جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دقة عامل النمو المشيمي في التنبّؤ بحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي

The Accuracy of Placental Growth Factor in Predicting of Preeclampsia in Patients with Gestational Hypertension

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية

في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

برئاسة

الأستاذ الدكتور

كنعان السقا

إشراف

الأستاذ الدكتور

محمد نذير ياسمينة

إعداد طالب الدراسات العليا

الدكتور : جميل نديم جديد

الفهرس - قائمة المحتويات

المواضيع	رقم الصفحة
القسم الأول- النظري	٣
مقدمة	٤
اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل	٥
الاصطلاح و التشخيص	٧
الحدوث و عوامل الخطورة	١١
السببيات	١٣
الإمراضية	١٧
الفيزيولوجيا المرضية	٢٠
التنبؤ بمتلازمة ما قبل الإرجاج	٢٧
الوقاية من متلازمة ما قبل الإرجاج	٣٢
تدبير اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل	٣٤
عامل النمو المشيمي	٤٧
القسم الثاني-العملي	٥٣
منهج الدراسة	٥٤
نتائج الدراسة	٦٠
المناقشة	٧٤
الخلاصة	٧٦
التوصيات	٧٧
القسم الثالث-الملاحق	٧٨
قائمة المراجع	٨١

القسم الأول

النظري

مقدمة

INTRODUCTION

تعد اضطرابات ارتفاع الضغط مشكلة شائعة نسبياً و هامة لدى السيدات الحوامل وهي في بعض الأحيان ذات نتائج والدية و جنينية سيئة للغاية و بخاصة في حالات الإرجاج و ما قبل الإرجاج. و يذكر الباحثون أن 16% من وفيات الأمهات كانت بسبب اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل، و تقول تقارير موثقة أن أكثر من نصف الوفيات المرتبطة بهذه الاضطرابات يمكن تجنبها بالإضافة إلى أن ما قبل الإرجاج هو من الأسباب الرئيسية للولادة المبكرة الطبية.

يشكل تشخيص هذه المشكلة بشكل باكر ونوعي تحدياً كبيراً للأطباء والباحثين حيث أن التشخيص الحالي لمتلازمة ما قبل الإرجاج مبني على واسمات سريرية تقليدية ولكنها غير نوعية وغير موثوقة، الضغط و البيلة البروتينية، وكلاهما عرضة لخطأ المراقب وذات دقة ضعيفة لتحديد السيدات و الأجنة الذين يكونون على خطورة لنتاج سيئ. إن هذه الشكوك السريرية قادت لاستخدام تداخلات و اختبارات إضافية مع تكاليف مرافقة للمراقبة قبل الولادة و القبولات في المستشفيات مما زاد العبء على السيدات الحوامل و عوائلهن و على خطط و مخصصات الرعاية الصحية العامة.

إن تقييم الواسمات الحيوية والتقنيات التصويرية أبدى أن أياً منها لم يكن لديه الحساسية أو النوعية من أجل تشخيص أو التنبؤ بما قبل الإرجاج و اختلاطاته حيث أن الغالبية يحددون مرض متقدم مع أذية أعضاء نهائية مؤكدة.

إن التطورات الحديثة في فهم ما قبل الإرجاج قد أوضحت الأدوار الحيوية للعوامل المولدة الوعائية المشتقة من المشيمة، و أن تطور اختبار من أجل ما قبل الإرجاج مع استخدام واسم مناسب من حيث الامراضية كالـ PLGF (Placental Growth Factor عامل النمو المشيمي) قد يكون له حسنات تفوق ضغط الدم و البيلة البروتينية و التي هي عواقب للمرض المثبت حدوثه، و من الممكن أن يكون اختباراً أنسب سريرياً للأطباء في تحديد السيدات اللاتي مرجح أن يطورن ما قبل إرجاج مترافق مع مراضة تنكسية تتطلب الولادة الطبية من بين السيدات المعرضات لخطر الإصابة.

اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل

HYPERTENSIVE DISORDERS

• تعاريف :

تشمل اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل 4 أنماط هي :

١- ارتفاع الضغط الحملي Gestational Hypertension:

هو يصف أي ارتفاع ضغط حديث البدء بعد الاسبوع 20 من الحمل و غير مختلط و بدون بيلة بروتينية و تكون قيم الضغط المعتمدة للتشخيص كالتالي :

(الضغط الانقباضي ≥ 140 ملم زئبقي أو الانبساطي ≥ 90 ملم زئبقي)

وحتى يكتمل التشخيص يجب أن تعود قيم الضغط الشرياني إلى الطبيعي خلال 12 أسبوع من الولادة. إذا لم تتطور متلازمة ما قبل الإرجاج و زال الارتفاع في قيم الضغط خلال هذه الفترة فإنه يعتبر ارتفاع ضغط عابر Transient Hypertension.

٢- متلازمة ما قبل الإرجاج والإرجاج Preeclampsia and Eclampsia:

يعرف ما قبل الإرجاج بمعياريين أساسيين وهما حسب (Williams Obstetrics ,2014):

(وجود ارتفاع ضغط شرياني ≥ 140\90 ملم زئبقي بعد الاسبوع 20 حملي)

مع (بيلة بروتينية ≥ 300 ملغ\بول 24 ساعة أو معدل بروتين \ كرياتين في البول ≥ 0.3 أو بيلة ≥ +1 في الشريطة Dipstick) .

و تزداد الحالة شدةً بوجود المعايير الإضافية التالية:

- **ضغط شرياني ≥ 160\110ملز.**
- **بيلة بروتينية 2 غرام\بول 24 ساعة أو ≥ +2 في الشريطة.**
- **كرياتينين المصل > 1.2 ملغ \دل ما لم يكن معلوماً ارتفاعه مسبقاً.**
- **صفيحات الدم < 100ألف \ميكروليتر.**
- **انحلال دم ناجم عن اعتلال الأوعية الدقيقة .Microangiopathic H– يزيد قيم LDH.**
- **ارتفاع مستويات خمائر الكبد ALT ، AST.**
- **صداع مستديم أو غيره من اضطرابات الدماغ و الرؤية.**
- **ألم شرسوفي مستديم.**

٣- الإرجاج Eclampisa:

وهو عبارة عن اختلاجات Seizures لا يمكن عزوها إلى أسباب أخرى لدى سيدة مع ما قبل الإرجاج.

٤- متلازمة ما قبل الإرجاج المضاف على ارتفاع ضغط مزمن Superimposed Preeclampsia On Chronic Hypertension:

ويعرف بوجود بيلة بروتينية حديثة البدء ≤ 300 ملغ\بول 24 ساعة لدى مريضات ارتفاع ضغط بدون بيلة بروتينية قبل الأسبوع 20 من الحمل. أو أن يحدث زيادة مفاجئة في البيلة البروتينية أو ضغط الدم أو تعداد صفيحات <100ألف \ميكروليتر لدى سيدات مع ارتفاع ضغط وبيلة بروتينية قبل الأسبوع 20 من الحمل.

٥- ارتفاع الضغط المزمن Chronic Hypertension:

ويعرف بوجود ضغط شرياني ≤ 140\90 مم زئبقي قبل الحمل أو مشخص قبل الأسبوع 20 من الحمل ولا يعزى إلى مرض الطبقة التغذوية الحملي أو أن يشخص ارتفاع الضغط أول مرة بعد الأسبوع 20 ويستمر مرتفعاً بعد مضي فترة 12 أسبوع من الولادة.

• الحدوث :

إن اضطرابات ارتفاع الضغط تختلط في 5-10% من كل الحمول وتشكل معاً واحد من ثلاثي الموت المتضمن أيضاً النزف و الانتان ، حيث تساهم بشكل كبير في معدلات الإمراضية و المواتية الوالدية ، و ان متلازمة ما قبل الإرجاج تحدث تقريبا في نصف حالات ارتفاع الضغط حديث البدء في الحمل حيث يقدر حدوثها بـ 3.9 % من كل الحمول .

• الاشكالية :

أن ما يقارب النصف تقريباً من السيدات اللواتي يشخص لديهن ارتفاع ضغط حملي سوف يطورن لاحقاً متلازمة ما قبل الإرجاج قد تكون شديدة وذات خطورة عالية على الأم والجنين وهذا ما دفع العديد من الباحثين للعمل على إيجاد طرق للتنبؤ باحتمال هذا التطور والتركيز على الحالات الأكثر خطورة و ربما التي قد تكون بحاجة لإنهاء حمل وتمييزها عن الحالات التي هي أكثر احتمالاً لأن تكون منخفضة الخطورة و بعيدة عن التطور المرضي العالي الخطورة.

الاصطلاح و التشخيص

TERMINOLOGY AND DIAGNOSIS

ارتفاع الضغط الحملي GESTATIONAL HYPERTENSION

يوضع تشخيص ارتفاع الضغط الحملي عند سيدات يصل ضغطهن الشرياني الى 140/90 ميلي متر زئبقي أو أكثر للمرة الاولى بعد منتصف الحمل ؛ أي بعد الاسبوع عشرين من الحمل و لكن بغياب البيلة البروتينية .

نصف تلك السيدات تقريبا يطورن لاحقاً متلازمة ما قبل الإرجاج و التي تتضمن موجودات كالبيلة البروتينية ، انخفاض الصفيحات ، الصداع و الألم الشرسوفي.

ان ارتفاع الضغط الحملي يصنف من البعض بـ "ارتفاع الضغط العابر" Transient Hypertension اذا لم يتطور دليل على حدوث ما قبل الإرجاج و عودة الضغط الشرياني للطبيعي بحلول 12 أسبوع بعد الولادة.

إن البيلة البروتينية هي الواسم الموضوعي الذي يحدد حدوث متلازمة ما قبل الإرجاج ، و مع ذلك عندما يرتفع الضغط الشرياني بشكل معتبر فإنه من الخطورة على كل من الأم و الجنين أن يتم تجاهل هذه الزيادة فقط لأن البيلة البروتينية لم تتطور ؛ حيث وجد (Chesley 1985) أن 10%من الاختلاجات الإرجاجية تتطور قبل أن يتم اكتشاف بيلة بروتينية واضحة !

متلازمة ما قبل الإرجاج PREECLAMPSIA SYNDROME

أفضل ما يُوصَف به ما قبل الإرجاج أنه عبارة عن متلازمة نوعية للحمل يمكن أن تؤثر على كل عضو في الجسم. و على الرغم من أن ما قبل الإرجاج هو أكثر بكثير من كونه ببساطة ارتفاع ضغط حملي مع بيلة بروتينية ، تبقى ظهور البيلة البروتينية معيار تشخيصي هام .

إن البيلة البروتينية هي واسم موضوعي و تعكس التسريب البطاني الجهازي الواسع الذي يميز متلازمة ما قبل الإرجاج.

إن طرح البروتين غير الطبيعي يعرف اعتباطياً بطرح بولي خلال 24 ساعة يتجاوز 300 ملغ ، النسبة البولية لـ (بروتين : كرياتينين) ≤ 0.3 ، أو طرح بروتين مستمر في البول بمقدار 30 ملغ/دل (+1 بشريطة الغمس dipstick) في عينات بول عشوائية .

إن أي من هذه القيم ليس أمرا مقدساً للغاية حيث أن تراكيز البول تختلف بشكل واسع خلال اليوم كما تختلف معها قراءات شرائط الغمس .

لما كان موضوع البيلة البروتينية ذو أهمية كبرى في التشخيص و هي ركن أساسي في هذه الدراسة البحثية سأتحدث لاحقا عنها بشكل مستقل و بشيء من التفصيل .

• مشعرات شدة ما قبل الإرجاج :

على الرغم من أن العديد من المؤلفين يستخدم التصنيف الثنائي (المعتدل Mild وَ الشديد Severe) ، جاءت مجموعة (Task Force عام 2013) و لم تشجع على استخدام مصطلح " ما قبل الإرجاج المعتدل Mild Preeclampsia " .

تكمن المعضلة في أنه هناك معايير لتشخيص ما قبل الإرجاج "الشديد Severe " ، و لكن التصنيف الافتراضي هو إما أنه ضمني أو بشكل محدد يصطلح عليه بـ "معتدل"، "أقل شدة" أو "غير شديد" (Alexander 2003 – Lindheimer 2008) .

لا يوجد بشكل عام معايير موافق عليها لتسمية "ما قبل الإرجاج المتوسط Moderate " و هو الفئة الثالثة بالشكل المراوغ.

حسب مرجع Williams 2014 فإنه يُستخدم المعايير الموضوعة في الجدول التالي و التي تقسم ما قبل الإرجاج الى "شديد Severe" مقابل "غير شديد Nonsevere" . و من المهم ذكره أيضا أنه بينما يكون من الموضوعية أن التصانيف غير الشديدة لما قبل الإرجاج و التي تتضمن "المتوسط Moderate" و "المعتدل Mild" لكن هذه لم تُعرَّف بشكل نوعي .

جدول مشعرات شدة اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل (Williams obstetrics 2014)		
الاضطراب Abnormality	**غير شديد NonSevere**	**شديد Severe**
الضغط الانبساطي	< 110 ملم زئبقي	≥ 110 ملم زئبقي
الضغط الانقباضي	< 160 ملم زئبقي	≥ 160 ملم زئبقي
البيلة البروتينية	غائبة الى ايجابية	غائبة الى ايجابية
الصداع	غائب	موجود
اضطرابات الرؤية	غائبة	موجودة
ألم أعلى البطن	غائب	موجود
شح البول	غائب	موجود
الاختلاجات (الإرجاج)	غائبة	موجودة
كرياتينين المصل	طبيعي	مرتفع
قلة الصفيحات (< 100ألف اميكروليتر)	غائبة	موجودة
ارتفاع ترانسأميناز المصل	بالحدود الدنيا	ملحوظة
تحدد نمو الجنين FGR	غائب	واضح
وذمة الرئة	غائبة	موجودة

تعتبر بعض الأعراض منذرة بالسوء ...

- **إن آلام الرأس أو اضطرابات الرؤية مثل العتمات Scotomata ممكن أن تكون أعراض منذرة بحدوث الإرجاج .**
- **إن الآلام الشرسوفية أو في الربع العلوي للبطن تترافق بشكل متكرر مع تنخر الخلية الكبدية ، الاقفار ، و الوذمة التي يقال أنها تمطط محفظة غليسون ؛ إن هذا الألم المميز يكون مترافق بشكل متكرر مع ارتفاع مستويات ترانسأميناز الكبدي في المصل .**
- **إن قلة الصفيحات Thrombocytopenia هي أيضا مميزة لما قبل الإرجاج المتفاقم و التي تبيّن تفعيل للصفيحات و تكدسها بالإضافة لانحلال الدم الناجم عن اعتلال الشعيرات الدموية Microangiopathic Hemolysis .**
- **هناك عوامل أخرى مشعرة لما قبل الإرجاج الشديد تتضمن اشتمال كلوي أو قلبي و تحدد نمو جنين واضح .**
- **كلما كانت هذه الاعراض و العلامات متعمقة كلما قل احتمال أن تكون مماطلة و كلما زاد احتمال الحاجة لانهاء الحمل .**

و نؤكد على التحذير بأن التفريق و التمييز بين ما قبل الإرجاج و ارتفاع الضغط الحملي الشديد من غير الشديد يمكن أن يكون مضللاً لأن ما قد يكون ظاهراً أنه مرض معتدل قد يتطور بشكل سريع الى مرض شديد .

الإرجاج ECLAMPSIA

لدى سيدة تعاني من ما قبل إرجاج فإن الاختلاجات التي لا يمكن أن تعزى إلى أي سبب آخر يصطلح على تعريفها بـ "الإرجاج" .

هذه الاختلاجات تكون معممة و قد تظهر قبل ، خلال ، أو بعد المخاض.

هناك نسبة تصل لـ 10% من السيدات لا يتطور لديهن اختلاجات حتى بعد 48 ساعة من الولادة (Sibai, 2005) . و هناك بعد التقارير تفيد بأنه حتى ربع الاختلاجات الإرجاجية تتطور بعد 48 ساعة من الولادة (Chames, 2002) .

متلازمة HELLP

وهي متلازمة يعتبرها البعض أحد تنوعات ما قبل الإرجاج (الشكل الشديد) فيما يميل العض لاعتبارها كيان منفصل لأن 15–20% من المرضى لا يكون لديهم ارتفاع ضغط أو بيلة بروتينية مرافقة .

عادة ما تحدث في الثلث الثالث من الحمل أو بعد الولادة 8% من الحالات وقد وصفت بعض الحالات النادرة ذات البدء الباكر في الأسبوع 21 من الحمل .

وتتجلى بـــ:

- **انحلال دموي**
- **ارتفاع خمائر الكبد**
- **نقص الصفيحات**

<u>معاييـــــر التشخيـــــص و التصنيـــــــف :</u> ***(معايير MISSISSIPPI 2006)***

- **صنف 1 :**

I. **دليل على اضطراب خمائر الكبد AST و/أو ALT ≤ 70 وحدة دولية /ليتر**

II. **دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر LDH≥600**

III. **نقص صفيحات شديد < 50 ألف صفيحة /ميكرو ليتر**

- **صنف 2:**

I. **دليل على اضطراب خمائر الكبد AST و/أو ALT ≤ 70 وحدة دولية /ليتر**

II. **دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر LDH≥600**

III. **نقص صفيحات معتدل 100 - 50 ألف صفيحة /ميكرو ليتر**

- **صنف 3 :**

I. **دليل على اضطراب خمائر الكبد خفيف AST و/أو ALT ≤ 40 وحدة دولية /ليتر**

II. **دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر LDH ≥ 600**

III. **نقص صفيحات خفيف 150 - 100 ألف صفيحة /ميكرو ليتر**

- **عند وجود 2 - 1 من المعايير تعتبر المتلازمة جزئية**
- **التحاليل الأخرى التي تدل على الانحلال الدموي اللطاخة المحيطية التي نلاحظ فيها الكريات المجزأة (خلايا هملت) ،ارتفاع البيليروبين غير المباشر**
- **انخفاض تركيز الهابتوغلوبين المصلي <25 مغ /دل .**

الحدوث و عوامل الخطورة

INCIDENCE AND RISK FACTORS

متلازمة ما قبل الإرجاج PREECLAMPSIA SYNDROME

إن السيدات الصغيرات و عديمات الولادة معرضات بشكل خاص لتطوير حالة ما قبل الإرجاج ، بينما السيدات الأكبر عمراً هنّ على خطورة أكبر لحدوث ارتفاع الضغط المزمن مع ما قبل إرجاج مضاف.

يتأثر الحدوث بشكل ملحوظ بالعرق و الأثنية و هذا بسبب الأهبة الوراثية ، فعلى سبيل المثال نذكر دراسة على 2400 سيدة عديمة ولادة كان حدوث ما قبل الإرجاج 5% لدى البيض ، 9% لدى الهسبانيات ، 11% لدى الأفروأمريكانيات (Myatt, 2012 a,b) .

العوامل الأخرى تتضمن العامل البيئي و الاقتصادي و حتى الموسمي.

في العديد من الدراسات العالمية المُراجَعة من قبل (Staff and Coworkers , 2014) كان حدوث ما قبل الإرجاج لدى عديمات الولادة يتراوح بين 3 إلى 10% .

و كان حدوث ما قبل الإرجاج لدى عديدات الولادة أيضا متغاير و لكن بدرجة أقل من التغاير الخاص بعديمات الولادة و بشكل نوعي كانت الدراسات من أستراليا ، كندا ، الدانمارك ، النروج ، اسكتلندا ، السويد ، ماساشوستس في أميركا تشير إلى حدوث بين 1.4 إلى 4% (Roberts, 2011) .

توجد أيضاً عدة عوامل خطورة أخرى تترافق مع ما قبل الإرجاج و تتضمن : البدانة ، الحمل متعدد الأجنة ، عمر الأم ، فرط هوموسيستئين الدم ، و المتلازمة الاستقلابية . على سبيل المثال كان حدوث ارتفاع الضغط الحملي لدى سيدات مع حمول توأمية 13% مقارنة بـ 6% لدى سيدات مع حمول أحادية ، و كان حدوث ما قبل الإرجاج 13% مقابل 5% (Sibai, 2000) .

على الرغم من أن التدخين خلال الحمل يسبب العديد من الآثار الضارة على الحمل ، كان من سخرية القدر ترافق التدخين مع خطورة أقل لحدوث ارتفاع الضغط خلال الحمل (Bainbridge, 2005 _ Zhang, 1999) . افترض (Kraus and associates, 2013) أن هذا بسبب أن التدخين يزيد حساسية المشيمة لتأثير لب الكظر و الذي ينظم استتباب الحجم الوعائي !

