جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قيمة البروتين الإرتكاسي(سي) المعاير في الثلث الأول من الحمل في التنبؤ بحدوث مقدمة ارتعاج

Evaluation of the diagnostic value of the first trimester maternal serum C reactive protein level in prediction of preeclampsia

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا "الماجستير" في التوليد وأمراض النساء

رئاسة

الأستاذ الدكتور

كنعان السقا

إشراف

الأستاذ الدكتور

جميل طالب

إعداد الدكتورة يسرى المرستاني

دمشق- ٢٠١٧

محتويات البحث

المحتويات	الصفحة
القسم النظري	٤
مقدمة الإرتعاج	٥
البروتين الارتكاسي C	١٥
القسم العملي	٢٤
منهج البحث	٢٥
عرض النتائج	٣١
مناقشة النتائج	٤٥
التوصيات	٤٧
المراجع	٤٨
الملاحق	٥٣

الاختصارات :

DIC (Disseminated intravascular coagulation)

HELLP (Hemolysis Elevated liverenzYmes and low platelet count)

piGF (placental growth factor)

VEGF (vascular endothelial growth factor)

sFLT1 (solube fms like tyrosine kinase 1)

TNF (tumornecrosis factor)

القسم النظري

مقدمة الإرتعاج

تعريف :

إن متلازمة مقدمة الارتعاج/ارتعاج هي مرض بغاية الخطورة، نسبة حدوثها من ٥ إلى ١٠ % في مختلف أنحاء العالم، وهي ثاني أشيع أسباب الوفيات الوالدية ومسؤولة عن ١٦-١٨% من جميع الوفيات الوالدية. ترتبط الأسباب الأشيع للوفيات أو للمراضة المرتبطة بمقدمة الارتعاج بانفكاك المشيمة الباكر والوذمة الرئوية والنشبة والقصور الكلوي أو الكبدي واحتشاء عضلة القلب و DIC والنزف الدماغي أو ذات الرئة الاستنشاقية أو تمزق الكبد واختلاطات التخدير [١].

أما بالنسبة لناتج الحمل فإن الوفيات حول الولادة المرتبطة بمقدمة الارتعاج الخفيف تتراوح بين ١-٨%. وتزداد في مقدمة الارتعاج الشديد إلى معدل عام يبلغ ١٢%، وتزداد النسبة مع التطور المبكر للمتلازمة. إذا تطورت المتلازمة إلى متلازمة HELLP أو إلى الارتعاج أو ترافقت مع ارتفاع ضغط مزمن موجود سلفاً فقد ترتفع الوفيات حول الولادة إلى ٦٠% [٢].

إن نسبة تكرر مقدمة الارتعاج في الحمل التالي عند عديدات الولادة المصابات به عاليةً جداً تصل حتى ٧٠%، بينما تعاني ٣٣% من الخروسات المصابات بارتعاج من درجة من اضطراب ارتفاع الضغط في الحمول اللاحقة [٣].

عوامل الخطر:

تم تحديد العديد من عوامل الخطر لتطور متلازمة مقدمة الإرتعاج ومن أهمها [٤]:

- ❖ الخروس الأصغر من ١٩ عاماً.
- ❖ عديدة الولادة وخاصة الأكبر من ٤٠ عاماً.
- ❖ مقدمة ارتعاج شديد سابق.
- ❖ القصة العائلية.
- ❖ أمراض الأوعية.
- ❖ السكري
- ❖ أمراض الكلية أو ارتفاع الضغط المزمن
- ❖ أمراض الكولاجين.
- ❖ الحمل المتعدد .
- ❖ الرحى العدارية.
- ❖ متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- ❖ البدانة.

التظاهرات السريرية:

تبدأ التغيرات الفيزيولوجية المرضية المخفية المرافقة لمتلازمة مقدمة الارتعاج باكرا في الحمل وتترقى خلال سير الحمل لتصبح ظاهرة بعد الأسبوع عشرين منه .

تؤدي هذه التغيرات لاضطرابات متعددة الأعضاء مع طيف سريري واسع يبدأ من التظاهرات الخفيفة من صداع وتشوش رؤية إلى التدهور الخطير المهدد لحياة كل من الأم والجنين.

تترافق متلازمة مقدمة الإرتعاج/إرتعاج مع الأعراض والعلامات المشخصة التالية [٤]:

١. ارتفاع الضغط: وهو المعيار الأهم في تشخيص مقدمة الارتعاج. وقد يحدث هذا الارتفاع فجأة. تكون القيم أعلى من ١٤٠/٩٠ ملمز بقراءتين مع فاصل زمني بينهما ٦ ساعات على الأقل لدى سيدة ذات توتر شرياني سوي، وبعمر حملي أكبر من ٢٠ أسبوع حملي.

٢. البيلة البروتينية: تشخص البيلة البروتينية الإيجابية إذا وجد واحد مما يلي:
   - ✓ أكثر من ٣ غ (٣٠٠ مغ/دل) من البروتين في بول ٢٤ ساعة.
   - ✓ أكثر من ٠.٣ غ (٣٠ مغ/دل) من البروتين في عينتين عشوائيتين على الأقل من البول مأخوذتين في مناسبتين أو أكثر بفاصل ٦ ساعات على الأقل.
   - ✓ اختبار نسبة البروتين/ الكرياتينين≤ ٠.٣ مغ بروتين /مغ كرياتينين .

الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج:

توصف مقدمة الإرتعاج/الإرتعاج بأنها مرض النظريات لأن السبب الأكيد مايزال مجهولاً، إلا أن التطور الشاذ للمشيمة له دور مثبت في الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج .

يحتاج التعشيش إلى تكون وعائي جديد ليوفر الغذاء والأكسجين للجنين، تفرز المشيمة النامية في العادة العديد من العوامل البادئة لتكون الأوعية مثل: PIGF &VEGFوالمضادة لتكون الأوعية مثل sFLT1وعادة ما يكون هناك توازن بين هذين النوعين من العوامل ولكن في ما قبل الارتعاج يزداد إنتاج العوامل المضادة لتكون الأوعية مما يؤدي إلى خلل معمم في النسيج الوعائي البطاني الوصفي للمتلازمة.

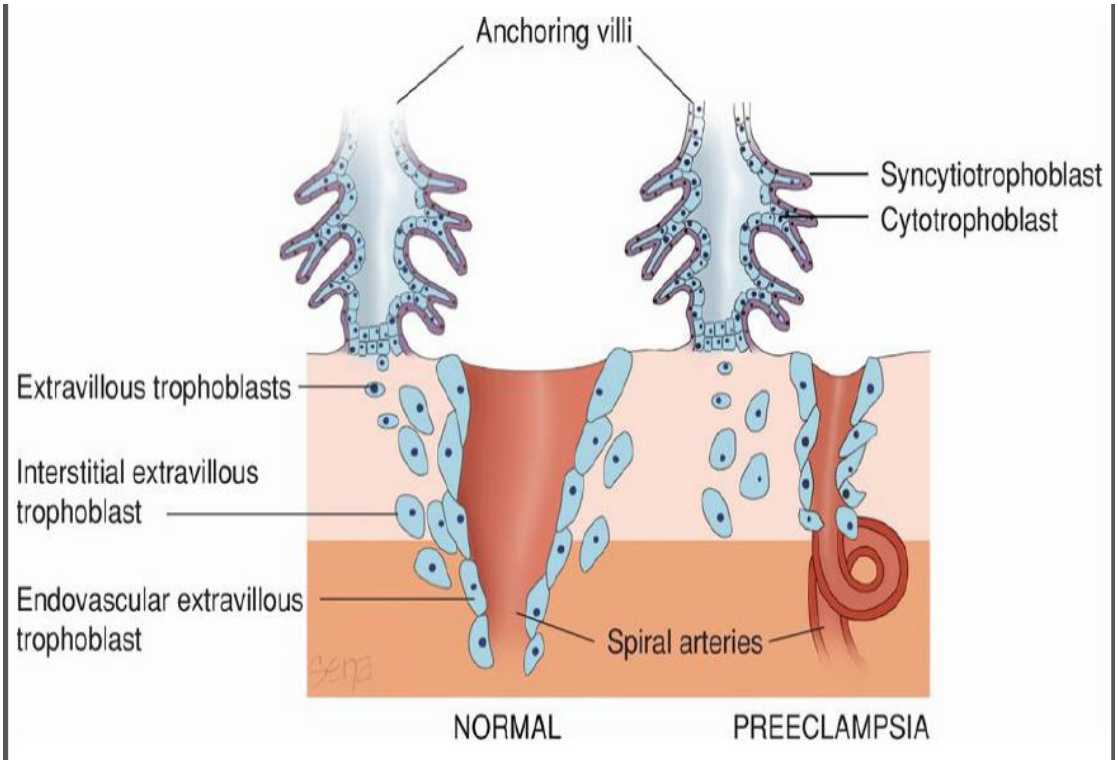
تساهم عدة عوامل في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة ما قبل الارتعاج:

١. التغير الشاذ في بنية الأوعية الحلزونية:

تهاجر خلايا الأرومة المغذية الخلوية في الحمول الطبيعية مخترقةً الساقط والعضلية الرحمية وتغزو الأوعية الحلزونية للرحم وتقوم بإزاحة البنى العضلية المرنة لهذه الأوعية، وبالنتيجة تتحول هذه الأوعية إلى أوعية منخفضة المقاومة وعالية السعة وبالتالي تسهل مرور الدم إلى المشيمة. تبدأ هذه العملية في أواخر الثلث الأول من الحمل وتكتمل بحدود الأسبوع ١٨ –٢٠ منه ولكن توقيت انتهاء هذا الغزو ليس واضحاً بعد [٦].

يحدث في مقدمة الارتعاج غزواً ناقصاً للأوعية حيث تصبح الأوعية الساقطية فقط وليس الأوعية ضمن العضلية مبطنة بالأرومة المغذية داخل الوعائية، ولا تفقد الشرينات العضلية العميقة بطانتها والنسيج العضلي المرن، ويكون القطر الخارجي الوسطي لها نصف القطر في الأوعية المماثلة في المشائم الطبيعية [٧].ترتبط شدة عيب الغزو

الأرومي المغذي مع شدة اضطراب ارتفاع الضغط بشكل عام. تقود اللمعة الضيقة للشرينات الحلزونية إلى عوز الجريان الدموي المشيمي، وهذا النقص في التروية وظروف نقص الأكسجة تؤدي لتحرر جسيمات مجهرية مشيمية تفعّل الاستجابة الالتهابية الجهازية [٨].



