جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات كمشعر في تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل

A study of platelet-to-lymphocyte ratio as a marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes

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

برئاسة

الأستاذة الدكتـــورة

سوزان الطبراني

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتـــور

محمود سبسوب

إعداد الدكتورة

نور محمد السيد

دمشق– ٢٠١٩

بسم الله الرحمن الرحيم

كلمة شكر

الشكر والامتنان إلى كل من أنار شمعة في دربنا ... إلى أساتذتنا الأفاضل في قسم التوليد وأمراض النساء.

الشكر للأستاذ الدكتور محمود سبسوب الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث.

الشكر للأساتذة أعضاء لجنة الحكم.

الشكر للكادر الإداري والطبي والتمريضي في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي.

محتويات البحث

	رقم الصفحة
القسم النظري	٥
انبثاق الأغشية الباكر	٦
الحدثية الالتهابية في انبثاق الأغشية الباكر ومشعرات الاستجابة الالتهابية	١٤
القسم العملي	٢٥
منهج البحث	٢٦
نتائج الدراسة	٣٢
المناقشة	٥٥
التوصيات	٥٩
الملحق	٦٠
الاختصارات	٦٣
المراجع	٦٤

القسم النظري

انبثاق الأغشية الباكر

وبائيات:

يقصد بانبثاق الأغشية الباكر premature rupture of membranes (PROM) التمزق العفوي للأغشية الجنينية قبل بدء المخاض بساعة على الأقل، ويصيب ٣-١٨.٥% من الحمول مع معدل حدوث وسطي ١٠%. أما تمزق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل preterm premature rupture of membranes (PPROM) فإنه يحدث لدى ٢-٣.٥% من الحمول [١].

يحدث هذا التمزق عادة بسبب عدة عوامل، ولكن يعتقد أن الإنتان داخل الرحم هو الحدث المؤهب الأساسي [٢]، وهناك عوامل خطر مرافقة وتتضمن سوء الحالة الاقتصادية والاجتماعية، ومشعر كتلة الجسم المنخفض (≤١٩.٨ كغ/م٢)، والعوز الغذائي والتدخين. إن السيدات مع تمزق أغشية سابق لديهن استعداد أكبر للنكس في هذا الحمل [٣]. لا يمكن تحديد السبب في العديد من الحالات.

الآلية المرضية:

تبدي الدراسة النسيجية لمكان التمزق في تمام الحمل منطقة واضحة من التبدلات الشكلية تتميز بتثخن مكونات النسيج الضام للغشاء، وترقق طبقة الأرومة المغذية الخلوية والساقط، وتمزق الاتصالات بين الأمنيون والكوريون. تترافق هذه التبدلات بشكل طبيعي مع نضج عنق الرحم أثناء التحضير للمخاض في تمام الحمل، وتؤدي إلى ضعف بؤري في الأغشية الجنينية في منطقة فوهة العنق الداخلية والتي تؤهب للتمزق في هذه المنطقة [١].

التشخيص:

إن التشخيص الصحيح لتمزق الأغشية الباكر هام للتداخلات التوليدية المرتبطة بالعمر الحملي، والتي تحدّد التداخل المناسب لتحسين النتاج الوليدي والوالدي. يكون التشخيص سهلاً في حالة التمزق الصريح، ولكن الصعوبة تكمن في حالات التمزق الخفي. يؤدي التشخيص الإيجابي الكاذب للتمزق إلى استشفاء غير ضروري وإعطاء صادات وستيروئيدات وتحريض مخاض باكر غير ضروري [٤].

يوضع التشخيص تقليدياً اعتماداً على قصة المريضة بحدوث سيلان سائل من المهبل، ويؤكد بوجود تجمع من السائل الأمنيوسي في المهبل بالفحص بالسبيكيليوم،

ويفيد في التشخيص كل من تحري PH قلوي للسائل بورق النترازين، ووجود التسرخس بعد الفحص المجهري للمفرزات المهبلية الجافة [٤].

توجد ثغرات في هذه الطرق التقليدية؛ إذ أنه في حالة فترة الكمون المديدة فإن تجمع السائل الأمنيوسي لا يمكن تحديده بالفحص بالسبيكليوم ولكن لا يستبعد هذا وجود التمزق. أما اختبار النترازين فهو يعطي سلبية كاذبة في ٩.٤% وإيجابية كاذبة في ١٧.٤% [٥]. أما تقنيات التلوين الخلوي فهي مستهلكة للوقت وصعبة تقنياً.

تتضمن الموجودات السريرية الأساسية المرافقة للإنتان الأمنيوسي السريري: الحمى، ومضض الرحم، وتسرع نبض الأم (> ١٠٠ نبضة بالدقيقة)، وتسرع نبض الجنين (> ١٦٠ نبضة بالدقيقة)، ووجود سائل أمنيوسي قيحي أو مع رائحة كريهة [٤].

وبالنسبة للموجودات المخبرية للإنتان الأمنيوسي فتضمن:

-تعداد الدم الكامل لدى الأم حيث يبدي ارتفاعاً في تعداد الكريات البيض عن ١٥٠٠٠كرية/مم٣، أو انحراف الصيغة نحو الأيسر[٥].

-كما يرتفع في الدم الوالدي مستوى البروتين الارتكاسي-C(CRP)، البروتين الرابط لعديد السكريد الشحمي (LBP)، الانترلوكين٦(IL6)[٦].

-وبعض الاختبارات المجراة على السائل الأمنيوسي مثل الزرع الجرثومي الايجابي

إن تحديد مشعر السائل الأمنيوسي صدوياً ما يزال غير دقيق؛ لأن قلة السائل يمكن أن تحدث لأي سبب كان ولا يمكن تمييزها عن تمزق الأغشية ولذلك فإن الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة مرتفعة.

إن المحدّدات السابقة للطرق التقليدية حفّزت البحث عن بدائل كيماحيوية في السائل الأمنيوسي، ومنها البرولاكتين [٧]، وألفا فيتو بروتين [٧]، وتحت الوحدة بيتا للحاثة القندية المشيمائية البشرية[٨]، والفيبرونكتين الجنيني[٧]، واللاكتات [٩]، والكرياتينين [١٠]، واليوريا [٩]، والبروتين الرابط لعامل نمو الأنسولين [١١].

يعود استخدام هذه المشعرات إلى ارتفاع تركيزها في السائل الأمنيوسي مقارنة بالمفرزات المهبلية الطبيعية، وتقوم هذه الاختبارات على تحديد واحد أو أكثر من هذه المشعرات الحيوية ضمن غسالة مهبلية حيث تكون إيجابية في حالة التمزق وغائبة في حالة الأغشية السليمة.

إن عيارات IL6، MMP واعدة للتنبؤ بالإنتان الأمنيوسي بسبب الحساسية والنوعية المرتفعة [١٢].

العضويات المسببة: قد يتطور إنتان أمنيوسي بعد حدوث انبثاق الاغشية الباكرة وخاصة مع طول المدة الزمنية، وهو خمج متعدد العوامل ويعزى في أغلب الحالات لميكروبات تناسلية صاعدة، وتوجد عضويتين ممرضتين على الأقل في أكثر من ٦٥% من زروع السائل الأمنيوسي الإيجابية. تشكّل اليوريابلازما، والميكوبلازما

البشرية أكثر العضويات تواتراً في الزرع وبنسب "٤٧% و ٣٠% على الترتيب"، وإن دورها في إمراضية الإنتان الأمنيوسي واختلاطاته الوليدية آخذ بالانتشار والقبول. من العضويات المعزولة الشائعة الأخرى اللاهوائيات كالغاردنريلا المهبلية، والباكتريوئيد، والهوائيات كالعقديات B، والعصيات سلبية غرام بما فيها الإيشيرشيا الكولونية. إن هذه العضويات هي جزء من الفلورا المهبلية أو المعوية [١٣].

الاختلاطات:

اختلاطات والدية:

إذا حدث إنتان أمنيوسي كنتيجة لتمزق الأغشية فإنه قد يسبب سريعاً خمجاً خطيراً عند الأم وقد يؤدي إلى إنتان الدم، وجد لدى ١٠% من السيدات مع إنتان أمنيوسي زرع دم إيجابي (تجرثم دم) وأكثر شيوعاً بالعقديات B والإيشيرشيا الكولونية. يؤدي إلى ٢-٣ أضعاف زيادة خطر الولادة القيصرية، و ٢-٤ أضعاف زيادة إنتان باطن الرحم، وخمج الجرح، وخراج الحوض وتجرثم الدم ونزف الخلاص. يبدو أن ازدياد نزف الخلاص بسبب عسر وظيفة تقلصات عضلة الرحم كنتيجة للالتهاب. كما يحدث انفكاك المشيمة الباكر بشكل أكثر تواتراً لدى السيدات مع تمزق اغشية باكر قبل تمام الحمل [١٤].

إن الصدمة الخمجية، والخثار داخل الوعائي المنتشر، ومتلازمة العسرة التنفسية لدى البالغين، ووفاة الأم هي اختلاطات نادرة [١٥].

اختلاطات جنينية:

الخداج: يسبب تمزق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل ثلث حالات الولادات الباكرة مجتمعة. إن متلازمة الضائقة التنفسية هي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات الوليدية نتيجة تمزق الاغشية الباكر قبل تمام الحمل.

الخمج الجنيني والوليدي: إن نسبة حدوث الإنتان الجنيني أو الوليدي صغيرة فهي ٢-٤% وتتناسب طرداً مع طول المدة التي انقضت على تمزق الاغشية ومع عمر الحمل، وكلما كان عمر الحمل أقل كان خطر الخمج أكبر. إذا حدث إنتان أمنيوسي فإنه تتطور استجابة لدى الجنين للخمج تدعى بمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجنينية وهي انعكاس الاستجابة المناعية الجنينية للخمج أو الأذية متواسطة بتحرر السيتوكينات والكيموكينات [١٦]. تتداخل هذه المتلازمة في وفيات الولدان، والأذية متعددة الأجهزة متضمنة الداء الرئوي المزمن، وتلين المادة البيضاء حول البطينات، وشلل مخي [١٧].

تألم الجنين: يعرض التمزق الجنين للتألم نتيجة انسدال السرر أو قلة السائل الامنيوسي. يوجد تباطؤات متبدلة مرتبطة بانضغاط السرر لدى ٧٥% من مريضات

تمزق الاغشية الباكر، وبالتالي حدوث التعقي ويكون الوليد معرضاً لخطر حدوث ذات رئة استنشاقية [٤].

التشوهات التطورية: إذا حدث التمزق قبل الأسبوع ٢٣-٢٦ من الحمل ونتج عنه نقص هام في السائل الامنيوسي فإن الجنين يكون معرضاً بنسبة ٢٠-٥٠% لحدوث التشوهات بانضغاط الجهاز الهيكلي ومتلازمة الاشرطة الامنيوسية ونقص تصنع الرئة. تترافق الحالة مع تشوهات اخرى منها الأنسداد المعوي والفتق الحجابي والجنف والقدم القفداء وخلع الورك [٤].

الاختلاطات الوليدية والعواقب بعيدة الامد: تتضمن الاختلاطات وفاة الوليد، والاختناق، وخمج الوليد ذي البدء الباكر، والصدمة الخمجية، وذات رئة، والنزف ضمن البطينات، وأذية المادة البيضاء الدماغية، وإعاقات بعيدة الامد من ضمنها شلل مخي [١٨].