السيدات مع ما قبل إرجاج في الحمل الأول هنّ على خطورة أعلى لحدوثه في الحمل الثاني مقارنة مع السيدات سويات الضغط خلال حملهنّ الأولى (McDonald, 2009) . و على العكس ، فإنه عند السيدات اللواتي كنّ سويات الضغط في حملهنّ الأولى يكون حدوث ما قبل الإرجاج في الحمل التالي أقل بكثير من الحدوث في الحمل الأول . كمثال توضيحي : في دراسة على ما يقارب 137000 حمل ثاني من قبل (Getahun, 2007) كان حدوث ما قبل الإرجاج لدى سيدات بيض بحملهن الثاني 1.8% مقارنة مع 3% لدى سيدات أفروأمريكانيات .

من المفترض أنه بسبب العناية ما قبل الولادة الكافية كان الإرجاج قابل للوقاية بعض الشيء و انخفض حدوثه خلال سنوات في الأماكن ذات العناية الصحية المتوفرة .

في البلدان مع مصادر معلومات كافية لديها كان الحدوث حوالي 1:2000 ولادة .

قدر (Ventura and associates, 2000) حدوث الإرجاج في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1998 بـ 1:3250 .

حسب الكلية الملكية للتوليد وأمراض النساء عام 2006 وصلت النسبة لـ 1:2000 في المملكة المتحدة.

(Akkawi, 2009) سجل حدوثه بـ 1:2500 في دوبلن .

(Andersgaard, 2006) سجل حدوث 1:2000 في الدول الاسكندنافية .

(Zwart, 2008) سجل حدوث 1:1600 في هولندا .

المسببيات

ETIOLOGY

إن أي نظرية مقنعة تعنى بسببيات و إمراضية ما قبل الإرجاج يجب أن تراعي أن اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل يكون احتمال حدوثها و تطورها عند سيدات مع الميزات التالية:

- **متعرضات للزغابات الكوريونية للمرة الأولى ، كما عند الخروسات .**
- **متعرضات لتوافر مفرط للزغابات الكوريونية ، كما في الحمل متعدد الأجنة و الحمل العنقودي .**
- **لديهنّ ظروف مسبقة لتفعيل الخلايا البطانية أو الالتهاب ، كما في السكري أو المرض الكلوي أو القلبي الوعائي .**
- **متأهبات وراثياً لارتفاع الضغط الذي يتطور خلال الحمل .**

إن شلال الأحداث الذي يقود إلى متلازمة ما قبل الإرجاج يتميز باضطرابات تنتهي بأذية البطانة الوعائية مع تقبض وعائي ، نتح بلازمي ، و عواقب اقفارية و تخثرية .

إن متلازمة ما قبل الإرجاج متغيرة بشكل واسع في تعبيرها السريري الظاهري . هنالك على الأقل زمرتين أساسيتين تتمايزان بوجود أو عدم وجود اعادة ترتيب كافي Remodeling للشريّنات الرحمية الحلزونية و ذلك بواسطة غزو الارومة الغاذية للبطانة الوعائية .

ان هذا أدى إلى صعود نظرية "الاضطراب ثنائي الطور Two-Stage Disorder" للآلية الامراضية لما قبل الإرجاج .

(Ness & Roberts, 1996): الاضطراب ثنائي الطور يتضمن " ما قبل إرجاج والدي و مشيمي" .

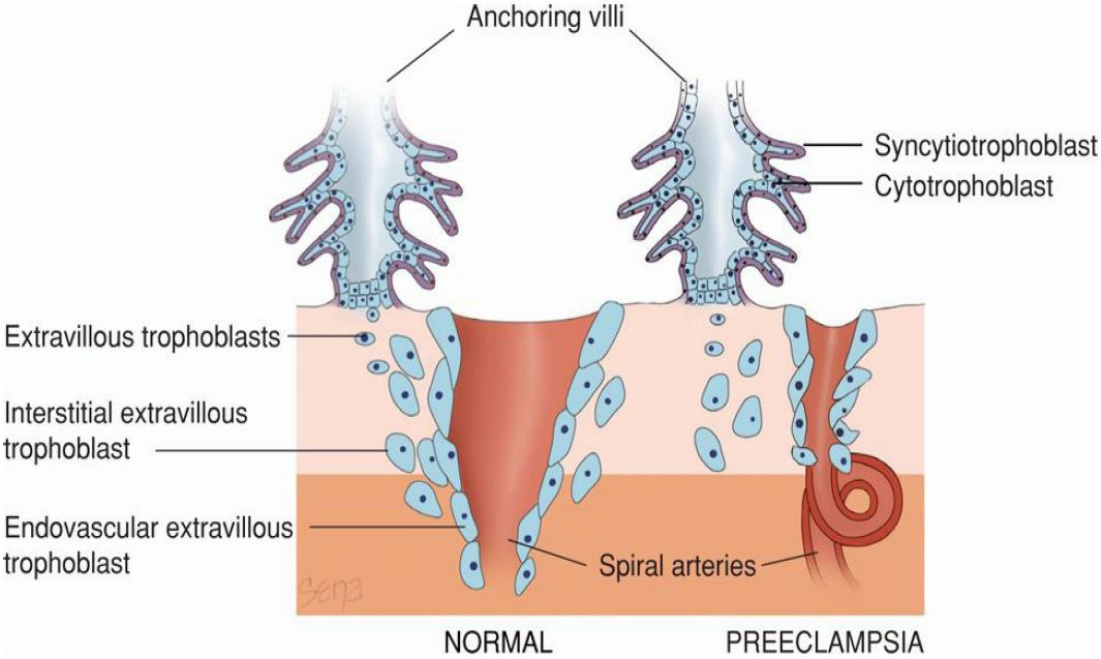
و حسب (Redman and coworkers, 2014) إن الطور الأول سببه اعتلال في اعادة الترتيب الأرومي الغاذي للبطانة الوعائي "Endovascular Trophoblastic Remodeling" الذي يسبب لاحقاً الطور الثاني السريري للمتلازمة . و من المهم ذكره أن الطور الثاني حساس و عرضة للتعديل بوجود ظروف والدية مسبقة و التي تظهر جلية بتفعيل الخلايا البطانية أو الالتهاب .

لقد كتب الكثير و الكثير في وصف الإرجاج عبر التاريخ و تعود بداية الحديث عنه الى عام 2200 ق.م، و هناك العديد من الآليات المقترحة وضعت لشرح أسبابه ، و الآليات التي تعتبر حالياً مهمة تتضمن:

١- الانغراس المشيمي المترافق بغزو غير طبيعي للأرومة الغاذية للأوعية الرحمية .
٢- التحمّل المناعي غير الملائم بين الأم ، المشيمة ، و الأنسجة الجنينية .
٣- عدم تكيّف الأم مع التغيرات القلبية الوعائية أو الالتهابية للحمل الطبيعي .
٤- عوامل جينيّة تتضمن جينات موروثة مساهمة و تأثيرات التخلّق المتوالي epigenetic .

١ – الغزو المضطرب للأرومة الغاذية Abnormal Trophoblastic Invasion:

يتميز الانغراس الطبيعي بإعادة ترتيب كبير Remodeling للشرينات الحلزونية داخل الساقط القاعدي و يحل الأروم الغاذي البطاني مكان الطبقات المبطنة الوعائية و الطبقة العضلية لزيادة قطر الأوعية ، أما الأوردة تُغزى فقط بشكل سطحي . في بعض حالات ما قبل الإرجاج قد يكون هناك غزو غير كامل للأرومة الغاذية و الشريّنات الأعمق في عضلية الرحم لا تخسر تبطينها الظهاري و العضلي و هذا يعني أن يكون قطرها فقط بنصف قطر تلك الأوعية المستجيبة طبيعياً (Fisher,2014) . و عموماً فإن مدى الغزو المنقوص للأرومة المغذية يعتقد بأنه مرتبط بشدة اضطراب ارتفاع الضغط (Madazli, 2000) .



استكمل (Nelson, 2014) فحص المشيمة لدى أكثر من 1200 سيدة تعاني من ما قبل الإرجاج و هذه التحرّيات سجلت وجود آفات وعائية تتضمّن : تضيّق لمعة الشريّنات الحلزونية ، تصلّب وعائي ، و احتشاءات و هذه التغيرات تكون أكثر شيوعاً في مشيمات من سيدات شخصن مع ما قبل إرجاج قبل الاسبوع 34 من الحمل .

و عليه ، فإنّ لمعة الشريّنات الحلزونية المنقوصة قد تؤدي الى اعتلال في الدفق الدموي المشيمي.

لقد زوّد (McMahon, 2014) دليلاً على أنّ نقص عوامل النمو الوعائية قد تكون متورطة في اعتلال اعادة الترتيب لبطانة الأوعية .

إن نقص التروية و نقص الأكسجة يقود إلى تحرّر حطام المشيمة أو جزيئات دقيقة تتسبّب في الاستجابة الجهازية الالتهابية (Lee, 2012 ; Redman, 2012) .

إن التكون المشيمي المُعتَل قد افترض أن يكون مسبب للسيدة الحامل لتطوير ارتفاع الضغط الحملي ، متلازمة ما قبل الإرجاج ، الولادة المبكرة ، تحدد نمو الجنين ، و/أو الانفكاك المشيمي .

٢ – العوامل المناعية Immunological Factors :

إن نقص التحمّل الأمومي المناعي لوجود المشيمة المشتقة والدياً و وجود مستضدات جنينية هو نظرية قد تكون مسؤولة عن حدوث متلازمة ما قبل الإرجاج (Erlebacher, 2013).

لوحظ أن التعرض السابق للأضداد الأبوية الجنينية له تأثير حامي من مقدمة الارتعاج لذلك تم التأكيد على دور العوامل المناعية في التطور الشاذ للمشيمة (Robillard, 1994) .

لوحظ وجود شذوذات مناعية عند سيدات مع ما قبل الإرجاج مشابهة لما يحدث عند رفض الجسم لطعم مزروع.

استنتجت دراسة من الاكتشافات الواعدة حالياً أن مريضات ما قبل الإرجاج لديهن مستويات عالية من أضداد مستقبلات الأنجيوتنسين 1 (At-1) الموجودة على سطح خلايا الأرومة الغاذية و هذه الأضداد قادرة على تحريك الكالسيوم الحر داخل الخلايا مما يؤدي إلى زيادة إنتاج مفعل البلاسمينوجين وغزو سطحي لخلايا الأرومة الغاذية كما تزيد هذه الأضداد من افراز مستقبل عامل نمو الأوعية Flt-1 (Xia, 2003) و (Thway, 2004) .

إذاً الاستنتاج الحال في ما يخص العوامل المناعية أن هناك تفاعل بين معقدات نسيجية للأم و الأب و الجنين هو المسؤول عن الإصابة وليس النمط المورثي الفردي لوحده (Saftlas, 2005) .

٣ – تفعيل الخلايا البطانية Endothelial Cell Activation :

يعتقد أن التغيّرات الالتهابية هي استمرار للطور الأول لهذا الاضطراب و الذي يُسَبَّب بواسطة الاغتراس المشيمي المعتل .

استجابةً للعوامل المشيمية المتحررة بفعل التغيرات الاقفارية أو بسبب أي من العوامل المفاقمة ، فإن شلالاً من الحوادث يبدأ (Davidge, 2014) . و هكذا فأن العوامل المولدة الوعائية و العوامل الاستقلابية و الوسائط الالتهابية الأخرى يعتقد أنها تفاقم أذية الخلايا البطانية .

إن اعتلال وظيفة الخلايا البطانية قد ينتج عن حالة تفعيل شديد للكريات البيض في الدوران الأمومي ، و كمثال مختصر إن السيتوكينات كالعامل المنخر للورم ألفا(TNF-α) و الانترليوكينات (ILs) قد تساهم في حالة نقص الأكسجة المترافقة مع ما قبل الإرجاج .

إن هذه الحالة تؤدي الى انتاج الجذور الحرة السامة و التي تؤذي البطانة الوعائية ، معدلةً انتاجها لأوكسيد النتريك (NO) ، و تتداخل مع توازن البروستاغلاندينات .

إن العقابيل الأخرى لحالة الشدة المسببة بنقص الأكسجة تتضمن انتاج الخلايا الرغوية البالعة المحتوية على الشحوم المشاهدة في الاعتلال الشرياني ، تفعيل التخثر الوعائي الدقيق والذي يتظاهر بنقص الصفيحات ، و زيادة النفوذية الشعيرية التي تتظاهر بالوذمة و البيلة البروتينية .

٤ – العوامل الوراثية الجينية Genetic Factors:

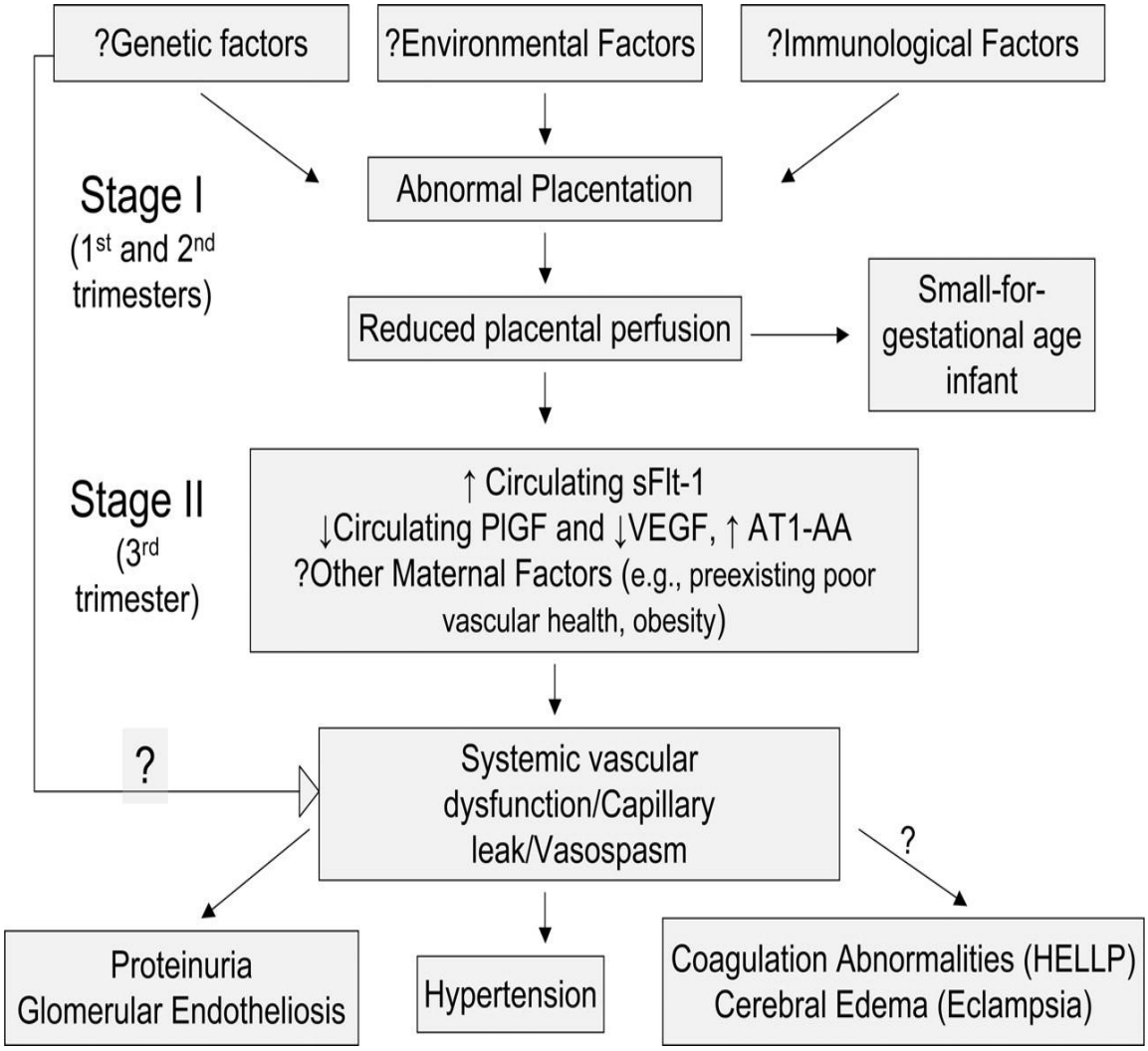
من وجهة نظر وراثية ؛ ان ما قبل الإرجاج ، و هو متعدد العوامل، يعتبر اضطراب متعدد الجينات.

ففي مراجعة معمقة أظهر (Ward and Taylor, 2014) خطورة لحدوث ما قبل الإرجاج - 20 40% لدى بنات سيدات مصابات بما قبل الإرجاج ، 37% - 11 لدى أخوات سيدات مصابات به ، و 47% – 22 لدى التوائم .

و في دراسة من قبل (Nilsson, 2004) تضمنت 1.2 مليون ولادة سويدية كان هنالك مكون جيني مرتبط بارتفاع الضغط الحملي و ما قبل الإرجاج و سجلوا توافقاً 60% عند التوائم الأنثى وحيدة الزيجوت .

إن التأهب الوراثي لحدوث ما قبل الإرجاج يحتمل أنه نتيجة للتفاعلات بين مئات المورّثات الأمومية و الأبوية و التي تتحكم بالوظائف الأنظيمية و الاستقلابية داخل كل جهاز عضوي .

يلخص المخطط التالي السببيات و تداخلها و تتابع حدوثها لانتاج متلازمة ما قبل الإرجاج



الإمراضية

PATHOGENESIS

❖ التشنج الوعائي VASOSPASM :

إن التفعيل البطاني يسبب تقبضاً وعائياً مع ازدياد المقاومة و بالتالي ارتفاعاً في الضغط . في نفس الوقت ، إن أذية الخلايا البطانية تسبب تسريبا خلالياً والذي تترسب فيه العناصر المكونة للدم بما فيها الصفيحات و الفيبرينوجين تحت الطبقة البطانية للأوعية .

أثبت (Wang, 2002) وجود تفرق في اتصال البروتينات الواصلة بين الخلايا البطانية .

وصف (Suzuki, 2003) تغيّرات بنيوية في المنطقة تحت البطانية للشرايين بحالة ما قبل الإرجاج .

إن الدوران الوريدي مشتمل ايضا بشكل مشابه ؛ حيث أن الجريان الدموي المنقوص بسبب سوء الانتشار يسبب حالة من الاقفار للأنسجة المحيطة قد يقود الى التنخّر ، النزف ، و غيرها من اضطرابات الأعضاء المميّزة للمتلازمة . أحد الترابطات السريرية الهامة هنا هو الحجم الوعائي المعتل المشاهد لدى سيدات مع ما قبل إرجاج شديد (Zeeman, 2009) .

❖ أذية الخلايا البطانية ENDOTHELIAL CELL INJURY :

خلال العقدين الماضيين أضحت أذية الخلايا البطانية أساس في الفهم المعاصر لإمراضية ماقبل الإرجاج.

و في هذا السياق ، يُفرز العامل البروتيني (S) – يحتمل أنه مشيمي– في الدوران الوالدي و يفاقم تفعيل و سوء وظيفة بطانة الأوعية . و يعتقد أن العديد من مظاهر المتلازمة السريرية لما قبل الإرجاج أنها نتيجة لهذه التغيرات البطانية واسعة الانتشار .

(Grundmann, 2008) سجل ارتفاع مستويات الخلايا البطانية الجائلة في الدوران المحيطي CEC بمقدار أربع أضعاف لدى سيدات مع ما قبل إرجاج .

(Petrozella, 2012) أثبت وجود مستويات زائدة للجزيئات الدقيقة البطانية الجائلة EMPs لدى سيدات مع ما قبل إرجاج .

إن البطانة السليمة تملك بروتينات مضادة للتخثر و تقوم الخلايا البطانية بحجب استجابة عضلات الأوعية الملساء للمحفزات و ذلك بتحرير حمض النتريك NO . فعندما تتأذى أو تتفعل الخلايا البطانية فقد تنتج كمية أقل من حمض النتريك و تفرز مواداً تسمح بالتخثر وتزيد الحساسية للمقبضات الوعائية.

من الدلائل الأخرى على حدوث خلل في الخلايا البطانية :

- التغيرات النوعية المميزة في بطانة الشعيرات الكبيبية
- زيادة النفوذية الوعائية
- زيادة تراكيز الدم لعناصر تترافق مع التفعيل البطاني الشاذ بشكل كبير مثل طلائع عوامل التخثر.

يبدو أنه من المحتمل أن عدة عوامل في البلازما عند السيدات مع ما قبل إرجاج تشترك لانتاج هذه التأثيرات المفعلة للأوعية مثل البروستاغلانديات و حمض النتريك و الاندوتيلينات و زيادة الحساسية الوعائية للأنجيوتنسين و البروتينات المولّدة للأوعية و المضادة لها و تغيراتها قد تكون مرتبطة بالعرق و الوراثة .

