الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي

كلية الطب البشري

جامعة دمشق

مشفى التوليد والأمراض النساء الجامعي

أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر في التنبؤ بحدوث المخاض المبكر

Significance of the platelet indices as putative marker for preterm labour

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

سوزان الطبراني

بإشراف

الأستاذ الدكتور

جميل طالب

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. رانيا عماد الدين الجمل

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

الشكر للأستاذ الدكتور جميل طالب لإشرافه على هذه الرسالة واهتمامه بها . . .

الشكر للأستاذة الدكتورة سوزان الطبراني رئيسة قسم التوليد وأمراض النساء وللسادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء . .

الشكر والتقدير للأساتذة أعضاء لجنة الحكم . . . . . .

التقدير والامتنان لإدارة الهيئة العامة للمشفى ، والكوادر الإدارية والتمريضية . . . .

إلى كل من قدم معروفاً . . . . . شكراً لكم.

الفهرس

قائمة محتويات الدراسة

		رقم الصفحة
القسم النظري		6
	المخاض المبكر	7
	الصفيحات	16
القسم العملي		26
	منهج الدراسة	27
	عرض النتائج	33
	مناقشة النتائج	44
	التوصيات	46
الملاحق		47
قائمة المراجع		50

قائمة الاختصارات

PDW	**Platelet distribution width**
MPV	**Mean platelet volume**
FFN	**Fetal fibronectin**
MS-AFP	**Maternal serum alpha fetoprtein**
ACTH	**Adrenocorticotropic hormone**
ICAM-1	**Intercellular Adhesion Molecule-1**
PhIGFBP1	**Phosphorylation insulin like growth factor binding protion**
ADP	**Adenosine diphosphate**
ATP	**Adenosine triphosphate**
VCAM-1	**Vascular cell adhesion molecule-1**
MCP-1	**Monocyte chemoaltractant protein-1**
COX-2	**Cyclooxygenase-2**
AMP	**Adenosine monophosphate**
EDTA	**Ethylenediaminetetraacetic acid**
ROC	**Receiver operating characteristic**
TSH	**Thyroid stimulating hormons**
ALP	**Alkaline phosphatase**

القسم النظري

المخــاض المبكر

تعريف:

إن الولادة الباكرة "قبل تمام الأسبوع 37 من الحمل" هي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات الوليدية في العالم، وتصيب 5–18% من الحمول [1]. في عام 2009م كان هناك 13 مليون خديج: 11 مليون في قارتي افريقيا وأسيا، و 500000 خديج في الولايات المتحدة [2].

لا يزال الخداج عند الوليد مسؤول عن 75%–80% من المراضة والوفيات الوليدية [3]، وتحدث معظم الأذيات والوفيات لدى الولدان قبل الأسبوع 34 حملي [4].

معايير تشخيصية:

عندما تراجع المريضة بتقلصات رحمية منتظمة ودورية يجب على الكادر الطبي أولا تحديد ما إذا كانت المريضة في مخاض حقيقي.

يتم التشخيص عادة بوجود [5]:

(1)أربعة تقلصات في فترة 20 دقيقة.

(2)عنق رحم آخذ بالاتساع لأكثر من 2 سم.

(3)امحاء العنق بمقدار 80% أو أكثر.

الآلية:

إن الآلية الدقيقة للمخاض المبكر غير مفهومة بشكل كبير وواضح، ولكن يعتقد أنها تشمل نزف ساقطي "انفكاك، عوامل ميكانيكية مثل فرط تمدد الرحم من حمل متعدد أو استسقاء أمنيوسي"، عدم استمساك عنق الرحم "مثال سوابق إجراء خزعة مخروطية"، عيوب قناة موللر، ألياف رحمية، التهاب عنقي "بسبب التهاب مهبل جرثومي أو تريكوموناس"، التهاب أموي أو حمى "خمج سبيل بولي"، تغيرات هرمونية "متواسطة بشدة والدية أو جنينية"، قصور رحمي مشيمي "ارتفاع الضغط الشرياني، داء سكري معتمد على الأنسولين، التدخين، الكحول". يمكن لأي من العوامل السابقة أن يطلق شلال الحدثيات التي تقود إلى فعالية رحمية وتوسع عنق رحم، لذلك فإن نقص معدل الولادة المبكرة العفوية يتطلب ليس فقط تحديد المريضات مع خطر ولادة مبكرة ولكن أيضاً العلاج الفعال الذي يهدف لتصحيح الأسباب وراء المخاض المبكر [6،7].

عوامل الخطر:

تحدث 30% من حالات المخاض المبكر بشكل تالي لتمزق الأغشية، و 20–25% محرّضة طبياً بسبب حالات مهددة للحياة "ما قبل إرجاج" أو اختلاطات جنينية "تأخر نمو"، ويبقى 40–45% يحدث عفوياً [8]. ترافقت حالات المخاض المبكر العفوي مع عوامل متعددة، ويعتقد حاليا بأنه حادثة مزمنة طويلة الأمد ومتعددة العوامل. تعد قصة ولادة باكرة سابقة السبب الأول عند الولودات [9].

إن العامل المسبب غير معروف، واقترح كل من: سوء التغذية والفلورا الجرثومية أو الفيروسية للطرق التناسلية بسبب سوء النظافة الشخصية والجهل والنسبة العالية للحمول بأعمار صغيرة وتكرر الولادة المفرط والإجهاد النفسي والفيزيائي.

تتضمن عوامل الخطورة للولادة المبكرة عوامل ديموغرافية وعوامل سلوكية، ومواضيع القصة التوليدية كولادة مبكرة سابقة.

تتضمن العوامل الديموغرافية للمخاض المبكر: العرق الأسود، وطرفي عمر الام (أصغر من 18 سنة، وأكبر من 35 سنة)، وحالة اجتماعية واقتصادية منخفضة، ووزن قبل الحمل منخفض. يمكن أن يترافق المخاض والولادة المبكرين مع أوضاع ضغوط الحياة "عنف أسري، وفاة قريب، ظروف البيئة والعمل" إما بشكل غير مباشر مترافقة مع سلوكيات خطرة أخرى أو مباشرة بآليات غير مفهومة بدقة، ويمكن أن توجد عدة عوامل خطر في نفس الحمل. لاتوجد عوامل خطورة سريرية واضحة في 50% من الولادات المبكرة [10].

التأثيرات السلبية:

إن التأثيرات السلبية تكون قصيرة وبعيدة الأمد وهي شائعة ومعروفة، وقدرت التكلفة المادية للولادة الباكرة وتأثيراتها في الولايات المتحدة لوحدها 26 بليون دولار [11].

إن الشدة النفسية بسبب خطر الولادة الباكرة على الطفل المنتظر وصحته هو أشيع التأثيرات المباشرة على الأم، ترتبط العواقب الوالدية الأخرى بالتأثيرات الجانبية للعلاج الطبي مثل الراحة المطولة في السرير واستخدام الأدوية المثبطة للمخاض.

تؤدي الولادة الباكرة إلى ولادة طفل تكون وظائفه البدنية غير ناضجة. يكون هؤلاء الأطفال معرضين لخطر أكبر للرض الولادي ولصعوبة أكبر في التأقلم مع الحياة خارج الرحم. تترافق الولادة المبكرة مع انتشار مرتفع للعيوب العصبية الشديدة والإعاقات التطورية، وهي سبب رئيسي للوفيات الوليدية.

إن المشاكل التي تشاهد بشكل خاص عند الأطفال الخدج هي كما يلي: متلازمة الشدة التنفسية وإذا كانت شديدة ينتج عنها نقص الأكسجة والنزف الدماغي والاضطرابات النوبية وقد يحدث موت الوليد، النزف الرئوي أو ضمن البطينات، القناة الشريانية السالكة،وعسر تصنع قصبي رئوي، والتهاب الأمعاء والكولونات النخري،واعتلال الشبكية،وفرط بيليروبين الدم،والتأهب للأخماج،وفقر الدم،واضطراب تنظيم الحرارة،والداء الرئوي المزمن. تعتمد شدة كل من هذه المشاكل بشكل كبير على العمر الحملي عند الولادة [12،13].

التنبؤ بالمخاض المبكر:

تبذل الجهود لتحديد منبئات للمخاض المبكر، ويكون من المفيد وجود طريقة فعالة للتنبؤ بالمخاض والولادة المبكرين، وبالتالي يوضع التشخيص بشكل باكر، مما يساهم في الإقلال من الوفيات والمراضة الوليدية. إن المنبئ المثالي للمخاض المبكر يجب أن يكون عالي الدقة مع حساسية ونوعية مميزة، ومتوافر، ومقبول، ورخيص.

القصة: تستخدم الحالة الاقتصادية والاجتماعية والقصة التوليدية والسريرية، ونمط الحياة، والفحص السريري لتحديد خطر الولادة المبكرة، واعتماداً على ذلك وضع نظام تقييم الخطر Risk scoring system لتصنيف الحوامل إلى منخفضة–متوسطة–عالية الخطر للولادة المبكرة. أظهر تحليل تقدمي ضخم متعدد المراكز أن نظام نقاط الخطر منخفض الحساسية "حوالي 20%"، وقيمة تنبؤية إيجابية منخفضة "حوالي 30%" للولادة المبكرة، وفشل في إعطاء درجة من الرضا عن الدليل حول التنبؤ بسبب العوامل المختلفة التي تتداخل فيه كالتغذية والعادات المحلية[14].

الأعراض والعلامات: يمكن تعليم المريضة أن تكون واعية حول إشارات وأعراض المخاض المبكر، إن التقلصات الرحمية أشيع عرض. أظهرت دراسة حالة شاهد وجود حساسية 71% ونوعية 95% لتحديد تقلصات الرحم في المجموعة التي تم الشرح لها، ولكن في الحمول عالية الخطورة له قيمة تنبؤية منخفضة [15].

الفحص السريري: سجّل فحص عنق الرحم الإصبعي لتحديد إمحاء وإتساع وقوام وتموضع عنق الرحم وتدخل المجئ كمنبئ لازدياد خطر الولادة المبكرة، ولكن لسوء الحظ فإن الدراسات جيدة التصميم مع مستوى جيد من الدليل اقترحت فعالية تنبؤية ضعيفة للتقويم الإصبعي للعنق وتحديد مشعر بيشوب.

مراقبة الفعالية الرحمية المنزلية: يحتاج لكادر تمريضي مدرب، وهو غير مستطب كطريقة حاسمة للمخاض والولادة المبكرين في الحمول عالية الخطورة. أظهرت تجربة متعددة المراكز مضبوطة معشاة أن مراقبة الفعالية الرحمية المنزلية فشلت في التنبؤ أو الإنقاص من معدلات الخداج [16]. أفاد تحليل تلوي meta analysis لستة دراسات معشاة أن هذا النظام له فائدة في إنقاص خطر الولادة الباكرة في المجتمعات عالية الخطر [17].

