريا عن المتوسطات الأخرى وهو يعتمد من حيث المبدأ على اختبار T ستيودنت المعروف ولكن مع إدخال عامل تصحيح (وعامل التصحيح يساوي عدد المقارنات الثنائية المجراة) نظرا لأن المقارنة تتم بين أكثر من مجموعتين اثنين في الاختبار الذي يسبقه (أي اختبار تحليل التباين ANOVA)

- اختبار T ستيودنت :

هناك أكثر من نوع لاختبار T ستيودنت يسمى النوع الأول (اختبار ستيودنت للعينة الوحيدة ONE SAMPLE T TEST) وهو مخصص لمقارنة متوسط متغير ما لعينة وحيدة مع قيمة معيارية معينة. أما النوع الثاني الذي نسميه اختبار ستيودنت للعينات المستقلة (INDEPENDENT SAMPLE T TEST) فهو لاختبار فرضية تساوي متوسطين حسابيين لمجموعتين مختلفتين

(بين مجموعة الذكور والإناث مثلا) والنوع الثالث هو مايسمى بـ (اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة PAIRED SAMPLES T TEST) وهو مخصص لمقارنة متوسطي متغير ما لعينة وحيدة ولكن في فترتين مختلفتين

تتضمن هذه الأنواع من الاختبارات الجداول التالية :

1- الإحصاءات الوصفية : وتتضمن وصفا للمتغيرات الإحصائية المحسوبة والمستخدمة في

الجدول التالي وهي العدد والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري .

2- نتائج اختبار T ستيودنت : ونجد في هذا النوع من الجداول (قيمة t المحسوبة) وهي القيمة التي من المفترض مقارنتها مع قيمة نظرية توجد في الجداول الإحصائية ووفق درجات الحرية المذكورة في الجدول نفسه (إذا أردنا استخدام الطريقة اليدوية في اتخاذ القرار الإحصائي)، ونجد أيضا عمودا يحتوي على الفروقات في المتوسط الحسابي وفي الانحراف المعياري وفي الخطأ المعياري وجميع هذه الفروقات بالإضافة إلى قيمة t المحسوبة تستخدم لحساب قيمة مستوى الدلالة التي عادة ماتسمى في الكتب الإحصائية أو في برنامج excel بالقيمة p –value وقد تسمى في الكتب والبرامج الأخرى بالدلالة أو significance وهي عبارة عن احتمال تساوي المتوسطات والحقل الذي يحتوي على قيمة مستوى الدلالة هو الحقل الأساس في تقرير وجود فروق دالة بين المتوسطين المدروسين أم لا فعندما نعتمد مستوى الثقة 95% وهذا هو المستوى الذي يأخذ به عادة الإحصائيون والباحثون فإننا ننظر في قيمة مستوى الدلالة هذا فإذا كان يساوي أو أقل من 0.05 فإننا نقرر عدم تحقق الفرضية (فرضية العدم أي عدم وجود فروق دالة إحصائيا) ونقرر وجود الفروق الإحصائية والعكس بالعكس .

- معامل الارتباط بيرسون :

وهو ذو قيمة تتراوح بين (-1) و(+1) ، إذ أن قيمة الصفر تعبر عن عدم وجود علاقة ارتباط خطية بين المتغير الأول والثاني وكذلك القيم القريبة منها ، والإشارة الجبرية لمعامل الارتباط تعبر عن نوع العلاقة أو (جهتها) فإذا كانت الإشارة الجبرية موجبة فهذا يعني أن العلاقة طردية (أي أن ارتفاعا" ما في قيم المتغير الأول يوافقه ارتفاع

في قيم المتغير الثاني) ، أما إذا كانت سالبة فهذا يعني أن العلاقة عكسية (أي أن ارتفاعا ما في قيم المتغير الأول يوافقه انخفاض في قيم المتغير الثاني) .
تعبر القيمة المطلقة لمعامل الارتباط عن قوة العلاقة بين المتغيرين ويمكن اعتبار العلاقة دالة إحصائيا إذا كانت قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 إذا كنا نريد أن نقرر بمستوى الثقة 95% .

- ملاحظات حول البيانات والنتائج التفصيلية للدراسة وتوزيعها :

*قد تظهر في بعض الجداول الخاصة بالاختبارات القيمة (0.000) كقيمة مستوى الدلالة المحسوبة مستوى الدلالة المحسوبة ، والرقم الظاهر لايعني أن قيمة مستوى الدلالة هي الصفر وإنما قيمة موجبة صغيرة جدا إذا قربت إلى أقرب ثلاث خانات بعد الفاصلة تصبح صفرا .
*في بعض الجداول قد ترد عبارة " توجد فروق دالة " (تحتها خط منقط) وهذا يعني أن الفروق الموجودة دالة فقط عند مستوى الثقة 95% وهي غير دالة عند مستوى الثقة 99% أي أن القرار الإحصائي المتخذ في الفقرات الموافقة يختلف باختلاف مستوى الثقة المعتمد في الدراسة .
* تم إجراء الحسابات الإحصائية للبحث باستخدام برنامج SSPS الإصدار 13.00

الملحق الرابع

المصطلحات الأجنبية

LA	lupus anticoagulant
aCL	anti cardiolipin
UFH	unfractinated heparin
PI	pulsatility index
BMI	body mass index
RPL	recurrent pregnancy loss
ANA	anti nuclear antibodie
B_2GP-1	B_2-glycoprotein-1
APS	antiphospholipid syndrome
aPL	anti phospholipid
TMAV	time averaged maximum velocity
RI	resistance index
aPTT	activated partial time thromboblastin
LMWH	low molecule wheight heparin