سنتكلم بشي من التفصيل و تحت عنوان مستقل عن العوامل المولّدة الوعائية و المضادة لها لأهميتها الأساسية في هذا البحث ....

❖ البروتينات المولّدة للأوعية و أضدادها

ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROTEINS

يصبح التشكل الوعائي المشيمي واضحاً بحلول اليوم 21 بعد التعشيش .

يوجد هنالك قائمة تتوسع باستمرار من المواد المولّدة للأوعية و أضدادها مشتركة في تطور الأوعية المشيمية. إن عائلات العوامل المنمّية للبطانة الوعائية (VEGF) و الأنجيوبيوتين (Ang) هي الأكثر و الأشيع دراسة .

إن عدم التوازن في تولّد الأوعية (Angiogenic Imbalance) مصطلح يدل على الكميات الزائدة من العوامل المضادة لتولّد الأوعية (Antiangiogenic factors) و التي يفترض أنها تتحرّض بنقص الأكسجة المتفاقم في الوجه المشيمي الرحمي .

إن الأرومة الغاذية (Trophoblast) لسيدة مقدّر لها أن تطوّر ما قبل إرجاج تنتج بشكل زائد على الأقل اثنين من الببتيدات المضادة لتولّد الأوعية و التي تدخل إلى الدوران الوالدي (Karumanchi, 2014) :

١- Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1):

و هو شكل مغاير لـ مستقبل Flt-1 لعامل النمو المشيمي (PLGF) و لعامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) . إن زيادة مستويات sFlt-1 الوالدية تثبط و تنقص تراكيز الـ (PLGF) و (VEGF) مما يقود إلى سوء وظيفة البطانة الوعائية (Maynard, 2003) .

كما هو مبين في الشكل التالي ، إن مستويات sFlt-1 تبدأ بالزيادة في مصل الأم قبل أشهر من حدوث ما قبل الإرجاج و ثبوت تشخيصه .

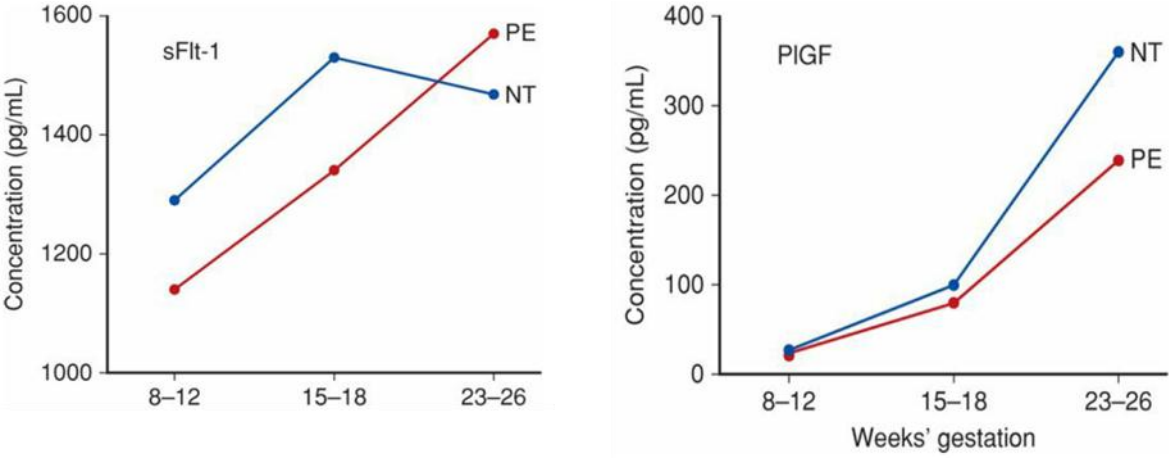
(Haggerty, 2012) لاحظ أن هذه المستويات العالية في الثلث الثاني من الحمل كانت مترافقة مع تضاعف خطورة حدوث ما قبل الإرجاج . هذا الانحراف عن المستويات الطبيعية يبدو أنه يحدث حتى أبكر مع ما قبل الإرجاج بادئ البكر (Vatten, 2012)

٢- Soluble Endoglin (sEng) :

و هو جزيء مشتق من المشيمة يزن 65 ألف دالتون يحجب الاندوغلين ، الذي هو شريك المستقبل السطحي لعائلة TGFβ . و أيضا يسمى بـ CD105 ، و الذي هو شكل منحل من الاندوغلين يمنع

الأشكال المختلفة من عائلة TGFβ من الارتباط بمستقبلات البطانة و يؤدي إلى تناقص التوسع الوعائي المعتمد على أوكسيد النتريك NO (Levine, 2006; Venkatesha, 2006) .

تبدأ مستويات المصل من sEng أيضا بالزيادة قبل أشهر من تطور ما قبل الإرجاج سريرياً (Haggerty, 2012) .



العوامل المولّدة و المضادة لتولّد الأوعية لدى سيدات سويات الضغط (NT) و سيدات مع ما قبل إرجاج (PE) خلال الحمل . كلا زوجي العوامل تنحرف بشكل واضح بحلول 23 إلى 26 أسبوع حملي . (Myatt, 2013) .

- إن سبب زيادة إنتاج المشيمة من البروتينات المضادة للتولّد الوعائي مازالت مسألة غامضة .
- إن التراكيز من الأشكال المنحلة لا تزداد في الدوران الجنيني أو في السائل الأمنيوسي ، و مستوياتها في الدوران الوالدي تتبدّد بعد الولادة (Staff, 2007) .
- الأبحاث السريرية تتوجّه لاستعمال البروتينات المولّدة و المضادة للتولّد الوعائي في التنبّؤ و تشخيص ما قبل الإرجاج و هذا ما دفعني إلى الولوج في هذا المجال الحديث و غير المسبوق دراسته في بلدنا .
- في مراجعة شاملة لـ (Widmer and associates, 2007) ، خلصوا إلى أن الارتفاع في مستويات sFlt-1 و الانخفاض في تراكيز PlGF في الثلث الثالث للحمل ترتبط مع تطوّر ما قبل الإرجاج بعد الأسبوع 25 من الحمل. هذه النتائج تتطلّب تأكيداً في الدراسات الترقبية.
- لاحقاً فإن (Haggerty and coworkers, 2012) سجلوا أن تضاعف تعابير الـsFlt-1 و sEng ترفع خطورة ما قبل الإرجاج 39% و 74% على التوالي .

نظرا لاعتماد دراستنا هذه على عامل النمو المشيمي PLGF سأفرز له عنوانا مستقلا لاحقا للاسهاب في شرحه بالتفصيل ...

الفيزيولوجيا المرضية

PATHOPHYSIOLOGY

سنتحدث بإيجاز عن التغيرات المرضية التي تصيب أجهزة الجسم المختلفة في اضطرابات ارتفاع الضغط أثناء الحمل ...

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular System:

- هناك العديد من التغيرات التي تصيب الجهاز القلبي الوعائي في حالة ما قبل الإرجاج .
- حدوث زيادة في الحمل القبلي على القلب بسبب ارتفاع الضغط .
- يتأثر الحمل البعدي سلباً بسبب نقص الحجم داخل الأوعية .
- يحدث نزح للسوائل من الأوعية الى الحيز الخلالي و خصوصا نسيج الرئة (وذمة رئة) .
- زيادة المقاومة الوعائية تؤدي الى تناقص النتاج القلبي .
- بينت الدراسات الصدوية وجود تغير في بنية البطينات القلبية مترافق مع خلل في الوظيفة الانبساطية عند 40% من مريضات ما قبل الإرجاج قد يبقى مستمراً حتى 16 شهر بعد الولادة .
- تعد هذه التغيرات سريرياً غير مهمة عند السليمات قلبياً و وعائياً قبل الحمل و لكن المريضات مسبقاً بها ستتفاقم حالتهن بسبب عدم تحملهن الكافي لهذه التغيرات .
- يعتبر تكثف الدم من العلامات الأساسية في الإرجاج .
- ينتج تكثف الدم عن التقبض الوعائي المعمم نتيجة اذية الخلايا البطانية و تسرب البلاسما الى الحيز الخلالي بسبب زيادة النفوذية الوعائية .
- يكون تكثف الدم أقل شدة في ما قبل الإرجاج مما هو عليه في حالة الإرجاج .
- مع التأكيد على أن مريضات ما قبل الإرجاج و الإرجاج أقل تحملاً لفقدان الدم .

الجهاز الدموي Blood System:

- أكثر التغيرات المرضية حدوثاً هي :

١- نقص في عدد و شذوذ وظيفة الصفيحات الدموية .

٢- تبدلات مرضية في عوامل التخثر.

٣- الأشكال الشاذة للكريات الحمر و تعرضها للانحلال .

- ينقص التعداد الاجمالي للصفيحات في حالة ما قبل الإرجاج .
- يعرف نقص الصفيحات الصريح بأنه انخفاض تركيزها في الدم عن 100 ألف اميكروليتر و هو يعكس الشكل الشديد من المرض و الذي يترافق مع زيادة المراضة و الوفيات الوالدية و الجنينية .
- بعد الولادة يستمر النقص عدة أيام ليعاود الارتفاع ويصل الى المستوى الطبيعي بحلول اليوم الخامس.

- حدوث زيادة في تفعيل الصفيحات مما ينتج عنه زيادة في انتاج البيتاغاماغلوبولين و زيادة انتاج العامل الرابع .
- حدوث زيادة في تصفية الصفيحات في الجهاز الشبكي البطاني .
- زيادة الغلوبولينات الحرة و المرتبطة بسطح الصفيحات مما يؤدي لتغيرات مرضية في سطحها .
- حدوث خثار داخل وعائي و تحطم للكريات الحمراء و خاصة في الإرجاج (Kenny, 2014) .
- يزداد استهلاك العامل الثامن و الببتيدات الفيبرينية a - b .
- نقص تراكيز الأنتي ترومبين3 و البروتين c , s .
- عادة تكون هذه التغيرات خفيفة و لا تقود الى أعراض سريرية .
- لا تختلف مستويات الفيبرينوجين في ما قبل الإرجاج عن مستواه في الحمل الطبيعي الا اذا اختلط الحمل بحالة انفكاك مشيمي باكر .
- ارتفاع في تركيز الفيبرونكتين (غليكوبروتين متوضع على الغشاء القاعدي للخلايا البطانية) .
- يترافق الشكل الشديد من المتلازمة مع انحلال دموي يستدل عليه بوجود : ارتفاع في قيمة LDH ، انخفاض في Haptoglobin ، تشظي الكريات الحمراء ، وجود الشبكيات بكثرة في اللطاخة المحيطية الدموية ،
- ينتج هذا الانحلال عن اعتلال وعائي دقيق ناتج عن تخرب الخلايا البطانية .
- يترافق ذلك مع زيادة التصاق الصفيحات في مكان الأذية و تجمعها و تحدث حالة من فرط الخثار الملاحظ في المتلازمة (Gamzu, 2001) .

الجهاز الغدي Endocrinal System :

- تزداد في الحمل الطبيعي مستويات المصل لكل من الرينين ، الأنجيوتنسين 1 ، الأنجيوتنسين 2 ، الألدوستيرون ، الببتيد الأذيني المدر للصوديوم .
- في حالة ما قبل الإرجاج تزداد المستويات المصلية للبتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP) و هو ببتيد يفرز من جدار الأذينة عند تعرضها للتمدد المفرط بسبب فرط الحجم ، تزداد عن مستوياتها في الحوامل سويّات الضغط (Luft, 2009) .
- بالإضافة لزيادة مستويات طليعته Pro-ANP (Sugulle, 2012) .

السّوائل و الشّوارد Fluid and Electolytes :

- تزداد السوائل في الحيز خارج الخلوي عند مريضات ما قبل الإرجاج و تتظاهر سريرياً بوذمة تفوق الوذمة المشاهدة في الحمول الطبيعية .
- في الواقع لا يوجد فروق حقيقية في تركيز الشوارد بين المصابات بما قبل الإرجاج و سويّات الضغط ، لكن عند اعطاء المدرات أو عند التحريض بالأوكسيتوسين يصبح هنالك خلل في تركيزها و بخاصة شوارد الصوديوم .

الوظيفة الكلوية Renal Function:

- عند حدوث ما قبل الإرجاج يتناقص الرشح الكبي و تروية الكلية الى مستويات أقل من المشاهدة في الحمول الطبيعية ، و قد تتناقص إلى أقل مما هي عليه عند الحوامل مع ما قبل إرجاج شديد .
- يحدث ذلك بسبب نقص حجم البلاسما ، و يكون السبب الأكثر تأثيراً هو زيادة مقاومة الشريّن الصادر إلى خمس أضعاف الطبيعي (Conrad, 2014) .
- ان التغيرات الشكلية التي تصيب الكلية – الداء البطاني الكبي Glomerular Endotheliosis – هي عبارة عن تودّم الخلايا البطانية في الكبة الكلوية مما يؤدي إلى تناقص الرشح الكبي عن الطبيعي فترتفع قيم الكرياتينين في البلاسما إلى قيم مقاربة للقيم عند غير الحوامل (1مغ\ل) أو أكثر ، لكنها تعود الى الطبيعي بعد 10 أيام من الولادة .
- يزداد تركيز الصوديوم في البول عند معظم المصابات .
- إن التغيرات في اسمولية البول و نسبة تركيز كرياتين المصل\البول و الطرح الجزئي للصوديوم على الآلية قبل الكلوية المشاركة .
- إن تحسين التروية الكلوية بتسريب السوائل يؤدي الى تحسّن شح البول عند مريضات ما قبل الإرجاج بشكل مؤقت ، لكن هذا التداخل يمكن أن يؤدي الى وذمة رئة ؛ لذلك فإن التسريب الوريدي غير مستطب لمعالجة شح البول عند مريضات ما قبل الإرجاج إلا في حال وجود نزف أو نقص سوائل بسبب الإقياء الشديد و الحمى ،
- زيادة تركيز حمض البول المصلي لكن هذه الزيادة ليست فقط بسبب نقص الرشح الكبي و إنما بسبب زيادة عودة امتصاصه من الأنابيب الكلوية .
- تناقص تركيز الكالسيوم في البول بسبب زيادة عود الامتصاص في الأنابيب الكلوية .
- أما عن التغيرات التشريحية في الكلية فقد أظهر الفحص المجهري لخزعات كلى من مصابات بالإرجاج وجود زيادة في حجوم الكبب الكلوية بنسبة 20% ، كما تكون قليلة التروية ، مع تراوح الشعيرات الدموية فيها بين المتوسعة و المتقلصة .
- كما تكون الخلايا البطانية متوذمة بحيث أنها تسدّ بشكل تام أو جزئي لمعات الشعريات الدموية الكبيبة و تعوق الرشح الكبي ، و تترسّب تحتها توضعات متجانسة من البروتين و المواد الشبيهة بالفيبرين .
- من النادر أن يكون ما قبل الإرجاج هو السبب الوحيد للنخر الأنبوبي الحاد ATN على الرغم من وجود درجة خفيفة منه في الحالات الخفيفة ، إلا أن الحالات المتظاهرة سريرياً تكون بسبب ترافق ما قبل الإرجاج مع نزف يؤدي الى نقص حجم و نقص تروية الكلى .
- قد تلاحظ هذه الحالة عند وجود نزف كتلي توليدي غير معاوض و غالباً ما نجد هذه الأذيات عند المصابات بمتلازمة HELLP .
- نادراً ما يتطور نخر قشري غير عكوس .
- إن البيلة البروتينية الموجودة في حالة ما قبل الإرجاج هي معيار تشخيصي هام و ركن أساسي في هذه الدراسة لذلك سنوردها تفصيلا في قسم مستقل لاحقاً .

التغيرات الكبدية Hepatic Changes:

- الشكل الوصفي للتغيرات الكبدية المرافقة للإرجاج هي حدوث نزف حول بابي في المناطق المحيطية من الكبد .
- وصفت أيضا مناطق من الاحتشاء المرافق للنزف في نصف حالات الوفيات الناجمة عن الإرجاج .
- ان ترافق ارتفاع خمائر الكبد الناقلة للأمين مع نقص الصفيحات و الانحلال الدموي تجمع في متلازمة موصوفة تدعى بـ HELLP .
- يحدث في حالة ما قبل الإرجاج عدة تغيرات مرضية في الكبد هامة سريرياً :

١) ظهور أعراض كبدية كالألم الكبدي هو من معايير شدة المرض ، و هو عبارة عن ألم متوسط إلى شديد يتوضّع في الربع العلوي الوحشي أو في الناحية الشرسوفية مع إيلام بالجس ، و تبدي تلك السيدات المتألمات ارتفاعاً في خمائر الكبد AST – ALT ، و قد تكون المناطق المحتشية في الكبد أكبر بكثير من شدة الألم المتظاهر سريرياً .

٢) يسوء الاحتشاء الكبدي عند الاختلاط بنزف توليدي بسبب نقص الحجم و يؤدي ذلك إلى قصور كبدي و هذا ما يدعى بالصدمة الكبدية (Alexander, 2009) .

٣) الارتفاع اللاعرضي لـ AST – ALT يعد أيضاً من مؤشرات شدة المرض ، و نادراً ما تتجاوز قيمها الـ 500 وحدةالليتر لكن من الممكن أن تصل إلى 2000 في بعض الحالات. تعود الخمائر الى مستوياتها الطبيعية في اليوم الثالث بعد الولادة .

٤) إن الورم الدموي تحت المحفظة ينشأ بسبب النزف و الاحتشاء الكبدي و يمكن أن يتمزّق . و يكتشف ذلك بواسطة التصوير بالـ CT أو MRI ، و يمكن أن يتواجد بدون أعراض سريرية لذلك يمكن أن يكون تواتر وجوده أعلى مما يعتقد البعض و غالباً ما يترافق مع متلازمة HELLP (Vigil de Gracia, 2012) .التدبير هنا يكون أساساً بالترقب و المحافظة إلا في حالة الاختلاط بنزف غزير عندها قد تكون الجراحة منقذة للحياة .

٥) قد يشابه التشحّم الكبدي الحملي أعراض ما قبل الإرجاج فهو يظهر في نهاية الحمل و يترافق مع ارتفاع ضغط و ارتفاع في خمائر الكبد و مستوى الكرياتينين كما يحصل فيه أيضاً نقص مستوى الصفيحات .

التغيرات الدماغية Cerebral Changes:

- إن الصداع و تشوّش الرؤية هي من الأعراض السريرية الشائعة في الشكل الشديد من ما قبل الإرجاج و قد تترافق مع نوبات من الإرجاج لاحقاً .
- *تشريحياً* :

١. على الرغم من وجود آفات عيانية في دماغ اللواتي قضين بسبب الإرجاج إلا أنها تكون قاتلة في نصف الحالات فقط و السبب الحقيقي للوفاة كان هو وذمة الرئة .

٢. يشاهد في الدماغ بالتشريح أو بالتصوير التغيرات التالية : نزف داخل الدماغ ، نزوف نمشية في المناطق القشرية و تحت القشرية ، وذمات تحت قشرية ، عدة مناطق من التليّن ، نزوف في المادة البيضاء ، نزوف في العقد القاعدية أو الجسر مع تمزق داخل البطينات .

٣. يشاهد بالمجهر الضوئي : آفات وعائية تتألف من نخر فيبريني في جدر الشرايين مع نزوف و احتشاءات حول الأوعية .

- هناك نظريتين تشرحان هذه الشذوذات الدماغية المشاهدة في الإرجاج و الأساس لكل منهما هو خلل الوظيفة البطانية للأوعية الدماغية .

١- النظرية الأولى : حدوث تقبض وعائي كارتكاس لارتفاع الضغط الشديد و الحاد مما يؤدي إلى نقص التروية الدماغية مما ينتج عنه نقص تروية و وذمة سامة للخلايا تؤدي الى احتشاءات.

٢- النظرية الثانية : ارتفاع الضغط الحاد الذي يتخطّى قدرة الجهاز الدماغي الوعائي على المعاوضة بالتنظيم الذاتي ، لذلك نجد مناطق من التوسّع و التقبّض الوعائي خاصة في المناطق المحاذية للشرايين على مستوى الشعيرات الدمويّة مما يؤدي ال نزح البلاسما و الكريات الحمر من الفجوات بين الخلايا البطانية .