التحاليل المخبرية: تتضمن طرق التنبؤ بالمخاض والولادة المبكرتين عدة تحاليل مخبرية [18]:

1. الإنترلوكين-6 (IL-6): يطلق بسبب الخمج داخل الامنيوني تحت السريري المرافق لحدثية المخاض المبكر [19].
2. الفيبرونيكتين الجنيني fetal fibronectin (FFN): هي الطريقة الحيوية الأشيع والأكثر تنبؤاً للولادة الباكرة العفوية بسبب القيمة التنبؤية السلبية المرتفعة. إن وجوده في المفرزات المهبلية أو العنقية بعد الأسبوع 21 من الحمل بتراكيز أكبر من 50 نانوغرام/مل هي منبىء للولادة المبكرة، أما النتيجة السلبية للاختبار فإنها منذر قوي

وفعال (بدقة 95%)لاستبعاد حدوث المخاض المبكر في الأسبوع أو الأسبوعين القادمين [20].

3. معايرة استريول اللعاب salivary estriol.
4. عيار ألفا فيتو بروتين في مصل الأم (MS-AFP).
5. عيار واسمات مصلية: الحاثة القشرية (ACTH)، والهرمون الحاث للدرق TSH، والبرولاكتين، والفيرتين، والفوسفاتاز القلوية AlP.
6. جزيء الالتصاق داخل الخلوي–1 (ICAM-1) المهبلي العنقي.
7. البروتين الرابط لعامل النمو شبيه الأنسولين المفسفر–1 (PhIGFBP-1).
8. العيار المهبلي العنقي لتحت الوحدة بيتا للموجهة القنديةالكوريونية البشرية.

تقويم طول عنق الرحم: يستخدم التصوير الصدوي البطني أو المهبلي أو عبر الشفرين لتقويم طول عنق الرحم لتقدير خطر المخاض المبكر وحدوث الولادة المبكرة.

إن تقويم عنق الرحم بفائق الصوت المهبلي هي الطريقة الأكثر موثوقية وهي طريقة موضوعية ومقبولة من حيث النتيجة ومن قبل المريضات.يكون خطر المخاض والولادة المبكرين أعلى كلما كان العنق أقصر، وإن العنق القصير منبئ جيد للولادة الباكرة جداً بشكل أفضل من تنبؤه بالولادة المبكرة المتأخرة [21].تم التوصل إلى أهمية هذا الإجراء بين الأسبوعين 18-22 من الحمل لكشف الحوامل اللاعرضيات اللاتي لديهن خطورة عالية للولادة الباكرة [22].

التدبير:

عندما يوضع تشخيص المخاض المبكر يقوم الفريق الطبي بمحاولة تحديد السبب وما إذا كان استمرار الحمل لمدة أطول هو مفيد أو سيضر بالجنين أو الأم، يعتمد اختيار العلاج على أجوبة هذه الأسئلة وعلى عمر الجنين ونضجه.

لابد من التسليم بأن معدلات الولادة المبكرة قد ارتفعت ولم تنخفض بالرغم من جميع التطورات العلاج، حيث لمْ يظهِر أي علاج نقص في معدل الولادة المبكرة إلى حد هام سريريا. تتضمن خيارات التدبير [9]:

أ- **الإماهة والراحة في السرير**:يجب إتباع أسلوب الإماهة وراحة الفراش فور حضور المريضة.

ب- **الستيروئيدات القشرية**:تعطى بهدف تسريع النضج الرئوي الجنيني لكل النساء المعرضات لخطورة الإصابة بالمخاض المبكر بين الأسبوعين 24-34 حملياً، فهي تنقص حدوث الشدة التنفسية عند الولدان، والنزف داخل البطينات، والوفيات الوليدية. تظهر الفائدة المثلى لإعطاء الستيروئيدات القشرية قبل الولادة بعد 24 ساعة من الحقن، وذروتها بعد 48 ساعة، وتستمر لمدة 7 أيام تقريباً، ولا توجد فائدة إضافية من إعادة تطبيق الكورسات [23].

ج- **الصادات**:على الرغم من أنه لا فائدة منها في تأخير الولادة المبكرة؛ إلا أنه يجب البدء بمعالجة مريضات المخاض المبكر بالصادات للوقاية من إنتان الوليد بالعقدياتβ.إن

الصاد المختار هو البنسيلين G، وكبديل جيد له يستخدم الامبيسلين. إذا كانت المريضة تتحسس للبنسيلين فان البديل هو سيفازولين أو الكليندااميسين أو أريترومايسين [24].

د- **موقفات المخاض:** يوجد دليل سريري بأن بعض الأدوية الحالة للمخاض التي استخدمت مبدئيا لتثبيط التقلصات الرحمية في الهجمة الحادة للمخاض المبكر قد يكون لها فائدة محدودة في تأخير الولادة لبضع أيام بحيث تمنح وقتاً لتطبيق الستيروئيدات ولنقل الأم إلى مركز رعاية أفضل، مع التأكيد أن جميع الأدوية لها مخاطر وآثار جانبية.

تتضمن الأدوية المستخدمة لحل المخاض سلفات المغنزيوم ومقلدات بيتا وحاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الاوكسيتوسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية [25].

ولا توجد معلومات كافية إلى حد كبير لتفضيل أحد حالّات المخاض على الآخر إلا أن استخدام حاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الاوكسيتوسين (Atosiban) أكثر انتشاراً لأن هذه الأدوية تملك تأثيرات جانبية أقل من مقلدات بيتا وسلفات المغنزيوم مع فعالية متساوية وعدم الحاجة للإعطاء الجهازي [26].

اعتبر أن إعطاء البروجسترون فعال في الوقاية من المخاض المبكر لدى السيدات عاليات الخطورة وخاصة مع وجود قصة ولادة مبكرة سابقة [27]، ووجود عنق رحم قصير في الثلث المتوسط من الحمل [28]، ولكن لم يكن للبروجسترون فعالية في إنقاص المخاض المبكر والمراضة الوليدية في حال وجود عوامل خطر أخرى [29].

الصفيحات

لمحة أساسية:

إن الصفيحات هي أجسام سيتوبلازمية صغيرة، نقوية المنشأ، غير منواة، تدور في تيار الدم، تشتق هذه الجزيئات الخلوية من النواءات الموجودة في نقي العظم. يزوّد تكوّن النواءات في حالة الثباتية 10 [11] صفيحة دموية يومياً، ويحدث استبدال كامل كل 8–9 أيام، وتتأثر هذه الحدثية بتغيرات بيئية مختلفة. تدور الصفيحات بشكل طبيعي بتركيز 150–400 × 10 [9] /ل [30،31].

تبدو الصفيحات في وظيفة الراحة على شكل خلايا قرصية صغيرة (2–3 ميكرون × 0.5 ميكرون)، مما يسهل هجرتها باتجاه جدار الأوعية حيث تستطيع مسح سلامة البطانة الوعائية.

تحتوي الصفيحات حبيبات تُطلَق بسرعة عند التفعيل لتعزيز الإرقاء والالتهاب، وأجسام كثيفة تحتوي على نكليوتيدات الأدينين (ADP, ATP) والسيروتونين والذي يحرّض تكدّس الصفيحات، وتقبّض الأوعية، وإنتاج السيتوكينات، والوسائط الالتهابية [30،32].

تنتج البطانة الوعائية السوية مثبطات صفيحية قوية مثل أوكسيد الزنك، والبروستاسيكلين، وADPase بشكل طبيعي. عندما يتعرض أحد مكونات تحت البطانة "الكولاجين، الفيبرونكتين، اللامينين، عامل فون ولبراند" لأذية وعائية فإن الصفيحات تخضع لسلسلة

عالية التنظيم من التفاعلات الوظيفية كالالتصاق، والانتشار، والتكدس، وفعالية طليعة المخثّر. يتواسط الالتصاق تآثرات بين معقد مستقبل الغليكوبروتينIb / V / IX على سطح الصفيحة لعامل فون ولبراند وتآثرغليكوبروتينIa ,IVللكولاجين في مواقع الأذية الوعائية [32،33].

إن الحالة التخثرية هي توازن دقيق بين عملية الإرقاء وعملية حل الفيبرين. وتؤثر التغيرات الهرمونية والفيزيولوجية الحملية على شلال التخثر وحل الفيبرين ووظيفة الصفيحات.

يتداخل التفعيل الشاذ للصفيحات في إمراضية العديد من الأمراض مع مكونات تخثرية أو عصيدية كداء الشريان الإكليلي، والداء القلبي الوعائي، والداء السكري، ومرض الزهايمر، والداء الكلوي، واختلاطات حملية [34].

تتداخل الصفيحات المفعلة في سير الالتهاب الحاد والمزمن حيث يمكن للتماس المباشر للصفيحات المفعلة مع الخلايا الوحيدة الجائلة أن تعطي استجابة التهابية [35]. اقترح أن حجم وشكل الصفيحات يختلف باختلاف الالتهاب المتواسط بالسيتوكينات؛ ففي الاضطرابات الالتهابية منخفضة الدرجة وبتدخل الصفيحات الكبيرة في التخثر فإن قيم MPV يمكن أن تزداد، ولكن في الحالات الالتهابية الشديدة فإن استهلاك الصفيحات الكبيرة في موقع الالتهاب يؤدي لنقص MPV [36].

إن CD40L "عضو من عائلة العامل المنخر للورم" يحدّد أساساً على الخلايا CD4Tالمفعّلة ويترافق مع تنظيم الخلايا T لوظيفة الخلايا B،تعبّر الصفيحات بعد

التفعيل عن CD40L على غشائها، ويتداخل في عدة حدثيات تتواسط بالصفيحات ومنها [37]:

1. طليعة الاستجابة الالتهابية في الخلايا الإندوثليالية الوعائية من خلال مستقبل CD40 تؤدي إلى ازدياد تعبير الخلايا الإندوثليالية لجزئيات الالتصاق "E-selectin, VCAM-1, IAM-1" بالإضافة لإفراز سيتوكينات مثل: MCP-1, IL-6, IL-18،والتعبير عن COX2 وتصنيع البروستاغلاندين [38].
2. تفعيل تعبير العامل النسيجي Tissue factor.

يعزّز CD40Lالمنحل في البلازما تفعيل الصفيحات من خلال زيادة:

- ❖ تعبير P-selectin، ونزع تحبب الصفيحات [39].
- ❖ تصنيع الأوكسجين والنتروجين [40].
- ❖ التصاق الصفيحات وارتباط صفيحات–كريات بيضاء [40].

إن CD40L ضروري لثباتية الخثرة الشريانية [41].

يمكن قياس CD40L المنحل في المصل، وتعد الصفيحات المفعّلة مصدراً لأكثر من 90% منCD40L المنحل في المصل [37]، وافترض أن هذا السيتوكين مشعر قابل للقياس لتفعيل الصفيحات [42].

مشعرات وظيفة الصفيحات:

إن معظم اختبارات وظيفة الصفيحات تستخدم تقليدياً لتشخيص ومعالجة المرضى مع مشاكل نزفية، إن هذه الاختبارات ما تزال تعتمد على العمل اليدوي بجزء كبير منه وتأخذ وقت لإجرائها وتحتاج تجهيزات خاصة وخبرة مخبرية ولذلك كان التوجه نحو دور مشعرات الصفيحات المقيسة في تعداد الدم الكامل البسيط لتحديد دورها كمؤشر لوظيفة الصفيحات، وتتميز هذه المشعرات بأن معايرتها آلية وسهلة وبسيطة وغير مكلفة أو معقدة.