التدبير:

إن التدبير من المواضيع الجدلية في طب التوليد، ويعتمد بشكل عام على متغيرات مثل: عمر الحمل ووجود تألم جنين ووجود الخمج الوالدي أو الجنيني وحالة المخاض. يتحدد التدبير اعتماداً على النقاط التالية:

- توثيق عمر الحمل بدقة.
- تقييم نضج الجنين.
- نقييم حيوية الجنين من خلال مراقبة دقات القلب وحركة الجنين ومشعر السائل الأمنيوسي وإجراء اختبار اللاشدة.
- تقييم تطور إنتان أمنيوسي.
- تقييم علامات بدء المخاض.

عندما يكون الجنين غير ناضج وبدون علامات للإنتان الامنيوسي وبغياب تألم الجنين فإن العلاج المفضل هو التدبير بالمراقبة المكون من الراحة في السرير مع السماح بالذهاب إلى الحمام ومراقبة علامات الإنتان وتألم الجنين وذلك لإطالة الحمل على امل أن تنضج رئتا الجنين ويقل خطر الشدة التنفسية عند الوليد. يوصى حالياً باستخدام الصادات وقائياً، والستيروئيدات القشرية خلال التدبير بالمراقبة. إن استخدام حالّات المخاض هو أمر مثير للجدل [٤].

أظهر دليل أن الإعطاء الفوري للصادات واسعة الطيف ينقص بشكل هام من الاختلاطات الوالدية والجنينية للإنتان الأمنيوسي. إن تواتر خمج الوليد ينقص حتى ٨٠% مع المعالجة بالصادات [١٩].

الحدثية الالتهابية في انبثاق الأغشية الباكر

ومشعرات الاستجابة الالتهابية

إن الالتهاب inflammation علامة أساسية في انبثاق الاغشية الباكر، حيث تنتج أنزيمات بروتياز وكولاجيناز جرثومية نوعية في الأغشية والسائل الأمنيوسي والتي تعمل مع الاستجابة الالتهابية للعدلات على إنقاص محتوى الأغشية من الكولاجين وبهذا تضعف قوة ومرونة الأغشية موضعياً [٢٠].

يمكن أن ترتبط إمراضية تمزق الأغشية مع ازدياد الموت الخلوي المبرمج apoptosis للمكونات الخلوية للغشاء.

يتم التزود بالقوة التوترية للأغشية بشكل أساسي من المادة الأمنيوسية خارج الخلوية، والكولاجينات الأمنيونية الخلالية "بشكل أساسي نمط I، III" التي تنتج في الخلايا الميزانشيمية، ولذلك كان تدرك الكولاجين موضع اهتمام وبحث [٢١].

تقوم مركبات matrix metalloproteinase (MMP) بإعادة تكيّف الأنسجة وخاصة في حالة تدرّك الكولاجين، ووجدت MMP1,2,3,9 منها بتراكيز مرتفعة في السائل الأمنيوسي في الحمول التي حدث لديها تمزق أغشية باكر قبل تمام الحمل [٢٢].

توجد آلية أخرى حيث يقوم الذيفان الداخلي الجرثومي أو العامل المنخر الورمي ألفا (TNF-α) بتسهيل تحرّر الفيبرونكتين الجنيني من الخلايا الابتلياليا الأمنيونية والذي بدوره يرتبط إلى مستقبلات في الخلايا الميزانشيمية الأمنيونية تؤدي إلى تفعيل شلال إشارات يؤدي في نهايته إلى ازدياد تكون بروستاغلاندين E2 وزيادة فعالية MMP1, MMP2, MMP9. يؤدي ازدياد البروستاغلاندين على بدء نضج عنق الرحم وتقلصات الرحم. وتؤدي زيادة MMP إلى تحطم الكولاجين في الأغشية مما يسهل تمزقها [٢٣].

يظهر الأمنيون في الحمول مع PPROM درجة أعلى من الموت الخلوي المبرمج ووجود مشعرات موت خلوي مبرمج أكثر مقارنة بالأمنيون في تمام الحمل، واقترح أن الموت الخلوي المبرمج هذا ينظَّم من قبل الذيفان الداخلي الجرثومي، والانترلوكين-١، و TNF-α [٢٤].

توجد بروتينات تتداخل بإنتاج الكولاجين المرتبط الناضج أو بروتينات اللحمة التي تربط الكولاجين وبالتالي تسّهل قوة الشد التوتّري، ولوحظ اضطراب هذه البروتينات في الأغشية مع تمزق باكر [٢٥].

تدعم الزروعات الجرثومية للسائل الأمنيوسي دور الخمج في تحريض حدوث تمزق الاغشية الباكر. وجدت مراجعة لدراسات ضمت ١٥٠٠ سيدة مع PPROM أن الجراثيم تم عزلها في ثلث الحالات [٢٦]، واعتماداً على ذلك يعطي البعض صادات

وقائية لمنع تمزق الأغشية الباكر [٢٧]. يحرّض وجود العوامل الممرضة الخامجة في الكوريون والأمنيون استجابة التهابية والدية وجنينية تتميز بتحرر مشاركة من السيتوكينات المثبطة والكيموكينات وطلائع التهابية والبروستاغلاندين، مما يؤدي لنضج عنق الرحم وأذية الأغشية والمخاض والولادة [٢٦].

إن آليات دفاع المضيف التي تمنع الإنتان داخل الأمنيون غير واضحة، ويبدو أن عوامل دفاع موضعية نوعية تلعب دوراً هاماً في ذلك. يشكّل كل من تجمع المخاط العنقي والمشيمة والأغشية حاجز ضد خمج السائل الامنيوسي والجنين. يمكن للعصيات اللبنية المنتجة للبيروكسيد في قناة الولادة أن تحرّض تبدلات في الفلورا والتي تسيء لفوعة العضويات الممرضة [١٥].

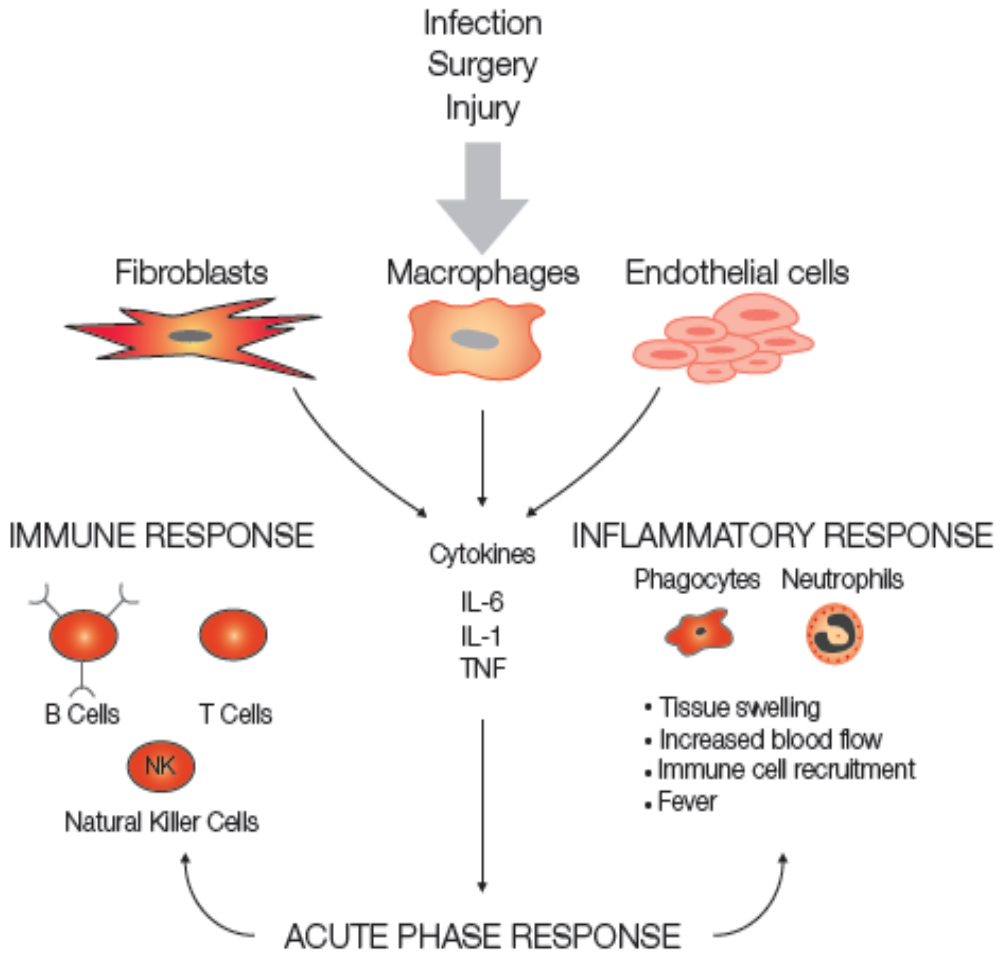
الاستجابة الالتهابية الجهازية:

إن الاستجابة الالتهابية الجهازية الحادة هي استجابة لا نوعية؛ تبدأ عندما تحرّض أذية ما أو عامل ممرض تحرّر السيتوكينات والعوامل الأخرى (الشكل١)، واستجابةً للأذية تفرز الخلايا الالتهابية الموضعية عدداً من السيتوكينات ضمن تيار الدم وهو ما يحرّك ارتكاس مناعة الجسم بإنتاج عدد من المشعرات، وكل منها يلعب دور في ارتكاس الجسم للخمج.

تتفعل استجابة الجسم الحادة أساساً بواسطة الستوكينات مثل: IL-6، IL-1، TNF-α والتي تتحرر من الخلايا البالعة الكبيرة والوحيدات في موضع الأذية الالتهابية أو

الخمج، بالإضافة لإفراز طلائع التهابية أخرى مثل عامل النمو المحوّل TGF والانترفيرون تقوم بتحريض الاستجابة الالتهابية الجهازية والموضعية.

تتداخل هذه العوامل في التفعيل الخلوي للكريات البيض، والأرومة الليفية، والخلايا الإندوثيليالية، والعضلات الملساء مما يؤدي إلى تحرر السيتوكينات وبالتالي ازدياد المستوى المصلي لها مما يحفّز الكبد على إنتاج بروتينات الطور الحاد. كما تحرّك الاستجابات المناعية والالتهابية الأخرى كازدياد التدفق الدموي إلى موقع الأذية مع ازدياد الخلايا المناعية.



الشكل (١) استجابة الطور الحاد [٢٦]

يؤدي الارتكاس الجهازي إلى تفعيل الوطاء وإنقاص إفراز هرمون النمو وإلى عدد من التغيرات الفيزيولوجية: كالحمى، والرجفة، وتدرك الخلايا العضلية.

إن TNF-α، IL1-β، وانترفيرون غاما أساسية لتعبير الوسائط الالتهابية كالبروستاغلاندينات واللوكوترينات، وتحفيز إنتاج العامل المفعّل للصفيحات PAF و IL-6، وتقوم السيتوكينات بتفعيل خلايا كوفر الكبدية Kuffer cell والتي تنتج بالتالي IL-6 الذي يعمل على الخلية الكبدية من أجل الإفراز الكبدي لبروتينات الطور الحاد.