- ✓ إن إمراضية الدماغ تشتمل على كلا الآليتين في النظريتين معاً .
- تحمي آلية التنظيم الذاتي تروية الدماغ (هي آلية يمكن للدماغ فيها أن يحافظ على جريان ثابت بالرغم من تبدلات الضغط و هي تقي الدماغ من ارتفاع الضغط حتى وصوله إلى قيمة 160 ملم زئبقي) و ذلك عند غير الحوامل ، و هي لا تتغير خلال الثلثين الأول و الثاني من الحمل الطبيعي لكنها تهبط بنسبة 20% خلال الثلث الثالث من الحمل .
- عند السيدات مع ما قبل إرجاج يزداد الجريان الدماغي لذلك يحدث الإرجاج عندما يجبر الضغط الدموي المرتفع السوائل الوعائية على النزح خارج الأوعية بسبب تخرّب الخلايا البطانية مما يؤدي إلى الوذمة حول الوعائية المميّزة لما قبل الإرجاج .
- *سريرياً* : هناك العديد من التظاهرات العصبية في متلازمة ما قبل الإرجاج – الإرجاج و منها :

١. الصداع و العتمات : كلاهما بسبب زيادة التروية الوعائية الدماغية القفوية ، يكون الصداع خفيف أو شديد مستمر أو متقطّع و غير مستجيب على المسكنات و لكنه يتحسن بإعطاء سلفات المغنزيوم .

٢. النوبات الرمعية : و هي مشخصة لنوبات الإرجاج . تحدث بسبب تحرّر النواقل العصبية المحفّزة مثل الغلوتانات و نزع استقطاب العصبونات الكتلي مما يؤدّي إلى انفجار كمونات العمل في الخلايا (Meldrum, 2002) . النوبات المستمرة تؤدي إلى اذية هامة في الدماغ و قد تخلّف عجزاً دائماً .

٣. اضطرابات الرؤية و العمى : تعد العتمات و تشوّش الرؤية المضاعفة من علامات ما قبل الإرجاج الشديد و تتحسّن بإعطاء سلفات المغنزيوم أو بخفض الضغط . أما العمى فهو من التظاهرات العصبية النادرة في ما قبل الإرجاج إلا أنها ترافق المصابات بالإرجاج و من الممكن

أن تستمر أسبوعاً واحداً بعد الولادة (Chambers, 2004) . يعلّل نشوءه من ثلاث أماكن (قشر الرؤية في الفص القفوي – النواة الركبية الوحشية – انفصال الشبكية) .

٤. الوذمة الدماغية المعمّمة : يؤدي تطورها إلى تغيرات في الحالة الذهنية تتراوح من الارتباك حتى السبات . و هي أخطر التظاهرات العصبية بسبب إمكانية حدوث انفتاق دماغي عبر الخيمة و هي حالة قاتلة .

التغيرات في التروية الرحمية المشيمية Uterovascular Changes :

- يعدّ اضطراب التروية الرحميّة المشيمية متهماً رئيسياً في زيادة المراضة و الوفيّات حول الولادة .
- يستخدم حالياً قياس سرعة جريان الدم في الشريان الرحمي لتقدير المقاومة في الوحدة الرحمية المشيمية .
- تحسب المقاومة بقياس نسبة سرعة الموجة الانقباضية \ الانبساطية .
- في الحمل الطبيعي و عند اكتمال التعشيش تنخفض مقاومة جريان الدم في الشريان الرحمي ، لكن إذا كان التعشيش شاذاً تبقى المقاومة فيه مرتفعة .
- وصفت "ثلمة الشريان الرحمي" في موجة الدوبلر و وجد أنها تزيد من احتمال الإصابة بما قبل الإرجاج و نقص النمو داخل الرحم (Groom, 2009) و لكن قيمتها التنبّؤيّة منخفضة إلا في حال البدء الباكر للشكل الشديد من المرض .
- بشكل عام إن الموجات الشاذة تتوافق مع شدة الإصابة الجنينية .

البيلة البروتينية Proteinuria:

- كما ذكر سابقا فإن درجة معينة من البيلة البروتينية ستؤكّد تشخيص متلازمة ما قبل الإرجاج .
- قد تتطور البيلة البروتينية بشكل متأخر و بعض السيدات كن قد ولدن للتّو أو حدث لديهن اختلاجات إرجاجية قبل أن تظهر البيلة البروتينية .
- فمثلاً ؛ إن 15 % – 10 من السيدات مع متلازمة HELLP لم يكن لديهن بيلة بروتينية وقت حضورهن (Sibai, 2004) .
- في تقرير آخر وجد أن 17% من السيدات مع حالة ما قبل إرجاج لم يكن لديهن بيلة بروتينية في وقت حدوث الاختلاجات (Zwart, 2008) .
- إن شرائط الغمس هذه تكشف بشكل رئيسي الألبومين في البول و تتراوح نتائجها من السلبية حتى 4+ و هي تفسر على الشكل التالي :

- Negative
- Trace - between 15 and 30 mg/dL
- 1+ - between 30 and 100 mg/dL
- 2+ - between 100 and 300 mg/dL
- 3+ - between 300 and 1000 mg/dL
- 4+ - >1000 mg/dL .

- **إن نتيجة 1+ تعكس تجاوز عتبة تركيز 30 ملغ\دل و هو ما يعكس بالتالي لطرح بروتين 300 ملغ في بول 24 ساعة اعتمادا على حجم البول .**
- **إن التقديرات للبيلة البروتينية باستخدام شريطة الغمس Dipstick تعتمد على تركيز البول و هي معروفة بنتائجها الإيجابية الكاذبة و السلبية الكاذبة و خصوصا عند قيمة 1+ .**
- **بالنسبة لعينات البول المجموعة في 24 ساعة ؛ إن القيمة الحدية "المجمع عليها في الرأي" المستخدمة هي أن تكون { > 300 ملغ \ 24 ساعة } وفقاً لفريق (Task Force, 2013) .**
- **إن جمع بول 24 ساعة يبدأ منذ الوقت الاعتيادي لاستيقاظ المريضة ، و الافراغ الأول يكون مستبعداً من الجمع ثم تجمع كل الافراغات البولية التالية حتى الوقت المماثل بالضبط من اليوم التالي .**
- **إن تقدير البيلة البروتينية باستخدام { معدل بروتين : كرياتينين في البول } قد يحل مكان تقديرها في جمع بول 24 ساعة (Ethridge 2013 ; Kyle 2008 ; Morris 2012) .**
- **في مراجعة للدراسات قام بها (Papanna and Associates, 2008) خلصت إلى أن معدلات بروتين : كرياتينين في عينات البول العشوائية التي هي تحت 150 – 130 ملغ\غ (0.13-0.15) تشير إلى شبهة ضعيفة أن تكون البيلة البروتينية تتجاوز 300 ملغ \ 24 ساعة ، أما القيم الوسطية 300 ملغ\غ (0.3) لديها حساسية و نوعية ضعيفة .**
- **وجد (Stout and coworkers, 2013) أن القيم < 0.08 أو > 1.19 لديها قيم تنبؤية سلبية بمقدار 86% و إيجابية بمقدار 96% .**
- **حالياً فإن الغالبية تنصح أنه عند وجود قيم وسطية فإنه يجب معايرة طرح البروتين في بول 24 ساعة ، و هذا ما سأعتمده في دراستي هنا .**
- **يوجد عدة نظم مستخدمة لقياس البيلة البروتينية و لكن ولا أي منها تكتشف كل البروتينات المتعددة المطروحة بشكل طبيعي (Nayeri, 2013) .**
- **هناك نظام أكثر دقة يتضمن قياس طرح الألبومين ؛ إن تصفية الألبومين تتجاوز تصفية الغلوبولينات الأكبر حجماً ومع وجود اعتلال كبيبي كلوي – مثل حالة ما قبل الإرجاج – فإن معظم بروتين البول هو ألبومين .**
- **على الرغم من أن البيلة البروتينية المتفاقمة أو على حدود الكلائية قد اعتبرت من قبل الغالبية أنها علامة للمرض الشديد و هذا ما خالفه (Airoldi, 2007) ، و بالتحديد فإن هذا الاعتقاد لم يكن مقبولاً من قبل فريق (Task Force, 2013) .**
- **و أخيراً فإن البيلة البروتينية المتزايدة هي أكثر شيوعاً في الحمل متعدد الأجنة المختلط بما قبل الإرجاج (Zilberberg, 2013) .**

التّنبؤ بمتلازمة ما قبل الإرجاج

PREDICTION OF PREECLAMPSIA SYNDROME

لقد افترضت عدة مقايسات خلال الحمل لعديد من المشعرات البيولوجية و الكيميائية و الفيزيائية الحيوية المتورطة في متلازمة ما قبل الإرجاج و امراضيتها للتنبؤ بتطور هذه المتلازمة قبل حدوثها .

أجريت العديد من المحاولات لتحديد المشعرات الباكرة لاعتلال التشكل المشيمي ، اعتلال التروية المشيمية ، سوء وظيفة الخلايا البطانية و تفعيلها ، و تفعيل التخثّر .

كان لأغلب هذه المحاولات نتائج تخلص باستراتيجيات ذات حساسية ضعيفة و قيم تنبّؤية ايجابية ضعيفة من أجل متلازمة ما قبل الإرجاج (Conde-Agudelo 2014 ; Lindheimer 2008b ; Odibo 2013) .

حالياً ،لا يوجد اختبارات مسحية تخص موضوع التنبّؤ لأن تكون موثوقة ، صالحة ،و اقتصادية (Kleinrouweler 2012) .

على كل حال ، يوجد مشاركات بين الاختبارات ، بعضها لم يقيم بشكل كاف ، قد تكون واعدة (Dugoff 2013 ; Kuc 2011 ; Navaratnam 2013 ; Olsen 2012) .

إن قائمة العوامل التنبّؤية المُقيّمة خلال العقود الثلاث الفائتة حافلة و مكتظة . على الرغم من أن أغلبها قد قُيّم في النصف الأول من الحمل ، فإن البعض منها اختبر كمتنبئات للشدة في الثلث الثالث من الحمل (Ghaiworapongsa 2013 ; Mosimann 2013; Rana 2012) . البعض الآخر استخدم لتوقع ما قبل الإرجاج المتكرر (Demers 2014) .

بعض هذه العوامل موضوع في الجدول التالي ، سأضعه كما جاء في المصدر (Williams Obstetrics 2014) ، و كما عدّل من قبل Conde – Agudelo and coworkers عام 2014 الذين راجعو العديد من هذه الاختبارات ..

سنتكلم بعد الجدول عن بعض و أهم هذه المشعرات التنبؤية ..

TABLE 40-4. Predictive Tests for Development of the Preeclampsia Syndrome

Testing Related To:	Examples
Placental perfusion/ vascular resistance	Roll-over test, isometric handgrip or cold pressor test, pressor response to aerobic exercise, angiotensin-II infusion, midtrimester mean arterial pressure, platelet angiotensin-II binding, renin, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, uterine artery or fetal transcranial Doppler velocimetry
Fetal-placental unit endocrine dysfunction	Human chorionic gonadotropin (hCG), alpha-fetoprotein (AFP), estriol, pregnancy-associated protein A (PAPP A), inhibin A, activin A, placental protein 13, corticotropin-releasing hormone, A disintegrin, ADAM-12, kisspeptin
Renal dysfunction	Serum uric acid, microalbuminuria, urinary calcium or kallikrein, microtransferrinuria, *N*-acetyl-β-glucosaminidase, cystatin C, podocyturia
Endothelial dysfunction/ oxidant stress	Platelet count and activation, fibronectin, endothelial adhesion molecules, prostaglandins, prostacyclin, MMP-9, thromboxane, C-reactive protein, cytokines, endothelin, neurokinin B, homocysteine, lipids, insulin resistance, antiphospholipid antibodies, plasminogen activator-inhibitor (PAI), leptin, p-selectin, angiogenic factors such as placental growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fms-like tyrosine kinase receptor-1 (sFlt-1), endoglin
Others	Antithrombin-III(AT-3), atrial natriuretic peptide (ANP), β_2-microglobulin, haptoglobin, transferrin, ferritin, 25-hydroxyvitamin D, genetic markers, cell-free fetal DNA, serum and urine proteomics and metabolomic markers, hepatic aminotransferases

ADAM12 = ADAM metallopeptidase domain 12; MMP = matrix metalloproteinase.
Adapted from Conde-Agudelo, 2014.

❖ اختبارات المقاومة الوعائية والتروية المشيمية

Vascular Resistance Testing and Placental Perfusion

أغلب هذه الاختبارات ثقيلة و تستهلك وقتاً طويلاً و هي غير دقيقة ..

i. *اختبارات تحريض رفع الضغط Provocative Pressor Tests:*

- **ثلاث اختبارات قد قيّمت بشكل واسع لتقييم ارتفاع ضغط الدم استجابةً للتحريض .**
- **اختبار الدحرجة Roll-Over test يقيس استجابة ارتفاع الضغط عند سيدات بين 32 – 28 أسبوع حملي بوضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر ثم التقلّب إلى وضعية الاستلقاء الظهري . إن ارتفاع ضغط الضغط الدموي يشير هنا إلى ايجابية الاختبار .**
- **إن اختبار التمرين إسوي القياس Isometric Exercise test يعتمد على نفس المبدأ باستخدام عصر كرة اليد .**
- **اختبار تسريب الأنجيوتنسين 2 Angiotensin 2 infusion test يجرى بإعطاء متزايد للجرعات وريدياً و يقاس استجابة ارتفاع الضغط .**
- **بمراجعتهم المحدّثة و تحليل الدراسات السابقة وجد (Conde-Agudelo 2014) أن حساسيّات كل الاختبارات الثلاثة السابقة تراوحت بين 55 إلى 70 % و نوعيّات تقارب 85% .**

ii. *قياس سرعة جريان الشريان الرحمي بالدوبلر Uterine Artery Doppler Velocimetry:*

- إن اعتلال غزو الأرومة الغاذية للشرايين الحلزونية و المشروح سابقاً ينتج عنه تروية مشيمية منقوصة و زيادة في مقاومة الشريان الرحمي .
- إن زيادة الجريان في الشريان الرحمي المحدّد بواسطة الإيكو دوبلر في الثلثين الأولين للحمل يجب ان يزودنا بدليل غير مباشر على هذه العملية و لذلك فهو يخدم كاختبار تنبؤي لما قبل الإرجاج .
- إن هذا الاختبار لديه قيمة من أجل تحدّد النمو الجنيني و لكن ليس من أجل ما قبل الإرجاج حسب (ACOG, 2013a) .
- في هذا الوقت ، لا يوجد أي علامة في قياس الجريان مناسبة للاستخدام السريري (Conde-Agudelo 2014 ; Kleinrouweler 2012 ; Myatt 2012a) .

iii. *تحليل موجات النبض Pulse Wave Analysis :*

- كما هو الحال بالنسبة للشريان الرحمي، إن نبض الشريان الإصبعي "التّيبّس Stiffness" هو منبّئ للخطورة القلبية الوعائية .
- المحقّقون قاموا بتقييم جدوى ذلك بشكل تمهيدي في التنبّؤ بحدوث ما قبل الإرجاج (Vollebreg, 2009) .

❖ الوظيفة الغدّية للوحدة الجنينية–المشيمية

Fetal-Placental Unit Endocrine Function

- افترضت العديد من التحليلات المصلية للمساعدة بالتنبّؤ بحدوث ما قبل الإرجاج كما هي موضحة في الجدول السابق .
- أمثلة عليها : HCG ، AFP ، Estriol ، PAPP-A ، Inhibin A ، Activin A ...
- العديد منها اكتسبت انتشاراً واسعاً في ثمانينيات القرن الماضي لتحديد التشوهات الجنينية و وجد أيضاً أنها تترافق مع شذوذات حملية مثل عيوب الأنبوب العصبي و اختلال الصيغة الصبغية .
- على الرغم من تقديرها من أجل التنبّؤ بارتفاع الضغط فإنه عموماً لم يبد أي من هذه الاختبارات فوائد سريرية من أجل هذا الهدف .

❖ اختبارات الوظيفة الكلوية

Tests of Renal Function

i. *معايرة حمض البول في المصل Serum Uric Acid :*

- أحد أبكر التظاهرات المخبرية لما قبل الإرجاج هو فرط حمض بول المصل (Powers, 2006) .
- من المحتمل نشوؤه من نقص تصفية حمص البول بسبب نقص الرشح الكبيبي ، زيادة عود الامتصاص الأنبوبي ، و نقص الاطراح (Lindheimer, 2008a) .
- استعمل من قبل البعض لتعريف ما قبل الإرجاج و لكن (Cnossen and Coworkers, 2006) سجلوا أن حساسيته تتراوح من 0 إلى 55% و نوعيته كانت 95% -77 .

ii. *بيلة الألبومين المجهرية Microalbuminuria :*

- تملك بيلة الألبومين المجهرية ، كاختبار تنبّؤي بما قبل الإرجاج ، حساسيات تتراوح بين 7 – 90% و نوعيات بين 97% – 29 (Conde-Agudelo, 2014) .
- (Poon, 2008) وجد حساسية و نوعية غير مقبولة لمعدلات الألبومين:كرياتينين في البول .

❖ اختلال الوظيفة البطانية و اضطراب الأكسجة

Endothelial Dysfunction and Oxidant Stress

كما نوقش سابقاً فإن التفعيل البطاني و الالتهاب هي مساهمات رئيسية في إمراضية متلازمة ما قبل الإرجاج . و كنتيجة ، إن المركبات المذكورة في الجدول السابق هي موجودة في الدم الجائل لدى السيدات المصابات و بعضها قد قُيّم من أجل قيمتها التنبّؤية .

i. *الفيبرونكتينات Fibronectins :*

- هذه الغليكوبروتينات عالية الوزن الجزيئي تتحرّر من الخلايا البطانية و السدى خارج الخلوي تالياً للأذية البطانية (Chavarria, 2002) .
- لأكثر من ثلاثين عام مضى ، كانت التراكيز المصلية مسجلة أنها ترتفع عند السيدات مع ما قبل إرجاج (Stubbs, 1984) .
- (Leeflang and associats, 2007) من خلال مراجعاتهم خلصوا إلى أنه لم يكن كل من مستويات الفيبرونكتين الخلوي أو الكلي مفيد سريرياً للتنبؤ بما قبل الإرجاج .

ii. *تفعيل التخثّر Coagulation Activation :*

- إن نقص صفيحات الدم و سوء وظيفة الصفيحات هي مظاهر متمّمة لما قبل الإرجاج .
- إن تفعيل الصفيحات يؤدي إلى تخرّب متزايد و نقص تراكيزها ، و حجم الصفيحات الكلي MPV يزداد بسبب عدم نضج الصفيحات (Kenny, 2014) .
- على الرغم من أن واسمات تفعيل التخثّر تكون زائدة ، ولكن التداخل الكبير مع مستوياتها عند السيدات الحوامل سويّات الضغط يفسد قيمتها التنبؤيّة .

iii. *اضطراب الأكسجة Oxidative Stress :*

- إن زيادة مستويات البيروكسيدات الشحمية المقترنة مع انخفاض الفعالية المضادة للأكسدة زاد من امكانية ان تكون مشعرات اضطراب الأكسجة أن تتنبّأ بما قبل الإرجاج .
- مثلاً ، إن Malondialdehyde هو مشعر لانتاج البيروكسيدات الشحمية .
- المشعرات الاخرى هي طلائع مؤكسدات مختلفة أو عناصرها الكامنة و هي تتضمّن : الحديد ، الترانسفرين ، الفيريتين ، شحوم الدم بما فيها الشحوم الثلاثية و الحموض الدسمة الحرة و الليبوبروتينات ، و مضادات الأكسدة مثل حمض الأسكوربيك و فيتامين e (Bainbridge (2005 ; Conde-Agudelo 2014 ; Mackay 2012 ; Powers 2000 .
- لم تبد أنها متنبّئات ، و أن المعالجة لمنع ما قبل الإرجاج مع بعض هذه المجموعة قد درس .