يعكس حجم الصفيحة فعاليتها ويتم قياسه بواسطة الحجم الوسطي للصفيحة mean platelet volume(MPV)، من المعروف أن ازدياد حجم الصفيحة هو دليل على زيادة تكوّن الصفيحات [43]، ويزداد MPV تبعاً لإنتاج الطلائع التخثرية وعوامل الطليعة الالتهابية في الصفيحات وتحرر الصفيحات الارتكاسية، ويزداد في حالات ازدياد الإنتاج كنقص الصفيحات المناعي، والاعتلال التخثري المنتشر داخل الأوعية، واضطرابات النقي التكاثرية، والشفاء من نقص التصنع العابر "معالجة كيماوية"، وينقص في حالات نقص الإنتاج "مثال: لا تنسج نقي العظم" [36].

تكون الصفيحات الأكبر أكثر فعالية وإنتاجاً لطلائع العوامل التخثرية بسبب احتوائها حبيبات أكثر، كما تتكدس بسرعة تحت تأثير المحفزات وتعبّر عن ذلك بعدد أكبر من جزيئات الالتصاق [44]، وتم تسجيل ذلك من خلال دراسة مرضى الاحتشاءات القلبية

حيث ترافق وجود MPV مرتفع عند القبول مع خطر إماتة مرتفع وازدياد الحاجة للتداخل لإعادة فتح الأوعية، وازدياد الاختلاطات [45].

تكون الصفيحات الأصغر ذات كفاءة وظيفية أقل من الأكبر حجماً، والأهبة النزفية تكون أكثر تواتراً في حالة الصفيحات صغيرة الحجم [43].

من المشعرات الأخرى في الصفيحات هو نطاق انتشار الصفيحات Platelet distribution width (PDW) وهو مشعر جديد تم قبوله كمؤشر لتفعيل الصفيحات [46]، يعاير بقياس عرض منحني توزع الحجم، ويعكس عدم تجانس أشكال الصفيحات ويرتبط سريرياً بتفعيل الصفيحات. إن تفعيل الصفيحات يُحدِث تغيرات في الشكل عن طريق تكون الأقدام الكاذبة، وإن معنى ارتفاع PDW غير محدّد بدقة. يزداد PDW في حالات الانسداد الوعائية في الداء المنجلي، والداء القلبي الإقفاري، كما يعكس ارتفاعه فعالية المرض لعوامل الخطر كالداء الإكليلي الحاد، والتهاب المفاصل الرثواني، ويمكن استخدام PDW لتمييز نقص الصفيحات الخثري عن فقر الدم اللاتنسجي ونقص الصفيحات المناعي [47].

التبدلات الفيزيولوجية أثناء الحمل:

يعتبر الحمل حالة مؤهبة للخثار بسبب التغيرات في نشاط الآليات المخثّرة وآليات مراقبة التخثر وحل الفيبرين، وهي تغيرات تعود لطبيعتها خلال فترة النفاس. يترافق الحمل مع شدة بطانية، وزيادة التصاق الصفيحات في الجريان الرحمي المشيمي [9].

إن ارتفاع التصاق الصفيحات في الحمل يعود إلى ازدياد تشكل ترومبوكسانA2 وتحريك أكثر للكالسيوم ضمن الخلوي، ونقص إنتاج AMP الحلقي، سجل ازدياد المستوى المصلي لثرمبوغلوبولين−β و GP53 (CD63) في الثلث الثالث من الحمل [48].

لايحدث تبدّل واضح في وظيفة الصفيحات في الحمل الطبيعي، أما التعداد فلا ينقص بشكل ملحوظ إلا في الثلث الأخير بسبب زيادة استهلاك الصفيحات، وأيضاً بسبب ازدياد المصل مما يؤدي لنقص صفيحات تمددي [49] لذلك فإن عدد الصفيحات بشكل عام أقل في الحمل مقارنة بغير الحوامل ويشاهد نقص الصفيحات في 10% تقريباً من الحمول، وبشكل نادر فإن ذلك قد يكون شديداً لدرجة أن يسبب مراضة أو وفيات والدية ووليدية [50]. سجل أن عدد الصفيحات يتناقص مع تقدم الحمل ولكن MPV لا يتغير، وأن قيمة MPV في نهاية الحمل تزداد بشكل غير هام مقارنة بالقيمة في بداية الحمل [46].يزداد PDW في الحمل الطبيعي [51].

إن التغيرات في حجم الصفيحة أكثر حساسية من التغيرات في عدد الصفيحات لتقويم وظيفة الصفيحات في الحمل الطبيعي [43].يمكن تحري زيادة في تكدس الصفيحات في الحمل الطبيعي والتي تعاوَض بزيادة إنتاج وحجم الصفيحة [50].

إن التقرير حول التعبير عن CD40 في السبيل التناسلي البشري يدعم فكرة أن الصفيحات يمكن أن تلعب دوراً فعالاً في الولادة، وأيضاً فإن التعبير حول الوعائي لمستقبلات CD40 سجّل في الرحم والبطانة وعنق الرحم [52].

تحرّض الصفيحات المفعلة تعبير مورثة COX-2 في الخلايا البطانية من خلال فعالية CD40L [38] وإن تحريض تعبير COX-2 في الطريق التناسلي من خلال CD40L يمكن ان يكون آلية تداخل الصفيحات المفعلة في الولادة في تمام الحمل وفي الولادة المبكرة. يقوم التعبير عن COX-2 بازدياد تصنيع بروستاغلاندينات وسيتوكينات الطليعة الالتهابية من قبل الأرومة الليفية في الطريق التناسلي، والذي بدوره يطلق القلوصية الرحمية والنضج العنقي [53].

التبدلات المرضية خلال الحمل

يوجد دليل قوي يدعم تفعيل الصفيحات لدى مريضات ما قبل الإرجاج وتحدد النمو داخل الرحم [54،55]، ولكن تفعيل الصفيحات لم يدرس بشكل واسع لدى مريضات المخاض المبكر حيث سجل أن مريضات المخاض المبكر لديهن متوسط قيم أعلى لعامل الصفيحات−4 والثرمبوغلوبولين−β في المصل مقارنة بالسيدات في تمام الحمل [53].

استخدمت قيمة MPV المرتفعة وزيادة تكدس الصفيحات في مجال التوليد كطلائع لتطور ما قبل الارجاج وتحدد نمو الجنين داخل الرحم [50]. كانت قيمة MPV أكبر في الحمول الشاذة عند مقارنتها بنتائج التصوير الدوبلري السوية [55].حدّد Kim ورفاقه أن قيمة MPV كانت طبيعية في حالة الولادة المهبلية العفوية بينما تزداد في حالة الإسقاط وتمزق الأغشية الباكر العفوي وفي ما قبل الارجاج [56]. سجل زيادة في قيمة MPV قبل أسبوعين من ازدياد الضغط الشرياني وظهور الأعراض السريرية لما قبل الإرجاج، ولذلك أهمية تشخيصية وإنذارية [57].

تم استخدام PDW في مجال التوليد للتنبؤ والانتباه لتطور ما قبل الارجاج والداء السكري الحملي وتحدد نمو الجنين داخل الرحم [50،58]. كما أظهرت دراسة حديثة النشر دوراً لارتفاع PDW في تطور متلازمة العسرة التنفسية الوليدية، ووجد أن كل ارتفاع درجة في قيمة PDW تترافق مع ازدياد 1.33 ضعف في خطر تطور متلازمة العسرة التنفسية [59].

يترافق المخاض المبكر مع ازدياد إنتاج الترومبين والذي يعكس بارتفاع التراكيز المصلية الوالدية لمعقدات ثرومبين–مضاد الثرومبين [60]. يفعل الثرومبين الصفيحات، ولذلك فإن ازدياد إنتاج الثرومبين مع الالتهاب الجهازي الوالدي المعتدل الملاحظ في المخاض المبكر يمكن أن يؤدي إلى تفعيل الصفيحات وازدياد في إنتاج CD40L والذي يعزّز بشكل إضافي هذه الحدثية [61].

وجدت الدراسات ارتفاع CD40L لدى الحوامل مقارنة مع غير الحوامل [62]، ولدى السيدات الماخضات بتمام الحمل مقارنة مع الحوامل بدون مخاض، كما وجد أنه أعلى لدى السيدات مع مخاض مبكر مقارنة بالسيدات في تمام الحمل [53].

نشر Toprak ورفاقه 2017م نتائج دراستهم حول دور مشعر صفيحات/كريات لمفية في التشخيص الباكر لانبثاق الأغشية، ووجدوا أنه مشعر فعال وسهل الاستخدام وعملي، وقد يفيد في تحديد الوقت المناسب للانتظار ويعطي مراقبة لكل من الوليد والأم [63].

أجرى ArtuncUlkumen ورفاقه عام 2014م دراسة حول دور الصفيحات الدموية ومشعراتها في حالة التهديد بالمخاض المبكر، وضمت الدراسة 201 سيدة مع تهديد مخاض مبكر، و192 سيدة شاهد ووجدوا أن عدد الصفيحات كان متقارباً (218.24±67.99 (10 ^{9}/ل) في مجموعة تهديد المخاض المبكر مقابل 223±68.19(10 ^{9}/ل) في مجموعة الشاهد، P=0.4)، بينما كان متوسط قيم MPVأخفض بشكل هام في مجموعة تهديد المخاض المبكر مقارنة بمجموعة الشاهد (9.23±1.38fl مقارنة 9.71±1.47 flعلى التتالي، P=0.01) وقد افترض أن سبب ذلك

هو الفعالية الالتهابية الشديدة لديهن، أما بالنسبة للـ PDW فقد كانت القيم أعلى في مجموعة تهديد المخاض المبكر (16.78±0.96fl مقابل 15.75±1.03fl على التتالي، P=0.05)، وعند قيمة حدية تبلغ 16.15fl فإن الحساسية كانت 76.1 والنوعية 43.5 [64].

القسم العملي

منهج الدراسة

عنوان الدراسة:

أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر في التنبؤ بحدوث المخاض المبكر.

Significance of the platelet indices as putative marker of preterm labour.

أهمية الدراسة:

يمثل المخاض المبكر والولادة المبكرة سببين أساسيين للمراضة والوفيات حول الولادة، تشكل الولادة المبكرة 10% من الولادات [9]. يلعب الإلتهاب والإنتان بالإضافة لعوامل ديموغرافية ووراثية دوراً هاماً في حدوث المخاض المبكر [9]. يزداد تركيز السيتوكينات الالتهابية في الدوران الجهازي والسطح الوالدي الجنيني، وأشارت الدراسات إلى دور الصفيحات الدموية في التخثر والإرقاء والالتهاب والمناعة، إن تفعيل الصفيحات هو العملية الأولية في الإرقاء ويكون استجابة للالتهابات الحادة والمزمنة [32]. يتوافق حجم الصفيحات مع فعاليتها وتكون الصفيحات الأكبر حجماً أكثر فعالية إنزيمياً واستقلابياً ولديها قدرة تخثرية أعلى من الصفيحات الدموية الأصغر حجماً [36]، وعندما تتفعل الصفيحات فإنها تبدأ بالزيادة بالحجم مما يسبب زيادة في مشعراتها (MPV, PDW) لذلك فإن المشعرات تعطي فكرة عن فعالية الصفيحات [46].