الشكل (١) يبين التغير المرضي للأوعية الحلزونية في مقدمة الارتعاج

٢. خلل تمايز خلايا الأرومة الغازية :

إن أحد العوامل المحتملة لعدم اكتمال غزو الأوعية الحلزونية هو خلل تمايز خلايا الأرومة الغازية [٩].

في الحمل الطبيعي؛ تُغيِّر خلايا الأرومة الغازية تعبيرية جزيئات الالتصاق الخاصة بها من جزيئات تلتصق بالخلايا الظهارية إلى جزيئات تلتصق بالخلايا البطانية وتدعى هذه العملية بتشكل الأوعية الكاذب [٦].

تمت دراسة الأرومة المغذية في مشائم المصابات بمقدمة الارتعاج ووجد أنها لا تغيّر تعبيرية جزيئاتها لتوافق تشكّل الأوعية الكاذب؛مما يؤدي إلى خلل في المشيمة وإقفار في

ترويتها وكلا الأمرين يحث المشيمة على إطلاق عوامل جوالة منحلة في المصل تؤدي بدورها إلى خلل معمم في بطانة الأوعية في الجسم وهو من مظاهر مقدمة الارتعاج وأعراضه الأساسية.

٣. نقص التروية _ نقص الأكسجة_ الإقفار:

إن نقص تروية المشيمة هو سبب ونتيجة في آن معاً لتطور المشيمة الشاذ.تدعم الأدلة التالية العلاقة السببية بين نقص تروية المشيمة وتطورها الشاذ من جهة وبين مقدمة الارتعاج من جهة أخرى:

١. تزيد الأمراض المترافقة مع أمراض وعائية من نسبة الإصابة بمقدمة الارتعاج (ارتفاع الضغط المزمن، والداء السكري، والذئبة الحمامية الجهازية، والأمراض الكلوية، وأهبة التخثر المكتسبة والموروثة) [١٠].

٢. تترافق الحالات التوليدية التي تزيد من كتلة المشيمة زيادة غير مترافقة مع زيادةتوعيتها مثل (الرحى العدارية، استسقاء الجنين، السكري، الحمل التوأمي) مع زيادة نسبة الإصابة بمقدمة الارتعاج والإقفار النسبي في المشيمة [١١].

إن نقص تروية المشيمة يعد نتيجة لتطور المشيمة الشاذ حيث يبدو نقص التروية جلياً كلما تقدم عمر الحمل لأن الأوعية الشاذة لا تستطيع التكيف مع المتطلبات المتزايدة للوحدة الجنينية المشيمية. أما التغيرات المشيمية المتأخرة فإنها تتوافق مع حدوث الاحتشاءات، قد نجد عصيدات في الأوعية ونخر فيبريني وتخثر وتضيق أوعية تصلبي واحتشاء مشيمي، وقد لا تتواجد هذه التبدلات في كل مريضات مقدمة الارتعاج لكن كلما كان المرض شديداً كلما ظهرت هذه الآفات بشكل أوضح وأشمل. يعد كل من نقص التروية ونقص الأكسجة والإقفار المشيمي عوامل أساسية في إمراضية مقدمة الارتعاج حيث أن المشيمة المصابة تفرز العديد من العوامل إلى دم الأم وتغير هذه العوامل من

وظيفة الخلايا البطانية في أجهزة الجسم المختلفة مما يؤدي إلى ظهور الأعراض والعلامات الوصفية لمقدمة الارتعاج [١٢،١٣]

٤. العوامل المناعية:

إن فقدان التحمل المناعي الوالدي للمستضدات الوالدية والمشيمية والجنينية أو سوء تنظيمها هو نظرية أخرى لتشكل مقدمة الارتعاج.

تتعزز مقدمة الارتعاج في الظروف التي يضطرب فيها تشكل الأضداد الحاصرة لمواقع المستضدات المشيمية، كما يحدث في الحمل الأول والذي يحمل خطراً أعلى.

يمكن أن يفسر سوء تنظيم التحمل المناعي ازدياد الخطر عند ازدياد الحمل المستضدي الأبوي كما في حالة الحمل الرحوي. وبشكل معاكس فإن السيدات مع تعرض سابق للمستضدات الأبوية هي ممنعة لمقدمة الارتعاج .

إن السيدات اللواتي تعرضن لمستضدات أبوية أقل لديهن قابلية عالية للإصابة ومثالهن:الخروسات، والسيدات اللواتي يغيرن الشريك الجنسي بتغير الحمول، والسيدات مع فترات طويلة بين الحمول، والسيدات اللواتي يستخدمن موانع الحمل الحاجزية، والسيدات اللواتي يحملن بواسطة تقنيات الإخصاب المساعد.

لوحظت شذوذات مناعية في ما قبل الارتعاج مشابهة لما يحدث عند رفض الجسم لطعم مزروع مع وجود رشاحة زائدة من الخلايا المتغصنةdentritccellsفي النسيج الساقطي تعمل على تغيير تعبيرية المستضدات الأموية والجنينية على مستوى الغشاء الساقطي [١٤].

٥. زيادة الحساسية للأنجيوتنسين ٢:

وجد أن مريضات مقدمة الارتعاج لديهن حساسية أعلى للأنجيوتنسين ٢ [١٥].

٦. العوامل الوراثية:

تلعب العوامل المورثية دوراً في إحداث المرض على الرغم من أن معظم حالات مقدمة الارتعاج فردية [١٧]، واقترح العامل المورثي في الإمراضية بناءاً على الملاحظات الآتية:

- ترفع القصة العائلية لأم أو أخت مصابة بمقدمة الارتعاج من احتمال إصابة الخروس بمقدار ٢_٥ أضعاف الخروس سلبية القصة العائلية [١٨].
- يرتفع خطر الإصابة بمقدمة الارتعاج لأكثر من ٧ أضعاف عند حدوثه في حمل سابق.

توجد المورثة المسؤولة عن FLT1-sFLT1على الصبغي ١٣ وهي مورثة مسؤولة عن تصنيع العديد من مستقبلات النمو البطانية VEGFRلذلك فإن الأجنة التي تحمل هذه المورثة بشكل زائد مثل أجنة متلازمة تثلث الصبغي ١٣ يزداد خطر إصابة أمها بشكل كبير بمقدمة الارتعاج مما يوجه بقوة إلى دور هذه المورثة في إمراضية المرض [١٩].

٧. خلل النسيج البطاني المعمم:

تعلل المظاهر السريرية في مقدمة الارتعاج بوجود خلل معمم في النسيج البطاني في الجسم فمثلاً:

- ارتفاع الضغط ناتج عن خلل السيطرة على التوتر الوعائي .
- البيلة البروتينية والوذمة ناتجة عن زيادة النفوذية الوعائية.
- الأعراض الوصفية للمرض كالصداع والاختلاجات وتشوش الرؤية والألم الشرسوفي كلها تنتج عن خلل الأوعية البطانية في الأعضاء الهدف (الدماغ–الكبد –الكلية).

أما الدلائل التي تدعم وجود الخلل البطاني المعمم فهي:

- خلل التوسع الوعائي المسبب بالجريان والتوسع الوعائي بواسطة الأستيل كولين [٢٠]
- نقص إفراز البطانة للموسعات الوعائية كأكسيد النتريت والبروستاسيكلين وازدياد المقبضات كالاندوتلين والترومبوكسان.
- زيادة الحساسية الوعائية للأنجيوتنسين ٢[١٥].
- إن حقن مصل المصابات بمقدمة ارتعاج في الوريد السري يسبب تفعيل بطاني لخلايا الوريد السري في الزجاج.
- يستمر خلل توسع الشريان ٣ سنوات بعد الحمل المختلط بمقدمة الارتعاج لكن لا نعلم إذا كان الخلل سبباً أو نتيجة للإصابة بمقدمة الارتعاج [٢١].
- هناك علاقة بين وجود خلل وعائي سابق للحمل وقابلية الإصابة بمقدمة الارتعاج بسبب تخرب الخلايا البطانية حيث أن وجود التخرب الخلوي بشكل سابق للحمل يفسر إصابة مريضات مقدمة الارتعاج بالأمراض الوعائية لاحقاً في حياتهن (٢٢).

البروتين الإرتكاسيC

اكتشف البروتين الارتكاسي (سي) بداية عام ١٩٣٠م من قبل Tillet و Francesفي مختبر Oswald Avery خلال دراسة المرضى مع خمج بالمكورات العقدية الرئوية، حيث وجد أنه يرتبط بعديد السكريدC في جدار المكورة برابطة تم تحديدها لاحقاً أنها من نمط الفوسفوكولين، ومن هنا أتت تسميته [٢٤].

تفرز المشيمة الطبيعية في الحمل كمية من البروتين الارتكاسي (hs-crp) وتبين أنه يوجد في السائل الأمنيوسي وفي بول الجنين وينتقل إلى دم الأم ، بينت عدة دراسات أن هذه الكمية من البروتين الارتكاسي تزداد بشكل ملحوظ في مقدمة الارتعاج نتيجة وجود إقفار في المشيمة كما تبين أن قيمته تتناسب طردا مع شدة مقدمة الارتعاج .

و هو جزء من استجابة 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.

الاستجابة الالتهابية الحادة:

إن الاستجابة الالتهابية الحادة هي استجابة باكرة لا نوعية؛ تبدأ عندما تحرّض أذية ما أو عامل ممرض تحرّر السيتوكينات والعوامل الأخرى (الشكل٢)، واستجابةً للأذية تفرز الخلايا الالتهابية الموضعية عدداً من السيتوكينات ضمن تيار الدم وهو ما يحرّك ارتكاس مناعة الجسم "بما فيها الاستجابة الكبدية" بإنتاج عدد كبير من ارتكاسات الطور الحاد، وكل منها يلعب دور في ارتكاس الجسم للخمج.

تتفعل استجابة الطور الحاد بواسطة الستوكينات، IL-6، IL-1، TNF المفرزة من الخلايا البالعة الكبيرة والخلايا الأخرى في موضع الاذية. تحرّض هذه العوامل الحمى وتحفّز الكبد على إنتاج CRP وبروتينات الطور الحاد الأخرى.