- إن فرط هوموسيستيئين الدم يسبّب اضطراب أكسجة و سوء وظيفة الخلايا البطانية و هو مميّز لما قبل الإرجاج . و على الرغم من أن السيدات مع مستويات هوموسيستئين المصل المرتفعة عند منتصف الجمل لديهن خطورة تقدر بثلاث الى أربع أضعاف لحدوث ما قبل الإرجاج ، و لكن هذه الاختبارات لم تبد أنها متنبّئات مفيدة سريرياً (D'Anna 2004 ; Miagnini 2005 ; Zeeman 2003) .

iv. العوامل المولّدة للأوعية Angiogenic Factors :

- كما ناقشنا مسبقاً في الآلية الإمراضية لاضطرابات ارتفاع الضغط ، تحقّقت الأدلّة بشأن وجود عدم توازن بين العوامل المولّدة للأوعية و العوامل المضادة لها و أنه مرتبط مباشرةً بإمراضية ما قبل الإرجاج لدى الحوامل .
- إن المستويات المصلية لبعض العوامل المولّدة _ مثل عامل نمو البطاني الوعائي VEGF و عامل النمو المشيمي PLGF _ تبدأ بالانخفاض قبل التطوّر السريري لما قبل الإرجاج .
- بنفس الوقت فإن مستويات بعض العوامل المضادة لتولّد الأوعية _ مثل sFlt-1 و sEng _ تصبح مرتفعة (Maynard, 2008) .
- في أحد الدراسات ، هذه الاضطرابات كانت محدّدة بالترافق مع زيادة مقاومة الشريان الرحمي بالدوبلر (Coolman, 2012) .
- (Conde-Agudelo, 2014) راجعو الدقة التنبّؤية لبعض هذه العوامل من أجل ما قبل الإرجاج الشديد :
  - أ- الحساسية من أجل كل حالات ما قبل الإرجاج تراوحت بين 50% – 30 .
  - ب- النوعية كانت حوالي الـ 90% .
  - ت- الدقّة التنبّؤية كانت أعلى من أجل ما قبل الإرجاج باكر البدء .
- على كل حال ، حتى يصبح هذا الدور مثبتاً بشكل أفضل فإن استخدامها السريري بشكل عام غير موصى به حالياً (Boucoiran 2013 ; Kleinrouweler 2012 ; Widmer 2007) .
- تجرى حالياً العديد من الدراسات عليها ، و بدأت منظمة الصحة العالمية WHO بإجراء تجربة متعددة المراكز عام 2008 لتقييم هذه العوامل (Sunderji, 2009) .
- نظراً لقيام بحثي هذا بالاعتماد على دور عامل النمو المشيمي PLGF تحديداً بالتنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج فقد أفردت له باباً مستقلاً للتحدث بإسهاب عنه و عن هذا الدور .

الوقاية من متلازمة ما قبل الإرجاج

PREVENTION

استخدمت و قُيّمت العديد من الاستراتيجيات للوقاية من أو لتلطيف شدة ما قبل الإرجاج .

يبين هذا الجدول بعض هذه الطرق (Williams Obstetrics 2014)

TABLE 40-5. Some Methods to Prevent Preeclampsia That Have Been Evaluated in Randomized Trials

Dietary manipulation—low-salt diet, calcium or fish oil supplementation
Exercise—physical activity, stretching
Cardiovascular drugs—diuretics, antihypertensive drugs
Antioxidants—ascorbic acid (vitamin C), α-tocopherol (vitamin E), vitamin D
Antithrombotic drugs—low-dose aspirin, aspirin/dipyridamole, aspirin + heparin, aspirin + ketanserin

Modified from Staff, 2014.

❖ الحمية و تغيير نمط الحياة Dietary and Lifestyle Modification :

- الحمية منخفضة الملح : كان لها سابقاً دور في الوقاية و لكن التوصيات الحديثة نصحت ضدّ تقييد تناول الملح حسب (Guidelines from the UK National Institute for Health and Clininal Excellence 2010) .
- إعطاء الكالسيوم : حسب بيانات تحليلية (Patrelli, 2012) وجد أن زيادة تناول الكالسيوم يخفض خطورة حدوث ما قبل الإرجاج لدى السيدات عاليات الخطورة . و بالعكس، حسب (Staff, 2014) فإن معظم التجارب بيّنت أنه ما لم تكن السيدات لديهن عوز في الكالسيوم فإن تناوله ليس له أي تأثيرات مفيدة .
- زيت السمك : لسوء الحظ ، فإن التجارب خلصت إلى أنه لا فائدة منه في الوقاية من حدوث ما قبل الإرجاج (Makrides 2006 ; Olafsdottir 2006; Olsen 2000 ; Zhou 2012a) .

❖ التمارين الرياضية Exercise :

- سجّل (Kasawara ,2012) أن هنالك ميل نحو تخفيض خطورة ما قبل الإرجاج بالتمرين . و لكن حسب (Staff, 2014) فإن هنالك حاجة للمزين من الأبحاث بهذا الخصوص .

❖ الأدوية الخافضة للضغط Antihypertensive Drugs :

- حسب تحليلات (Churchill and colleagues, 2007) الذين راجعوا تسع تجارب و خلصوا إلى أن السيدات اللواتي أعطين المدرات كان لديهن حدوث أقل للوذمة و ارتفاع الضغط و لكن ليس بالنسبة لما قبل الإرجاج .
- حسب تحليلات (Staff and coworkers, 2014) الذين قيّموا العديد من التجارب لاستخدام الأدوية الخافضة للضغط من أجل انقاص حدوث ما قبل الإرجاج المضاف لدى مريضات ارتفاع الضغط المزمن فإنهم فشلوا في إثبات تأثيرات مفيدة بهذا الخصوص .

❖ مضادات الأكسدة Antioxidants :

- هنالك بيانات استنتاجية أن عدم التوازن بين المؤكسدات و مضادات الأكسدة قد يلعب دوراً مهماً في الآلية الامراضية لما قبل الإرجاج .
- مضادات الأكسدة الموجودة بشكل طبيعي مثل الفيتامينات C , D , E .
- بالفعل فإن السيدات اللواتي طوّرن ما قبل إرجاج وُجد لديهن مستويات منخفضة من هذه المضادات للأكسدة (De-Regil 2012 ; Raijmakers 2004) .
- العديد من الدراسات أجريت لتقييم تقديم مضادات الأكسدة كعوامل وقائية .
- لكن أيّ منها لم يبد معدلات أقل لحدوث ما قبل إرجاج لدى سيدات أعطين فيتامينات C , E .
- و أيضاً حسب (De-Regil 2012) بيّن أنه لا فائدة من اعطاء فيتامين D .

❖ خوافض الشحوم Statins :

- هناك حالياً دراسات تقيم دور إعطاء الستاتينات في تخفيض حدوث اضطرابات الضغط عند الحوامل لأنها تزيد من تعبيرية Hemoxygenase-1 و الذي يثبط تحرر sFlt-1 .

❖ العوامل مانعة التخثّر Antithrombotic Agents :

- إعطاء الأسبرين منخفض الجرعة : نذكر توصية فريق (TASK FORCE, 2013) باستعمال الأسبرين منخفض الجرعة عند بعض عاليات الخطورة للوقاية من ما قبل الإرجاج .
- إعطاء الأسبرين منخفض الجرعة مع الهيبارين : أظهرت بعض الدراسات وجود فائدة من هذه المشاركة للوقاية من المتلازمة خاصة الشكل الشديد منها باكر البدء (De Vries, 2012) ، (Sergis, 2006) . لا يوجد حالياً دليل كافي لينصح بهذه المشاركة من أجل الوقاية من حدوث من قبل الإرجاج (National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 ; Staff 2014) .

تدبير اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل

MANAGEMENT

- ✓ تُدبّر الحمول المختلطة بارتفاع الضغط الحملي بناء على الشدة ، عمر الحمل ، وجود ما قبل إرجاج.
- ✓ بوجود ما قبل الإرجاج، فإن التدبير يتنوّع حسب شدّة أذية الخلايا البطانية و اعتلال وظائف الأعضاء.
- ✓ إن ما قبل الإرجاج لا يمكن دائماً أن يُشخّص بشكل قطعي ، لذلك أوصى فريق TASK FORCE التابع للجمعية الأمريكية للمولّدين و النسائيين ACOG (2013b) بزيادة تواتر الزيارات ما قبل الولادة إذا كان ما قبل الإرجاج مشتبهاً .
- ✓ إن زيادة الضغط الدموي الانقباضي و الانبساطي يمكن أن يكون إما كتغيّر فيزيولوجي طبيعي أو كعلامة لإمراضية متطوّرة .
- ✓ إن زيادة المراقبة تسمح يتمييز سريع للتغيرات المنذرة بالسوء في ضغط الدم ، الموجودات المخبرية ، و العلامات و الأعراض السريرية (Macdonald-Wallis, 2013).
- ✓ إن الأهداف الاساسية للتدبير لأي حمل مختلط بما قبل الإرجاج هي :
  ١. إنهاء الحمل مع أقل أذية ممكنة للأم و الجنين .
  ٢. ولادة طفل قابل للحياة لاحقاً .
  ٣. استعادة كاملة لصحّة الأم .
- ✓ لدى العديد من السيدات مع ما قبل إرجاج ،خاصة قرب تمام الحمل، فإن كل الأهداف الثلاثة السابقة يُعنى بها بشكل متساوي و بشكل جيد عن طريق تحريض المخاض .
- ✓ واحد من أكثر الأسئلة السريرية أهمية من أجل التدبير الناجح هو معرفة عمر الحمل بدقة.

▪ التشخيص الباكر لمتلازمة ما قبل الإرجاج :

- ✓ عادة يجب زيادة تواتر زيارات الرعاية ما قبل الولادية في الثلث الثالث من الحمل مما يساعد على الاكتشاف الباكر لما قبل الإرجاج .
- ✓ السيدات اللواتي يكن بدون ارتفاع ضغط صريح ، و لكن يشك لديهن بتطوير متلازمة ما قبل الإرجاج باكراً من خلال الزيارات الروتينية فإنهن يشاهدن بتواتر أكبر .
- ✓ إن البرتوكول المستخدم بنجاح للعديد من السنوات في مستشفى Parkland, USA من أجل السيدات مع ضغوط دموية انبساطية حديثة البدء > 80 ملم زئبقي و لكن < 90 ملم زئبقي أو مع كسب وزن مفاجئ غير طبيعي لأكثر من 2 باوند كل أسبوع يتضمّن على الأقل معاودة الزيارات بفواصل 7 أيام.
- ✓ إن المراقبة كمريض خارجي تستمر ما لم يبدين ارتفاع ضغط صريح ، بيلة بروتينية ، صداع ، اضطرابات رؤية ، أو ألم شرسوفي .

- ✓ السيدات مع ارتفاع ضغط صريح حديث البدء – انبساطي ≥ 90 ملم زئبقي أو انقباضي ≥ 140 ملم زئبقي – يقبلن لتحديد إذا كانت الزيادة مرتبطة بما قبل إرجاج و تقييم شدته إذا كان حاصلاً .
- ✓ السيدات مع مرض شديد مستديم يُولّدن .
- ✓ السيدات مع مرض معتدل يمكن عادة تدبيرهن كمريض خارجي ، رغم أنه يجب أن يكون هناك عتبة منخفضة لاستمرار الاستشفاء من أجل عديمات الولادة و خاصة إذا وجد بيلة بروتينية .

▪ التقييم :

- ✓ الاستشفاء يعتبر على الأقل مبدئياً من أجل السيدات مع ارتفاع ضغط حديث البدء و خاصة إذا كان هنالك ضغط مرتفع مستديم أو متفاقم أو تطور لبيلة بروتينية .
- ✓ إن التقييم المنهجي وضع ليشمل ما يلي :

- فحص مفصّل يليه تدقيق يومي في الموجودات السريرية مثل ارتفاع الصداع ، اضطراب الرؤية ، الألم الشرسوفي ، و زيادة الوزن السريعة .
- يسجل الوزن يومياً .
- تحاليل من أجل البيلة البروتينية أو نسبة بروتين : كرياتينين البول عند القبول و على الأقل كل يومين بعد ذلك .
- قراءات ضغط الدم في وضعية الجلوس بكم ذي قياس مناسب كل 4 ساعات باستثناء بين الساعة 24 و الساعة 6 ما لم تكن القراءات السابقة في ارتفاع .
- قياسات لمستويات كرياتينين المصل و خمائر الكبد و تعداد دموي يشمل الصفيحات ،و يحدد التواتر حسب شدة ارتفاع الضغط .ينصح البعض بقياسات ل حمض بول المصل و LDH و دراسات تخثرية.
- تقييم لحجم الجنين و تعافيه و حجم السائل الأمنيوسي إما بالفحص الفيزيائي أو الصدوي .

- تتضمن أهداف التدبير التعرّف الباكر على ما قبل الإرجاج المتفاقم و تطوير خطة تدبير لتوقيت الولادة .
- إذا كانت أي من هذه المراقبات تقود إلى تشخيص ما قبل إرجاج شديد كما عرف سابقاً من خلال المعايير فإن التدبير الأبعد يجب أن يوضع بناء على ذلك .
- إن تقليل الفعالية الفيزيائية خلال معظم وقت اليوم يحتمل أن يكون مفيداً ، لكن حسب مت خلص إليه فريق (TASK FORCE 2013) فإن الراحة المطلقة في السرير غير مرغوب بها .
- يجب أن تشتمل الحمية على وفرة من البروتين و الحريرات ، و لا يجب تحديد الوارد من السوائل و الصوديوم .
- إن التدبير الأبعد يعتمد على : 1_ شدة ما قبل الإرجاج ، 2_ عمر الحمل ، 3_ حالة عنق الرحم .
- لحسن الحظ ، إن العديد من الحالات تكون خفيفة و قرب تمام الحمل بشكل يسمح بالتدبير الترقبي حتى بدء المخاض عفوياً أو ريثما يصبح عنق الرحم مُهيّأ لتحريض المخاض .
- إن الزوال التام لكل الأعراض و العلامات غير شائع حتى الى ما بعد الولادة .
- بشكل شبه مؤكّد ، إن المرض المستبطن يدوم حتى يتم انجاز الولادة .

▪ اعتبارات الولادة :

- ✓ ***إن إنهاء الحمل هو العلاج الوحيد لمتلازمة ما قبل الإرجاج .***
- ✓ **الصداع ، اضطرابات الرؤية ، الألم الشرسوفي هي مؤشرات على أن الاختلاجات قد تكون *وشيكة* ، و شح البول هو علامة أخرى منذرة بالسوء .**
- ✓ **ما قبل الإرجاج الشديد يتطلّب علاج مضاد للاختلاجات و بشكل متواتر علاج مخفّض لارتفاع الضغط ، متبوعاً بالولادة .**
- ✓ **أهداف التدبير تقوم على منع حدوث الاختلاجات ، منع حدوث نزف داخل القحف ، منع أذية الأعضاء الحياتية ، و توليد طفل معافى .**

<u>*إذا كان الجنين خديجاً :*</u>

- **فإن الميل يتجه للمماطلة كسباً للوقت على أمل أن أسابيع قليلة إضافية للجنين في الرحم سوف يخفّض خطورة موته أو إمراضيته الخطيرة بسبب عدم النضج .**
- **إن هذه السياسة بشكل مؤكّد تطبّق في الحالات الخفيفة المعتدلة .**
- **إن تقييمات تعافي الجنين و وظيفة المشيمة تجرى و خصوصاً إذا كان الجنين غير ناضج ؛ و هي تشمل اجراء اختبار اللّا شدة NST أو السيمياء الفيزيائية الحيوية BPP .**
- **عيار معدل الليسيتين : سفينغوميلين L/S في السائل الأمنيوسي قد يزود بدليل على نضج الرئة .**

<u>*إذا كان ما قبل الإرجاج معتدلاً أو شديداً ولم يتحسّن بعد الاستشفاء:*</u>

- **ينصح عادة بالولادة من أجل سلامة كل من الأم و الجنين .**
- **إن هذا صحيح حتى عندما يكون العنق غير ناضجاً (Tajik, 2012) .**
- **يجرى تحريض المخاض عادة مع انضاج سابق لعنق الرحم باستخدام البروستاغلاندينات مثلاً .**
- **عندما يبدو أن التحريض سوف لن ينجح أو تفشل محاولاته ، إذاً تكون الولادة القيصرية مُستطبّة .**

<u>*إذا كان الحمل قرب تمامه و كان العنق ليّناً و ممّحي جزئيّاً :*</u>

- **هنا فإنه حتى الدرجات الأخف من ما قبل الإرجاج قد تحمل خطورة أشد للأم و الجنين مما يحمله تحريض المخاض (Tajik, 2012) .**
- **إن قرار انهاء الحمل للأجنة ما قبل تمام الحمل المتأخّر غير واضح و تختلف الدراسات على سلامة و إمراضية الولادة بهذه الأعمار .**

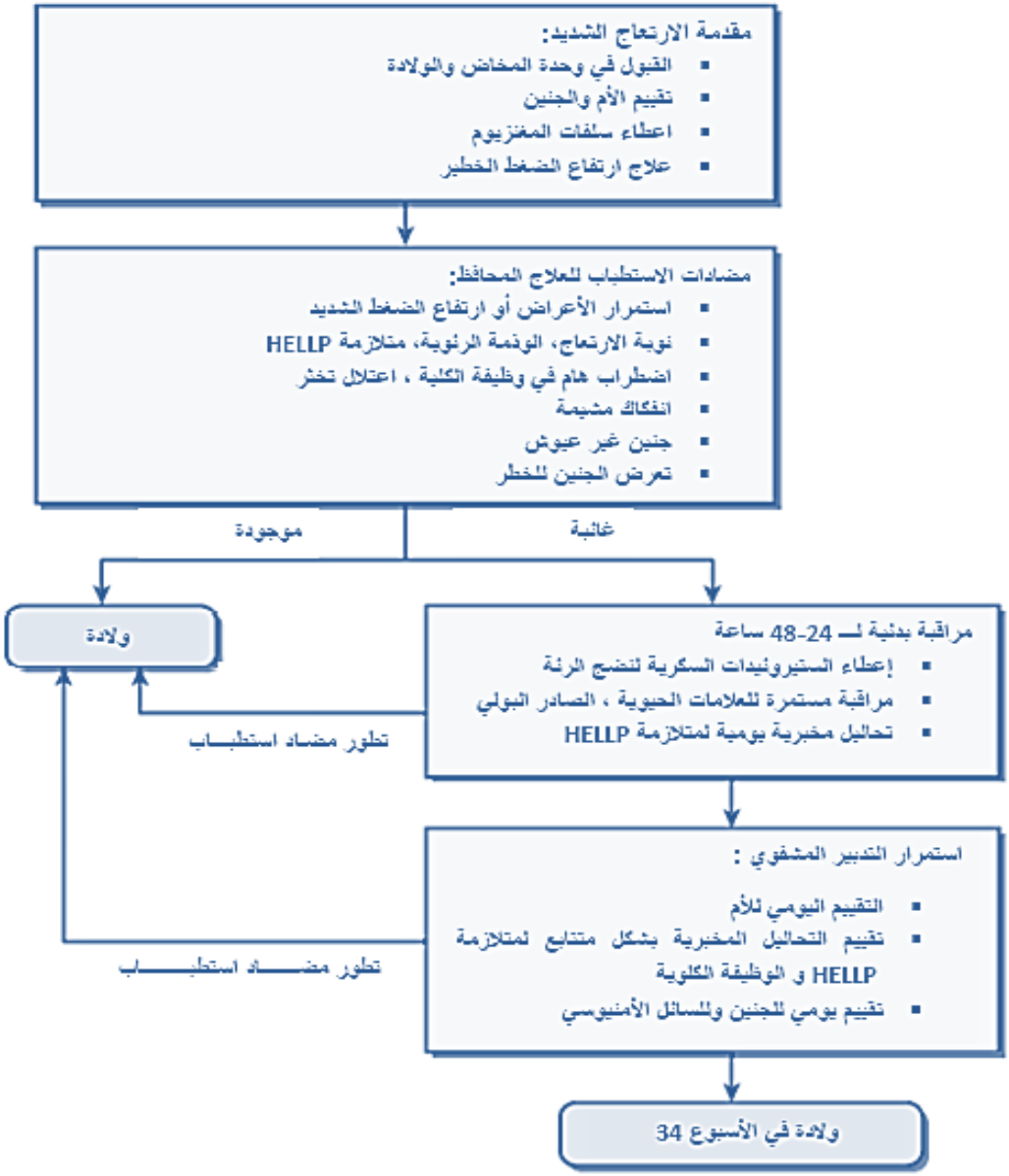
<u>*الولادة القيصرية المُنتخبة :*</u>

- **حالما يُشخّص ما قبل الإرجاج الشديد ، فإن تحريض المخاض و الولادة المهبلية قد اعتبرت بشكل تقليدي مثالية .**
- **إذا كان العنق غير ناضجاً و شدة ما قبل الإرجاج كبيرة فإن البعض ينصح مباشرة بالولادة القيصرية .**

▪ التدبير في المستشفى مقابل التدبير كمريض خارجي :

- ✓ إن التدبير داخل المشفى أو خارجه بكون مناسباً من أجل السيدات مع ارتفاع حديث و خفيف للضغط متضمناً ذلك اللواتي لديهن ما قبل إرجاج غير شديد .
- ✓ أغلب الدراسات كانت قد أجريت في مراكز أكاديمية مع فرق تدبير متمرّسة ، و التي افادت بأن المفتاح للنجاح هو المراقبة اللصيقة و وعي المريضة مع الدعم المنزلي الجيد .