يؤهب الحمل والمخاض لحدوث تفعيل الصفيحات وبالتالي ارتفاع مشعرات الصفيحات [48]. أشارت دراسة Erez إلى أن زيادة تفعيل الترومبين في المخاض المبكر تؤدي إلى تفعيل الصفيحات [53].

هدف الدراسة:

تحديد أهمية معايرة مشعرات الصفيحات: الحجم الوسطي للصفيحات (MPV) ومعدل توزع الصفيحات (PDW) كمؤشر تنبؤ محتمل في حدوث المخاض المبكر وبالتالي وجود اختبار ماسح للتنبؤ بحدوث المخاض المبكر.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة:

هذه الدراسة مقطعية مستقطعة من نمط حالة شاهد.

مكان الدراسة:

قسم الحوامل والمخاض، وعيادة الحوامل– الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

عينة الدراسة:

اشتملت عينة الدراسة على سيدات حوامل يحققن شروط الدراسة ومقبولات خلال فترة جمع عينة الدراسة في شعبة المخاض أو الحوامل أو المراجعات لعيادة الحوامل، وتم تقسيمهن إلى:

مجموعة الحالات: السيدات الحوامل مع مخاض مبكر.

مجموعة الشاهد: السيدات الحوامل مع حمل طبيعي دون مشاكل.

معايير الاشتمال:

- ✓ موافقة السيدة.
- ✓ سن الحمل أكبر من 24 أسبوع حسب آخر دورة، وأقل من 37 أسبوع.

معايير الاستبعاد:

- ☒ ارتفاع الضغط الشرياني.
- ☒ قصة داء سكري.
- ☒ أمراض إنتانية عرضية.
- ☒ أمراض التهابية مزمنة.
- ☒ أمراض الغراء مثل الذأبة والداء الرثياني.
- ☒ سوابق احتشاء.
- ☒ اضطرابات تخثرية او دموية.
- ☒ وجود أمراض كلوية أو كبدية أو خباثات مشخصة سابقاً.
- ☒ انبثاق أغشية باكر.

تستبعد جميعها من خلال التقويم البدئي والفحوص الروتينية والاستقصاءات والفحوص المخبرية.

فترة جمع العينة:

الفترة بين 2016/11/1 وحتى 2017/10/1

تعاريف:

الولادة المبكرة: هي الولادة التي تحدث بعد الأسبوع 20 من الحمل وقبل اكتمال الأسبوع 37 من الحمل.

المخاض المبكر: هو وجود تقلصات رحمية فعالة "4 تقلصات كل 20 دقيقة أو 8 تقلصات كل 60 دقيقة" وتؤدي لحدوث تبدلات في عنق الرحم "إمحاء بمقدار 80% أو اتساع يبلغ 2 سم أو أكثر" بين الأسبوعين 24 إلى 37 من الحمل.

PDW: مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم، يدل على انتظام وتماثل حجم الصفيحات، وهو الفرق بين أكبر أقطار الصفيحات وأصغرها، ويعطي فكرة عن كمية الصفيحات الفعالة المتحررة في الدم.

MPV: مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم يدل على متوسط حجم الصفيحات وبالتالي فعاليتها ووظيفتها التي تزداد مع زيادة حجم الصفيحات.

القيمة الطبيعية للـ MPV :8.2- 11.6 FL

PDW : 8.3- 15.9 FL

مراحل الدراسة:

I. أخذت الموافقات اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.وموافقة إدارة الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

II. قبل الإدخال في الدراسة ستؤخذ موافقة السيدة الخطية على الدخول فيها، وفق نموذج خاص مرفق، ويتم ضبطها من أجل معايير الاشتمال.

III. تؤخذ قصة مرضية مفصّلة، "وفق الاستمارة الملحقة"؛ وتشتمل على بيانات عامة حول المريضة، مع ذكر السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعائلية. مع إجراء فحص سريري وصدوي.

IV. تم تقسيم المريضات إلى المجموعات التالية:

المجموعة الأولى: تشمل السيدات اللاتي لديهن حالة مخاض مبكر.

المجموعة الثانية: تشمل سيدات حوامل دون مشاكل بين الأسبوع 24 والأسبوع 37 حققن شروط الدراسة.

V. إجراء تعداد كامل: سحب عينة دم وريدية من كل المريضات في أنبوب يحوي 0.04 مل من 7.5% ملح بوتاسيوم لـ EDTA (Ethylene diamin tetra acetic acid) وإجراء المعايرة خلال نصف ساعة من جمع العينة، بواسطة أجهزة التحليل المخبري المتوافرة في قسم المخبر في المشفى.

VI. تسجيل نتائج كل من عدد الصفيحات، MPV, PDW

VII. تبويب النتائج حاسوبياً وتحليلها واستخراج النتائج.

VIII. مقارنة النتائج مع النتائج المماثلة الواردة في منشورات الأدب الطبي.

التحليل الإحصائي

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

أجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك، حيث تم اللجوء لاختبار كاي مربع Chi Square Test في دراسة المتغيرات اللابارامترية، ولمقارنة المتوسطات الحسابية استخدم اختبار ستيودنت للعينات المستقلة IndependentSamples T Test.

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

ولتحديد القدرة التنبؤية تم حساب الحساسية Sensitivity والنوعية specificity والقيمة التنبؤية الإيجابية Positive predictive value والقيمة التنبؤية السلبية Negative predictive valueوفق ROC "receiver operating characteristic"

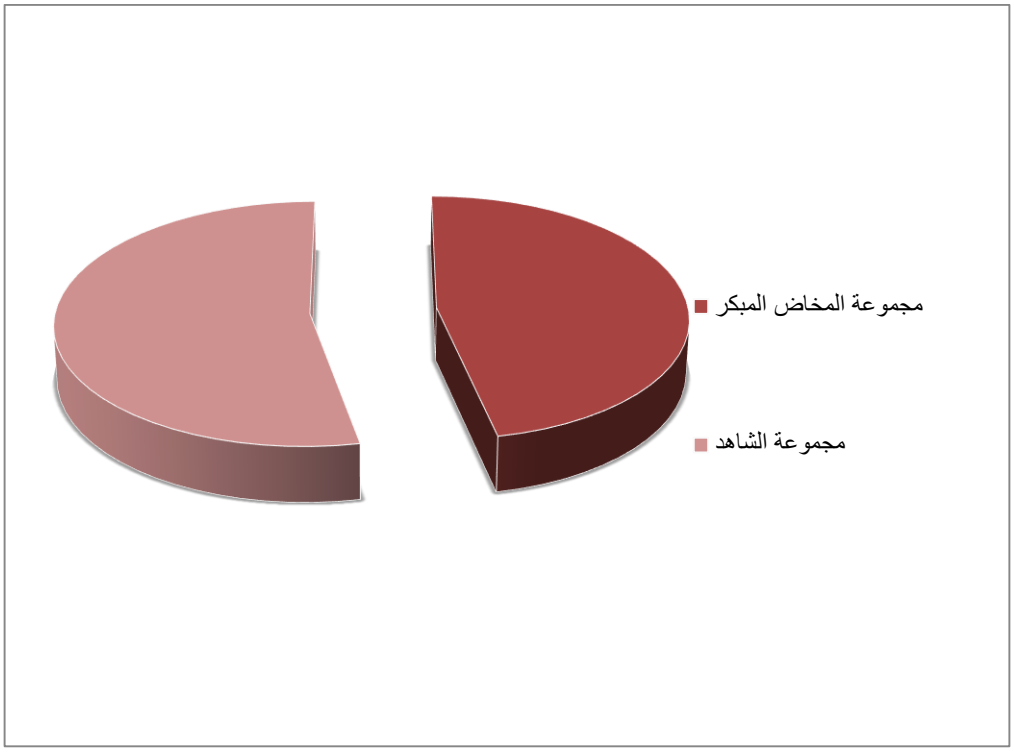
عرض النتائج

أولاً: توزع عينة الدراسة:

توزعت عينة الدراسة إلى مجموعات الدراسة وفق الجدول التالي (1).

الجدول (1) توزع عينة الدراسة وفق المجموعة المدروسة

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة المخاض المبكر	145	%46.77
مجموعة الشاهد	165	%53.23
عينة الدراسة	310	%100



المخطط (1) توزع عينة الدراسة وفق المجموعتين المدروستين.

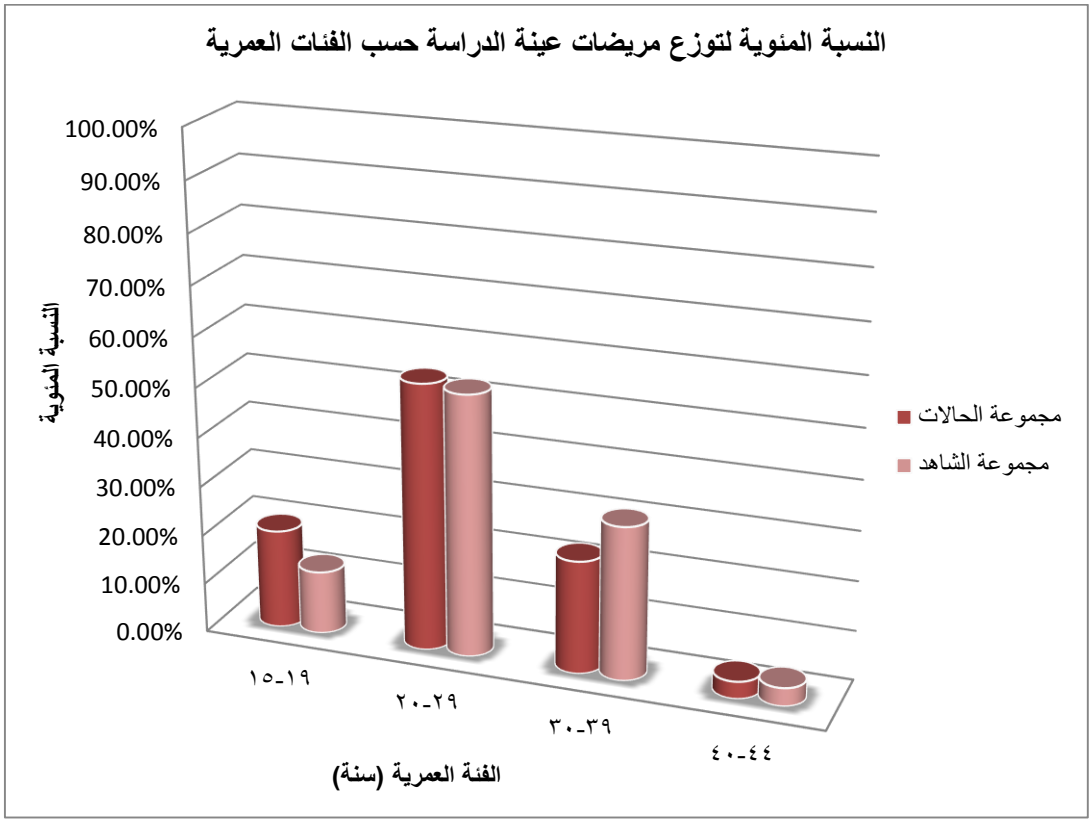
ثانياً: بيانات عامة

1- توزع مريضات عينة الدراسة وفقاً للعمر (بالسنوات):

تم تقسيم المريضات وفقاً للعمر إلى فئات عمرية وفق الجدول (2). تراوحت أعمار المريضات بين 15 و44 عاماً.