تحرّك استجابة الطور الحاد الاستجابات المناعية والالتهابية الأخرى كازدياد التدفق الدموي إلى الموقع مع ازدياد الخلايا المناعية منها الخلايا البالعة . يهبط خلال استجابة الطور الحاد انتاج الألبومين وطليعة الألبومين من الكبد للسماح بتكوين بروتينات الطور الحاد [٢٥].

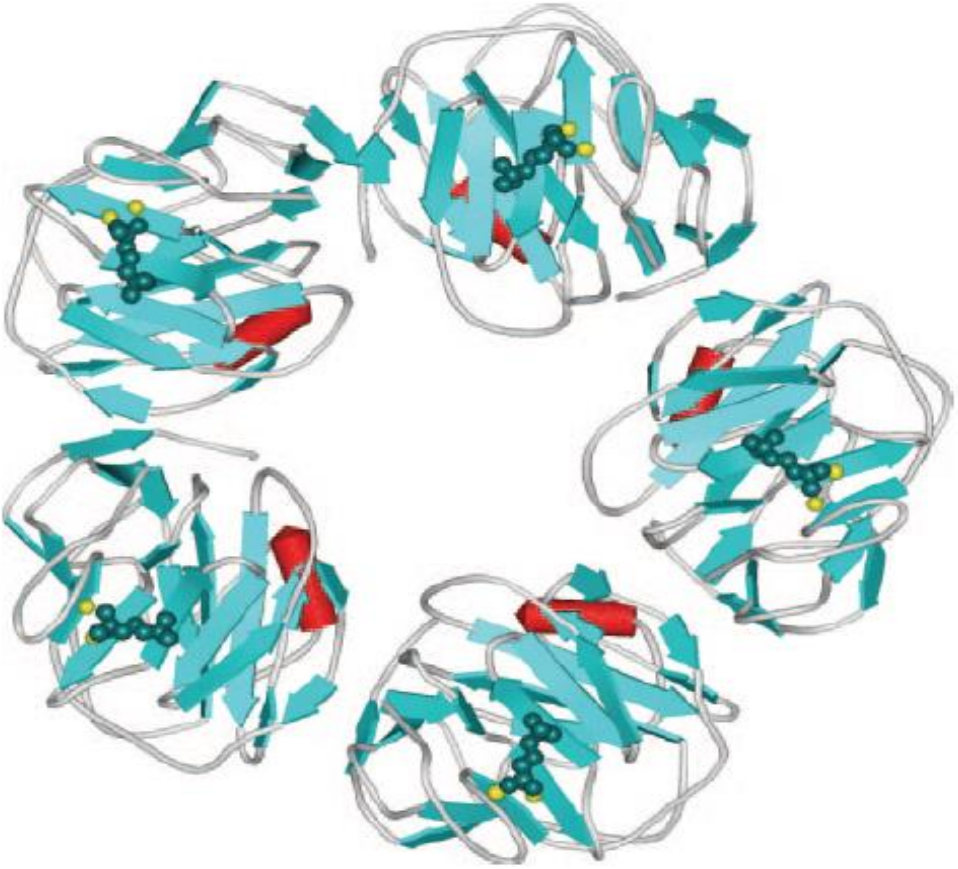
تنظيم التعبير عن البروتين الارتكاسي (سي):

تقع مورثة البروتين الارتكاسي على الذراع القصير للصبغي الأول، وتضم إنترونentron واحد يفصل بين المنطقة المرمزة لببتيد الإشارة عن المنطقة المرمزة للبروتين الناضج. يتنظم تحفيز الـ CRP في الخلايا الكبدية في مستوى التعبير بواسطة الإنترلوكين-٦ والذي قد يتعزز بالإنترلوكين-β١. إن كل من IL-6، IL-1β يقوم بتنظيم تعبير عدد من مورثات بروتينات الطور الحاد من خلال تفعيل عوامل تعبير تضم أفراد عائلة STAT3, C/EBP، وبروتينات Rel، إن كل بروتين منها له عامل تعبير مخصوص، وبالنسبة لـ CRP فإن أفراد عائلة C/EBPهي المهمة في التحفيز، بالإضافة لمواقع ارتباطC/EBPفإن الموقع الطليعي المحرك القريب من مورثة CRP يحتوي مواقع ارتباط لـ STAT3 وبروتينات Rel وإن التفاعل بينها يعزّز التحفيز الأعظمي للمورثة [٢٤].

تم تسجيل اصطناع خارج كبدي لـ CRP في النورونات، واللويحات العصيدية، والخلايا الوحيدة واللمفية. إن الآليات المنظمة للاصطناع في هذا الموقع غير معروف، ويستبعد أن تؤثر في المستوى المصلي لـ CRP.

بنية البروتين الارتكاسي (سي):

إن CRP بروتين مع وزن جزيئي ١.١٥ كيلو دالتون، ويتألف من ٥ تحت وحدات متماثلة، والتي تنتظم بشكل حلقة خماسية حول لب مركزي وهو ما يطلق عليه "Pentranix". تملك كل تحت وحدة موقع ارتباط معتمد على الكالسيوم، ويبين الشكل (٣) بنية البروتين. وهو مكون طبيعي في المصل ويوجد في كل الأعمار، بدون فارق بين الذكور والإناث.



الشكل (٣) بنية CRP الخماسية

يمكن أن يزداد تركيزه استجابة للحالات الإلتهابية حتى ١٠٠ ضعف أو أكثر، وميزة إضافية له كمشعر سريري هي استجابته السريعة للعوامل المنظمة للببتيد في الحالات الالتهابية حيث ترتفع التراكيز المصلية له بعد التحفيز الحاد خلال ٦ ساعات، ويمكن أن تتضاعف كل ٨ ساعات بعدها لتصل إلى ذروة خلال ٥٠ ساعة، وأيضاً عند توقف

المحفّز فإن تركيز CRP المصلي يهبط بشكل سريع بطريقة مماثلة. يبلغ نصف عمر الجزيء في المصل ٥–٧ ساعات [٢٤].

تركيز البروتين الارتكاسي (سي):

يقاس البروتين الارتكاسي (سي) بالميليغرام بالليتر (ملغ/ل). إن غالبية الناس الأصحاء يبدون تراكيز قليلة منه بحيث اعتبر أن قيمة CRP أقل من ٥ مغ/ل طبيعية وأي قيمة أعلى قد تشير لحالة مرضية ما، وأشار البعض إلى أن الحد الأعلى الطبيعي قد يصل إلى ١٠ مغ/ل.

على الرغم من أن بعض الاضطرابات قد ترفع هذه القيمة مثل اضطرابات النوم و التعب المزمن و الكحولية و التهابات الأسنان و التدخين و البدانة(٢٥).

يجب الوضع بالحسبان أن تركيز البروتين الارتكاسي سي (CRP) مرتبط بشكل طردي مع مشعر كتلة الجسم (Body Mass Index BMI) 42، وأيضاً في الحمل، تختلف قيمه بحسب العمر الحملي و هناك مجالات مرجعية محددة، إلا أنها غير محددة فيما يتعلق بالثلث الأول من الحمل و هناك اختلافات حول ذلك.

إن الإرتفاع المخصوص فوق ١٠٠ملغ/ل يمكن أن يقترح: خمج عظم أو ذات عظم ونقي، هجمة التهاب مفاصل، داء معوي التهابي، سل، الذئبة الجهازية أو آفة نسيج ضام أخرى او مرض مناعي ذاتي، سرطان وخاصة اللمفومات، ذات رئة(٢٥).

وظيفة البروتين الارتكاسي (سي):

إن الوظائف الأساسية لـ CRP غير معروفة على الرغم من أنه تم تسجيل تداخله مع الجهاز المناعي والمسارات الإلتهابية، ويعرف أنه يرتبط مع جدار الخلية الجرثومية ويفعّل مسار المتممة التقليدي.

الاستخدام السريري للبروتين الارتكاسي (سي):

تم مقارنة فعالية CRP كأداة للتدبير مع المشعرات التقليدية: سرعة التثفل، وعدد الكريات البيض، وارتفاع حرارة الجسم.

يتميز CRP بأنه لا يتأثر بالعوامل الأخرى كتشوه الكريات الحمر، أو فقر الدم، أو كثرة الحمر، أو وجود بروتينات مصلية شاذة، والتأثير الدوائي كما في الستيروئيدات القشرية، ولكن يجب التذكّر دائماً أنه اختبار لا نوعي [٢٦].

دور عيار CRP في تطور متلازمة مقدمة الإرتعاج:

كما ذكرنا سابقا تبين أن المشيمة تفرز (hs-crp) بالحمل الطبيعي وتزداد هذه الكمية بشكل ملحوظ في مقدمة الارتعاج نتيجة تعرض المشيمة للإقفار فكان لابد من دراسات لمعرفة دور عيار البروتين الارتكاسي للتنبؤ بتطور مقدمة ارتعاج وللتنبؤ بشدة المتلازمة .

قامت دراسة هولندية قام بها tjoaورفاقه عام ٢٠٠٣م بقياس CRP في الثلث الأول من الحمل لدى سيدات طورن مقدمة إرتعاج لاحقاً. ضمت الدراسة ١٠٧ سيدات منخفضات الخطورة لتطور مقدمة إرتعاج وأجري القياس بعمر حملي بين ١٠-١٤ أسبوع حملي، وكانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر الأم وعمر الحمل وعدد الولادات، وخلصت الدراسة إلى أنه على الرغم من التراكب الكبير بين قيم CRP بين المجموعات إلا أن وسطي التركيز كان مرتفعاً بشكل هام لدى السيدات اللاتي طورن مقدمة إرتعاج ($P<0.05$) [٢٨].

أما دراسة Qiu ورفاقه في الولايات المتحدة عام ٢٠٠٤م فقد قاست تركيز CRP في الأسبوع ١٣ من الحمل وسطياً لدى ٦٠ سيدة حامل طورت ما قبل إرتعاج لاحقاً و ٥٠٦

سيدات شاهد، وكان خطر ما قبل الإرتعاج يزداد مع ازدياد تركيز CRP. ترافق عيار CRP (≤ ٤.٩ ملغ/ل) مع خطر يبلغ ٢.٥ ضعف لتطور مقدمة إرتعاج. [٢٩].