تم تحديد حوالي ٤٠ بروتين مصلي على أنها بروتينات طور حاد وذلك اعتماداً على تغيّر تركيزها بمقدار ٢٥% على الأقل استجابةً للالتهاب، وتتضمن بروتينات تخثرية، عوامل متممة، مضاد بروتياز، بروتينات ناقلة، وتتداخل اعتماداً على هذه التغيرات في الدفاع والتأقلم. تتضمن هذه البروتينات:

CRP, D-dimer protein, mannose-binding protein, alpha 1 antitrypsin, alpha 1 antichymotrypsin, alpha 2 macroglobulin, fibrinogen, prothrombin, factor VIII, von-Willebrand factor, plasminogen, complement factors, ferritin, SAP complement, SAA, ceruloplasmin, haptoglobin.

يهبط خلال استجابة الطور الحاد إنتاج بعض البروتينات من الكبد للسماح بتكوين بروتينات الطور الحاد، وتتضمن هذه البروتينات: الألبومين و transferrin, transthyretin, transcortin, retinol-binding protein [٢٨].

يعتبر كل من ارتفاع عدد الكريات البيض والعدلات، وارتفاع CRP، ونقص الألبومين من المشعرات الكيماوية المترافقة مع الاستجابة الالتهابية الجهازية. كما تعد الصفيحات جزء من الاستجابة الالتهابية، ويتم التعبير عن بعض هذه المشعرات بشكل نسب أو علاقات إنذارية مثل نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات platelet to lymphocyte ratio (PLR)، ونسبة العدلات إلى اللمفاويات neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) [٢٠].

بعض مكونات استجابة الطور الحاد

Neuroendocrine changes
Fever, somnolence, and anorexia
Increased secretion of CRH, corticotropin, cortisol
Increased secretion of arginine vasopressin
Decreased insulin-like growth factor 1 production
Increased adrenal secretion of catecholamines
Hematopoietic changes
Anemia of chronic disease
Leukocytosis
Thrombocytosis
Metabolic changes
Loss of muscle and negative nitrogen balance
Decreased gluconeogenesis
Osteoporosis
Increased hepatic lipogenesis
Increased lipolysis in adipose tissue
Decreased lipoprotein lipase activity in muscle and adipose tissue
Cachexia
Hepatic changes
Altered synthesis of plasma proteins
Increased metallothionein, inducible nitric oxide synthase, heme oxygenase, manganese superoxide dismutase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1
Decreased phosphoenolpyruvate carboxykinase activity
Changes in nonprotein plasma constituents
Decreased copper, iron, selenium, and zinc concentrations
Decreased plasma retinol concentration
Increased glutathione concentration

بعض المشعرات الالتهابية:

الكريات البيض: إن كثرة الكريات البيض الوالدية (أكثر من ١٥ ألف/ مم٣) أو الانحراف لليسار في الصيغة، تدعم عادة تشخيص الإنتان الأمنيوسي. سجلت كثرة البيض في ٧٠-٩٠% من الحالات في الإنتان الأمنيوسي السريري [٥]. إن بعض التفصيلات كعدد المعتدلات واللمفاويات يمكن أن تتوقع وجود التهاب جهازي حتى عندما يكون تعداد البيض طبيعي.

تتدخل اللمفاويات في الاستجابة المناعية التكيفية، وتكون الاستجابة المناعية لعدد من المحفزات بزيادة العدلات وانخفاض اللمفاويات.

CRP, IL-6: إن CRP هو بروتين طور حاد ارتكاسي ينتج من قبل الكبد استجابة للوسائط الالتهابية وخاصة الانترلوكين-٦، يتناقص CRP المصل من بداية الحمل وحتى نهايته ولكن بشكل غير ثابت.

إن الانترلوكين-٦ هو مشعر قوي للاستجابة للطور الحاد والتي تتظاهر بالافراز الكبدي لـ CRP، ولذلك فإن المشعرين مترابطان ولكن ليس دائماً [٦].

الصفيحات: تقوم الصفيحات بتنظيم الالتهاب والخمج من خلال عدة آليات، تعبّر الصفيحات عن مستقبل عديد سكريد شحمي "TLR4" والذي يتدخل في تراص الصفيحات وتفعيلها، كما يتداخل على الكريات البيض وبخاصة الوحيدات، ويتم ذلك بتغيير مواقع نووية لـ NF-kB بالإضافة للتأثير على السيتوكينات الالتهابية والوسائط المخزنة في حبيبات الصفيحات.

تملك الصفيحات ٣ حبيبات سيتوبلازمية [٢٩]:

الحبيبات الكثيفة: غنية بالوسائط ذات الطبيعة الوعائية مثل سيروتونين، ADP، الكالسيوم، الفوسفات.

الحبيبات ألفا: تخزّن بروتينات ذات وظيفة إرقائية. بعضها للالتصاق "فيبرينوجين، ترومبوبلاستين، فيبرونكتين، لامينين، عامل فون ولبراند"، ومنها للتخثر "بلاسمينوجين، مثبط البلازمين ٢α"، وا إصلاح الخلية البطانية "PDGF، عامل النفوذية، TGF-α, TGF-β"، كما تخزّن عوامل بروتينية قاتلة للجراثيم.

الليزوزمات: تحوي أنزيمات تعديل انحلال الخثرة.

إن نقص الصفيحات في الخمج اختلاط وارد بشكل متكرر ويرتبط بشكل لصيق مع ازدياد معدلات الوفاة.

<u>نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات "PLR</u>": يرتبط PLR بالمشعرات الالتهابية من خلال IL-6 و TNF-α، ويتداخل في ذلك P-selectin. وجد أن قيمة PLR ذات دقة عالية في التشخيص الالتهابي مثل باقي المشعرات الالتهابية "IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α" [٣٠].

يحدث خلال الحدثيات الالتهابية وخاصة المزمنة منها تكاثر سلسلة النواءات على نحو متزايد بينما يميل عدد اللمفاويات غلى التناقص بسبب الموت الخلوي المبرمج، وبالتالي تتأثر قيمة PLR [٣١].

يعد PLR عاملاً إنذارياً للعديد من الاورام، ووجدت مراجعة للدراسات ضمت ٢٦ دراسة أن ارتفاع PLR يترافق سلباً مع إنذار كل من سرطان المعدة، والخلية الكبدية، والكولون والمستقيم، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا، وسرطان المبيض [٣٢]. كما وجدت دراسة أخرى أن ارتفاع PLR يترافق مع إنذار اسوأ وفترة بقيا أقل لمرضى سرطان البروستات [٣٣]. يملك ارتفاع PLR أهمية في تشخيص التنشؤات المبيضية لدى اليافعات لدى قيمة حدية فوق ٢٠٠ [٣٠]. اقترح PLR مشعراً لالتهاب الزائدة الدودية [١٨]. يفيد كعامل إنذاري في متلازمة انقطاع النفس الانسدادي، والأمراض القلبية والإكليلية [٣٤]. وجد Zhang ورفاقه أن القيم المرتفعة والمنخفضة من PLR تترافق مع ازدياد الوفيات المرافقة للأذية الكلوية البعيدة، واستنتجوا أنها عامل خطر مستقل [٣٥].

كان PLR من المشعرات التي درست في عدد من الاختلاطات الحملية التي تم وضع اساس التهابي جهازي في آلية حدوثها او تطورها؛ وحددت الدراسات علاقته بكل من السكري الحملي [36]، وما قبل الإرجاج الشديد [٣٧]، والولادة الباكرة [٣٨].

درس دور قيمة PLR في تشخيص انبثاق الاغشية الباكر قبل تمام الحمل من قبل Toprak ورفاقه في دراسة على ١٢١ سيدة مشخص لديها انبثاق، و ٩٦ سيدة مع حمل طبيعي مضبوطة كمجموعة شاهد. وجدت الدراسة ارتفاعاً هاماً في عدد الصفيحات والعدلات في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر مقارنة بالشاهد ($P<0.05$). كما وجد الباحثون أن قيمة PLR كانت أعلى بشكل هام في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر ($P<0.05$)، وعند أخذ قيمة حدية لها (PLR > ١١٧.١٤) كانت الحساسية والنوعية ٥٧.٨%، ٧٣.٧% على التتالي [٣٩].

القسم العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

دراسة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات كمشعر في تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل.

هدف البحث:

*تقييم دور مشعر نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات في الدم الوالدي لتشخيص انبثاق الاغشية الباكر قبل تمام الحمل.

*تحديد قيمة حدية تشخيصية cut off value لهذا المشعر.

مبررات البحث:

يعد انبثاق الأغشية الباكر من الاختلاطات التوليدية الشائعة، ويشكّل تقييمه ومقاربته تحدياً كبيراً للمولدين وخاصة عندما لا تكون الأعراض والعلامات السريرية واضحة.

يكون تشخيص انبثاق الأغشية سهلاً في الحالات التي يكون تمزق الأغشية واضحاً، ولكن في بعض الحالات قد يكون صعباً.

على الرغم من أن الآلية الفيزيولوجية المرضية لانبثاق الأغشية الباكر غير محددة بشكل واضح بعد إلا أن الحدثية الالتهابية تلعب دوراً مهماً في انبثاق الأغشية الباكر [٤٠]. تم تقييم هذا الدور في عدة دراسات، وتحديد ارتباط المشعرات الالتهابية المتنوعة مع انبثاق الأغشية الباكر وقدرتها على التشخيص الباكر له [٤٢.٤١].

إن المشعرات التي يتم الحصول عليها من تعداد الدم الكامل مثل نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات يمكن أن تتأثر بالأمراض الالتهابية المزمنة [٣١]. تستخدم نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات كمشعر تنبؤي في العديد من الامراض مثل الداء القلبي الوعائي والخباثات [٣٢]، كما وجد ارتباط بينه وبين السكري الحملي، والتهاب الزائدة الدودية الحاد، وما قبل الإرتعاج، والإسقاطات المتكررة، والمخاض المبكر لدى السيدات الحوامل [٣٦-٣٨].

ما تزال الدراسات حول العلاقة بين مشعر نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات وانبثاق الأغشية الباكر ضئيلة. بحثت هذه الدراسة عن دور المشعر في تشخيص انبثاق الاغشية الباكر في مراحله الباكرة.

طرائق ومواد البحث:

نوع البحث:

هذا البحث مقطعي مستعرض من النمط حالة–شاهد.

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

فترة البحث:

الفترة من ٢٠١٨/٣/١٢م إلى ٢٠١٩/٣/١١م

عينة البحث:

مجموعة الحالات: سيدات مقبولات في شعبة الحوامل بشكوى انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل بين الأسبوع الحملي ٢٤ والأسبوع الحملي ٣٧.

مجموعة الشاهد: سيدات مراجعات لعيادة الحوامل بشكل روتيني بعمر حملي موافق للعمر الحملي لمجموعة الحالات.

معايير الإدخال:

- ✓ حمل مفرد حي.
- ✓ عمر الحمل بين ٢٤-٣٧ أسبوعاً حملياً.
- ✓ وضع تشخيص انبثاق أغشية باكر قبل تمام الحمل.