جدول (2): توزع مريضات عينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

الفئة العمرية(سنة)	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد
15-19سنة	29 (20%)	21 (12.73%)
20-29 سنة	78 (53.79%)	87 (52.73%)
30-39 سنة	33 (22.76%)	51 (30.91%)
40-44 سنة	5 (3.45%)	6 (3.64%)
المجموع	145 (100%)	165 (100%)

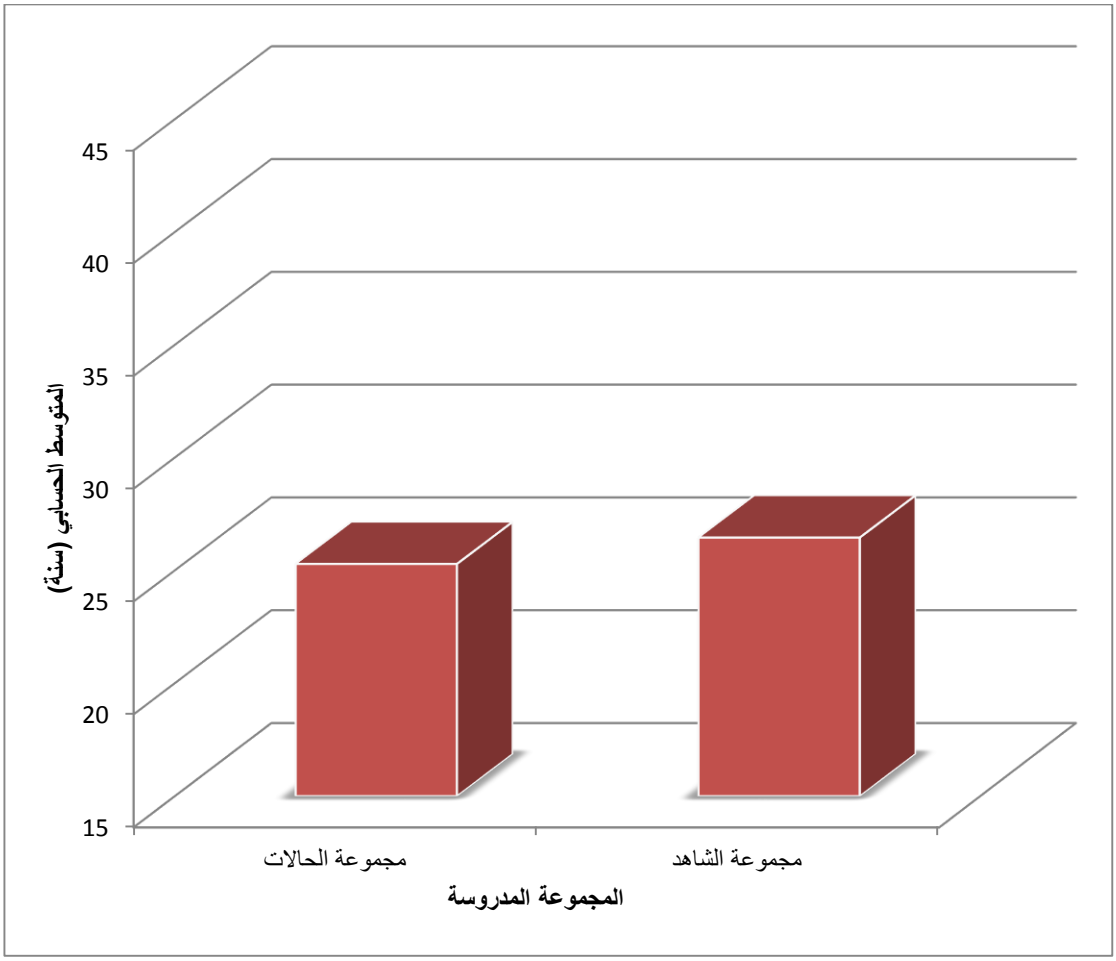


مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة الدراسة حسب الفئات العمرية (بالسنوات)

يبين الجدول (3) خصائص عمر المريضات بين المجموعتين، ولم يكن هناك فارق هام بين المتوسطين الحسابيين لهما (P>0.05).

الجدول (3) خصائص عمر المريضات في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة الحالات	145	15سنة	44سنة	25.28	6.14
مجموعة الشاهد	165	16سنة	41سنة	26.45	6.17



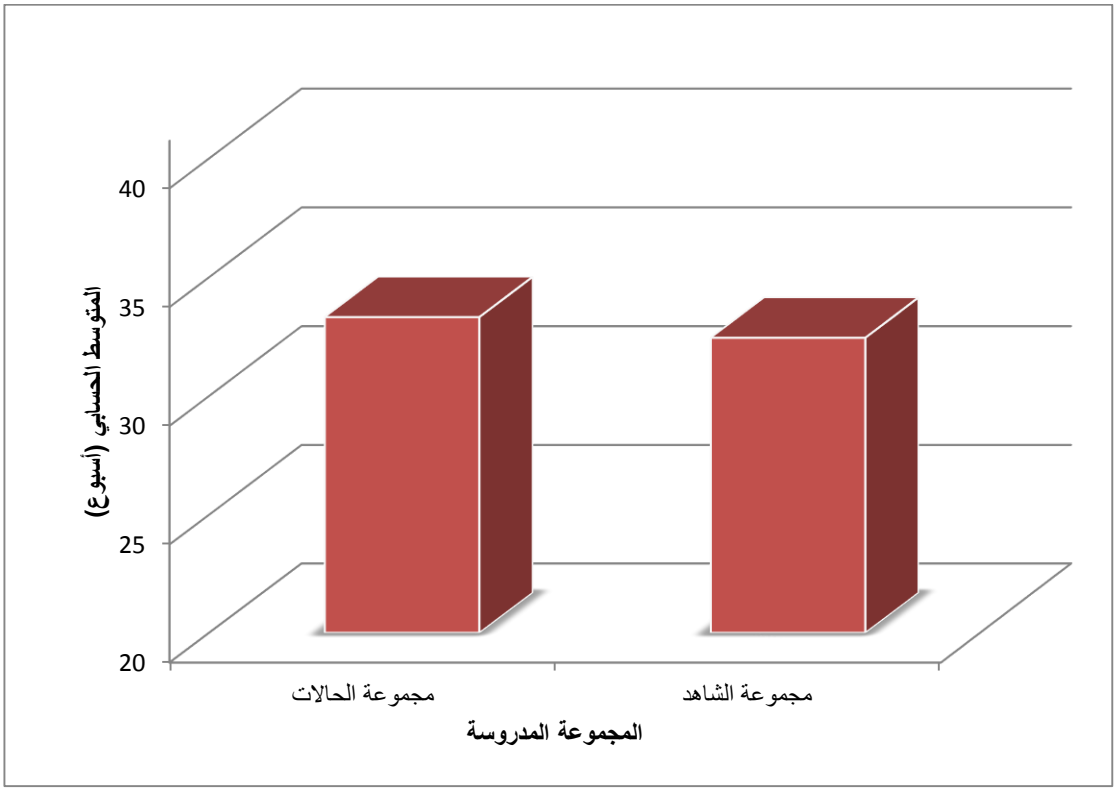
المخطط (3) مقارنة بين المتوسطين الحسابيين لعمر المريضات في المجموعتين

2. نتائج الاستقصاء عن العمر الحملي لدى السيدات في عينة الدراسة:

يبين الجدول (4) خصائص العمر الحملي عند القبول في المخاض، ولم يكن هناك فارق هام إحصائياً بالعمر الحملي بين المجموعتين (P>0.05).

الجدول (4) خصائص العمر الحملي في المجموعتين(أسبوع)

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الحالات	145	24أسبوع	36.6أسبوع	33.32	4.02
الشاهد	165	24أسبوع	36.4أسبوع	32.45	4.1



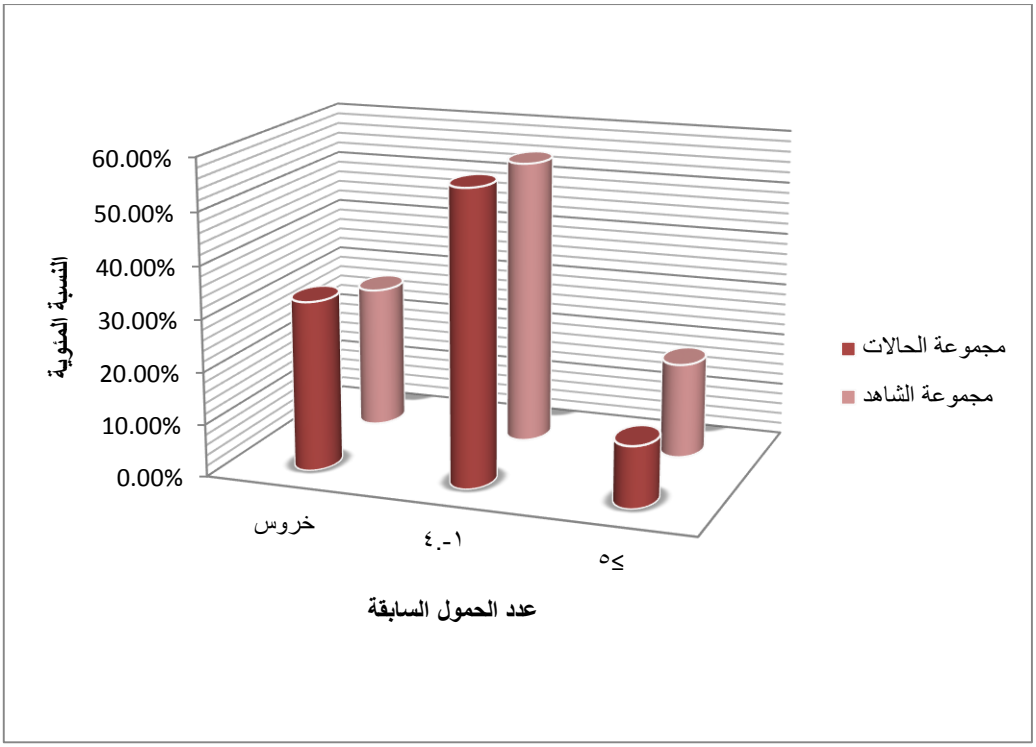
المخطط (4) مقارنة بين المتوسطين الحسابيين للعمر الحملي في المجموعتين

3. نتائج الاستقصاء عن عدد الحمول السابقة:

تم تبويب المعطيات في الجدول (5). ولم يكن هناك فروق هامة بين بيانات هذه المعطيات (P>0.05).