نشر Rebelo ورفاقه من البرازيل مقالة اشتملت مراجعة منهجية وتحليل تلوي للدراسات المنشورة حول دور CRP في تطور لاحق لما قبل الإرتعاج حتى عام ٢٠١٣م، ضمت المراجعة ٢٣ دراسة اشتملت ٧٢٧ سيدة حالة ما قبل إرتعاج و ٣٥٣٨ سيدة شاهد سوية الضغط، وكان الفرق في وسطي تركيز CRP يساوي ٢.٣ ملغ/ل بين المجموعتين [٣٠].

سجلت دراسة باكستانية عام ٢٠١٥م على ٦٠ سيدة حالة و ٦٠ سيدة شاهد أن تركيز CRP في الثلث الثالث من الحمل كان أعلى بشكل هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج مقارنة بالشاهد (P<0.05)، وأن التركيز المرتفع هو جزء من الاستجابة الجهازية الالتهابية الوالدية المفرطة وأنه يتناسب عكسياً مع وزن الوليد [٣٥].

أما دراسة ايرانية عام ٢٠١٣ قام بها مريم كاشنيان ورفاقها على ٣٩٤ سيدة حامل تطور لدى ٤٢ منها مقدمة ارتعاج

وتوصلت إلى ان عيار البروتين الارتكاسي (سي) مفيد في التنبؤ بتطور مقدمة ارتعاج حيث كانت متوسط قيم البروتين الارتكاسي أعلى بشكل هام لدى مجموعة مقدمة الارتعاج منها في مجموعة سوية الضغط حيث كانت قيمة p#0.001 وكان لقيم البروتين الارتكاسي (سي) علاقة بشدة مقدمة الارتعاج .

القسم العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

قيمة البروتين الارتكاسي (سي) المعاير في الثلث الأول من الحمل في التنبؤ بتطور مقدمة ارتعاج

Evaluation of the diagnostic value of the first trimester maternal serum C-reactive protein level in prediction of preeclampsia.

خلفية البحث:

يعد مقدمة الارتعاج من أكثر اختلاطات الحمل خطورة ومن أهم الأسباب المؤدية للمراضة والوفيات الوالدية والجنينية في الحمل وبعد الولادة. يبلغ معدل الوقوع من ٥-١٠% في معظم أنحاء العالم [٣٧].

على الرغم من أن تظاهر الاختلاط سريرياً يكون بعد الأسبوع ٢٠ من الحمل إلا أن التغيرات المرضية الحاصلة على مستوى الشرايين الحلزونية في الرحم تظهر في أواخر الثلث الأول من الحمل. إن التنبؤ بحدوث مقدمة الارتعاج ذو فائدة محدودة لأن كلاً من تطور وحصول الخلل أو تدهور الحالة وازدياد شدتها لا يمكن تجنبه ومنعه ولا يوجد حالياً علاج إلا إنهاء الحمل، ولكن بالمقابل فإن تحديد المريضات عاليات الخطورة يحمل أهمية من حيث تركيز جهود الكادر الطبي نحوهم ورعايتهم والمناطرة المشددة خلال الحمل مما قد يمنع حصول الاختلاطات سيئة الإنذار وبالتالي يحسن النتائج على المدى القريب والبعيد. حالياً لا توجد سريرياُ وسيلة للتنبؤ بحصول ما قبلالإرتعاج بشكل جيد بحيث يفرق بين السيدات الحوامل اللاتي سيطورن هذا الاختلاط من عدمه [٣٨].

يلاحظ عدد هام من اختلاطات ما قبل الإرتعاج في متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية مما قد يوحي أن الاستجابة الالتهابية الشديدة والزائدة لدى الأم تجاه محصول الحمل قد

تكون من الآليات المتورطة في ما قبل الإرتعاج، وظهر أن ما قبل الإرتعاج مرتبط مع تفعيل المتممة الالتهابية وزيادة الكريات البيض من حيث العدد والتفعيل، بالإضافة لزيادة مستويات عدد من السيتوكينات مثل الإنترلوكين-٦ وعامل التنخر الورمي.

تؤدي معظم أشكال الالتهاب وتحطم الأنسجة إلى ازدياد تراكيز بروتينات تعرف باسم بروتينات الطور الحاد، تصنع هذه البروتينات من قبل الخلايا الكبدية بشكل رئيس تحت تنظيم السيتوكينات المفرزة من البلاعم وغيرها من الكريات البيض المفعلة، إن تراكيز بروتين Cالإرتكاسي موضوعية وحساسة على الرغم من كونها غير نوعية لالتهاب معين إلا أنها مشعر للفعالية الالتهابية في الجسم [٣٩].

يزداد تركيز CRP بشكل ملحوظ خلال الطور الحاد من الالتهاب، اقترح أنه يفعّل نظام المتممة المناعي كما أنه يرتبط بالخلايا البالعة وبالتالي يتدخل بشكل مباشر بين المناعة الخلطية والخلوية للجسم. إن التقارير الأخيرة التي تظهر ازدياد تراكيز CRP لدى الأصحاء مع وجود خطورة لحدوث أمراض قلبية مستقبلاً هي التي أكدت على فائدة ونجاعة CRP كمشعر للاستجابة الالتهابية تحت السريرية [٤٠].

قد يؤمن قياس تراكيز بروتينات الطور الحاد وسيلة جيدة لتحري الحمول عالية الخطورة، تزداد المشعرات الالتهابية لدى الحوامل اللاتي لديهن ما قبل ارتعاج ومن ضمنها البروتين C الارتكاسي، ولكن لم يتبين فيما إذا كان ارتفاع مستوياتها سابقاً لتطور ما قبل الارتعاج أم مرافقاً له.

إن تحديد دور البروتين C الارتكاسي في سياق مقدمة الارتعاج يحمل فائدة كبيرة نظراً لأنه وسيلة سهلة التطبيق رخيصة ومقبولة من المريضات.

هدف البحث:

معايرة البروتين C الارتكاسي في الثلث الاول من الحمل كوسيلة للتنبؤ لحدوث مقدمة ارتعاج لاحقاً في الحمل نفسه.

المواد والطرائق:

نموذج البحث:

الدراسة حالة–شاهد مستقبليةProspective Case-control Study.

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في مدينة دمشق.

فترة جمع العينات:

١–11–٢٠١٥ إلى١–٧–٢٠١٦ م .

عينةالبحث:

اشتمل البحث (٣٠٠) سيدة من المراجعات لعيادة الحوامل في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي خلال فترة البحث ولأسباب مختلفة، اعتماداً على أرقام القبول في المستشفى و ذلك اعتماداً على برنامج حاسوبي لاختيار الأرقام عشوائياً. سيتم تعبئة استمارات بحث تتضمن عدة أسئلة تتحرى عدة متغيرات في الحمل الحالي (عمر الأم و العمر الحملي و البروتين الارتكاسي سي CRP (C- Reactive Protein) و قياسات متكررة للضغوط الشريانية و البيلة البروتينية) و دراسة علاقتها بحدوث مقدمة الارتعاج في الحمل المدروس.

معايير الإدخال:

- سن الحمل (٨-١٤ أسبوع حملي) حسب آخر دورة طمثية منتظمة موثوقة مع تأكيد صدوي لذلك.
- الحمل مفرد، وتأكيد وجود فعالية قلبية لدى الجنين.

معايير الاستبعاد:

- وجود حالة إنتانية لدى السيدة الحامل مشخصة وليس لها علاقة بالحمل.
- أمراض مناعية ذاتية أو كلوية في الحمل الحالي.
- قصة ورم محدد في الحمل الحالي.
- الحمل المتعدد.
- عدم تناول أي دواء خلال الحمل باستثناء حمض الفوليك.
- الداء السكري أو ارتفاع الضغط الشرياني المزمن أو سوابق أمراض قلبية.
- قصة ارتفاع ضغط في الحمول السابقة .
- رضوض أو حروق مؤخراً.
- انتهاء الحمل الحالي قبل تمام الحمل بالنسبة لمجموعة الشاهد.
- التعب المزمن أو الكحولية أو اضطرابات النوم والتدخين.

مراحل البحث:

تسجيل البيانات المتعلقة بكل سيدة وفق الاستمارة المرفقة. إجراء التصوير الصدوي لتأكيد وجود الفعالية القلبية.

إجراء التحليل: سحب عينة دم وريدية (٢ سم) من كل المريضات في أنبوب أحمر وإجراء معايرة للـ CRP في مخبر المشفى في الطابق الثالث حيث اعتبرت القيمة الطبيعية للبروتين الارتكاسي أقل أو تساوي ٥ ملغ/ل حسب الكيت المستخدم بالمشفى(amh).

يتم متابعة السيدة طيلة فترة الحمل بعد الاسبوع ٢٠ويتم التواصل معها عن طريق الهاتف لتأتي إلى المشفى.

بعد الأسبوع ٢٠ من الحمل تتم المتابعة كل ٤ أسابيع ويتم مراقبة الضغط الشرياني وعيار البيلة البروتينية بواسطة شرائط الغمس، وإجراء التصوير الصدوي للاطمئنان على الحمل.

استبعدت الحالات التي انتهت بإسقاط أو ولادة باكرة، كما استبعدت الحالات التي فقد التواصل معها.

كان تشخيص مقدمة الإرتعاج لدى السيدة الحامل نقطة نهاية البحث بالنسبة لها. أما السيدات مع ضغط سوي فقد كانت الولادة هي نقطة النهاية.

سيجري التحليل الإحصائي للنتائج بحسب اختبار t لعينتين مستقلتين و اختبار z و عند مستوى دلالة $P \geq 0.05$ سيعتبر الفارق ذا دلالة إحصائية، كما سيتم الاستدلال على القدرة التنبؤية لمعايرة CRP من خلال استعمال اختبار ماك نيمار McNemar و المنحني روك Receiver operating characteristic (ROC) باستعمال برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ استقلالية المريضة التامة وقرارها الشخصي بالدخول في البحث أو عدمه من خلال الموافقة المستنيرة.
- ✓ الموازنة بين الفائدة المستقاة من هذه الدراسة مع المخاطر المتوقعة في حال حصولها والتي هي في دراستنا معدومة تقريباً.
- ✓ العلاقة الودية والاحترام المتبادل بين الطبيبة الباحثة والمريضة.
- ✓ السرية التامة للمعلومات وللنتائج المخبرية، واحترام خصوصية المريضة بشكل كامل.
- ✓ المساواة بين جميع المريضات بغض النظر عن أي اعتبار.
- ✓ إن تعاون المريضة في هذا البحث طوعي دون أي مقابل.