معايير الاستبعاد:

- ☒ حمل متعدد.
- ☒ التشوهات الجنينية، أو جنين ميت.
- ☒ تأخر نمو الجنين داخل الرحم.
- ☒ وجود داء سكري حملي أو ما قبل إرتعاج أو مخاض باكر.
- ☒ وجود أي داء التهابي أو خمجي حاد أو مزمن لدى السيدة.
- ☒ وجود اضطرابات دموية أو كبدية أو خباثات أو أمراض مناعة ذاتية لدى الأم.

تعاريف البحث:

انبثاق الأغشية الباكر: هو التمزق العفوي للأغشية الجنينية قبل بدء المخاض بساعة أو أكثر، يشخّص بوجود قصة دفقة مفاجئة للسائل الأمنيوسي عبر المهبل ورؤية هذا السيلان بواسطة منظار المهبل. يصنّف إلى:

تمزق أغشية باكر PROM هو تمزق الأغشية الجنينية قبل بدء المخاض بساعة على الأقل في تمام الحمل.

تمزق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل PPROM هو حدوث الانبثاق قبل الأسبوع ٣٧ من الحمل.

مشعر السائل الأمنيوسي Amniotic Fluid Index (AFI): يتم تقسيم الجوف الرحمي إلى ٤ أرباع متساوية ويكون مشعر السائل الامنيوسي ناتج جمع الجيوب الاعمق من كل ربع.

المجال الطبيعي لـ AFI هو ٥-٢٥ سم حيث تدل القيمة أقل من ٥ سم على شح السائل الامنيوسي والقيمة التي تتجاوز ٢٥ سم تدل على استسقاء أمنيوسي.

طريقة العمل:

- ضبط السيدات الموافقات على الدخول في الدراسة وفق معايير القبول والاستبعاد.
- ملء استبيان لكل مريضة يشمل بيانات القصة السريرية والمرضية والموجودات الصدوية والمخبرية.
- إجراء تصوير صدوي للمريضة بالأجهزة المتوافرة ضمن المشفى لتحديد البيانات المتعلقة بالجنين وعمر الحمل وكمية السائل الامنيوسي.

- تشخيص انبثاق الأغشية الباكر بتحقيق البندين التاليين:

-قصة سيلان قبل الأسبوع ٣٧ من الحمل.

-إجراء فحص سريري بالوضعية النسائية باستخدام المنظار المهبلي العقيم حيث يشاهد سيلان السائل الامنيوسي من عنق الرحم بإجراء مناورة فالسالفا.

- سحب عينة دم وريدي وفق ظروف عقيمة، وإجراء التحاليل المخبرية اللازمة.
- ترميز البيانات وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج إكسل Excel 2010 ضمن جداول ومخططات محدّدة.
- تحليل البيانات واستخلاص النتائج ومقارنتها بالتقارير المنشورة عالمياً.

الفوائد والمخاطر:

- إن المعلومات والبيانات المأخوذة من ملفات المريضات هي معلومات سرية لايطلع عليها أحد سوى القائمين على البحث.
- لا يشكل البحث أي خطر على المريضة أو جنينها.

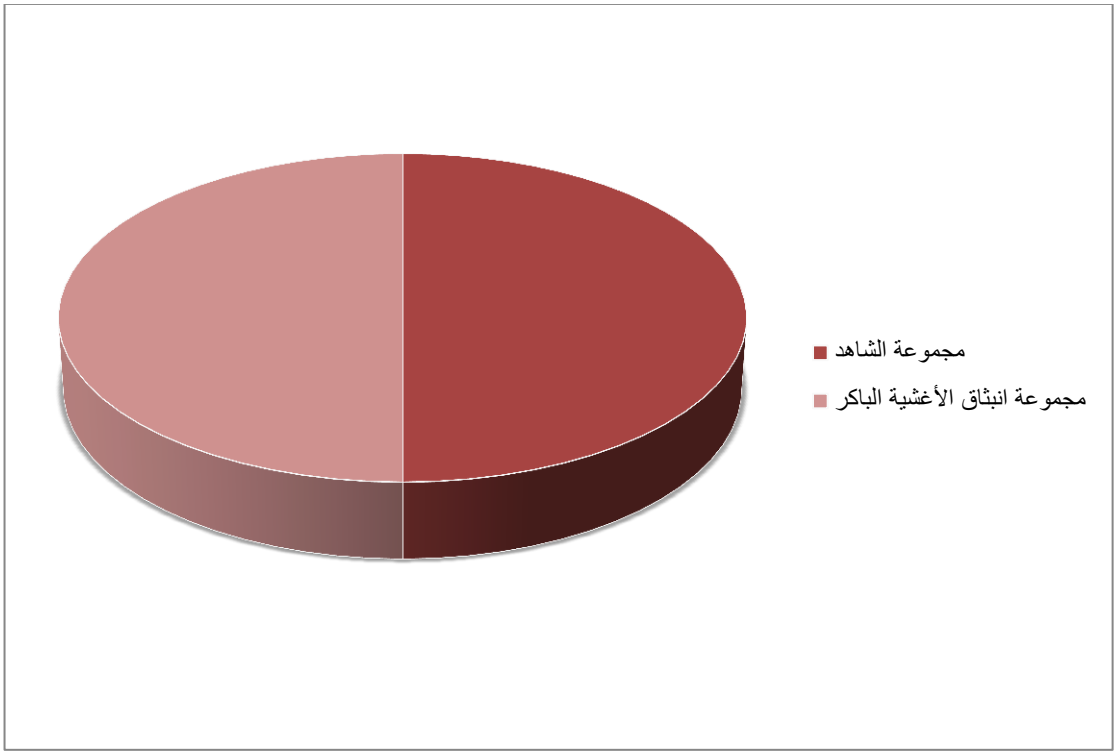
نتائج البحث

عينة البحث:

بلغ حجم العينة المدروسة ١٧٠ مريضة، وتم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين:

المجموعة **الأولى**: مجموعة الحالات (٨٥ مريضة) وهي مجموعة الحوامل مع انبثاق أغشية باكر قبل تمام الحمل.

المجموعة **الثانية**: مجموعة الشاهد (٨٥ مريضة).



المخطط (١) يبين توزع عينة البحث وفق المجموعات.

توزع عينة البحث وفق العمر:

يبين الجدول (١) توزع السيدات في عينة البحث وفق الفئات العمرية.

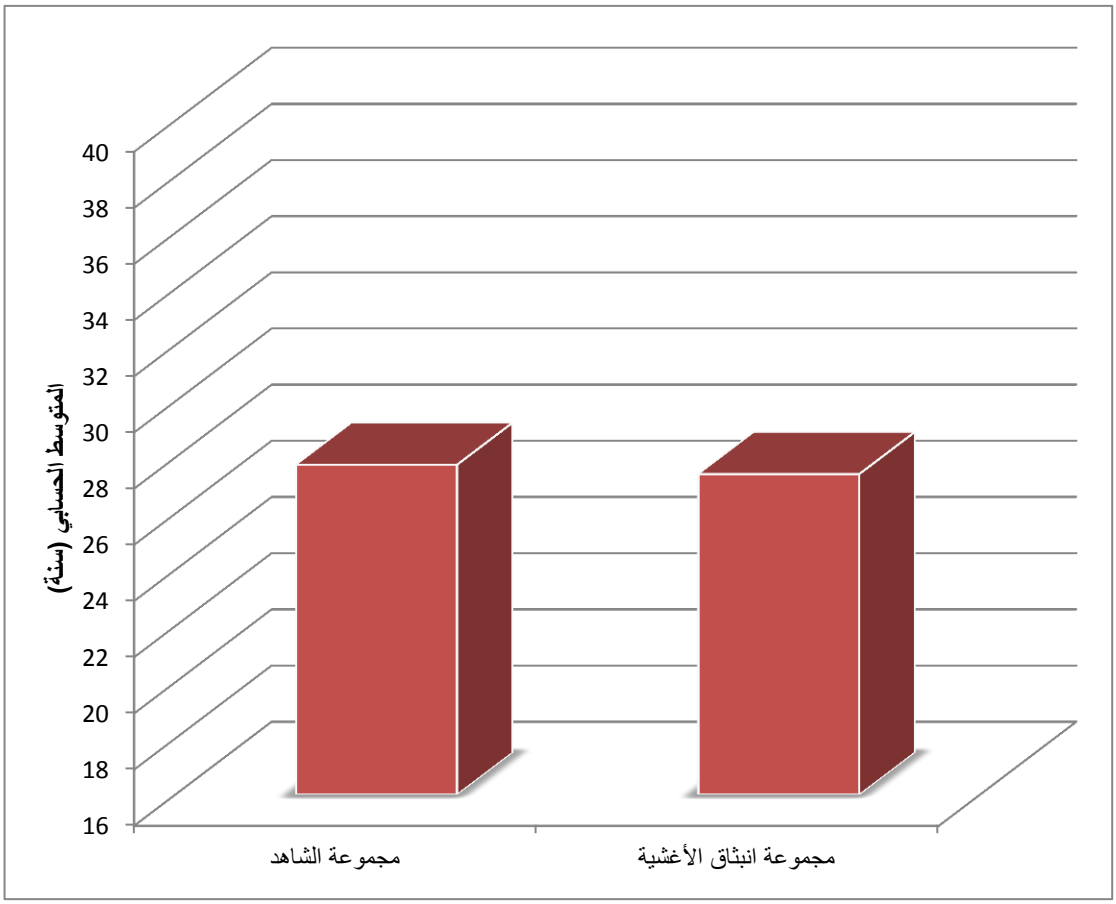
بينما يبين الجدول (٢) خصائص العمر لدى أفراد عينة البحث، ونجد فيها أن المجموعات المدروسة كانت مضبوطة بالنسبة للمتوسط الحسابي للعمر حيث كانت قيمة مستوى الدلالة تبلغ (٠.٣) وفق تحليل ستودنت وهي أكبر من ٠.٠٠٥.

الجدول (١) يبين توزع عينة البحث وفق الفئات العمرية.