جدول (5): عدد الحمول السابقة لدى المريضات في عينة الدراسة.

عدد الحمول السابقة	مجموعة الحالات n=145	مجموعة الشاهد n=165
0 حمل "خروس"	(%32.41) 47	(%27.27) 45
1–4 حمول	(%55.86) 81	(%54.55) 90
≤5 حمول	(%11.72) 17	(%18.18) 30



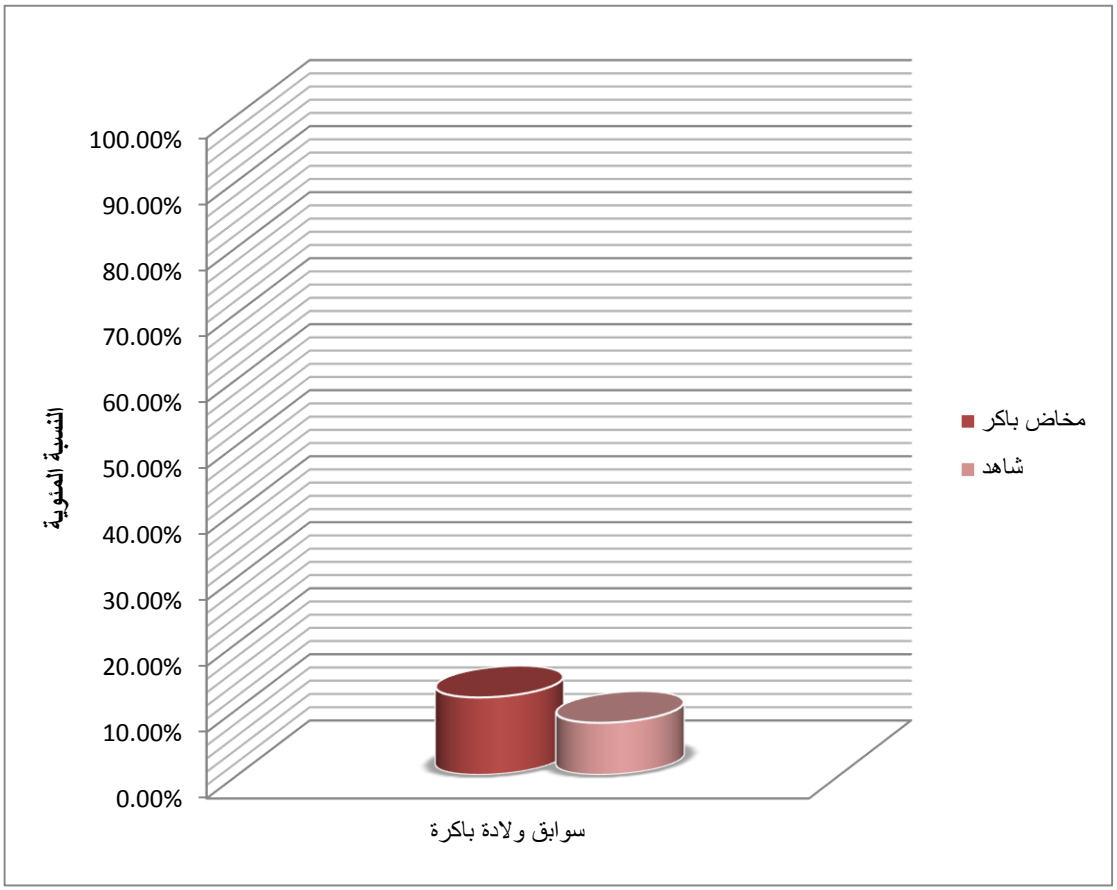
المخطط (5) مقارنة النسب المئوية لعدد الحمول السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة

4. نتائج الاستقصاء عن سوابق ولادة باكرة:

يعرض الجدول (6) النتائج المسجلة عن وجود ولادة باكرة سابقة لدى السيدات في عينة الدراسة، ولم يكن هناك فروق هامة بين النتائج.

الجدول (6) نتائج الاستقصاء عن سوابق ولادة باكرة لدى السيدات في عينة الدراسة

المتغير	مجموعة المخاض الباكر	مجموعة الشاهد
سوابق ولادة باكرة	17 (11.72%)	13 (7.88%)



مخطط رقم (3) مقارنة النسب المئوية لسوابق ولادة باكرة.

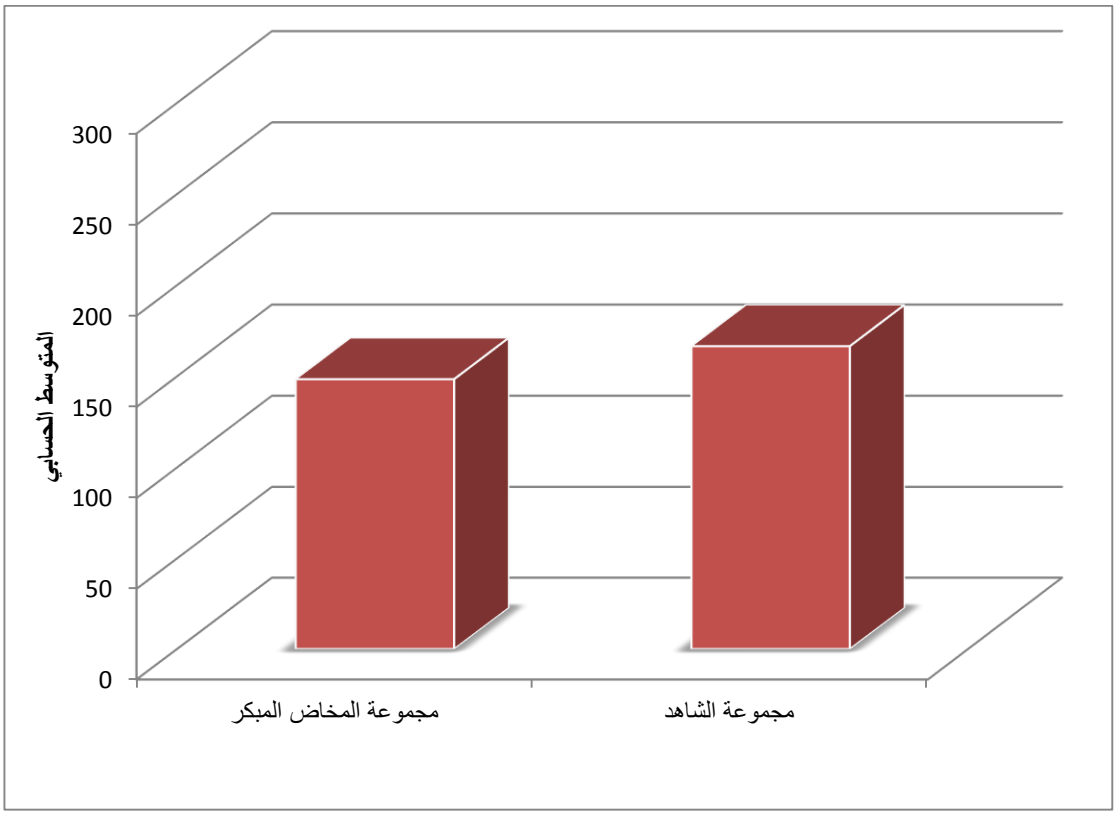
ثالثاً: بيانات عملية:

1. المتوسط الحسابي لعدد الصفيحات لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم حساب المتوسط الحسابي لعدد الصفيحات لدى السيدات في عينة الدراسة وتبويب خصائص عدد الصفيحات في الجدول (7).كانت الفروق في متوسطات عدد الصفيحات ذات أهمية مع قيمة أقل من 0.05 لمستوى الدلالة وفق الاختبار الإحصائي المجرى.

الجدول (7) خصائص عدد الصفيحات في مجموعات الدراسة(10^9 /L)

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة الإحصائية
مجموعة المخاض المبكر	106	238	148.4	54.2	**0.01**
مجموعة الشاهد	111	246	166.5	56.6	



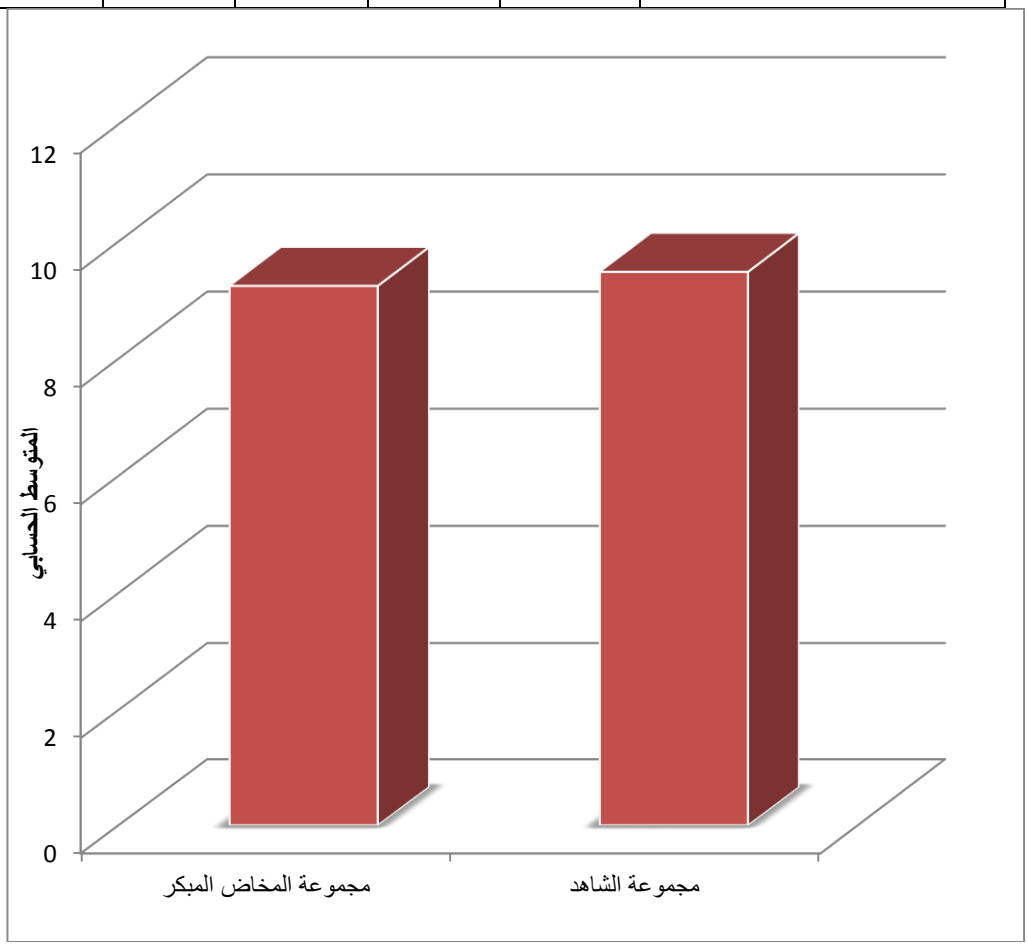
المخطط (7) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم عدد الصفيحات بين المجموعات في عينة الدراسة

2. المتوسط الحسابي لقيم MPV لدى السيدات في عينة الدراسة:

يعرض الجدول (8) خصائص قيم MPV المسجلة، ويظهر أن الفروق في المتوسطات الحسابية للقيم المسجلة كانت ذات دلالة (0.04) أقل من (0.05).