عرض النتائـــج

توزع عينة البحث:

تم حشد ٣٠٠ سيدة تحقق شروط البحث، وتم استبعاد وفقدان ٦٢ سيدة خلال البحث نتيجة إسقاط أو ولادة مبكرة أو لم نستطيع التواصل معها لتصبح العينة ٢٣٨ مريضة بشكل كلي .

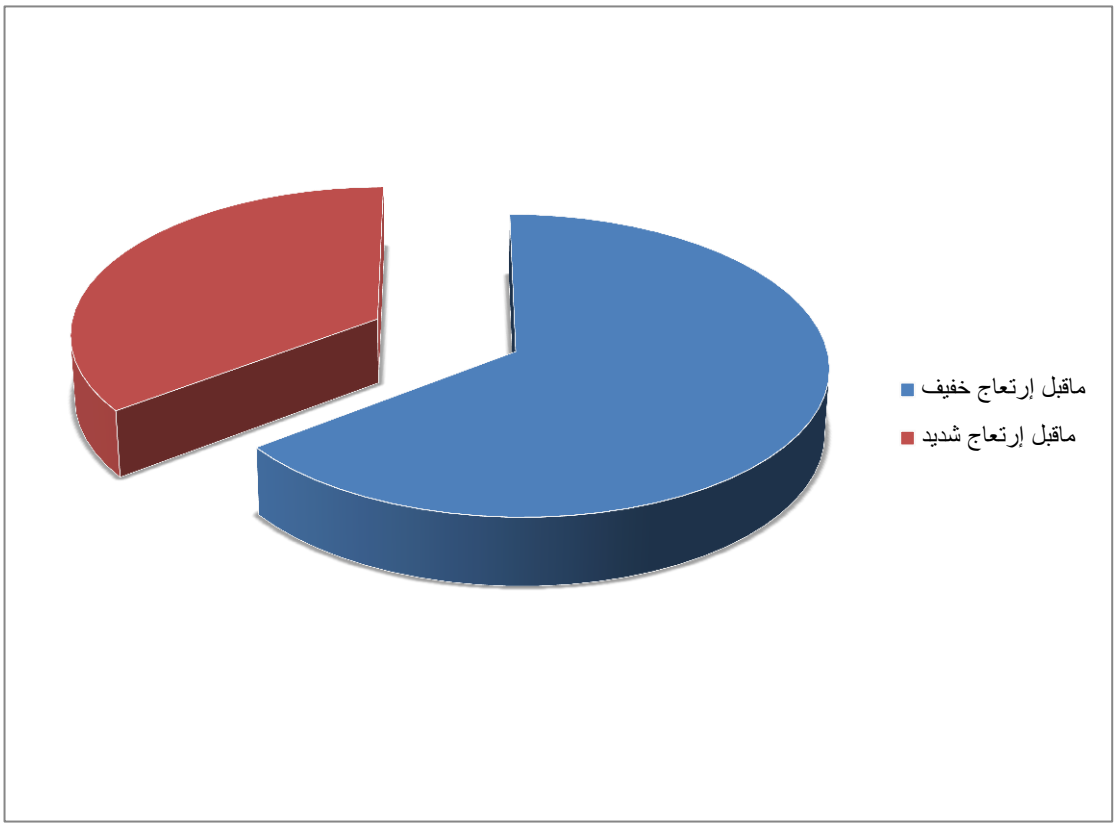
تم تشخيص مقدمة إرتعاج في ١٧ حالة خلال الدراسة من أصل ٢٣٨ سيدة بنسبة (٧.١٤ %).

٦ منهن طورن مقدمة ارتعاج شديد(٣٥.٥%) مقابل ١١ طورن مقدمة ارتعاج خفيف .

كما يبين الجدول رقم (١).

الجدول (١) توزع مريضات ما قبل الإرتعاج حسب شدة المتلازمة.

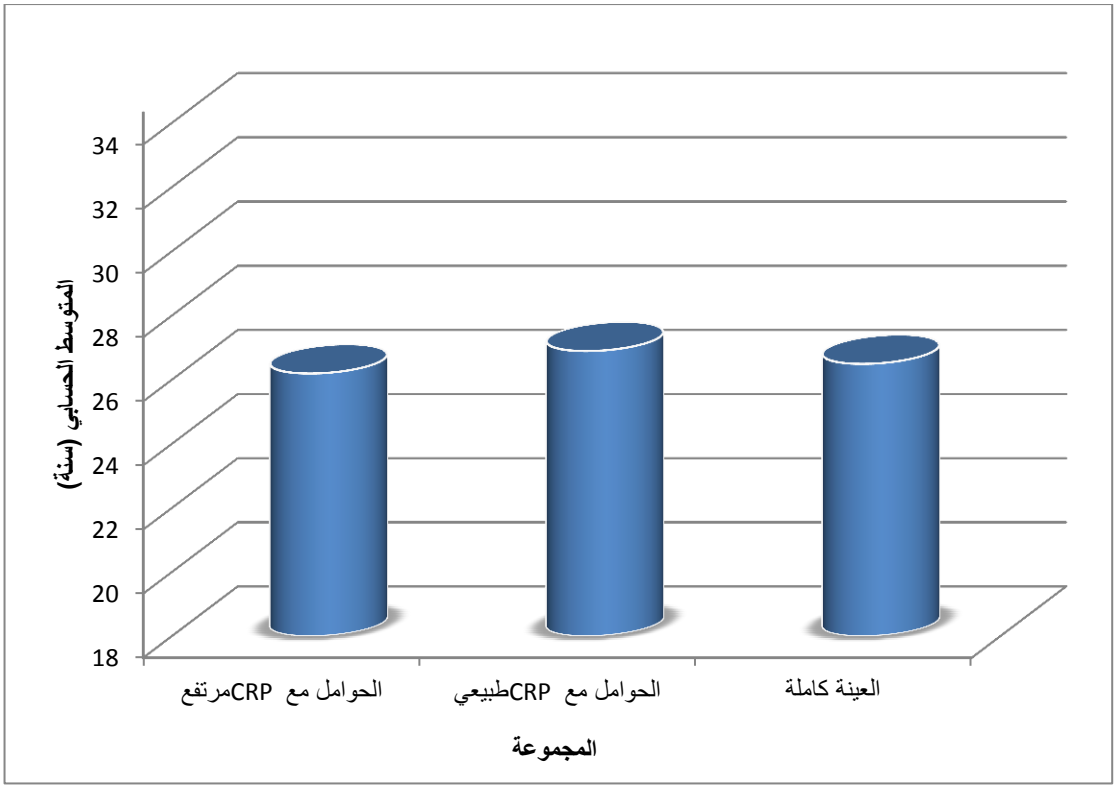
الصنف	العدد (النسبة المئوية)
مقدمة إرتعاج خفيف	١١ (٦٤.٧%)
مقدمة إرتعاج شديد	٦ (٣٥.٣%)



المخطط(١) توزع مريضات مقدمة الارتعاج حسب شدة المتلازمة.

أعمار السيدات (بالسنوات) في عينة البحث:

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار الحوامل في المجموعة الأولى سوية الضغط ٢٦.٢ ± ٤.٨ سنة، أما في المجموعة الثانية فقد كان ٢٦.٩ ± ٥.٢ سنة. ولم يكن للفرق بين المتوسطين أهمية ذات دلالة وفق الاختبار الإحصائي المجرى قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05. وتظهر النتائج في الجدول رقم (2) ويبيّنها المخطط رقم (2).



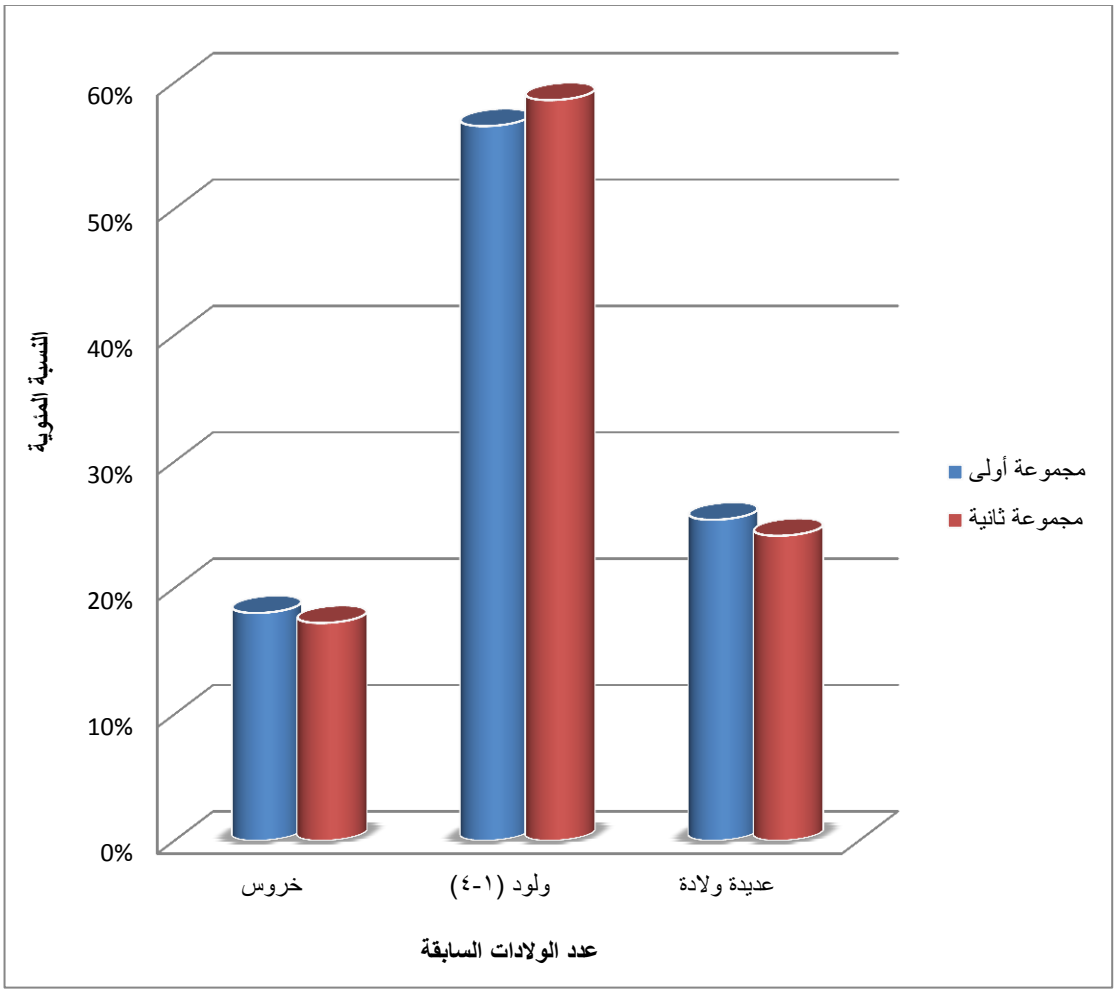
مخطط رقم (٢) مقارنة المتوسطات الحسابية لأعمار الحوامل (بالسنوات) في عينة البحث.