الفئة العمرية (سنة)	عينة البحث	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد
١٩-١٥	١٦ (٩.٤١%)	٨ (٩.٤١%)	٨ (٩.٤١%)
٢٩-٢٠	٩٢ (٥٤.١٢%)	٤٤ (٥١.٧٦%)	٤٨ (٥٦.٤٧%)
٣٩-٣٠	٥٥ (٣٢.٣٥%)	٢٨ (٣٢.٩٤%)	٢٧ (٣١.٧٦%)
٤٣-٤٠	٧ (٤.١٢%)	٥ (٥.٨٨%)	٢ (٢.٣٥%)

الجدول (٢) يبين الخصائص الحسابية للعمر في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى (سنة)	الحد الأعلى (سنة)	المتوسط الحسابي (سنة)	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	١٥	٤٣	٢٧.٤١	٦.٨٣
الشاهد	٨٥	١٩	٤٢	٢٧.٧٤	٦.٣



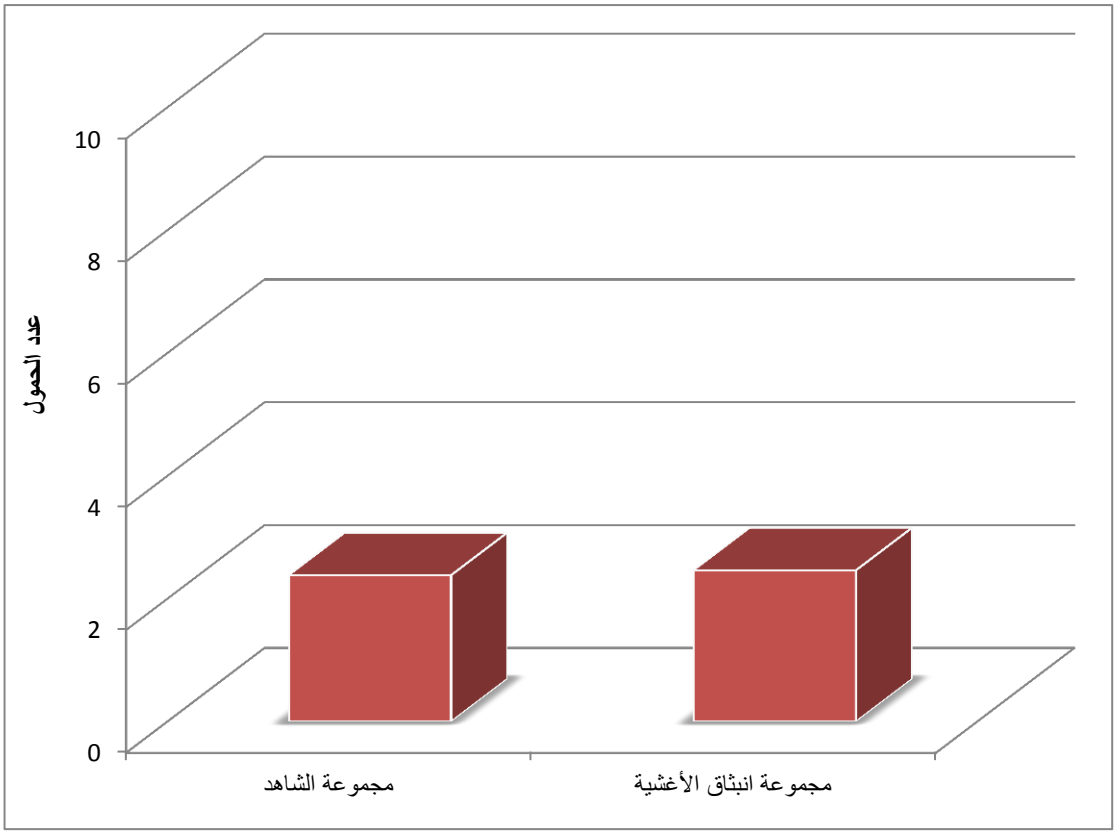
المخطط (٢) يبين مقارنة المتوسط الحسابي لعمر السيدات بين المجموعات

عدد الحمول السابقة:

يعرض الجدول (٣) خصائص عدد الحمول السابقة لدى السيدات في عينة البحث. لم يكن هناك فرق هام بين المتوسطين الحسابيين حيث كانت قيمة مستوى الدلالة ٠.٤ بعد إجراء التحليل الإحصائي وفق اختبار ستيودنت وهي أكبر من ٠.٠٥.

الجدول (٣) يبين الخصائص الحسابية لعدد الحمول السابقة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	٠	٩	٢.٤٦	٢.٦٧
الشاهد	٨٥	٠	٧	٢.٣٨	٢.٣٤



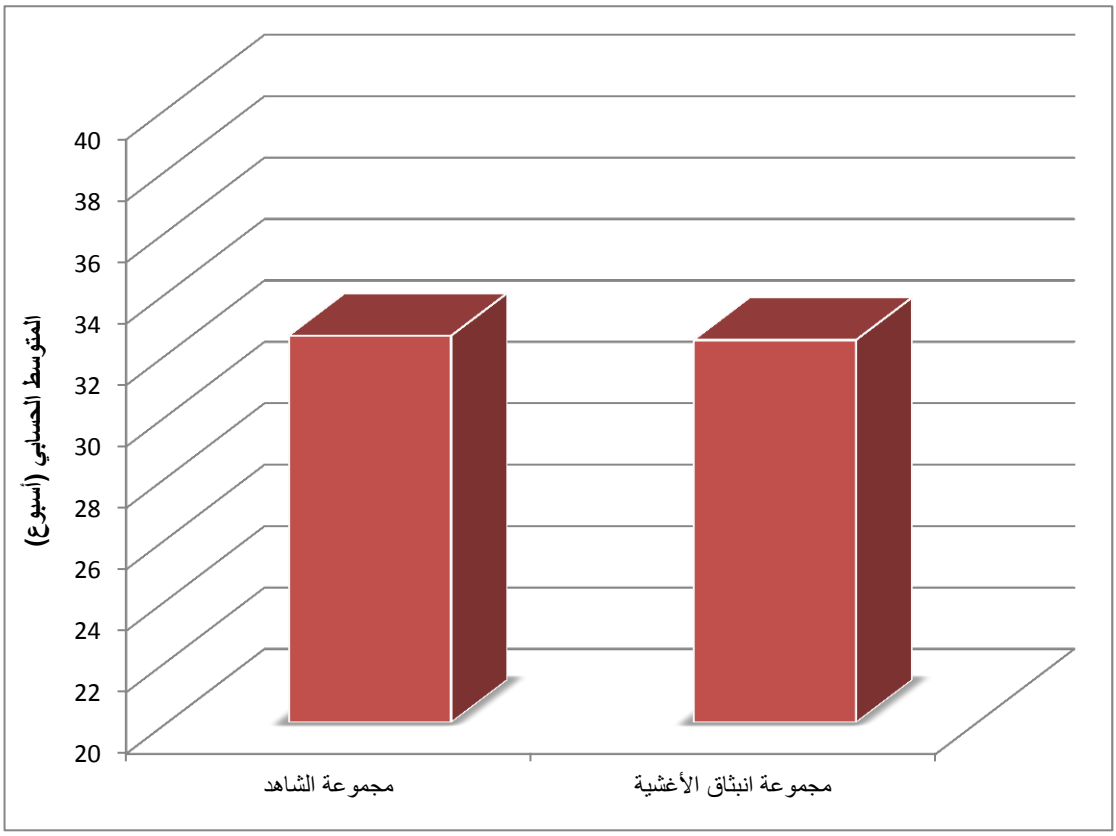
المخطط (٣) مقارنة المتوسط الحسابي لعدد الحمول لدى السيدات في عينة البحث حسب المجموعات

العمر الحملي:

يبين الجدول (٤) نتائج الاستقصاء عن خصائص العمر الحملي لدى السيدات في عينة البحث، وبإجراء التحليل الإحصائي لتحديد وجود فروق بين المتوسطات الحسابية نجد أن قيمة مستوى الدلالة ٠.٣ وهي أكبر من ٠.٠٥ وبالتالي لا توجد فروق هامة بينها.

الجدول (٤) يبين الخصائص الحسابية للعمر الحملي في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى (أسبوع)	الحد الأعلى (أسبوع)	المتوسط الحسابي (أسبوع)	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	٢٥	٣٦.٦	٣٢.٤٥	٢.٦٧
الشاهد	٨٥	٢٧	٣٦.٢	٣٢.٥٩	٢.٣٤



المخطط (٤) يبين مقارنة المتوسط الحسابي للعمر الحملي لدى السيدات في عينة البحث حسب المجموعات

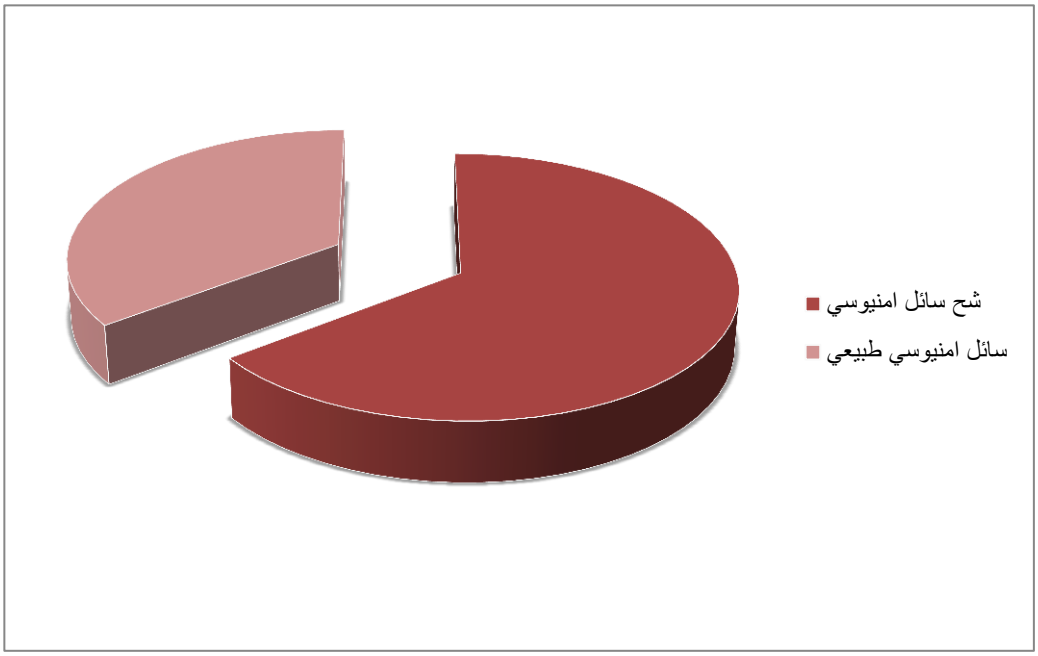
خصائص مريضات انبثاق الأغشية:

تم في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر تسجيل نتيجة التصوير الصدوي لتحديد كمية السائل الامنيوسي. مع التنويه إلى أن كل السيدات في مجموعة الشاهد كانت كمية السائل الأمنيوسي طبيعية لديهن.

كما تم تحديد المدة الزمنية المنقضية على حدوث الانبثاق إذا تجاوزت ٢٤ ساعة أم لا.