❖ يوضح الشكل التالي خوارزمية لتدبير ما قبل الإرجاج الشديد في عمر حملي أقل من 34 أسبوع حسب جمعية طب الأم و الجنين الأمريكية 2011



▪ إعطاء خافضات الضغط في الحالات الخفيفة :

- ✓ إن المعالجة الدوائية من أجل ما قبل الإرجاج الخفيف قد كانت مخيبة للآمال.
- ✓ إن إعطاء اللابيتالول **Labetalol** يخفض من قيم الضغط لكنه لا يطيل من عمر الحمل ولا يؤثر على توقيت الولادة ولا على وزن الوليد ولكنه يزيد من كعدل نقص النمو داخل الرحم **(Sibai, 1987)** .
- ✓ وفي دراسة تلوية لـ **(Abalos, 2007)** وجد أنه لا يزيد من معدل نقص النمو داخل الرحم لكنه أيضاً لا يطيل عمر الحمل أو في الوقاية من شدة المرض .
- ✓ في ثلاث دراسات أجريت للمقارنة بين استخدام **Labetalol** أو حاصر قنوات الكالسيوم **Nifedipine – Isradipine** مع البلاسيبو (الغفل) : ما عدا أن نوبات ارتفاع الضغط الشديد كانت أقل ، فإن أي من هذه الدراسات لم تبد أي فوائد للمعالجة بخافضات الضغط (**Sibai 1992 ; Pickles 1992 , Wide-Swensson 1995**) .

▪ إعطاء الكورتيكوستيروئيدات السكرية لنضج الرئة:

- ✓ وجد أن إعطاءها لمريضات الضغط الشديد بهدف حث نضج رئة الجنين قبل تمام الحمل يحسن من فرص حياة الجنين وينقص العسرة التنفسية دون أن يسيء إلى ضغط الأم.
- ✓ لكن يجب الانتباه إلى أن هذه الإطالة (48) ساعة لا تزيد من المراضة الأموية أو الجنينية (حصول الإرجاج أو الإملاص) .
- ✓ توصية جمعية طب الأم والجنين 2011 وكذلك فريق **Task Force 2013** حالياً أن فوائد المعالجة بالمراقبة بين الأسبوع 34 – 24 لا تتخطى المخاطر المحتملة .

▪ إعطاء سلفات المغنيزيوم:

- ✓ هو عبارة عن مضاد للاختلاج وواقي عصبي آليات عمله تتضمن حسب **(Wang, 2012)** :

١) وقف تحرر النواقل العصبية المحفّزة مثل الغلوتامات في المنطقة قبل المشبكية في الوصل العصبي العضلي

٢) حصر مستقبلات الغلوتامات **(NMDA (N-methyl-D-aspartate Receptors**

٣) تقوية تفعيل الأدينوزين

٤) حصر قبط الكالسيوم في المتقدرات

٥) حصر دخول الكالسيوم إلى الخلايا عبر القنوات الشاردية

I. كيفية الإعطاء :

١) <u>التسريب الوريدي المستمر:</u>

- ➢ جرعة التحميل (6-4 غ) ممددة في 100مل تعطى خلال 20 د
- ➢ جرعة الصيانة 2غ بالساعة/100مل أو 1غ بالساعة/100مل
- ➢ مع الانتباه للسمية إما بـ :

- ❖ تقييم دوري للمنعكسات الوترية
- ❖ قياس تركيزه المصلي ليكون (4.8–8.4 مغادل) يوقف بعد 24 ساعة من الولادة

٢) <u>الإعطاء العضلي المتقطع:</u>

- ➢ جرعة التحميل : يعطى 4 غ في الوريد بنسبة 20% ومعدل تسريب 1غ في الدقيقة ثم يعطى بالعضل في كل إلية :
- ➢ 5 غ من محلول 50% باستخدام محقنة قياس 20 و يمكن إضافة 1 مل من الليدوكائين 2%
- ➢ إذا لم يتوقف الاختلاج يعطى أيضاً 2 غ من محلول 20% وريدياً تزاد في حال المرأة الضخمة إلى 4 غ .
- ➢ ثم يعطى كل 4 ساعات 5 غ من محلول 50% في الإلية بالتناوب مع تقييم السمية ويوقف أيضاً بعد 24 ساعة من الولادة .

II. السمية :

- ✓ الإعطاء الخلالي لسلفات المغنزيوم يصفى عن طريق الكلية لذلك يجب أن تكون وظيفة الكلية جيدة للوقاية من السمية .
- ✓ تقييم وظيفة الكلية يتم بقياس الكرياتينين المصلي لتقييم الرشح الكبي و ليس عن طريق قياس الصادر فقط.
- ✓ يجب أن تزاد الجرعة عند المريضات البدينات .
  - المنعكسات الوترية تختفي عند التركيز المصلي: 12 مغ/دل
  - الدفء والتوهج تظهر عند التركيز المصلي: 12 - 9 مغ/دل
  - النعاس 12 – 10 مغ/دل
  - تشوش الكلام 12 - 10 مغ/دل
  - الشلل وصعوبة التنفس 17 - 15 مغ/دل
  - توقف القلب 35 - 30 مغ/دل
- ✓ عند وجود تثبيط تنفس خفيف إلى متوسط يوقف التسريب و يعطى غلوكونات أو كلور الكالسيوم وريدياً بمقدار 1غ .
- ✓ في الحالات الشديدة يجب البدء مباشرة بالتهوية الآلية .
- ✓ من التأثيرات النادرة للسلفات هو تأثيره المباشر على العضلة القلبية .
- ✓ تعتبر جرعة 4 غ آمنة حتى في حال تناقص الرشح الكبي (الكرياتينين > 1.2) لكن عندها تعدل جرعة الصيانة بناءاً على مستواه المصلي .

- ✓ في اضطراب وظيفة الكلية الشديد نعطي فقط جرعة التحميل .

III. تأثيرات سلفات المغنيزيوم القلبية الوعائية:

- ✓ يقوم سلفات المغنيزيوم بخفض الضغط الشرياني الوسطي قليلاً ويزيد المشعر القلبي بنسبة 13%. (المشعر القلبي CI هو نسبة نتاج البطن الأيسر في الدقيقة إلى سطح الجسم لذا فهو يقيس الوظيفة القلبية للفرد بناءاً على حجمه ويقدر بـ لتر/دقيقة/م٢)
- ✓ ينقص المقاومة الوعائية الجهازية ويزيد نتاج القلب دون دليل على تثبيط القلب .
- ✓ تترافق هذه التأثيرات مع غثيان وتوهج عابر لحوالي 15 دقيقة فقط حتى لو استمر التسريب .
- ✓ يعبر سلفات المغنيزيوم إلى السائل الدماغي الشوكي و زيادة تركيزه فيه توافق زيادة التركيز المصلي.

IV. تأثيرات سلفات المغنيزيوم على الوظيفة الرحمية :

- ✓ ينقص القلوصية الرحمية لكن بالجرعات المذكورة لم يلاحظ تثبيط للعضلة الرحمية إلا بعد جرعة التحميل و لوقت عابر فقط .
- ✓ حالياً لا يعتبر حالّاً للمخاض.
- ✓ حتى تتثبط العضلية الرحمية يجب أن تكون التراكيز المصلية 10 - 8 ميللي مكافئ/ليتر .

V. الوقاية من النوبات الاختلاجية :

- ✓ أظهرت الدراسات تفوق سلفات المغنيزيوم على جميع الأدوية المضادة للاختلاج في منع تكرر النوبات (Magpie; 2002)
- ✓ أكبر الدراسات التي ضمت 33 بلداً وأكثر من 10 آلاف مريضة أظهرت تفوق المغنيزيوم على الغفل في الوقاية من الإرجاج (Magpie; 2002)
- ✓ لا يعطَ الدواء لخفض الضغط .
- ✓ التوصية الحالية لفريق Task Force 2013 : **يعطى سلفات المغنيزيوم لمريضات الإرجاج و لمريضات ما قبل الارجاح الشديد لوقايتهن من نوبات الإرجاج**

▪ المعالجة بخافضات الضغط :

- ▪ إن الضغط المرتفع بشكل شديد له تأثيرات سيئة فهو يؤدي إلى (Clarck, 2012):
  - ➢ نزف وعائي دماغي
  - ➢ اعتلال دماغ مسبب بارتفاع الضغط
  - ➢ يحرض النوبات الارتعاجية
  - ➢ قصور قلب احتقاني
  - ➢ انفكاك مشيمة

- ✓ التوصية الحالية لـ Task Force 2013 : **يعطى العلاج إذا كان الضغط الانقباضي أكثر أو يساوي 160ملم ز و الانبساطي أكبر أو يساوي 110 ملم ز .**

- ✓ معظم الحوادث النزفية في الدماغ المرافقة لماقبل الإرجاج تحصل عند اللواتي لديهن ارتفاع ضغط مزمن.
- ✓ وجود الضغط لمدة طويلة يؤدي إلى أمهات دم في الشرايين المخترقة العميقة التابعة للفرع العدسي المخططي وهو من فروع المخي المتوسط وتسمى أمهات دم شاركو بوشار **Charcot-Bouchard** تروي هذه الشرايين النوى القاعدية – المهاد – و الجسر والمادة البيضاء القريبة منه والقسم العميق من المخيخ .
- ✓ تعرض أمهات الدم هذه جدران الشرايين إلى التمزق المفاجئ خلال نوبات ارتفاع الضغط .

❖ الأدوية الخافضة للضغط :

- أكثرها شيوعاً : الهيدرالازين ، اللابيتالول ، النيفيدبين ...

أولاً- الهيدرالازين Hydralazine:

- ➢ هو معاكس مختلط لمستقبلات α,β الأدرينالية
- ➢ يعطى وريدياً بجرعة بدئيه 5 مغ ، ثم كل 20 دقيقة يعطى 5- 10 مغ (ACOG, 2012) .
- ➢ يحدد البعض الجرعة الكلية بـ 30 مغ للدورة العلاجية الواحدة
- ➢ الهدف من العلاج هو خفض الضغط الانبساطي ليصل إلى حدود 90-110 لأن القيم الأقل من ذلك تعرض المشيمة لنقص التروية
- ➢ أثبتت فعالية الهيدرالازين في منع النزف الدماغي
- ➢ تأثيره سريع يبدأ بعد 10 دقائق من الإعطاء
- ➢ لا ينصح بزيادة الجرعة عند ازدياد الضغط (لأن الانخفاض الشديد في الضغط ينقص التروية المشيمية ويسبب تباطؤات في قلب الجنين قد تختلط على المراقب بانفكاك المشيمة وتعرض الحامل لقيصرية غير ضرورية)
- ➢ التأثيرات الجانبية تتضمن:
- ❖ تسرع وخفقان القلب عند الأم
- ❖ نقص التسارعات في نظم القلب عند الجنين

ثانياً- اللابيتالول Labetalol:

- ➢ حاصر لمستقبلات 1α وحاصر غير نوعي لمستقبلات β
- ➢ البعض يفضله على الهيدرالازين بسبب قلة تأثيراته الجانبية
- ➢ الجرعة حسب ACOG : الجرعة البدئية 20 مغ دفش وريدي تزاد بعد 10 د إلى 40 مغ إذا لم ينخفض الضغط ثم إلى 80 مغ بعد 10 دقائق أخرى على ألا تتجاوز الجرعة الكلية 220 مغ
- ➢ التأثيرات الجانبية :

- ❖ انخفاض في الضغط مع بطء قلب الأم
- ❖ نقص التسارعات في نظم القلب عند الجنين

ثالثـــاً – النيفيديبين Nifedipine:

- ➢ حاصر لقنوات الكالسيوم
- ➢ حسب توصيات (RCOG; 2006) يعطى بجرعة بدئية 10 مغ فموياً تعاد كل 30 د عند الحاجة
- ➢ الإعطاء تحت اللسان حالياً غير مستطب
- ➢ يخفض الضغط بسرعة أكبر من لابيتالول لكن دون تفوق أحدهما على الآخر (Shakhar; 2013)

رابعـــاً- خافضات الضغط الأخرى :

- ➢ Verapamil حاصر للكلس
- ➢ Nimodipine
- ➢ Ketaserin حاصر نوعي لمستقبلات السيروتونين(5HT2A)
- ➢ Nitroglecerine/Nitroprusside كخط ثاني للعلاج عند فشل العوامل السابقة لكن من التأثيرات الجانبية لها تسمم الجنين بالسيانيد بعد ٤ ساعات من الإعطاء .
- ➢ من الأدوية التجريبية أيضاً(Lam; 2013)
- ➢ calcitonin gene related peptide (CGRP) وهو موسع وعائي قوي
- ➢ antidigoxin antibody Fab (DIF) directed against endogenous digitalis-like factors

خامســاً- المـــــــدرات Diuretics:

- ➢ ممنوعة قبل الولادة لأنها تنقص الحجم داخل الأوعية والتروية المشيمية يستثنى منها فروزمايد Forusemide و مشابهاته لعلاج وذمة الرئة
- ➢ من استطبابات إعطاء الـ Forusemide الأخرى : استمرار ارتفاع الضغط بعد الولادة .

▪ إعطـــــاء السوائـــــــل:

- ✓ يعطى محلول رينغر لاكتات بمعدل تسريب 60-125 مل في الساعة إلا إذا كان هناك إقياء أو إسهال أو تعرق أو نزف خلال الولادة نزيد المقدار، لأن زيادة المحاليل تؤدي إلى سوء توزيعها إلى الحيز خارج الخلايا والدخول بوذمة رئة .
- ✓ يمكن إعطاء المحاليل البلورانية عند إجراء التخدير بكميات تدريجية وبتسريب بطيء.

▪ الوذمة الرئوية:

- ✓ معظم مريضات ما قبل الإرجاج الشديد والارتعاج يطورن وذمة الرئة بعد الولادة .
- ✓ يجب قبل تشخيص وذمة الرئة عند مريضات الإرجاج نفي الاستنشاق الذي قد يحدث بسبب النوبات أو التخدير أو التهدئة الزائدة .
- ✓ سبب وذمة الرئة إما:
  - ➢ زيادة نفوذية الأوعية الشعرية
  - ➢ قلبية المنشأ
  - ➢ تشارك السببين معاً
- ✓ توصيات ACOG 2013 تقضي بعدم استخدام الوسائل الغازية روتينياً لمراقبة إعطاء السوائل (كقثطرة الوريد الرئوي) و يحتفظ بالوسائل الغازية لمريضات ما قبل الإرجاج اللواتي لديهن مرض قلبي/ رئوي شديد أو كليهما معاً.

▪ تدبير الإرجاج:

- هو تقلصات مقوية رمعية
- تزيد الخطورة على الأم والحنين
- تتضمن الاختلاطات الأموية(Sibai; 2000)
  - ➢ انفكاك مشيمة 10%
  - ➢ عجز عصبي 7%
  - ➢ ذات رئة استنشاقية 7%
  - ➢ وذمة رئوية 5%
  - ➢ توقف قلبي رئوي4%
  - ➢ قصور كلوي حاد 4%
  - ➢ موت الأم 1%
- قد تكون النوبات قبل المخاض أو بعده او خلاله وهي أشيع ما تكون في الثلث الثالث من الحمل و قرب تمامه.

- **حالياً النوبات بعد الولادة في ازدياد ويعزى هذا إلى التشخيص الباكر لما قبل الإرجاج والعناية المقدمة قبل الولادة والإعطاء الوقائي لسلفات المغنيزيوم**
- **يجب نفي الأمراض الأخرى المسببة للنوبات خاصة إذا حدث الارتعاج بعد 48 ساعة من الولادة أو إذا ترافق مع عجز في منطقة موضّعة أو في حال امتداد الغيبوبة أو حدوث نوبات غير كلاسيكية .**
- **<u>التدبير الإسعافي الفوري للنوبة:</u>**
  - **الحفاظ على الطريق الهوائي : تتقبض العضلات و تسترخي و عندها يمكن أن تقذف المريضة من سريرها لذا يجب حمايتها بشكل جيد ويدوم الطور الرمعي حوالي الدقيقة .**
  - **يعطى سلفات المغنيزيوم للسيطرة على النوبات وريدياً بنفس الجرعات المذكورة**
  - **إعطاء خافضات الضغط في حالات ارتفاع الضغط الشديد**
  - **تجنب المدرات**
  - **توليد الجنين**
- **تخف بعدها تواتر النوبات وسعتها و تتوقف الحركة، وقد تدخل المرأة بعدها بغيبوبة مختلفة المدة.**
- **إذا كانت النوبات غير متلاحقة قد تستعيد المريضة وعيها بعد كل نوبة.**
- **في بعض الحالات الشديدة تغط المريضة بين النوبات بسبات عميق وينتهي ذلك بالموت.**
- **عادة يحدث الموت بعد النوبات المستمرة والمتلاحقة لكن قد يحدث بعد نوبة وحيدة تدخل بعدها المريضة في غيبوبة و موت نادراً.**
- **في حالات نادرة يستمر الإرجاج بشكل متواصل مماثل لما هو عليه في الحالة الصرعية وتحتاج المريضة عندئذ إلى تخدير عام لحماية الدماغ من نقص التروية .**
- **بعد النوبة يزداد عدد مرات التنفس إلى 50 مرة/ دقيقة لمعاوضة زيادة كربون الدم والحماض اللبني ونقص الأكسجة العابر وقد تحدث زرقة في الحالات الشديدة .**
- **وجود الحرارة علامة سيئة منذرة بحدوث نزف وعائي دماغي .**
- **عادة ما يكون هناك بيلة بروتينية لكن ذلك ليس قاعدة.**
- **قد يتوقف إطراح البول ويفرز الهيموغلوبين في البول**
- **تحسن الصادر البولي دليل على بداية الشفاء.**
- **يجب دائماً متابعة التحاليل البولية وقيمة الكرياتينين .**
- **تختفي البيلة البروتينية و الوذمة عادة خلال أسبوع من الولادة.**
- **إذا حدثت نوبة الإرجاج قبل بدء المخاض فإنه يبدأ عفوياً و يتسارع**
- **أما إذا حدثت نوبة الإرجاج في المخاض فإنه يزيد شدة و تواتر التقلصات الرحمية و ينقص زمن المخاض الكلي.**
- **تتلو نوبة الإرجاج تباطؤ في قلب الجنين بسبب نقص الأكسجة عند الأم والحماض المرافق وعادة ما يشفى التباطؤ خلال 5 - 3 دقائق، أما إذا استمر أكثر من 10 دقائق فيجب التفكير بالولادة لاحتمال حدوث انفكاك مشيمة .**

- **تتطور وذمة الرئة بعد النوبة مباشرة أو بعدها بعدة ساعات وتكون بسبب ذات رئة استنشاقية لمحتويات المعدة خلال التقيؤ المرافق للإرجاج ، أو بسبب قصور القلب الناتج عن زيادة الحمل التلوي المسبب بالضغط العالي .**
- **الموت المفاجئ بعد النوبات يكون عادة بسبب النزف الوعائي الدماغي الكتلي ، أما إذا كان النزف غير قاتل فإنه قد يسبب شللاً نصفياً. يتوارد النزف الدماغي أكثر عند الكبيرات في العمر واللواتي لديهن ضغط مزمن .**
- **قد يكون النزف الدماغي بسبب تمزق أم دم أو نزف في تشوه شرياني وريدي لكنها نادرة.**
- **في 10% من الحالات تتلو النوبة درجات مختلفة من العمى و تكون في معظم الحالات ناتجة عن وذمة في الفص القفوي أما العمى المترافق مع ما قبل الإرجاج الشديد(بدون نوبات) غالباً ما يكون بسبب انفصال الشبكية .**
- **إنذار العمى جيد ويستعاد النظر خلال 2 - 1 أسبوع بعد الولادة**
- **5% من النساء يعانين بعد الإرجاج من تغيرات في الوعي قد تصل لحد الغيبوبة أما بسبب الوذمة الدماغية أو انفتاق المخ عبر الخيمة مما يسبب الموت.**
- **نادراً : يتلو الإرجاج ذهان و تصبح المريضة عنيفة و يستمر أياماً إلى أسبوعين بعد الولادة وإنذاره جيد ، ويمكن إعطاء مضادات الذهان لعلاجه بنجاعة .**
- **التشخيص التفريقي لنوبات الإرجاج يشمل كلاً مما يلـــي : الصرع – التهاب الدماغ – التهاب السحايا – أورام الدماغ – صمة السائل الأمنيوسي – اعتلال الدماغ بالدودة الشريطي – الصداع بعد ثقب الجافية أثناء التخدير فوق الجافية – تمزق أم دم دماغية.**

▪ التسكين والتخدير عند مريضات ما قبل الإرجاج :

- ✓ **يعتبر التخدير الناحي مثالياً لدى هؤلاء النسوة لكن مشاكله تتضمن انخفاض الضغط ونقص تروية المشيمة بسبب الحصار الودي.**
- ✓ **هذا النوع من التخدير (فوق الجافية) يجنبنا خطر حدوث ارتفاع الضغط المفاجئ المرافق للتنبيب المستخدم في التخدير العام ، حيث يسبب ارتفاع الضغط نزفاً قحفياً أو وذمةً رئوية ، كما أن الوذمة في الطريق التنفسي لدى هؤلاء النسوة يجعل التنبيب الرغامي صعباً لديهن .**
- ✓ **يجب الانتباه عند حدوث انخفاض الضغط إلى تعويض السوائل لتجنب حدوث وذمة رئوية**

▪ استمرار ارتفاع الضغط الشديد بعد الولادة:

- ✓ **يمكن مشاركة دواءين لعلاجه.**
- ✓ **يكون بسبب عودة السوائل من الحيز الخلالي إلى الأوعية أو بسبب وجود ارتفاع ضغط مزمن غير مكتشف سابقاً وقد تتشارك الآليتان معاً.**
- ✓ **يمكن استخدام Furosemide لعلاجه .**

▪ الإنذار في الحمول اللاحقة :

- ✓ يرتفع خطر الإصابة بما قبل الإرجاج لأكثر من 7 أضعاف عند وجوده في حمل سابق.
- ✓ إذا وجد حمل حدث فيه ولادة باكرة مع ما قبل إرجاج تزيد احتمالية الولادة الباكرة في الحمول التالية حتى بدون وجود ما قبل إرجاج (Connaly, 2013)

▪ المضاعفات على المدى الطويل:

- ✓ كل أمراض ارتفاع الضغط في الحمل تزيد المراضة والوفيات في الحياة لاحقاً (ACOG, 2013) حيث:

١) تزداد نسبة الإصابة بداء القلب الإقفاري في الحياة اللاحقة لدى المصابات بأحد أدواء ارتفاع الضغط في الحمل

٢) تزداد الإصابة بارتفاع الضغط من 5-3 أضعاف بعد الإصابة بما قبل إرجاج خفيف ومن 6-4 أضعاف عند الإصابة بالشكل الشديد، وكذلك ترتفع الإصابة بالداء السكري من النمط 2 (Lykky, 2009)

٣) يزداد خطر الإصابة بالخثرات الوعائية والنشبات بالإضافة إلى الضغط و الداء القلبي الإقفاري

٤) يزداد خطر الإصابة بالقصور الكلوي خاصة عند تكرر المرض في الحمول اللاحقة عدا أن ازدياد خطر الإصابة بالضغط يزيد من مراضة الكلية .