جدول رقم (٢) خصائص أعمار السيدات الحوامل (بالسنوات) حسب حدوث مقدمة إرتعاج.

المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي
مجموعة الحوامل مع مقدمة ارتعاج	١٧	17	35	26.4
مجموعة الحوامل بدون مقدمة ارتعاج	321	17	35	26.5

السوابق التوليدية:

يبين الجدول (٣) النتائج المسجلة، ولم يكن هناك فروق بين المجموعتين المدروستين، مع قيمة مستوى دلالة أكبر من ٠.٠٠٥.



المخطط رقم (٣) يبين مقارنة النسب المئوية لعدد الولادات السابقة

الجدول (٣) نتائج الاستقصاء عن السوابق التوليدية لدى السيدات في عينة البحث

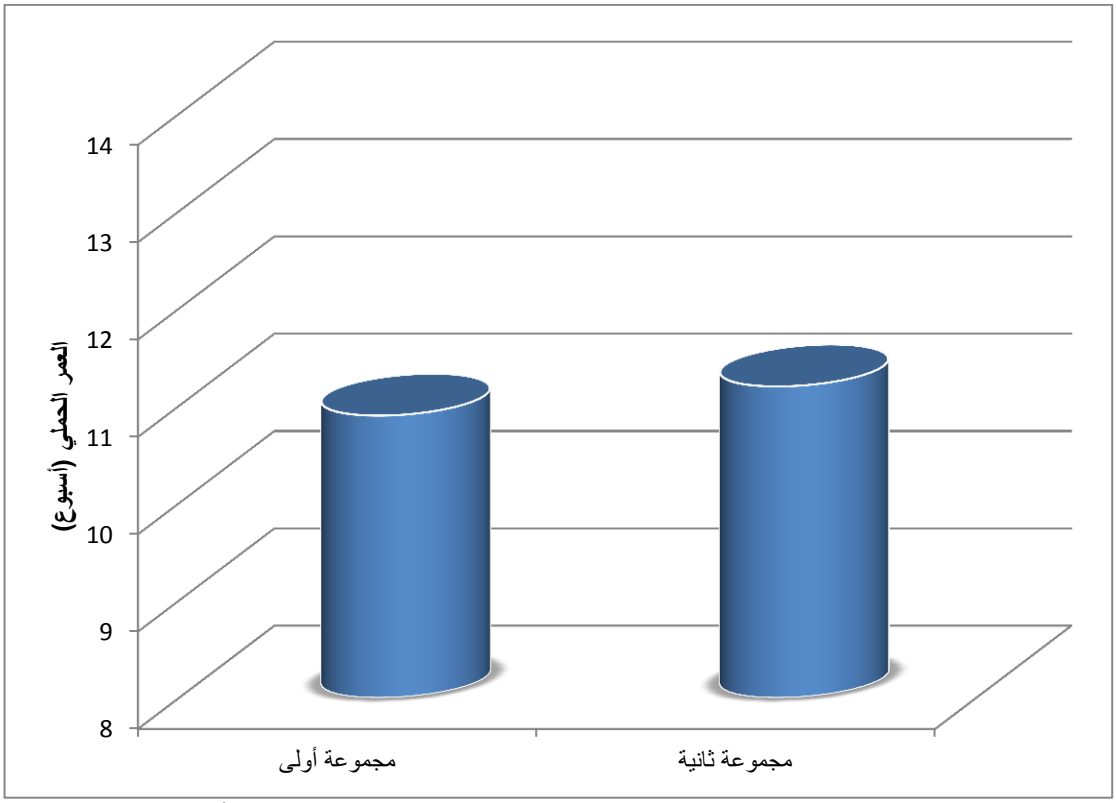
عدد الولادات	مريضات مقدمة ارتعاج	مريضات بدون مقدمة ارتعاج
خروس	٣ (١٧.٦%)	٣٩ (١٧.٦%)
ولود (١-٤)	١٠ (٥٨.٨%)	١٢٧ (٥٧.٥%)
عديدة ولادة ≤٥	٤ (٢٣.٥%)	٥٥ (٢٤.٩%)

العمر الحملي عند الإدخال (بالأسابيع) في البحث:

كان المتوسط الحسابي للعمر الحملي لمجموعتي البحث عند الإدخال في البحث متقارباً دون وجود فارق هام بين المتوسطين (قيمة مستوى الدلالة أكبر من ٠.٠٥)، حيث بلغ ١٠.٩ ± ١.٨ أسبوع في المجموعة الأولى، وبلغ ١١.٢ ± ١.٦ أسبوعاً في المجموعة الثانية.

جدول رقم (٤) خصائص العمر الحملي عند الإدخال (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	١٧	٨	١٣.٤	10.9	1.8
المجموعة الثانية	٣٢١	٨.٢	13.6	11.2	1.٦



مخطط رقم (٩) المتوسط الحسابي للعمر الحملي عند التشخيص (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

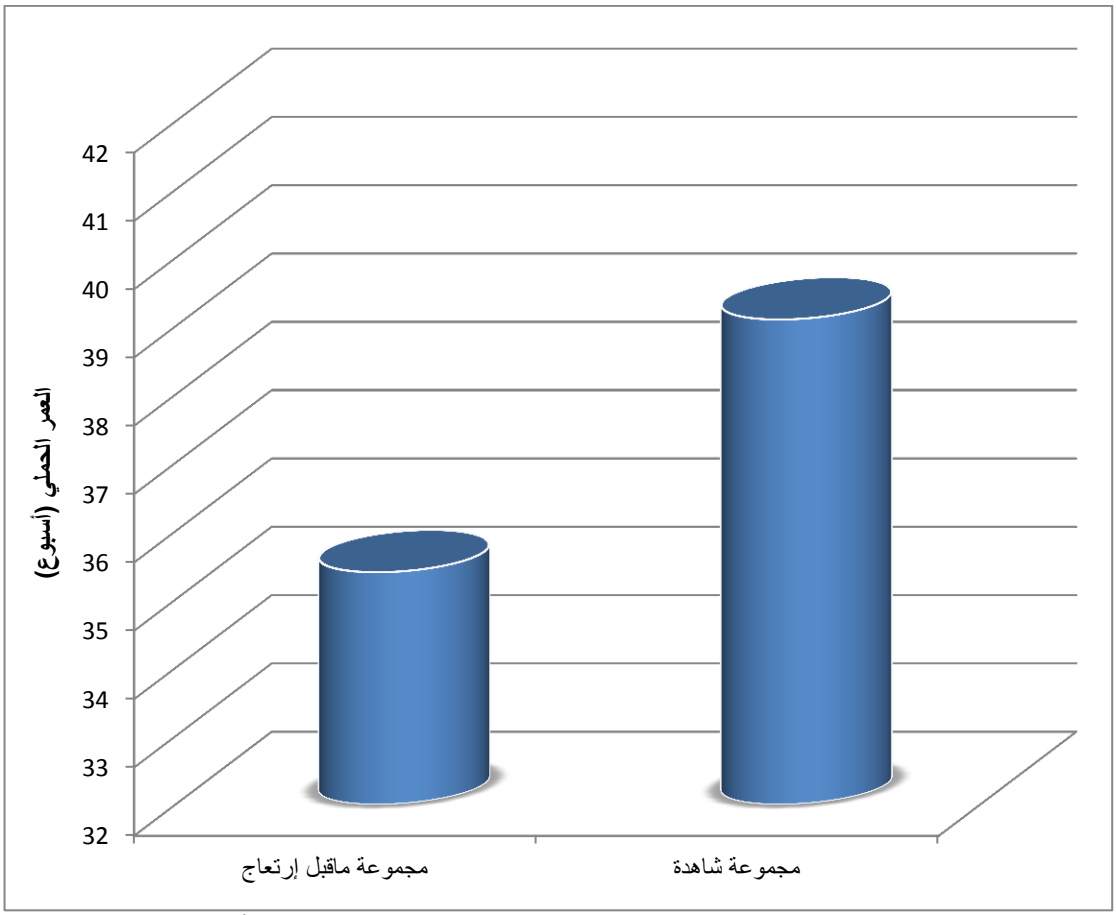
العمر الحملي عند حدوث الولادة:

يستعرض الجدول (٥) خصائص العمر الحملي عند الولادة للسيدات في عينة البحث.

نلاحظ إن العمر الحملي للولادة لدى السيدات اللاتي تطور لديهن ما قبل الإرتعاج أصغر بشكل هام (0.01#P) بسبب الحاجة لإنهاء الحمل باكراً في هذه الحالات، انظر الجدول (5).

جدول رقم (٥) خصائص العمر الحملي عند الولادة (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً لحالة الضغط الشرياني.

المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة ماقبل الإرتعاج	17	٣٢	39	35.4	2.2
مجموعة سوية الضغط	221	38	42	39.1	1.7



مخطط رقم (٥) المتوسط الحسابي للعمر الحملي عند الولادة (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

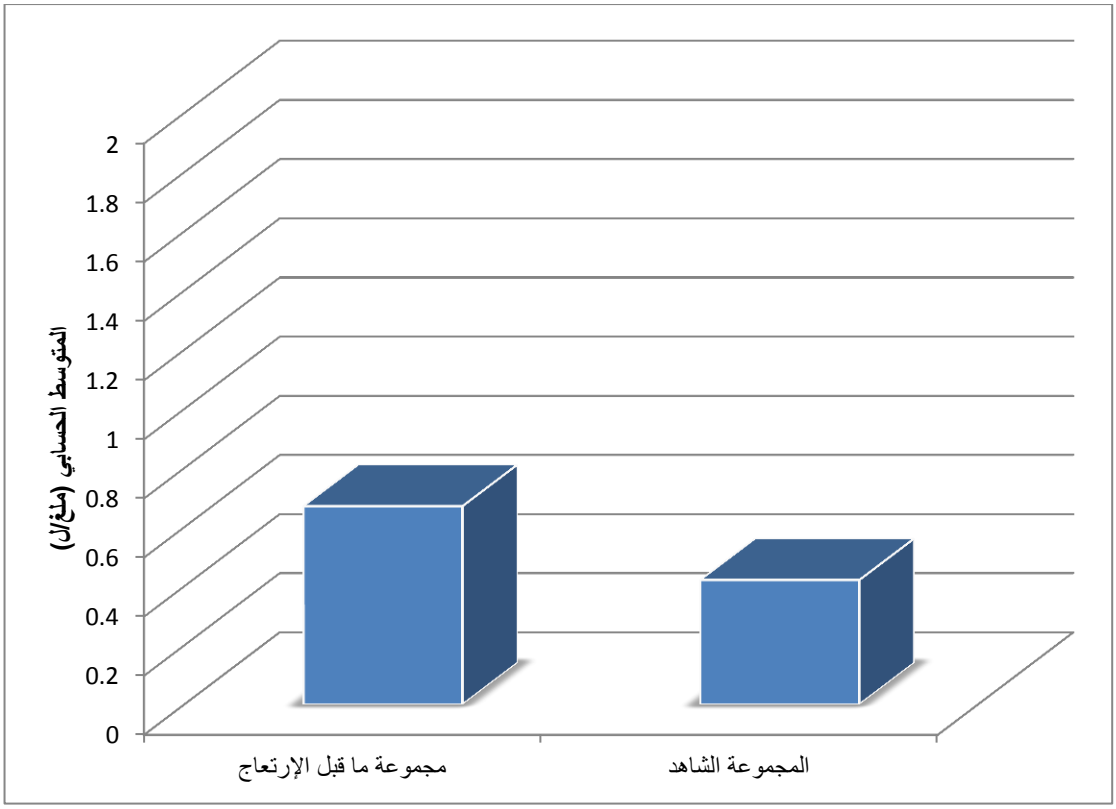
قيم CRP **لدى السيدات في عينة البحث**:

يبين الجدول (٦) خصائص قيم CRP المسجلة في عينة البحث وفق المجوعة سوية الضغط مقارنة مع مجموعة مقدمة الارتعاج وكانت الفروق ذات أهمية احصائية هامة حيث قيمة مستوى الدلالة #0.03.

نلاحظ أن وسطي البروتين الارتكاسي (سي) أعلى بشكل هام في مجموعة مقدمة الارتعاج من مجموعة سةية الضغط .

الجدول رقم (٦) يبين خصائص قيم CRP مغ/ل في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
مجموعة مقدمة الارتعاج	٢	١٢	٦.٧	٠.٣	**0.03 #**
المجموعة سوية الضغط	١	١١	٤.٢	٠.٢	



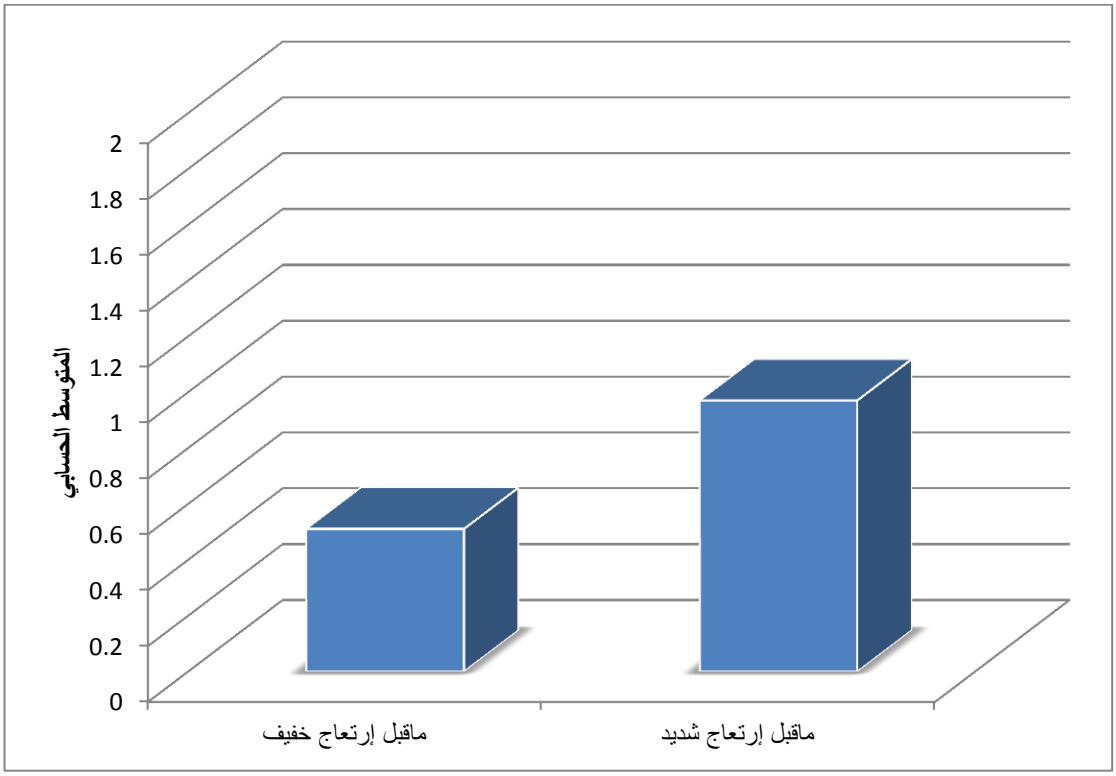
مخطط رقم (٦) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم CRP بين المجموعتين المدروستين في عينة البحث

قيم CRP في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب شدة المتلازمة :

يعرض الجدول (٧) خصائص قيم CRP مغ/ل لدى السيدات مع مقدمة الإرتعاج حسب شدة المتلازمة.أظهر التحليل الإحصائي أن المتوسط الحسابي للقيم كان أعلى بشكل هام في حالة مقدمة الإرتعاج الشديد مقارنة بمقدمة الارتعاج الخفيف (قيمة مستوى الدلالة تساوي ٠.٠٠١).

الجدول (٧) يبين خصائص قيم مغ/ل CRPفي مجموعة ماقبل إرتعاج

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
ماقبل إرتعاج خفيف	٢	١٠	٥.١	٠.٢٣	**٠.٠١#**
ماقبل إرتعاج شديد	٧	١٢	٩.٧	٠.١٧	



المخطط (٧) يبين مقارنة المتوسط الحسابي لقيم CRPحسب شدة متلازمة ماقبل إرتعاج

القيم التنبؤية لـ CRP في تطور مقدمة الإرتعاج:

تم حساب القيم التنبؤية لعيار CRP في التنبؤ بالتطور اللاحق لما قبل إرتعاج في عينة البحث وكانت النتائج التي يبينها الجدول (٨) .

سيتم الاستدلال على القدرة التنبؤية لمعايرة CRP من خلال استعمال اختبار ماك نيمار McNemar و المنحني روك (ROC) Receiver operating characteristic باستعمال برنامج (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences.

الجدول رقم (٨) القيم التنبؤية لعيار CRP لتطور ما قبل إرتعاج في عينة البحث.

قيمة CRP (ملغ/ل)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV
٥<	٠.٧٦	٠.٥١	٠.١١	٠.٩٧
١٠≤	٠.٣١	٠.٩٥	٠.٣١	٠.٨٥

أعيد حساب القيم التنبؤية لعيار CRP ولكن لتطور ما قبل إرتعاج شديد، وكانت نتائج الجدول (٩).

الجدول (٩) القيم التنبؤية لعيار CRP لتطور ما قبل إرتعاج شديد في مجموعة ما قبل إرتعاج.

قيمة CRP (ملغ/ل)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV
٥<	١	١	٠.٠٥	١
١٠≤	٠.٦٧	٠.٩٥	٠.٢٥	٠.٩٩

كما نلاحظ ان البروتين الارتكاسي عندما يكون تحت ال ١٠ ملغ /ل فهئا يطمئن المريضة أنه بنسبة ٩٩ % لن يحصل لديها مقدمة ارتعاج شديد .

مناقشة النتائج

ما تزال آلية مقدمة الارتعاج غير مفهومة بشكل كامل، ولا يوجد تحليل موثوق لتحديد السيدات عاليات الخطورة. إن العلاج الوحيد للمتلازمة هو الولادة، وسجلت عدة معالجات وقائية فوائد محدودة في مجموعات عالية الخطر، وفشلت في تحقيق وقاية لدى منخفضات الخطر، لذلك فإن الاختبارات المطلوبة لتوقع التشخيص الباكر لمراحل قبل سريرية تهدف لتحديد ومراقبة المريضات الخطرات وبالتالي تقديم رعاية صحية مثالية لهؤلاء السيدات ولأجنتهن، تم اقتراح عدة مشعرات حيوية ومخبرية ومن ضمنها عيار CRP.

أجري هذا البحث لتحديد قيمة عيارCRP في الثلث الأول من الحمل للتنبؤ بحدوث ما قبل إرتعاج لدى عينة من السيدات المراجعات للهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

تألفت عينة البحث من ٢٣٨ سيدة حامل حققت شروط البحث وتم تقسيمهن إلى مجموعتين وفق قيمة الضغط الشرياني لديهن. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة والعمر الحملي عند الإدخال والخصائص التوليدية السابقة (قيمةP>0.05).

كانت متوسط قيمةCRP أعلى بشكل هام في مجموعة السيدات اللاتي طورن ماقبل إرتعاج ٦.٧ ملغ/ل مقارنة بمجموعة السيدات سويات الضغط الشرياني ٤.٢ ملغ /ل، وفي حالات ما قبل الإرتعاج الشديد أعلى من ما قبل الإرتعاج الخفيف (قيمةP#0.01) . حيث كانت أقل قيمة للبروتين الارتكاسي ٧ غ /ل وبالتالي كل القيم غير طبيعية في دراستنا .