الجدول (٥) كمية السائل الأمنيوسي لدى السيدات في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر

كمية السائل الامنيوسي	العدد	النسبة المئوية
شحيحة	٥٥	%٦٤.٧١
طبيعية	٣٠	%٣٥.٢٩

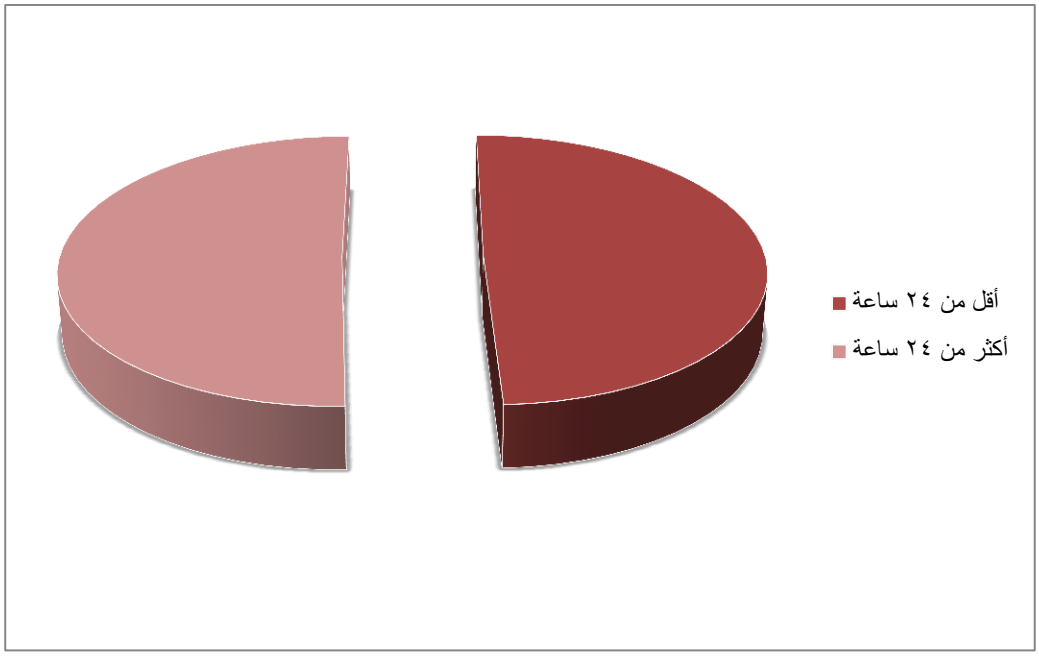


المخطط (٥) يبين النسب المئوية لكمية السائل الامنيوسي في مجموعة الحالات

اما بالنسبة للمدة الزمنية فإنه يبينها الجدول (٦).

الجدول (٦) المدة الزمنية المنقضية على انبثاق الاغشية

المدة الزمنية	العدد	النسبة المئوية
أقل من ٢٤ ساعة	٤٢	%٤٩.٤١
أكثر من ٢٤ ساعة	٤٣	%٥٠.٥٩



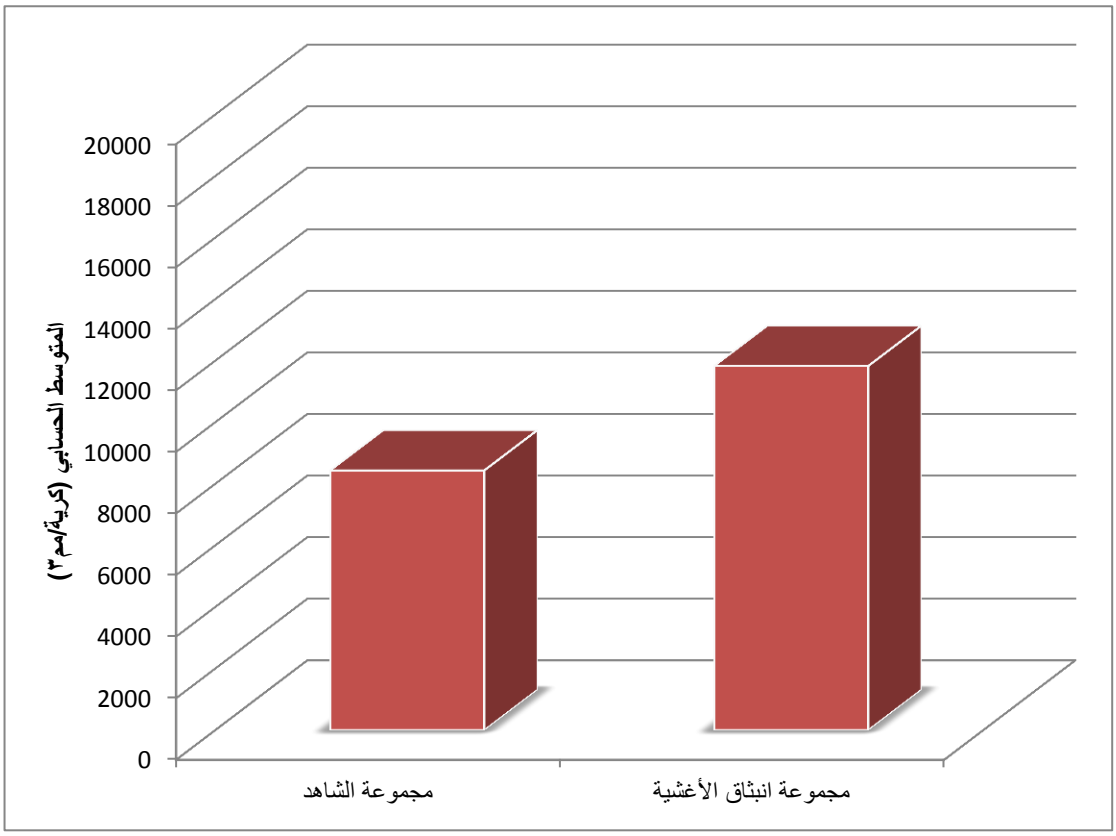
المخطط (٦) يبين النسب المئوية لكمية السائل الامنيوسي في مجموعة الحالات

الاستقصاء عن عدد الكريات البيض في عينة البحث

يستعرض الجدول (٧) خصائص عدد الكريات البيض في مجموعات عينة البحث، ونجد بالتحليل الإحصائي أن المتوسط الحسابي للقيم كان أعلى بشكل هام في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر مقارنة بالمجموعة الشاهد مع قيمة لمستوى الدلالة تبلغ ٠.٠٠١ وفق اختبار ستيودنت وهي أصغر من ٠.٠٠٥.

الجدول (٧) الخصائص الحسابية لعدد الكريات البيض في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى (كرية/مم٣)	الحد الأعلى (كرية/مم٣)	المتوسط الحسابي (كرية/مم٣)	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	٥٨٠٠	٢٦٦٠٠	١١٨٢١.١٨	٤٠٠٨.٥٢
الشاهد	٨٥	٥٠٠٠	١٢٢٠٠	٨٤٢٨.٨١	٢١٣٩.٤٩



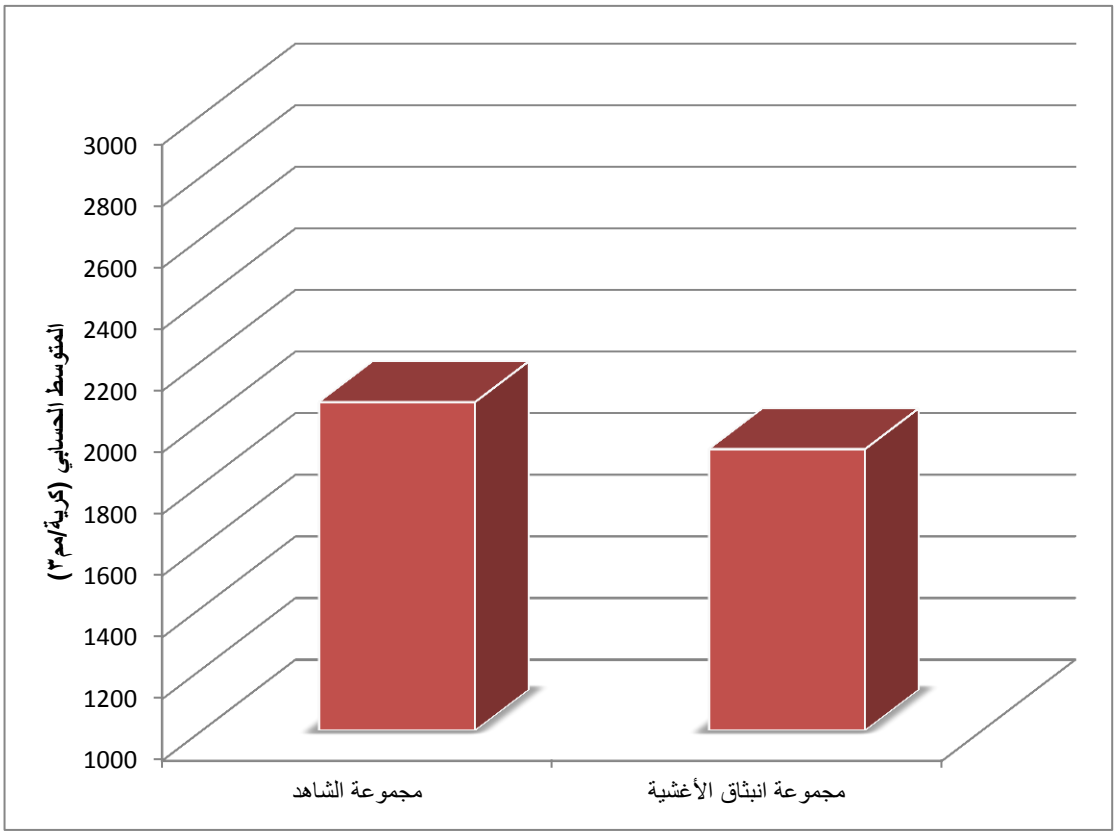
المخطط (٧) مقارنة المتوسط الحسابي لعدد الكريات البيض لدى السيدات في مجموعات البحث

الاستقصاء عن عدد اللمفاويات لدى السيدات في عينة البحث:

يبين الجدول (٨) الخصائص الحسابية للقيم المسجلة لعدد اللمفاويات وفق مجموعات عينة البحث، وأظهر التحليل الإحصائي أن الفرق في المتوسط الحسابي لم يكن هاماً مع وجود قيمة لمستوى الدلالة تبلغ ٠.٠٧ وفق اختبار ستيودنت وهي أكبر من ٠.٠٠٥.

الجدول (٨) الخصائص الحسابية لعدد اللمفاويات في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى (كرية/مم٣)	الحد الأعلى (كرية/مم٣)	المتوسط الحسابي (كرية/مم٣)	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	٦٦٠	٦٤٠٠	١٩١٣.١٣	٧٨٦.٦
الشاهد	٨٥	١٥٢٠	٢٥٠٠	٢٠٦٥.٨٩	٤٢٩.٨٢