٥) المضاعفات العصبية :

- ➢ وجد أن معظم المريضات اللواتي عانين من الإرجاج لديهن وذمة حول البطينات ومناطق من الاحتشاء الدماغي.
- ➢ على المدى الطويل وجد لديهن آفات دائمة في المادة البيضاء وتوجد هذه الآفات عند المصبات بمقدمة الارتعاج الشديد أيضاً. أما تأثير هذه الآفات فهو غير معروف إلى الآن. يظن أن هذه الآفات تسبب خللاً في القدرات الاستعرافية ونقصاً في الانتباه ونقصاً في نوعية الحياة المتعلقة بالرؤية لكن إلى الآن لم يثبت أن آفات المادة البيضاء هي المسببة لهذه الاختلاطات لأننا لا نستطيع نفي وجودها قبل الإصابة بالإرجاج فالمريضات لم يدرسن قبل حدوث النوبة .

عامل النمو المشيمي

PLACENTAL GROWTH FACTOR

- إن التطورات الحديثة في فهم ما قبل الإرجاج قد أوضحت الأدوار الحيوية للعوامل المولدة الوعائية المشتقة من المشيمة ودورها في الإمراضية و كان من بينها عامل مصنع من الأورمة الغاذية المخلوية و يدعى (عامل النمو المشيمي PIGF) و الذي استدعى اهتمام العلماء و الباحثين في الآونة الأخيرة لاستخدامه كواسم مناسب من حيث الإمراضية والذي قد يكون له بالغ الأثر في تغيير المعايير الموجودة حالياً لعزل المرضى عاليي الخطورة ومراقبتهم وتدبيرهم باكراً قبل تطور متلازمة شديدة لديهم.

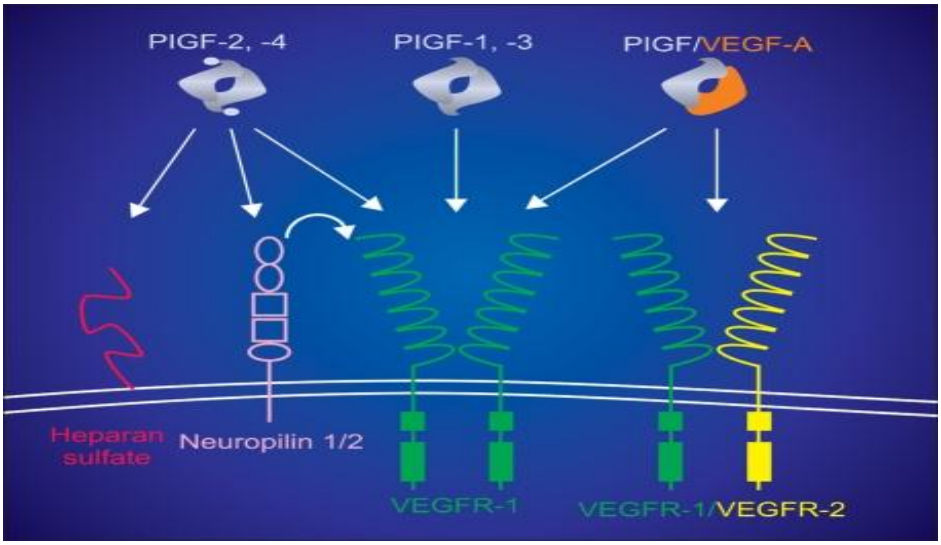
• تعريف :

يعرف عامل النمو المشيمي بأنه جزيء بروتيني و عضو من مجموعة عوامل النمو البطانية الوعائية (VEGF) و هو جزيء رئيسي في تولّد و تكوّن الأوعية ، و تشكل الأورمة الغاذية المخلوية المشيمية (Syncytiotrophoblast) المصدر الرئيسي له أثناء الحمل .

• الكيمياء الحيوية لعامل النمو المشيمي :

- لقد كان عامل النمو المشيمي ثاني عضو مكتشف من عائلة عوامل النمو البطانية الوعائية VEGFs .
- تعود تسميته إلى المشيمة بما أنه مستنسخ من موسوعة cDNA المشيمية البشرية .
- إن الجين البشري له يتوضع على الكروموزوم (14q24) .
- كما هو الحال للعوامل الأخرى المؤلفة لهذه العائلة فإن الجين البشري له يشفّر أربعة أنماط تختلف فيما بينها بعدد الببتيدات PlGF 1,2,3,4 .
- يفرز عامل النمو المشيمي كـ glycosylated homodimer مما يلعب دورا هاماً بارتباطه بمستقبلات هذه العائلة بآليّات معينة و متنوعة .

يوضح الشكل التالي أنماط PIGF و أنماط مستقبلاته الموافقة



Schematic representation of binding properties of PlGF isoforms and PlGF/VEGF heterodimer. The possible dimers formed by PlGF monomer (gray) are represented. In the case of PlGF isoforms 2 and 4, the heparin-binding domain is represented by additional filled oval. For the heterodimer, the VEGF moiety is in orange. For VEGF receptors (green VEGFR-1, yellow VEGFR-2) the seven Ig-like domains are represented as half ovals, whereas filled rectangles represent the intracellular TK domains. The extracellular Neuropilins receptor 1 and 2 domains are represented as vertical ovals (domains ai, a2), square (b1, b2) and an horizontal oval (domain c). (Mamluk *et al.*, 2002)

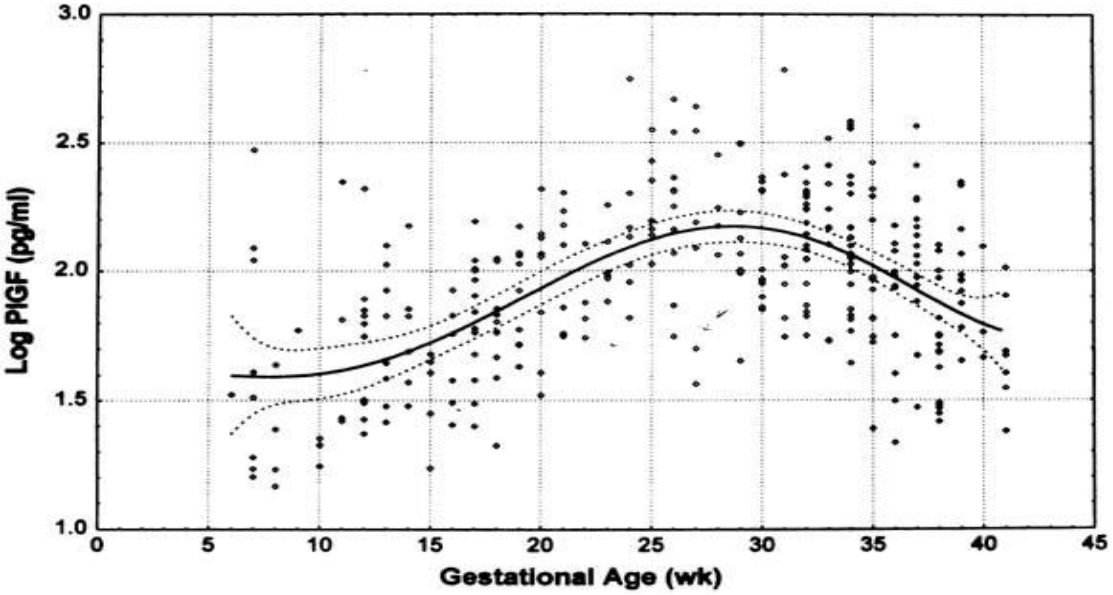
- **يتعبّر عامل النمو المشيمي في المشيمة بشكل كبير خلال كل مراحل الحمل .**
- **لقد افترض أنه يتحكم بنمو الارومة الغاذية و تمايزها ، و هذا يقترح دوره خلال غزو الأرومة الغاذية للساقط الأمومي .**
- **إن التحليل الكيميائي النسيجي المناعي يوضح وجود عامل النمو المشيمي في الغشاء المخلوي الوعائي و في بنية الأوعية الدموية الكبيرة للمشيمة .**
- **يتعبّر عامل النمو المشيمي خلال التطور الباكر للمضغة و هذا يقترح دوراً له في تنظيم التوعّي في الساقط و المشيمة خلال التشكل الباكر للمضغة .**
- **بالإضافة لأنه يتعبّر بمستويات منخفضة في العديد من الأعضاء الأخرى كالقلب و الرئة و الدرق و العضلات الهيكلية و النسيج الشحمي في ظروف فيزيولوجية طبيعية .**
- **على المستوى الخلوي ؛ إن تعبّر الـ PIGF قد أثبت في الخلايا البطانية .**
- **إن التحريض بنقص الأكسجة يلعب دور رئيسي في تنظيم العديد من العوامل المولّدة للأوعية عندما يكون تشكّل أوعية جديدة مُتطلّباً .**
- **الدراسات أزاحت الستار عن تغايرية تعبير الـ PIGF على المستوى الجزيئي و التي تتم بشكل رئيسي في ظروف نقص الأكسجة .**

• دور عامل النمو المشيمي في التولّد الوعائي :

- إن الدليل الأول على دور عامل النمو المشيمي كعامل مولّد للأوعية قد سجّل في عام 1997 حيث قام (Ziche et al, 1997a) بإثبات أن PlGF-1 يحرّض استجابة مولّدة للأوعية معتمدة على الجرعة في قرنية أرنب ، و من ثم توالت الدلائل على هذا الدور بالتجارب على الفئران .
- إن PlGF هو سايتوكين متعدد المهام قادر على تحريض التولّد الوعائي بآليات مباشرة أو غير مباشرة تعود إلى قدرته على الارتباط و تفعيل مستقبلات VEGFR-1 المعبّر عنها في العديد من الأنماط الخلوية المشتملة بهذه العملية الحيوية .
- الدراسات المختلفة في العقد السابق دعمت بشكل قطعي دوره في التكوّن الوعائي ، و بشكل أبعد فإن هذه الدراسات بينت بالدلائل دوره الحاسم في تنظيم الالتهاب المترافق ليس فقط مع التكون الوعائي المرضي و لكن أيضاً مع غيره من الأمراض .
- ما تزال العديد من المراكز تقوم بدراسات على دوره في العديد من الأمراض كالأمراض القلبية الوعائية و السكري و الأورام و هي محل أخذ و رد و تعد بالكثير من الاكتشافات المذهلة في هذا الحقل الكبير .

• عامل النمو المشيمي و الحمل الطبيعي :

لوحظ أنه في الحمل الطبيعي تزداد التراكيز المصلية لعامل النمو المشيمي في الدوران الوالدي مع تقدم عمر الحمل و تبلغ هذه التراكيز ذروتها بين الاسبوع 26 – 30 ثم تنخفض باتجاه تمام الحمل . يوضح الشكل التالي منحنى تغير مستوى PLGF خلال الحمل



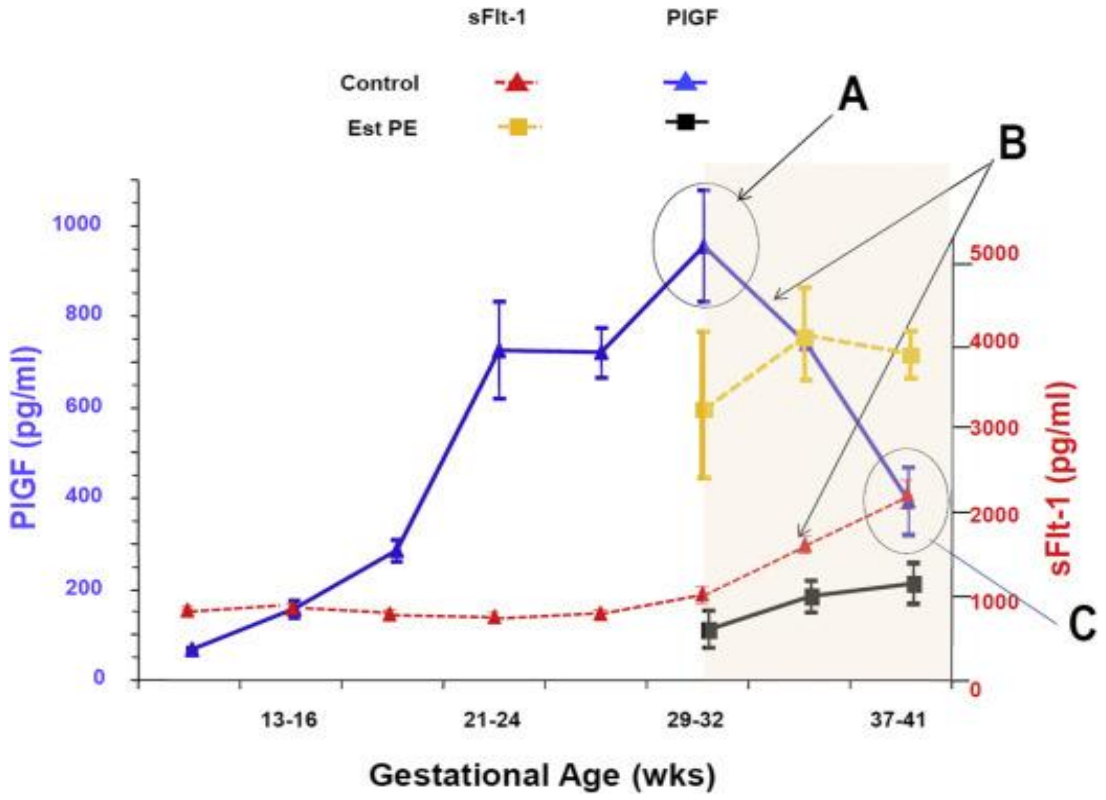
Serum placenta growth factor (PlGF) levels during normal pregnancy. Systemic placenta growth factor levels were determined in 308 healthy pregnant women and plotted as a function of gestational age. Each data point represents a single determination. Solid line represents the best-fit polynomial line for the distribution. Dotted lines represent the 95% confidence levels for nonparametric data. ACOG.com

- **عامل النمو المشيمي و إمراضية ما قبل الإرجاج :**

إن الآلية الامراضية لما قبل الإرجاج ، خاصة باكر البدء ، تبدأ في وقت غزو الأرومة الغاذية و إعادة الترتيب الحاصل على الأوعية الحلزونية خلال أول 12 أسبوع من عمر الحمل .

إن التكوّن المشيمي المعتل و ما ينتج عنه من نقص الأكسجة يُعتقد أن يليه زيادة في تحرّر العامل المضاد لتكوّن الأوعية المشيمي soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT1) إلى الدوران الوالدي ، حيث يقوم هذا العامل بالارتباط إلى البروتينات المولّدة للأوعية و هي عامل النمو المشيمي (PlGF) و عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) ، و هكذا يقوم بصد تأثيراتها من خلال منع الارتباط بالمستقبل على الغشاء السيتوبلازمي و الذي يحوي على التيروزين كيناز الضروري لتقوم عوامل التولّد الوعائي بفعلها الحيوي . و بالإضافة لدور العامل المضاد الآخر (sENG) في منع دور أوكسيد النتريك (NO) الموسع للأوعية ينتج لدينا ضعف في التكون الوعائي و سوء وظيفة وعائية بطانية تكون نتيجتها النهائية المتلازمة السريرية لما قبل الإرجاج .

يوضح الشكل التالي منحنيات sFLT1 و PLGF في كلا الحالتين الطبيعية و المرضية



Markers of syncytiotrophoblast stress–positive and negative–in normal pregnancy :
In normal pregnancy placental growth factor (PlGF [blue triangles]) rises steadily to 29–32 weeks (A) and falls thereafter until delivery (B). On the same time course, soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt1 [red triangles]) increases (B). By term, normal values of both biomarkers are close to those of established (preeclampsia (PE [yellow and black squares]) (C).
Redman. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am J Obstet Gynecol 2015

إن الملخص المفيد هو : في آلية ما قبل الإرجاج يرتفع مستويات العوامل المضادة للتكون الوعائي (sFLT1) و (sENG) و تقوم بتخفيض مستويات العوامل المـوّدة للأوعيـة (PlGF) و (VEGF) في الدوران الوالدي .

- ✓ **اعتمد عالمياً من خلال الدراسات و الأبحاث على أن القيم المرجعية المصلية لعامل النمو المشيمي PlGF المرضية هي أن تكون تحت الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل (5^{th} Percentile) و هي:**
  - **20 – 24 أسبوع حملي : 76.4 pg/ml**
  - **24 – 29 أسبوع حملي : 141.1 pg/ml**
  - **29 – 32 أسبوع حملي : 139.3 pg/ml**
  - **32 – 35 أسبوع حملي : 65.5 pg/ml**
  - **35 – 37 أسبوع حملي : 31.7 pg/ml**
  - **37 – 40 أسبوع حملي : 23.4 pg/ml**

و هذه القيم ستكون دليلنا في تقييم مستويات PIGF المصلية في دراستنا

• أهمية عامل النمو المشيمي كمشعر تنبؤي :

- **يتميّز ما قبل الإرجاج بنمط من مستويات مصلية والدية من العوامل المضادة للتولّد الوعائي و التي تكون بمستويات مرتفعة مترافقة مع انخفاض بمستويات العوامل المولّدة للأوعية .**
- **إن هذا النمط يشاهد قبل الأعراض و العلامات السريرية لمتلازمة ما قبل الإرجاج .**
- **في الحمول الطبيعية ، يرتفع قيمة عامل النمو المشيمي PIGF و هو من مجموعة البروتينات المولّدة للأوعية و يصل لذروته في الأسبوع 30 من الحمل ثم ينخفض مع تقدم الحمل .**
- **في الحمول المختلطة بما قبل الإرجاج، فإن قيمته تتناقص و خصوصاً في المتلازمة باكرة البدء.**
- **من هنا تأتي أهمية هذا العامل في التنبّؤ بحدوث ما قبل الإرجاج قبل أن يأخذ شكله السريري.**
- **بعض الدراسات أرست أن التراكيز المنخفضة من PIGF تتنبّأ بالمرض الحادث مسبقاً منذ أواخر الثلث الأول من الحمل .**
- **دراسات أخرى لم تجد أي قيمة تنبّؤية له باكراً في الحمول .**
- **البعض وجد أن القدرة التنبّؤية لعامل النمو المشيمي المنخفض في المصل تبدو أنها أضعف من أجل التنبؤ بالمرض المتأخر البدء عنه من أجل المرض الباكر البدء ، و هي أقل جودة من أجل ما قبل الإرجاج بدون تحدد نمو جنيني FGR مقارنة مع ما قبل الإرجاج المترافق مع FGR .**
- **أغلب الدراسات قد أثبتت أن عامل النمو المشيمي المنخفض كمشعر تنبّؤي من أجل ما قبل الإرجاج اعتباراً من الثلث الثاني من الحمل و باتجاه الأمام ، خاصة إذا كان ما قبل الإرجاج مختلطاً بـ FGR ، كما هو الحال في البدء الباكر و ما قبل الإرجاج الشديد .**
- **نفس الموجودات أيضا قد شوهدت من أجل الثلث الثالث من الحمل ، خاصة في المرض الشديد.**

- **دراسات أخرى قد أقرّت بأن الزيادة المنخفضة بتراكيز PlGF من الثلث الأول إلى الثلث الثاني من الحمل لديها ترافق اقوى خطورة من التراكيز المنخفضة منه ، و أيضاً من أجل ما قبل الإرجاج الباكر البدء خصوصاً .**
- **هنالك دراسة نشرت مؤخراً أبدت أنه لدى السيدات الذين قدمن بخطورة لحدوث ما قبل الإرجاج قبل الاسبوع 35 من الحمل ، كان لتركيز PlGF المنخفض حساسية أعلى و قيمة تنبؤية سلبية من أجل ما قبل الإرجاج خلال 14 يوماً و هذه الدراسة نشرت في مجلة Circulation عام 2103 و هي كانت أهم دراسة على PlGF متعددة المراكز و منها استوحينا دراستنا هذه .**

القسم الثاني

العملي

منهج الدراسة

عنوان الدراسة Title of study

دقة عامل النمو المشيمي في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي.