الجدول (8) خصائص قيم MPV في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة (فمتولتر)

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة الإحصائية
مجموعة المخاض المبكر	8fl	11.1fl	9.24	1.1	**0.04**
مجموعة الشاهد	8.2fl	11.6fl	9.48	0.94	



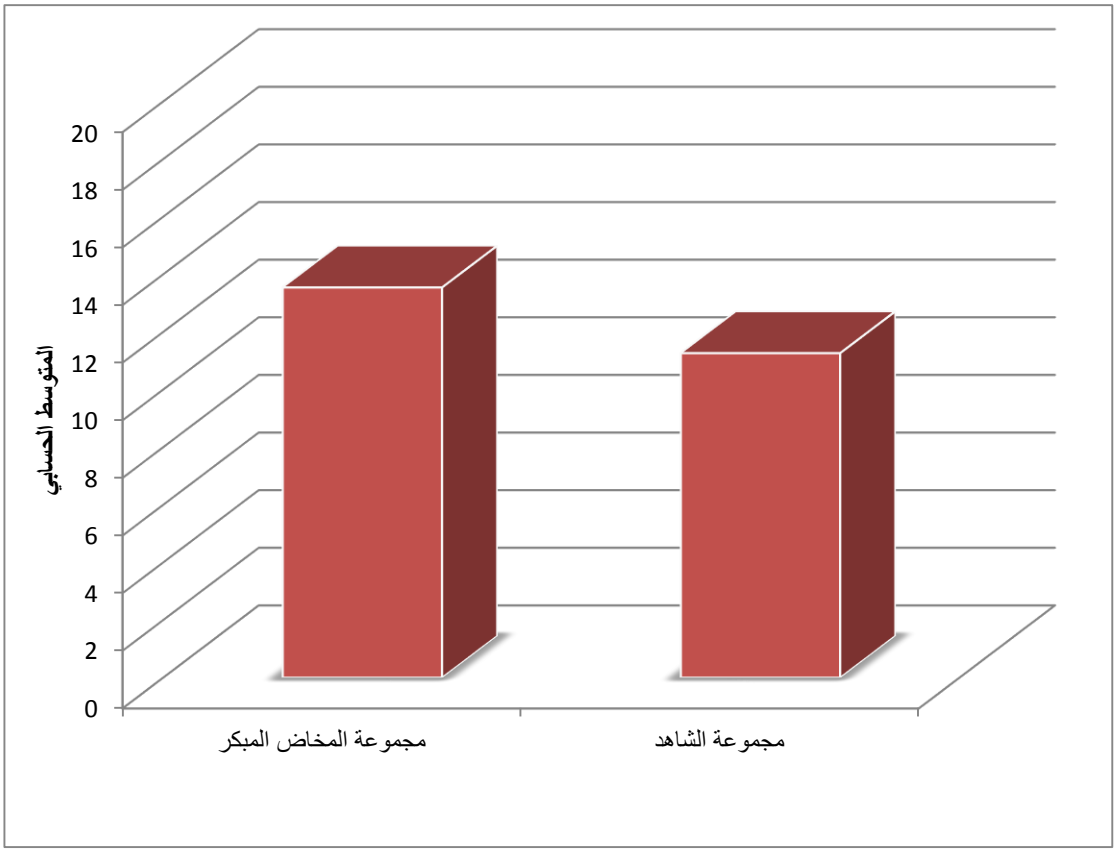
المخطط (8) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم MPV بين مجموعات الدراسة

3. المتوسط الحسابي لقيم PDW لدى السيدات في عينة الدراسة:

يستعرض الجدول (9) خصائص قيم PDW المسجلة في عينة الدراسة، وبإجراء التحليل الإحصائي لدراسة دلالة الفروق في متوسط مستوى PDW بين مجموعات الدراسة وجد أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 وبالتالي فإن الفروق لها أهمية.

الجدول (9) خصائص قيم PDW في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة(فمتولتر)

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة الإحصائية
مجموعة المخاض المبكر	11.6fl	16.7fl	13.54	1.5	**0.00**
مجموعة الشاهد	9.8fl	14.2fl	11.26	1.4	



المخطط (9) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم PDW بين مجموعات الدراسة

4. الاستقصاء عن قيمة حدية للـ PDW في حالات المخاض المبكر:

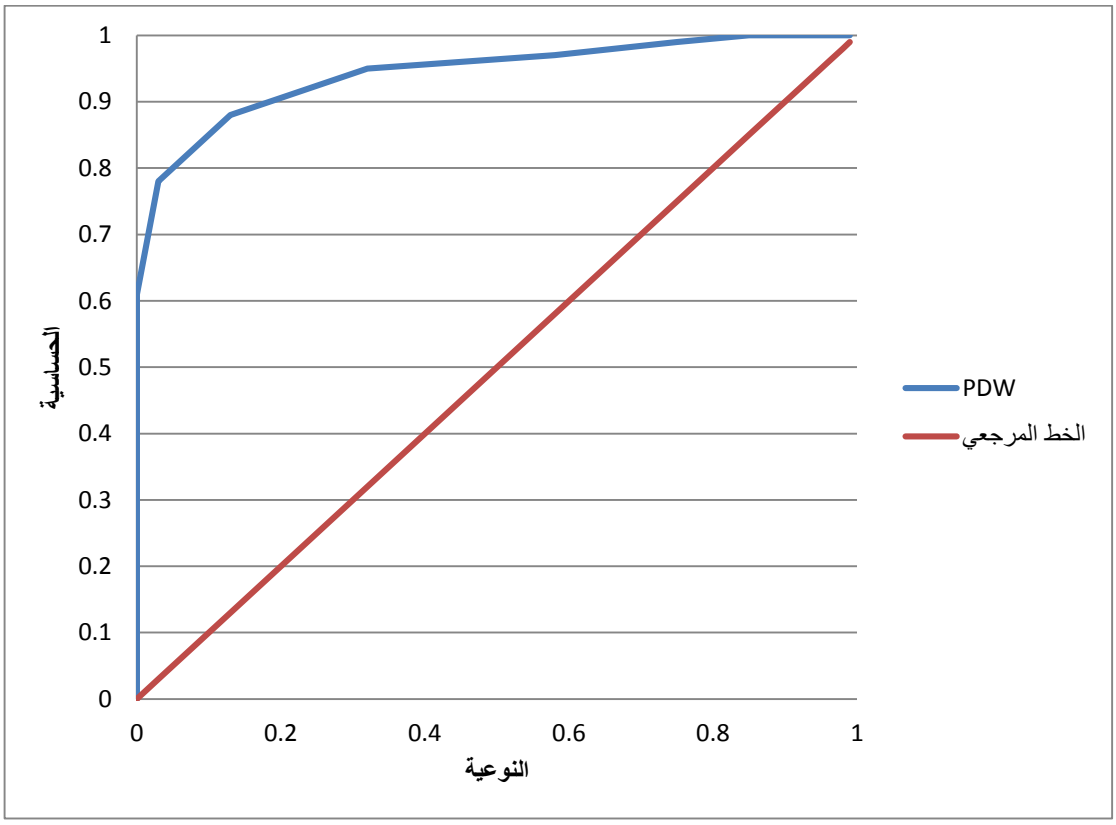
تم حساب القيم التنبؤية لقيم محددة للـ PDW لدى السيدات في عينة الدراسة وفق الجدول (10)لتحديد أفضل قيمة للتنبؤ بحدوث مخاض مبكر في عينة الدراسة.

جدول (10) نتائج حساب القيم التنبؤية لحدوث مخاض مبكر وفقاً لبعض قيم PDW في عينة الدراسة(فمتولنر)

حدوث مخاض مبكر عندمستوىPDWيساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
10 fl	1	0.02	0.47	1
10.5 fl	1	0.14	0.51	1
11 fl	1	0.35	0.57	1
11.5 fl	1	0.61	0.69	1
12 fl	0.97	0.78	0.79	0.96
12.5 fl	**0.87**	**0.88**	**0.87**	**0.88**
13 fl	0.68	0.95	0.92	0.77
13.5 fl	0.42	0.97	0.92	0.66
14 fl	0.25	0.99	0.97	0.6
14.5 fl	0.15	1	1	0.57
15 fl	0.08	1	1	0.55
15.5 fl	0.04	1	1	0.54
16 fl	0.02	1	1	0.54
16.5 fl	0.01	1	1	0.53

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين القيم التنبؤية كان عند القيمة12.5 فمتولتر، وبالتالي يمكن تحديد هذه القيمة كقيمة حدية معيارية لمستوى PDW كإنذار لحدوث مخاض مبكر في عينة الدراسة.

يبين المخطط (10) تحليل ROC لدور PDW في التنبؤ بالمخاض المبكر، ونجد أن المساحة تحت منحني تبلغ 0.97 مما يدل على الأهمية الكبيرة للعيار في التنبؤ وذلك حسب قيم الحساسية والنوعية وحيث أن خط منحني قيم PDW يقع فوق الخط المرجعي.



المخطط (10) تحليل ROC لدور PDW في التنبؤ بالمخاض المبكر في عينة الدراسة

مناقشة النتائج

إن المخاض المبكر وما يليه من ولادة مبكرة من أهم الاختلاطات الحملية التي تؤثر على سير الحمل وعلى الأم والوليد والعائلة والمجتمع بشكل عام.

يكمن جزء هام من خطورة المخاض المبكر في غياب القدرة على تحديد دقيق للسيدات المؤهبات لتطويره، وفي سبيل البحث عن هذه المؤهبات والعوامل الإنذارية درس الترافق بين عدة عوامل كيماوية وهرمونية وتطور المخاض المبكر ولكن لم تحقق هذه العوامل قيم تنبؤية جيدة ليتم اعتمادها.

يحدث تفعيل للصفيحات وتبدل في مشعراتها كاستجابة للالتهاب المرافق للمخاض المبكر عادة، واقترح عيار هذه المشعرات للتنبؤ بالمخاض المبكر.

أجريت هذه الدراسة الرائدة في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق لتحديد وجود قيمة تنبؤية لمشعرات الصفيحات في المخاض المبكر.