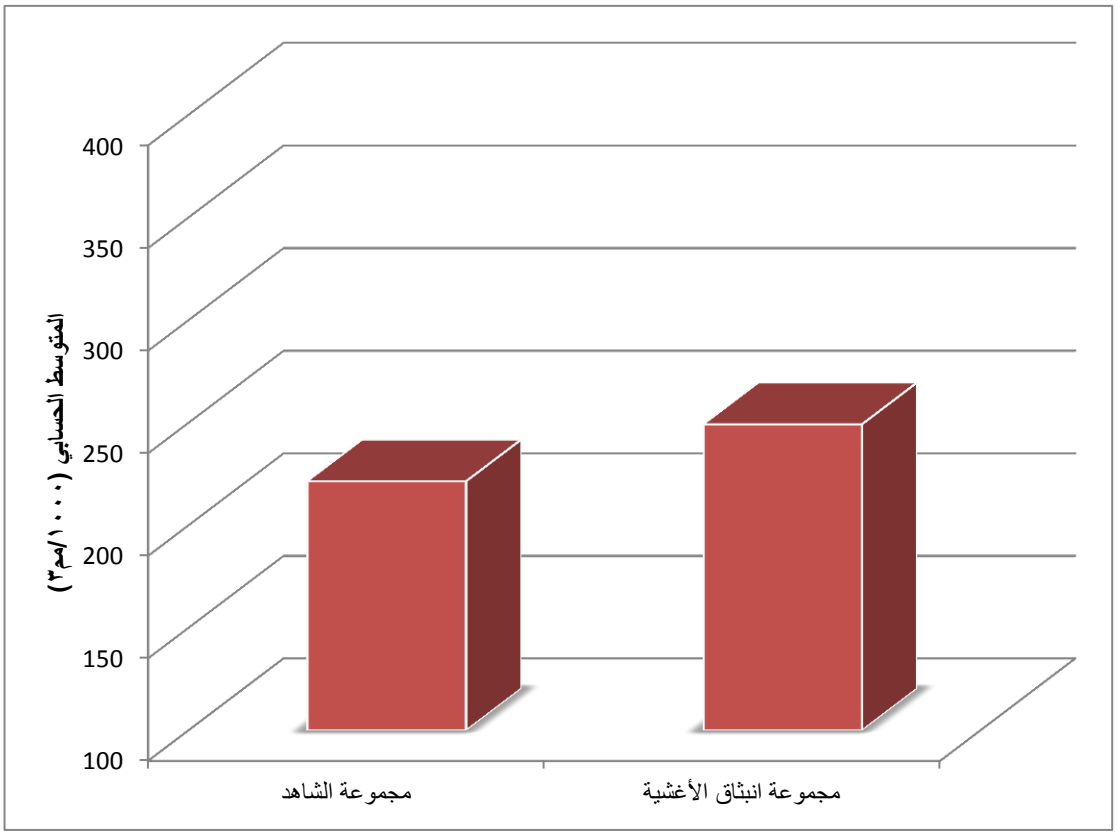
المخطط (٨) مقارنة المتوسط الحسابي لعدد اللمفاويات لدى السيدات في عينة البحث حسب المجموعات

الاستقصاء عن عدد الصفيحات لدى السيدات في عينة البحث:

يبين الجدول (٩) الخصائص الحسابية للقيم المسجلة لعدد الصفيحات في مجموعتي البحث، وقد أظهر التحليل الإحصائي أن الفرق في المتوسط الحسابي بين المجموعتين كان هاماً مع وجود قيمة لمستوى الدلالة تبلغ ٠.٠١ وفق اختبار ستيودنت وهي أصغر من ٠.٠٥.

الجدول (٩) الخصائص الحسابية لعدد الصفيحات في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	١٠٢	٤١٥	٢٤٩.١٩	٧٥.٧٢
الشاهد	٨٥	١١٩	٣٥٩	٢٢١.٤٤	٧٢.٩٥



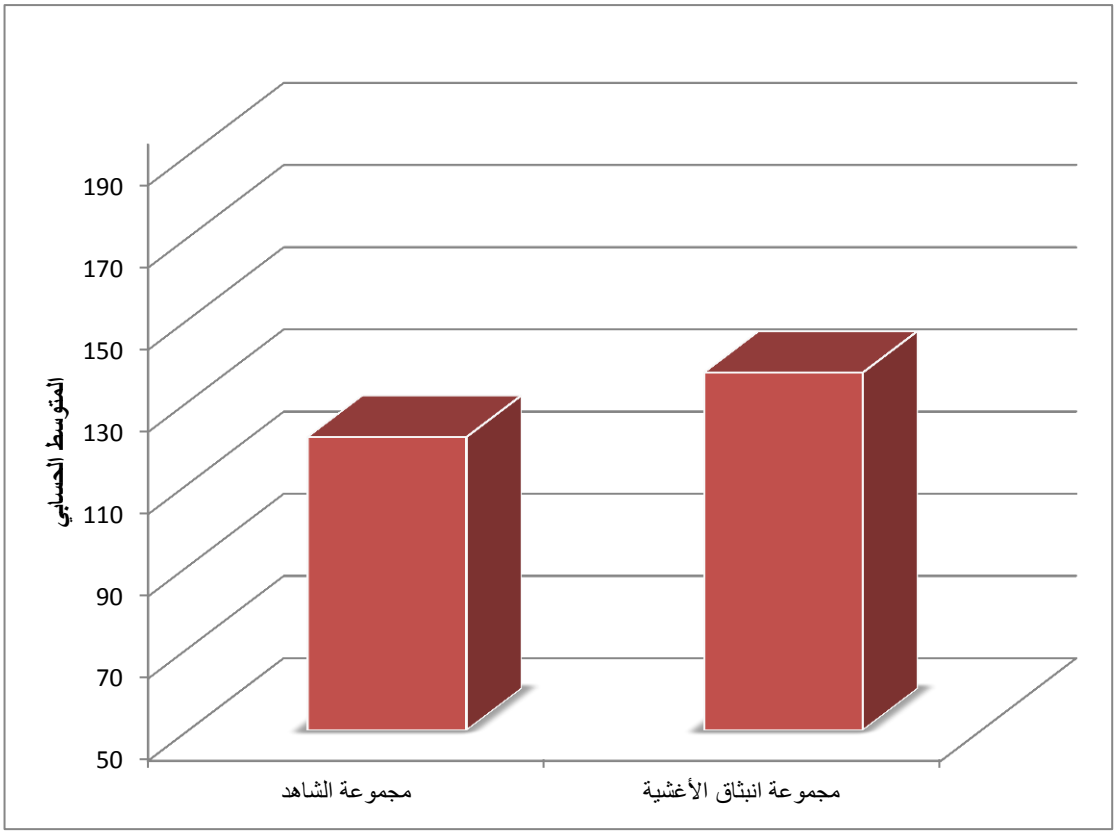
المخطط (٩) مقارنة المتوسط الحسابي لعدد الصفيحات لدى السيدات في عينة البحث حسب المجموعات

الاستقصاء عن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) لدى السيدات في عينة البحث:

يبين الجدول (١٠) الخصائص الحسابية للقيم المسجلة لـ PLR في مجموعتي البحث، أظهر التحليل الإحصائي أن الفرق في المتوسط الحسابي بين المجموعتين كان هاماً مع وجود قيمة لمستوى الدلالة تبلغ ٠.٠٢ وفق اختبار ستيودنت وهي أصغر من ٠.٠٥.

الجدول (١٠) الخصائص الحسابية لـ PLR في عينة البحث

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
انبثاق أغشية	٨٥	٤٨.١٣	٢٥٧.٥٦	١٣٦.٩٨	٥٣.٣٧
الشاهد	٨٥	٥٩.٥	١٩٩.٥	١٢١.٣١	٣٨.٩٩



المخطط (١٠) مقارنة المتوسط الحسابي لـ PLR لدى السيدات في عينة البحث حسب المجموعات

الاستقصاء عن القيمة الإنذارية لقيمة PLR:

لتحديد القيمة الإنذارية لقيمة PLR في تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل تم حساب الحساسية والنوعية لها عند بعض القيم وفق الجدول (١١).

الجدول (١١) يبين الحساسية والنوعية لتشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل لبعض قيم PLR ضمن عينة البحث

تشخيص انبثاق أغشية باكر قبل تمام الحمل عند قيمة PLR تساوي أو أكبر من:	الحساسية	النوعية
50	0.98	0
60	0.95	0.09
70	0.87	0.09
80	0.81	0.09
90	0.81	0.19
100	0.72	0.36
110	***0.61***	***0.53***
120	0.45	0.6
130	0.38	0.6
140	0.35	0.6
150	0.33	0.6
160	0.26	0.76
170	0.19	0.86
180	0.18	0.95
190	0.18	0.96
200	0.15	1
210	0.08	1
220	0.07	1
230	0.07	1
240	0.06	1
250	0.05	1
260	0	1

نجد من الجدول السابق أنه عندما كانت الحساسية مرتفعة كانت النوعية منخفضة وعندما أصبحت النوعية جيدة انخفضت حساسية القيمة. وكان أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية لدى القيمة ١١٠ مع حساسية ونوعية متوسطة.

علاقة PLR مع متغيرات السيدات في مجموعة الحالات:

❖ علاقة PLR مع العمر الحملي:

تم تقسيم السيدات في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر حسب العمر الحملي إلى ٣ فئات وفق الجدول (١٢)، والذي يظهر المتوسط الحسابي لـ PLR في كل منها. لم يكن هناك فروق هامة بين المجموعات مع وجود قيمة مستوى دلالة اكبر من ٠.٠٥ حسب اختبار ستيودنت، وبالتالي فإنه لاتوجد علاقة هامة بين العمر الحملي وقيمة PLR على الرغم من أن المتوسط الحسابي كان أعلى في الأعمار الباكرة.

الجدول (١٢) علاقة العمر الحملي بقيمة PLR في مجموعة انبثاق الأغشية.

العمر الحملي(أسبوع)	العدد	قيمة PLR
٢٥-٣١.٦	٣٣	١٣٩.٩±٤٢.٤٤
٣٢-٣٣.٦	١٨	١٣٦.٩٨±٣٩.٨٢
٣٤-٣٦.٦	٣٤	١٣٤.١٥±٥١.٧٦

❖ علاقة PLR مع كمية السائل الامنيوسي:

يعرض الجدول (١٣) مقارنة بين المتوسطين الحسابيين لقيم PLR في مجموعة انبثاق الأغشية حسب كمية السائل الأمنيوسي "شحيحة او طبيعية"، وكان المتوسط الحسابي أعلى في مجموعة "شحيحة" ولكن الفرق لم يكن هاماً حسب اختبار ستيودنت مع قيمة لمستوى الدلالة أكبر من ٠.٠٥ وتبلغ ٠.٨

الجدول (١٣) علاقة كمية السائل الأمنيوسي بقيمة PLR في مجموعة انبثاق الأغشية.

كمية السائل الامنيوسي	العدد	قيمة PLR
شحيحة	٥٥	١٣٧.٣٢ ± ٤٧.٩٥
طبيعية	٣٠	١٣٦.٣٦ ± ٤٢.٣٢

❖ علاقة PLR مع مدة الانبثاق:

يعرض الجدول (١٤) علاقة بين قيم PLR والمدة الزمنية المنقضية على حدوث الانبثاق، كان المتوسط الحسابي للمدة الزمنية أكثر من ٢٤ ساعة أعلى بشكل هام مقارنة مع الفترة الزمنية أقل من ٢٤ ساعة مع وجود قيمة مستوى دلالة أصغر من ٠.٠٥ وفق اختبار ستيودنت وتبلغ ٠.٠٠٢.

الجدول (١٤) علاقة مدة الانبثاق بقيمة PLR في مجموعة انبثاق الأغشية.

مدة الانبثاق	العدد	قيمة PLR
أقل من ٢٤ ساعة	٤٢	١٢٤.٥٩ ±٥٤.٨٩
أكثر من ٢٤ ساعة	٤٣	١٤٩.٠٨ ± ٤٧.٢٤

المناقشة

يعد انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل مشكلة توليدية خاصة ومميزة، لما يملكه من اختلاطات تؤثر على نتاج الحمل على المدى القريب والبعيد وعلى الأم في الفترة الريبة، وعى الأسرة في المدى البعيد عند حدوث اختلاط توليدي طويل الأمد، كما أن الآلية المرضية الدقيقة المسببة له ما تزال غامضة بجوانب منها على الرغم من الحدثية الالتهابية تملك جانب عريض منها.

إن التشخيص الدقيق لانبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل له أهمية عظيمة، لما يفيد في اتخاذ التدابير العلاجية المناسبة للأم والجنين حسب العمر الحملي والحالة العامة.