إن هذه النتيجة كانت مشابهة لنتيجة دراسة Tjoa ورفاقه في هولندا عام ٢٠٠٣م والتي اشتملت ١٠٧ سيدات وسجلت أن وسطي تركيز CRP كان أعلى بشكل هام لدى السيدات اللاتي طورّن ما قبل إرتعاج لاحقاً [٢٨]،

وكانت النتيجة مماثلة في دراسة Qiu ورفاقه عام ٢٠٠٤م على ٥٦٦ سيدة أمريكية، والتي توصلت أيضاً إلى أن خطر تطور ما قبل إرتعاج يزداد مع ازدياد قيمة CRP [٢٩]. سجلت دراسة Kashanian ورفاقها (٢٠١٣) أن قيمة CRP كانت أعلى بشكل هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج وفي الشكل الشديد منه مقارنة بسويات الضغط [٤١].

تم تحديد القيم التنبؤية لعيار CRP لتطور ماقبل إرتعاج في عينة البحث، وكانت النتئاج بالنسبة للقيم الحدية ٣ملغ/ل و ١٠ ملغ/ل ذات حساسية متوسطة ولكن مع نوعية وقيمة تنبؤية سلبية مرتفعة. إن الدراسة الأمريكية السابقة سجلت أن قيم CRP أعلى من ٤.٩ ملغ/ل تترافق مع خطر أعلى بمقدار ٢.٥ ضعف لتطور ما قبل إرتعاج [٢٩

كانت النتائج للتنبؤ بتطور ما قبل إرتعاج شديد في عينة البحث ذات حساسية ونوعية وقيمة تنبؤية سلبية ممتازة ولكن قيمة تنبؤية إيجابية منخفضة، وبالتالي فهي قد تكون مفيدة وموضع اهتمام للدراسة لدى السيدات عاليات الخطر لتطور المتلازمة.

إن دراسة قريبة من تصميم الدراسة الحالية قام بها Ertas ورفاقه عام ٢٠١٠م لعيار CRP في الثلثين الثاني والثالث للتنبؤ بما قبل الإرتعاج وجدت أن قيمة حدية تبلغ ٩.٦٦ ملغ/ل كانت تحقق أفضل تنبؤ بما قبل الإرتعاج الشديد مع حساسية ٠.٨٨ ونوعية ٠.٨١ [٣٣].

توصلت دراسة إيرانية قامت بها مريم كاشنيان ورفاقها عام ٢٠١٣ على ٣٩٤ سيدة حامل أن قيمة CRP هامة في التنبؤ بحدوث مقدمة الإرتعاج وكان متوسط قيم البروتين الارتكاسي أعلى لدى مجموعة مقدمة الارتعاج منه في المجموعة سوية الضغط مع فارق

احصائي هام حيث قيمة p#0.001 ولكن القدرة التنبؤية لها محدودة لإدخالها في الاستخدام السريري، وما نزال بحاجة لدراسات حشدية كبيرة لإقرار هذا الاستخدام [٤١].

إن هذا البحث يعد من الابحاث الحديثة في مشفانا الذي يتطرق لأهمية عيار CRP في الثلث الأول من الحمل للتنبؤ بالتطور اللاحق لما قبل إرتعاج وذلك بطريقة سهلة الإجراء ومنخفضة التكلفة نسبياً.

تقترح هذه النتائج أن عيار CRPيمكن أن يكون مفيداً وعامل مطمئن للمريضة في التنبؤ بعدم تطور مقدمة ارتعاج شديد ، والذي يرتبط مباشرة مع تطور الاختلاطات الوالدية والجنينية، مما يفتح المجال على آفاق مستقبلية لإدخال هذه العيار في الممارسة السريرية، وإجراء دراسات أعمق وأشمل من حيث حجم العينة وتواجد عوامل خطر أخرى.

التوصيات

- ✓ إن عيار البروتين الارتكاسي (سي) في الثلث الأول من الحمل مفيد في التنبؤ بعدم تطور مقدمة إرتعاج شديد عندما يكون ضمن المجال الطبيعي .
- ✓ إجراء دراسات أوسع من أجل تحديد دور البروتين الارتكاسي بتطور مقدمة ارتعاج خفيف .

المراجع

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, et al. (2003) Births: final data for 2006. National vital statistics reports. Vol57.Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.1–104

2. Aagaard-Tillery K, Belfort M. (2005) Eclampsia: morbidity, mortality, and management, ClinObstetGynecol; 48 (1): 12-23.

3. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2006) The management of severe pre-eclampsia. RCOG Guideline 10A:1

4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. (2006) Williams Obstetrics, 22nd Ed. New York: McGraw-Hill.

5. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. Am J Perinatol 2007; 24:257.

6. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99:2152.

7. Fisher S, Roberts JM (2014) The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds):Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014

8. Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, et al. (2014) Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia.Placenta 33(Suppl):S48, 2012

9. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Hypertension 2008; 51:970.

10 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.

11. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. ClinObstetGynecol 1999; 42:422.

12. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. Kidney Int 2007; 71:977.

13. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. Annu Rev Med 2008; 59:61.

14. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. Am J ObstetGynecol 2007; 196:5.e1.

15. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. Nat Med 2001; 7:1003

16. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. Hypertension 2011; 58:77.

17. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. BMJ 2005; 331:877.

18. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J ObstetGynecol 2005; 193:965

19. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J ObstetGynecol 2006; 194:239

20. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. J Clin Invest 1998; 101:464

21. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. JAMA 2001; 285:1607

22. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335:974

23. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, terRiet G, Duley L et al. (2008) Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. Health Technology Assessment. Vol 12: No. 6

24. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J. Biol. Chem. 2004, 279:48487-48490.

25. Steel DM, Whitehead AS. The acute phase response. In: Humoral factors. E Sim (ed) Oxford. IRL Press. 1993; 1-29.

26. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-Reactive Protein: A Critical Review. Pathology · May 1991; 33: 118-124.

27. Häupl T, Zimmermann M, Kalus U, Yürek S, Koscielny J, Hoppe B. Angiotensin converting enzyme intron 16 insertion/deletion genotype is associated with plasma C-reactive protein concentration in uteroplacental dysfunction. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Jun;16(2):422-7.

28. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ.Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction.J ReprodImmunol. 2003 Jun;59(1):29-37.

29. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. Am J Hypertens. 2004 Feb;17(2):154-60.

30. Rebelo F, Schlüssel MM, Vaz JS, Franco-Sena AB, Pinto TJ, Bastos FI, Adegboye AR, Kac G. C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status. J Hypertens. 2013 Jan;31(1):16-26.

31. CemgilArikan D, Aral M, Coskun A, Ozer A.Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon-γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight.J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Sep;25(9):1569-73.

32. Cebesoy FB, Balat O, Dikensoy E, Kalayci H, Ibar Y. CA-125 and CRP are elevated in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2009 May; 28(2): 201-211.

33. Ertas IE, Kahyaoglu S, Yilmaz B, Ozel M, Sut N, Guven MA, Danisman N. Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and severity of pre-eclampsia at third trimester. J ObstetGynaecol Res. 2010 Oct;36(5):970-7.

34. Belo L, Santos-Silva A, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, Quintanilha A, Rebelo I.Neutrophil activation and C-reactive protein concentration in preeclampsia.Hypertens Pregnancy. 2003;22(2):129-41.

35. Ali Z, Bokhari FA, Zaki S, Zargham U, Tauseef A, Khakan S. Correlation of CRP levels in third trimester with fetal birth weight in preeclamptic and normotensive pregnant women. J Coll Physicians Surg Pak. 2015 Feb;25(2):111-4.

36. Wang Y, Wang Q, Guo C, Wang S, Wang X, An L, Cao X, Qiu Y, Wang G, Li H, Ma X. Association between CRP gene polymorphisms and the risk of preeclampsia in Han Chinese women. Genet Test Mol Biomarkers. 2014 Nov;18(11):775-80.

37. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. SeminPerinatol 2003; 27:239.

38. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM et al., First trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. ObstetGynecol 2012; 119:1234.

39. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). Oxford Textbook of Medicine. Oxford: Oxford University Press, 1995: 1527-1533.

40. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.

41. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 39, No. 12: 1549–1554, December 2013

الملاحق

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

موافقة مطلعة مسبقة

بحث د.يسرى مرستاني بعنوان:

" القيمة التشخيصية للبروتين الارتكاسي المعاير في الثلث الأول من الحمل في التنبؤ بحدوث ما قبل إرتعاج "

بعد أن تم شرح مبررات البحث والفوائد المتوقعة منه، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع، وأنه لن يتم استخدام اسمي أو ما يدل على هويتي بأي شكل كان، وأنه ستتم الإجابة عن أي استفسار أرغب به من قبل الباحثة.

فإنني.....:

- ✓ أوافق على المشاركة في البحث وفق المخطط المقرر سلفاً من قبل الباحثة.
- ✓ أدرك وأوافق على أن البحث قد يتطلب إجراء الاتصال الهاتفي لمتابعة الحالة عند الضرورة.
- ✓ أدرك أن البيانات المعطاة من قبلي تتمتع بالسرية التامة، وأن الفحوصات المجراة لغرض البحث هي ملك للبحث فقط.
- ✓ أدرك أن طريقة البحث المتبعة لا تسبب لي أضراراً، ولا تؤثر عكسياً على حالتي الصحية.
- ✓ أدرك أنه يمكنني الانسحاب من البحث في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على العلاج المقدم لي.

اسم السيدة وتوقيعها

استمارة البحث

الاسم: تاريخ المراجعة:

عمر الأم: العمر الحملي عند الإدخال: عدد الولادات السابقة:

مشعر كتلة الجسم ضمن الطبيعي:	نعم	لا
إنتان مشخص حالي:	نعم	لا
قصة داء سكري:	نعم	لا
قصة ارتفاع توتر شرياني مزمن:	نعم	لا
سوابق أمراض قلبية:	نعم	لا
أمراض مناعية ذاتية:	نعم	لا
أمراض كلوية:	نعم	لا
قصة ورم معين:	نعم	لا
تناول أدوية حالية معدلة للمناعة أو للاستجابة الالتهابية:	نعم	لا
رضوض او حروق مؤخراً:	نعم	لا
تعب مزمن/كحولية/اضطرابات نوم:	نعم	لا

قيمة CRP في المصل:

المتابعة

الأسبوع	ضغط انقباضي	ضغط انبساطي	بيلة بروتينية	مخاض مبكر	انتان أمنيوسي	سكري حملي	ولادة	ملاحظات
٢٠								
٢٤								
٢٨								
٣٢								
٣٦								
٣٨								
٣٩								
٤٠								

								٤١
								٤٢