تألفت عينة الدراسة من 310 مريضات. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث العمر والعمر الحملي والسوابق التوليدية

كان عدد الصفيحات أقل بشكل هام في مجموعة المخاض المبكر وكذلك MPV ويعود ذلك إلى الحدثية الالتهابية المرافقة التي أدت إلى استهلاك الصفيحات وبالأخص الكبيرة منها [36]، وبالنسبة لـ MPV وجدت دراسة أخرى أنه يرتفع في مريضات المخاض

المبكر [53،59]، وقد تم تفسير ذلك بأنه في الحالات الالتهابية الخفيفة وبتدخل الصفيحات الكبيرة في التخثر فإن قيم MPV يمكن أن تزداد، ولكن في الحالات الالتهابية الشديدة فإن استهلاك الصفيحات الكبيرة في موقع الالتهاب يؤدي لنقص MPV [36].

إن المتوسط الحسابي لقيم PDW أعلى بشكل هام في مجموعة المخاض المبكر، وهو ما يتوافق مع دراسات سابقة [53،59،64]، وعند حساب القدرة التنبؤية وفق ROC كانت المساحة تحت المنحني تبلغ 0.97 مما يعطي قيمة تنبؤية كبيرة، بينما كانت المساحة 0.67 في دراسة سابقة [64]، ولكن الدراستين أظهرتا القيمة التنبؤية الإيجابية له.

كانت قيمة PDW تبلغ 12.5 فمتولتر تحقق أفضل تناسب بين القيم التنبؤية وتقترح كقيمة حدية للمخاض المبكر، أما في دراسة ArtuncUlkumen فقد كانت القيمة 16.15 فمتولتر وكانت الحساسية (0.76) والنوعية (0.44) وتعود الاختلاف لتباينات مجتمعية في قيم الصفيحات ومشعراتها [64].

إن هذه الدراسة تعد الأولى في مجتمعنا التي تدرس دور عيار مشعرات الصفيحات في التنبؤ بالمخاض المبكر وذلك بطريقة متوافرة وسهلة الإجراء.

تقترح النتائج المسجلة أن القيم المرتفعة لمشعرات الصفيحات وبالأخص PDW لدى الحوامل في الثلث الثالث تنذر بمخاطر تطور مخاض مبكر.

.

التوصيات

- ✓ يوصى بقياس عدد الصفيحات ومشعراتها في الحمول بشكل روتيني وخاصة في الثلث الثالث من الحمل.
- ✓ إيلاء اهتمام خاص للحوامل مع قيم PDW مرتفعة أكثر من (12.5 فمتولتر)، وتعديل عوامل الخطر للمخاض المبكر إن كان من الممكن.

الملاحق

الملحق الأول

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

الموافقة المستنيرة

عنوان الدراسة: أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر للتنبؤ في حدوث المخاض المبكر.

سيدتي سنقوم بدراسة العلاقة بين مشعرات الصفيحات مع حدوث المخاض المبكر في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق، وسيتم سحب دم منك من أجل عيار قيمة الصفيحات. لذلك يهمنا مشاركتك في الدراسة والحصول على بعض البيانات التي لن تشتمل 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 المستشفى، إن هذه الدراسة لا تشتمل على أي تدخل من شأنه التأثير في سير الحمل، ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.

إن ملء الاستبيان والمشاركة في الدراسة غير ملزمين ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المستشفى، 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 بأن هذه الموافقة تمت بعد الإطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة على أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم السيدة وتوقيعها

الملحق الثاني

استمارة الدراسة

مجموعة المريضة: حالة:شاهد:

رقم المريضة: التاريخ:

الاسم: العمر:

الوزن: الطول: رقم الهاتف:

عمر الحمل الحالي:

عدد الولادات: وجود ولادات مبكرة سابقة:

السوابق الدوائية:

سوابق مرضية: سوابق جراحية:

الفحص السريري:

التصوير الصدوي:

التحاليل المخبرية:

PLT :

MPV:

PDW:

قائمة المراجع

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379:2162–2172.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull WHO. 2010; 88:31–38.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371(9606):75–84.
4. Martin JA, Osterman MJ, Sutton PD. Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System, NCHS Data Brief, 2010, vol. 39, pp. 1–8.
5. ACOG committee opinion no 419. The use of progesterone to prevent preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2008;112:963–965.
6. Lamont RF. Taylor-Robinson D. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth, BJOG. 2010; 117(1):119–20.
7. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor, Reproductive Biology and Endocrinology, 2003; vol. 1, article 122.
8. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. N Engl J Med 1998;339:313– 20.
9. Cunningham FG, et al. Williams Obstetrics, 23nded. New York: McGraw-Hill, 2009.
10. Iams JD. Berghella V. Care for women with prior preterm birth, AJOG. 2010; 203(2):89–100.
11. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JA. Prematurity: an overview and public health implications. Annu Rev Public Health. 2011; 32:367–379
12. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet. 2012; 379:445–452.
13. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012; 379:2151–2161.
14. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. Am J ObstetGynecol 1996;174: 1885– 95.
15. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labour. Am J ObstetGynecol 1990;162:1150–3.

16. The Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. Am J ObstetGynecol 1995;173:1120–7.
17. Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. Am J ObstetGynecol 1995;173:1499– 505.
18. Arisoy R, Yayla M. TransvaginalSonographic Evaluation of the Cervix in Asymptomatic Singleton Pregnancy and Management Options in Short Cervix. Journal of Pregnancy Volume 2012.
19. Bastawissi AY, Willians MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. ObstetGynecol 2000;95:1056– 64.
20. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. Am J ObstetGynecol 2000;183:1480–3.
21. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E et al., Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011; 24(2):330–336.
22. Barber MA, Eguiluz I, Plasencia W, Medina M, Valle L, Garcia JA. Preterm delivery and ultrasound measurement of cervical length in Gran Canaria, Spain, Int J Gynecol& Obstet. 2010; 108(1):58– 60.
23. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Sys Rev 2000:CD 000065.
24. ACOG. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin No 43.Washington, DC: ACOG, 2003.
25. Greenfield PJ, Lamont RF. The contemporary use of tocolytics. Current ObstetGynaecol. 2000; 10.
26. Tan T C,et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review Singapore Med J. 2006; 47(5).
27. Cetingoz E, Cam C, Sakall M, Karateke A, Celik E, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch GynecolObstet, 2011;283:423‑429.
28. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007;357(5):462–469
29. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman A et al.A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. NEnglJ-Med, 2007;357: 454‑61.

30. Smyth SS, Whiteheart S, Italiano Jr. JE, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry, and function, in Williams Hematology, chapter 114, pp. 1735–1814, 2010.
31. Harrison P, Keeling D. Platelet assays and platelet dysfunction, in Laboratory Hematology Practice, chapter 37, pp. 480– 491, 2012.
32. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity, International Journal of Laboratory Hematology, 35(3):254–261, 2013.
33. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thrombosis and Haemostasis. 102(2):248–257,2009.
34. Goshal MK, Bhattecharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. The Scientific World Journal 2014, 1-16.
35. Del CI, Cruz MA, Zhang H, Lopez JA, fshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. J Exp Med. 2005; 201:871–879.
36. Gasparyen AY, Ayvazyen L, Mikhalidis D. MPV: A link between thrombosis and inflammation? Current Pharmaceutical Design. 2011;17(1):47-58.
37. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. Nature. 1998; 391:591–594.
38. Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritzer C, Djanani A, Sturn DH, Patsch JR, et al. CD40-liganddependent induction of COX-2 gene expression in endothelial cells by activated platelets: inhibitory effects of atorvastatin. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005; 16:105–110.
39. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, Callard RE, Klein NJ. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. Circ Res. 2003; 92:1041–1048.
40. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, Tanriverdi K, Freedman JE. CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. ArterioscIerThrombVasc Biol. 2005; 25:2428–2434.
41. Andre P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin—dependent mechanism. Nat Med. 2002; 8:247–252.
42. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship

to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. Stroke. 2007; 38:1229–1237.
43. Eroglu M, Keskin U, Yildirim AO, Saygi IA, Gun I, Topuz S. Can mean platelet volume predict abortion?. Med Glas (Zenica); 10(2): 283-287. 2013.
44. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 7(2): 157-161, 1996.
45. Yuvanc U, Cicek D, Yesilbursa D, Karaagac K, Senturk T, Sigirli D, Cordan J. The effect of mean platelet volume on one year survival and the need for revascularization in myocardial infarction. MN Cardiology 11: 416-420, 2004.
46. Vagdatli E, Gounari E, Lazardou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia; 14:28-32, 2010.
47. Farias MG, Schunck EG, Dal Bo S, de Castro SM. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. ClinChem Lab Med 48: 255-257, 2010.
48. Piazze J, Giola S, Spagnuolo A, Cerekja A. Platelets in pregnancy. Journal of Prenatal Medicine, 5 (4), 2011, 90-92.
49. Valera M, Parant O, Vayssiere C, Arnal JO, Payrastre B. Physiologic and Pathologic changes of platelets in pregnancy. Platelets, 21 (8), 2010,587-595.
50. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, Atay V, Mungen E. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. PrenatDiagn; 28:1052-1056, 2008.
51. Pughikumo OC, Pughikumo DT, Iyalla C. Platelet Indices in Pregnant Women in Port Harcourt, Nigeria. IOSR-JDMS Volume 14, Issue 3 Ver. V (Mar. 2015), PP 28-31.
52. King AE, Kelly RW, Critchley HO, Malmstrom A, Sennstrom M, Phipps RP. Cd40 expression in uterine tissues: a key regulator of cytokine expression by fibroblasts. J ClinEndocrinolMetab. 2001; 86:405–412.
53. Erez O, Romero R, Debra Hoppensteadt D, Fareed J, Chaiworapongsa T et al. Premature labor: a state of platelet activation?. J Perinat Med. 2008 ; 36(5): 377–387.
54. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Miura A, Doi D, Otsubo Y, et al. Plasma nitric oxide levels and the expression of P-selectin on platelets in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187:676– 680.

55. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 19:443–448.
56. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in normal state and in various clinical disorders. Yonsei Med J 27:219-26, 1986.
57. Vamseedhar A, Srinivasa K, Santhosh SY, Suresh DR. Evaluation of platelet indices and platelet counts and their significance in Pre-eclampsia and eclampsia. Int J Biol Med Res, 2 (1), 2011, 425-428.
58. Bozkurt N, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, HimmetogluO.The mean platelet volume in gestational diabetes. J Thromb Thrombolysis. 22(1): 51-54, 2006.
59. Dundar B, DincgezCakmak B, Ozgen G, Tasgoz FN, Guclu T, Ocakoglu G. Platelet indices in preterm premature rupture of membranes and their relation with adverse neonatal outcomes.J ObstetGynaecol Res. 2017 Oct 4. [Epub ahead of print].
60. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, Kim YM, Bujold E, Edwin S, et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002; 11:368–373
61. Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. J Clin Invest. 1999; 103:879– 887.
62. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190:1128–1134.
63. Toprak E, Bozkurt M, DinçgezÇakmak B, Özçimen EE, Silahlı M, Ender Yumru A, Çalışkan E.Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes.J Turk GerGynecol Assoc. 2017 Sep 1;18(3):122-126.
64. ArtuncUlkumen B, Pala HG, Calik E, OrucKoltan S. Platelet distribution width (PDW): A putative marker for threatened preterm labour. Pak J Med Sci 2014;30(4):745-748.

النهايةEH