يتم التشخيص تقليدياً اعتماداً على القصة السريرية والفحص الفيزيائي، ولكن البحث عن مشعرات مخبرية كان مجال واسع للأبحاث. إن تعداد الدم الكامل تحليل رخيص وفعال في معطياته، ويجرى بسهولة ويسر وبشكل واسع مع سهولة التعاطي مع بياناته، ومن هنا كان البحث في أهمية المتثابتات فيه كمشعرات التهابية ذات قيمة تشخيصية.

أجري هذا البحث في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق لتحديد دور قيمة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) في حالات انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل.

بلغ حجم عينة البحث ١٧٠ سيدة موزعة إلى مجموعتين، وكانتا مضبوطتين بالنسبة لعمر السيدة والعمر الحملي.

أجري تحديد أهمية قيمة عدد الكريات البيض والصفيحات في حالات انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل، وكان هناك فروق هامة في المتوسط الحسابي للعدد بين المجموعتين، ويعكس وجود حالة التهابية والدية في حال انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل

كان المتوسط الحسابي لنسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) أعلى بشكل هام ($P<0.05$) في مجموعة انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل مقارنة بالشاهد (١٣٦.٩٨±٥٣.٣٧ مقابل ١٢١.٣١±٣٨.٩٩)، وقد كانت لنتيجة متوافقة مع دراسة تركية سابقة قام بها Toprak ورفاقه (٢٠١٧م) والتي وجدت أن الفرق بين مجموعتي الانبثاق والشاهد هام (١٢٦.٣±٦٨.٩ مقابل ١٠٦.٩±٤٩.٤) [٣٩].

كانت الحساسية والنوعية ٦١% و ٥٣% على الترتيب من أجل قيمة حدية للـ PLR<١١٠ في هذا البحث وهي قيم متوسط القوة؛ أما في الدراسة السابقة فقد

كانت الحساسية ٥٧.٨% والنوعية ٧٣.٧% مع قيمة حدية (PLR> ١١٧.١٤) [٣٩].

الجدول (١٥) مقارنة نتائج البحث مع بحث عالمي

المتغير	البحث الحالي	بحث Toprak ورفاقه [٣٩]
متوسط PLR في الانبثاق	١٣٦.٩٨ ± ٥٣.٣٧	١٢٦.٣ ± ٦٨.٩
القيمة الحدية	١١٠<	١١٧.١٤<
الحساسية عند القيمة الحدية	%٦١	%٥٧.٨
النوعية عند القيمة الحدية	%٥٣	%٧٣.٧

لم يكن هناك علاقة هامة بين قيم PLR والعمر الحملي عند حدوث الانبثاق أو كمية السائل الامنيوسي، ولكن لوحظ أن الأعمار الحملية الباكرة ترافقت بمتوسط أعلى لل PLR مما يشير إلى أن الدور الالتهابي في حدوث انبثاق الأغشية الباكر أعلى في الأعمار الحملية الباكرة مقارنة بالأعمار المتأخرة حيث يصبح زيادة الضغط ضمن الرحم متواردة أكثر.

كانت المدة الزمنية المنقضية منذ حدوث الانبثاق مرتبطة بشكل هام بقيم PLR، وكلما كانت المدة أطول كانت قيمة PLR أعلى وهو ما يتوافق مع استمرار أو تفاقم الحدثية الالتهابية في الانبثاق المديد، وتطور الخمج او الإنتان الامنيوسي تحت

السريري، وهو ما يتفق مع الأدب الطبي المنشور حول ارتفاع PLR في الحدثيات الالتهابية المختلفة [٣٤.١٨].

إن هذا البحث الأول محلياً لتحديد أهمية قيمة PLR في حالات انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل، وسجل ارتفاع قيم PLR في حالات انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل، ويزداد هذا الارتفاع أكثر في حالة الانبثاق المديد، ولكن القدرة التنبؤية له متوسطة.

التوصيات

- ❖ استخدام PLR عند القيمة الحدية ١١٠ في تشخيص حالات انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل وبالتشارك مع المشعرات التشخيصية الاخرى.
- ❖ قد يكون لـ PLR دور أهم في مراقبة تطور حالة الانبثاق، حيث كانت قيم PLR أعلى بالحالات التي كانت مدة السيلان فيها أكثر من ٢٤ ساعة.
- ❖ إن إجراء بحث أشمل وأوسع قد يسهم في تحديد قيمة حدية معيارية لـ PLR لاعتمادها ضمن معايير تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل.

الملاحق

الموافقة المستنيرة

كلية الطب البشري رقم الحالة

قسم التوليد وأمراض النساء التاريخ:

موافقة مستنيرة

عنوان البحث: دراسة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات كمشعر في تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل.

سيدتي:

سنقوم بدراسة عند المريضات اللواتي يشتكين من قصة انبثاق الأغشية الباكر في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق وذلك من أجل تشخيص تلك الحالات وتدبيرها. ولذلك يهمنا مشاركتك في الدراسة وإعطاؤنا بعض البيانات التي لن تشمل على ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت، وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط والتي قد تفيد في تشخيص مثل هذه الحالات لدى مراجعات المشفى. إن هذه الدراسة لا تشتمل على أي تداخل من شأنه التأثير في سير الحمل ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.

إن المشاركة في الدراسة غير ملزمة ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المشفى، ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه كما أننا سنرحب بأي استفسار لديك بخصوص الحالة التي تعانين منها.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

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

اسم وتوقيع السيدة الطبيبة الباحثة نورالسيد

استبيان البحث

عنوان البحث: دراسة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات كمشعر في تشخيص انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل.

مجموعة المريضة: حالة / شاهد.

الاسم : العمر: رقم الإضبارة:

عدد الحمول: عدد الولادات: العمر الحملي:

مشعر السائل الامنيوسي: ط/ شحيحة.

انبثاق الأغشية: أقل من ٢٤ ساعة/ أكثر من ٢٤ ساعة.

عدد الكريات البيض:

تعداد العدلات: تعداد اللمفاويات:

عدد الصفيحات:

نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات:

ملاحظات إضافية:

الاختصارات

1-PROM (premature rupture of membranes)انبثاق الأغشية الباكر

2-PPROM(preterm premature ruptre of membranes) انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل

3-MMP(matrix metalloproteinase) أنزيم بروتيناز الخلال

4-TNF(tumor necrosis factor) العامل المنخر الورمي

5-IL(interleukin) انترلوكين

6-CRP(C-reactive protein) C -البروتين الارتكاسي

7-PLR(platelet to lymphocyte ratio) نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات

8-NLR(neutrophil to lymphocyte ratio) نسبة العدلات إلى اللمفاويات

9-TLR4(toll-like receptor-4) مستقبل عديد سكريد شحمي

10-ADP(adenosine diphosphate) أدينوزين ثنائي الفوسفات

11-PDGF(platelet-derived growth factor) عامل النمو المشتق من الصفيحات

12-TGF(tumor growth factor) عامل النمو الورمي

13-AFI(amniotic fluid index) مشعر السائل الأمنيوسي

المراجع

1.American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139, October 2013.
2.Mercer BM: Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003,101:178.
3.Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol 2001, 98:379.
4.Cunningham FJ, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. Preterm labor. In: Williams Obstetrics Mc Graw Hill Education 24th ed. New York; 2014. p. 829-61.
5.Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. Pediatr Neonatol 2009;50(5):217–21.
6.Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem. 2004, 279:48487-48490
7.Tigga MP, Malik S. Comparative analysis of four biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes and their correlation with onset of labour. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2015;4:1070-5.
8.Kariman NS, Jafari E, Amiri Moghadam HR, Alavi Majd H, Mortazavi M. Comparing the diagnostic power of qualitative and quantitative measurements of β-hCG in cervicovaginal washing-fluid for the diagnosis of PROM. J Repro Infertil. 2007;8(1):97.
9.Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. Br J Obstet Gynaecol. 2005;112:754–758
10. Zanjani MS, Haghighi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38(3):505-8
11. Guibourdenche J, Luton D, Andre E, Noel M, Pourquet D. Rapid detection of insulin like growth factor-binding protein-1 and foetal fibron-

ectin in cervico-vaginal secretions to diagnose premature membrane rupture. Ann Clin Biochem. 1999;36:388-389.
12. Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK, Yoon BH. A rapid matrix metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2007;197(3):292.e1–5.
13. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):757–789.
14. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. Obstet Gynecol 2000;95:909.
15. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clinics in Perinatology, 2010,37(2): 339–354.
16. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS. The fetal inflammatory response syndrome. Clin Obstet Gynecol 2007;50(3):652–83.
17. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. J Perinat Med 2006;34(1):5–12.
18. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med 2009:1.
19. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003254.
20. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, Seruga B, Ocana A, Tannock IF, Amir E. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2014; 23(7); 1–9.
21. Casey ML, MacDonald PC: Transforming growth factor-beta inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 1996,81:4022.
22. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al: The preterm parturition syndrome. BJOG 2006,3:17.
23. Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al: Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. J Biol Chem 2013,288(3):1953.
24. Fortunato SJ, Menon R: IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL- 6. Placenta 2003, 24:922.

25. Wang H, Parry S, Macones G, et al: A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. PNAS 2006, 103:13463.
26. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R: Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002,8:3.

27. Phupong V, Kulmala L: Clinical course of preterm prelabor rupture of membranes in the era of prophylactic antibiotics. BMC Res Notes 2012, 5(1):515.
28. Steel DM, Whitehead AS. The acute phase response. In: Humoral factors. E Sim (ed) Oxford. IRL Press. 1993; 1-29.
29. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. Cell Mol Life Sci. 2010, 67:525–544
30. Ozaksit G, Tokmak A, Kalkan H, Yesilyurt H. Value of the Platelet to Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Ovarian Neoplasms in Adolescents. Asian Pac J Cancer Prev,2015, 16 (5), 2037-2041
31. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Sadeghi M, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). Am J Cardiol 2007; 99: 1055-61.
32. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, et al. Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2014,9(6): e101119.
33. Wang J, Zhou X, He Y, Chen X, Liu N, Ding Z, Li J. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer. A meta-analysis. Medicine 2018, 97:40(e12504)
34. Gulgun M. Assessment of Platelet-to-Lymphocyte Ratio Can Be Affected by Several Factors. Med Princ Pract 2017;26:299–300
35. Zheng CF, Liu WY, Zeng FE. et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. Critical Care, 2017, 21(1):238.
36. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. J Obstet Gynaecol 2016; 36: 589-593.|
37. Yavuzcan A, Cağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. Ginekol Pol 2014; 85: 197-203.

38. Daglar HK, Kirbas A, Kaya B, Kilincoglu F. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 801-805.
39. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahl M, Yumru AE, Çalışkan E. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. J Turk Ger Gynecol Assoc 2017; 18: 122-126
40. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD001058
41. Isık H, Aynıoglu O, Sahbaz A, Arıkan I, Karçaaltıncaba D, Sahin H, et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? J Obstet Gynaecol 2015; 35: 676-680.
42. Gioia S, Piazze J, Anceschi MM, Cerekja A, Alberini A, Giancotti A, et al. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. Platelets 2007; 18: 284-8.