خلفية الدراسة Background

تعد اضطرابات ارتفاع الضغط مشكلة شائعة نسبياً وهامة لدى السيدات الحوامل وهي في بعض الأحيان ذات نتائج والدية و جنينية سيئة للغاية و بخاصة في حالات الإرجاج و ما قبل الإرجاج. و يذكر الباحثون أن 16% من وفيات الأمهات كانت بسبب اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل، و تقول تقارير موثقة أن أكثر من نصف الوفيات المرتبطة بهذه الاضطرابات يمكن تجنبها بالإضافة إلى أن ما قبل الإرجاج هو من الأسباب الرئيسية للولادة المبكرة الطبية.

يشكل تشخيص هذه المشكلة بشكل باكر و نوعي تحدياً كبيراً للأطباء و الباحثين حيث أن التشخيص الحالي لمتلازمة ما قبل الإرجاج مبني على واسمات سريرية تقليدية و لكنها غير نوعية و غير موثوقة، الضغط و البيلة البروتينية، وكلاهما عرضة لخطأ المراقب وذات دقة ضعيفة لتحديد السيدات والأجنة الذين يكونون على خطورة لنتاج سيئ. إن هذه الشكوك السريرية قادت لاستخدام تداخلات و اختبارات إضافية مع تكاليف مرافقة للمراقبة قبل الولادة و القبولات في المستشفيات مما زاد العبء على السيدات الحوامل و عوائلهن و على خطط و مخصصات الرعاية الصحية العامة.

إن تقييم الواسمات الحيوية و التقنيات التصويرية أبدى أن أياً منها لم يكن لديه الحساسية أو النوعية من أجل تشخيص أو التنبؤ بما قبل الإرجاج و اختلاطاته حيث أن الغالبية يحددون مرض متقدم مع أذية أعضاء نهائية مؤكدة.

إن التطورات الحديثة في فهم ما قبل الإرجاج قد أوضحت الأدوار الحيوية للعوامل المولدة الوعائية المشتقة من المشيمة، و إن تطوير اختبار من أجل ما قبل الإرجاج مع استخدام واسم مناسب من حيث الامراضية كالـ PLGF (Placental Growth Factor عامل النمو المشيمي) قد يكون له حسنات تفوق ضغط الدم والبيلة البروتينية و التي هي عواقب للمرض المثبت حدوثه، و من الممكن أن يكون اختباراً أنسب سريرياً للأطباء في تحديد السيدات اللاتي مرجح أن يطورن ما قبل إرجاج مترافق مع مراضة هامة تتطلب الولادة الطبية من بين السيدات المعرضات لخطر الإصابة.

هدف الدراسة Aim of study

إن الهدف الأولي لهذا البحث هو تقييم دقة التشخيص لتراكيز PLGF في البلازما لدى سيدات يقدمن إلى مستشفى التوليد الجامعي مع ارتفاع ضغط حملي بين الأسابيع 20–35 في التنبؤ بحدوث ما قبل إرجاج خلال الحمل و ذلك بالمراقبة و التقييم الدوري كل اسبوعين و حتى الولادة.

المواد والطرائق Materials and Methods

- **تصميم الدراسة Design**

هذه الدراسة هي دراسة مستقبلية حشدية (Cohort) .

- **مكان الدراسة Setting**

أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

- **فترة الدراسة Duration**

من كانون الثاني 2016 وحتى تشرين الثاني 2016 .

- **المشاركين في الدراسة Participants**

شملت عينة الدراسة السيدات الحوامل المراجعات لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بعمر حملي بين 20–35 أسبوع واللواتي مكتشف لديهن ارتفاع ضغط حملي بعد الأسبوع 20 بدون بيلة بروتينية بتاريخ المعاينة أو قبلها بشكل موثوق.

- **معايير الإدخال Inclusion criteria**

١. الحوامل بعمر /15/ سنة أو أكثر عند بداية الحمل.
٢. عمر حملي موثق حسب اليوم الأول من آخر دورة طمثية منتظمة موثوقة، بين 20-35 أسبوع حملي.
٣. وجود قيم ضغط دموي مقاس بوضعية الجلوس مرتين بفاصل /6/ ساعات باستخدام جهاز الضغط ذو الكم المخصص للبالغين وتبلغ هذه القيم (أعلى من 140\90 ملم زئبقي) وذلك بعد التأكد من أن قيم الضغط المرتفعة حديثة البدء ولم تكن مرتفعة قبل الأسبوع 20 من خلال قصة مرضية دقيقة و موثوقة مدعمة بقيم ضغط طبيعية مقاسة لدينا أو لدى طبيب متابع للمريضة خلال هذا الحمل .
٤. عدم وجود بيلة بروتينية (أي أنها أقل من 300 ملغ في بول /24/ ساعة أو بعيار نسبة بروتين : كرياتينين في عينة بول عشوائية نظامية بحيث تكون أقل من 0.3 أو سلبية الشريطة أو باشراك عدة طرق للتأكد عند وجود قيم حدية).

- **معايير الاستبعاد Exclusion criteria**

☒ **حمل متعدد.**

☒ **موت محصول الحمل.**

☒ **خزب جنيني "كبر حجم المشيمة".**

☒ **وجود ما قبل إرجاج مثبت.**

☒ **وجود ارتفاع ضغط مزمن.**

☒ **وجود مرض كبدي أو كلوي مزمن أو حاد، وجود مرض مراري.**

☒ **وجود فقر دم انحلالي أساسي.**

☒ **وجود متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.**

☒ **تناول أدوية معينة "أسبرين، هيبارين".**

- **حجم العينة Sample size**

بلغ عدد المشاركات ٧٠ مريضة.

- **تعاريف Definitions**

❖ **ارتفاع الضغط الحملي: و هو ارتفاع ضغط دم حديث البدء بعد الاسبوع 20 من الحمل وغير مختلط خلال الحمل وبدون بيلة بروتينية وتكون القيم المعتمدة للتشخيص كالتالي :**

(الضغط الانقباضي ≤ 140 ملمز أو الانبساطي ≤ 90 ملمز)

❖ **ما قبل الإرجاج: وهو معرف بوجود معيارين أساسيين وهما:**

وجود ارتفاع ضغط شرياني ≤ 140/90 ملمز بعد الأسبوع 20 حملي

مع بيلة بروتينية ≤ 300 ملغابول 24 ساعة أو نسبة (بروتين : كرياتينين) ≤ 0.3 أو ≤ 1+ في الشريطة **أو باشراك طريقتين للتأكد عند وجود قيم حدية .**

❖ **ما قبل الإرجاج الشديد: سوف نعتمد في دراستنا هذه على المعايير السريرية التالية:**

➢ **ضغط شرياني ≤ 110\160 ملمز.**

➢ **بيلة بروتينية 2غرام \ بول 24 ساعة أو ≤ 2+ في الشريطة .**

➢ **أعراض مستمرة مثل صداع- اضطرابات في الرؤية- ألم شرسوفي مستديم.**

❖ **عامل النمو المشيمي PLGF: وهو عامل مصنع من الأورمة الغاذية المخلوية Syncytiotrophoblast وحسب قيمته يكون:**

طبيعي normal: عندما ≤ الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل.

منخفض low: عندما < الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل.

منخفض جداً very low: < 12 pg/ml.

- ✓ **القيم المرجعية المصلية لعامل النمو المشيمي PlGF المرضية هي أن تكون تحت الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل (5th Percentile) و هي:**
  - **20 – 24 أسبوع حملي : 76.4 pg/ml**
  - **24 – 29 أسبوع حملي : 141.1 pg/ml**
  - **29 – 32 أسبوع حملي : 139.3 pg/ml**
  - **32 – 35 أسبوع حملي : 65.5 pg/ml**
  - **35 – 37 أسبوع حملي : 31.7 pg/ml**
  - **37 – 40 أسبوع حملي : 23.4 pg/ml**

❖ **عمر الحمل Gestational Age: و يحسب بالأسابيع منذ اليوم الأول لآخر دورة طمثية موثوقة مسبوقة بدورات منتظمة دون استخدام مانعات الحمل الفموية في آخر ثلاثة أشهر قبلها.**

- **<u>جمع البيانات Data collection</u>**

اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية:

- **مراجعة أدبيات الدراسة: تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.**
- **بيانات استبيان الدراسة: كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالمريضات وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة _راجع الملحق_، بالإضافة لتدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل، ومتابعة المريضات المشاركات.**

- **<u>طريقة العمل:</u>**

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

II. أخذ موافقة المريضات الطوعية للدخول في الدراسة بعد ضبط تحقيقهن لمعايير الدراسة.

III. تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الطبيب الدارس، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة وعلى الموجودات السريرية والمخبرية المكتشفة.

- **<u>طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة:</u>**

i. انتخاب السيدات المناسبات للدراسة يتم من خلال الاستجواب الدقيق وأخذ قصة مرضية و حملية دقيقة وبعد إجراء فحص سريري وصدوي روتيني.

ii. نرسل السيدة إلى المنزل وتوصى بمراقبة الضغط كل /6/ ساعات في اليوم الأول وتسجليه من قبل متمرس بالعمل الصحي (لتأكيد ارتفاعه) بالإضافة إلى طلب جمع البول /24/ ساعة وإحضاره لعيار كمية البيلة البروتينية أو باستخدام الشريطةDipstick لعيار كمية البروتين في عينة عشوائية و/أو بعيار نسبة بروتين : كرياتينين البول في عينة عشوائية نظامية .

iii. عيار قيمة PLGF :يجرى سحب عينة دم وريدية وإرسالها إلى مخبر المشفى لإجراء التحليل المطلوب (PLGF) وفق طريقة ELISA وما يمكن إجراؤه من التحاليل الروتينية (تعداد دم كامل– خمائر الكبد Alt,Ast – بولة– كرياتينين– سكر الدم) وتسجل قيمتها.

- **المتابعة:**

i. تعامل المريضة كحالة خارج المشفى وتعطى خوافض الضغط المناسبة (ألفا ميتيل دوبا–نيفيدبين) وتوصى بتسجيل قيم يومية للضغط وتراجع بعد أسبوع للاطمئنان ويؤخذ الضغط الشرياني ويسجل ويجرى لها أيضاً عيار للبيلة البروتينية وتعاود بعد أسبوعين من الزيارة الأولى للتقييم السريري و يتم التواصل معها للمتابعة والوقوف على أي مراجعة اسعافية.

ii. زيارة اليوم /14/ من إجراء التحليل: يعاد تقيمها كلياً (الضغط الشرياني، عيار البروتين في بول /24/ ساعة أو في الشريطة، تحاليل روتينية، نمو الجنين وتطوره صدوياً) وتسجل في الاستمارة الخاصة بها .

iii. إذا لم يحصل لديها ما قبل إرجاج نستمر بالمراقبة حتى نهاية الحمل وتقيم سريريا و مخبريا (بيلة بروتينية ، تحاليل روتينية دموية) كل أسبوعين.

iv. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

- **الموارد المتاحة:**

- عيادة الحوامل وشعبة الحوامل في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق (جهاز ضغط، أنابيب لأخذ العينات الدموية، الإيكو).
- المخبر لإجراء التحاليل الدموية المطلوبة .
- الكيت الخاص بمعايرة PlGF: (DRG PLGF ELISA EIA-4529) يقوم بكشف العامل بتقنية ELISA و ذلك بكشف الأضداد التي تستهدف موقعا فريدا على سطح جزيئة PlGF الموجودة في مصل العينات المسحوبة .

- **تحليل البيانات Data analysis**

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل _ إصدار 2010 (Microsoft Office Excel 2010).

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

أجري التحليل الإحصائي وفق الاختبار المناسب (T–ستيودنت، أو كاي مربع) و كانت الفروق هامة من أجل قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05.

من أجل الاختبارات التنبؤية أجري حساب: الحساسية، النوعية، القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية.

- **<u>القضايا الأخلاقية Ethical issues</u>**

من المتوقع أن يكون لهذا التحليل دوراً كبيراً في التشخيص المبكر مستقبلاً وتحديد السيدات الأعلى خطورة لتطوير ما قبل الإرجاج وبالتالي فإن ذلك يتيح تركيز الجهود عليهن والتنبؤ بحدوث المرض مسبقاً ومراقبة أفضل وتدبير أبكر مما ينقص الامراضية والمواتية لديهن وتوفير المال والجهد على منخفضات الخطورة.

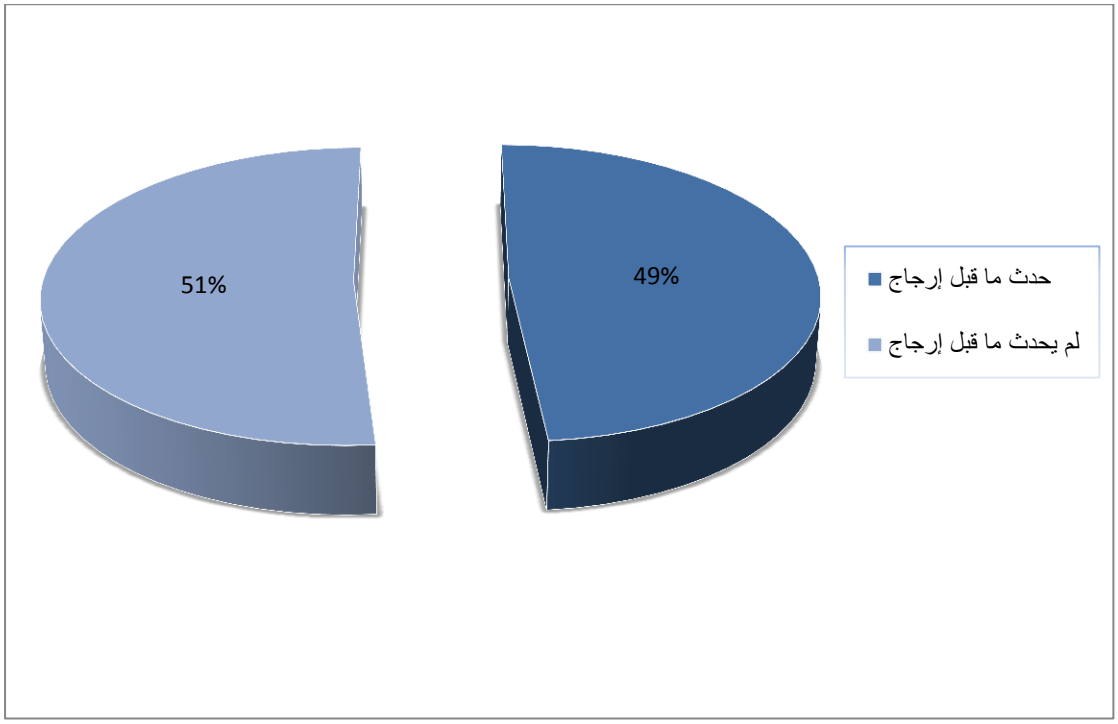
تم الحصول على موافقة مطلعة من السيدات الداخلات في الدراسة بعد شرح الفوائد التي قد نحصل عليها في تطوير الممارسة الطبية المقدمة لديهن مستقبلاً وأنه لا يوجد أي مخاطر أو أضرار من ذلك حيث أن هذا الإجراء يهتم بالقياس والمعايرة الدموية والفحوص السريرية وليس له أي محاذير.

تم إطلاع كل مريضة على الفوائد والمخاطر المتوقعة، وتم أخذ توقيعها في حال موافقتها على المشاركة على بيان بالموافقة المطلعة.

نتائج الدراسة

أولاً – وصف عينة الدراسة:

بلغ عدد المريضات في عينة الدراسة 70 سيدة، وبلغ عدد السيدات اللاتي تطور لديهن ما قبل إرجاج 34 سيدة وبنسبة مئوية بلغت 48.57%.



المخطط (1) يبين توزع عينة الدراسة وفق حدوث ما قبل الإرجاج

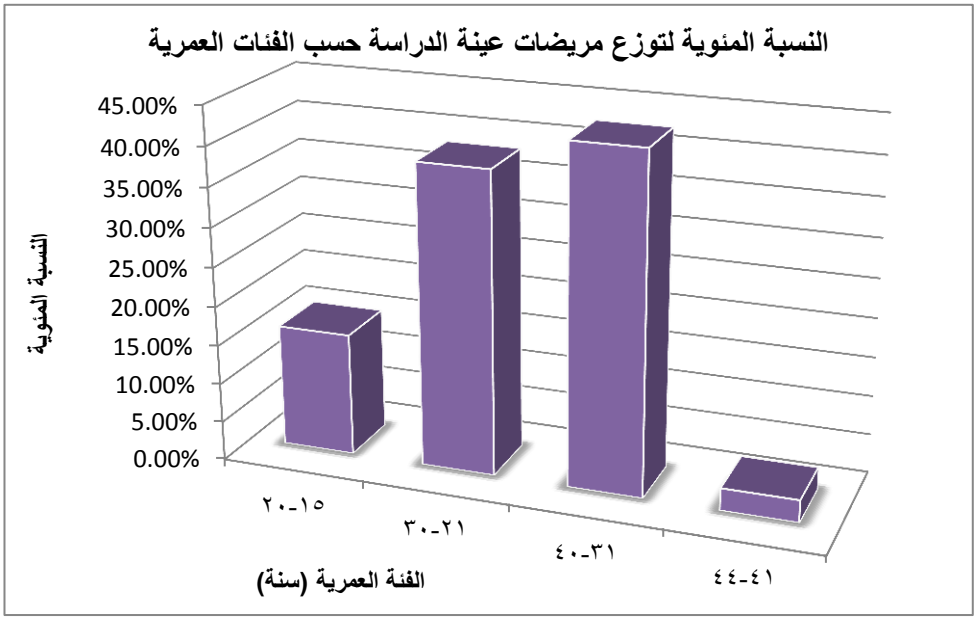
ثانياً: بيانات عامة عن المريضات

١- توزع المريضات في عينة الدراسة وفقاً للعمر (بالسنوات):

تم تقسيم المريضات إلى فئات عمرية وفق الجدول (1). وتراوحت أعمار المريضات بين 15 و 44 عاماً. نجد أن المجموعتين مضبوطتان من حيث تكرار المريضات في الفئات العمرية.

جدول(1): توزع المريضات في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية ونسبها المئوية.

الفئة العمرية (سنة)	عينة الدراسة	مجموعة ما قبل الإرجاج	مجموعة الشاهد	قيمة مستوى الدلالة
٢٠-١٥	١١ (١٥.٧١%)	٨ (٢٣.٥٣%)	٣ (٨.٣٣%)	<٠.٠٥
٣٠-٢١	٢٧ (٣٨.٥٧%)	١١ (٣٢.٣٥%)	١٦ (٤٤.٤٤%)	
٤٠-٣١	٣٠ (٤٢.٨٦%)	١٤ (٤١.١٨%)	١٦ (٤٤.٤٤%)	
٤٤-٤١	٢ (٢.٨٦%)	١ (٢.٩٤%)	١ (٢.٧٨%)	
المجموع	٧٠ (١٠٠%)	٣٤ (١٠٠%)	٣٦ (١٠٠%)	

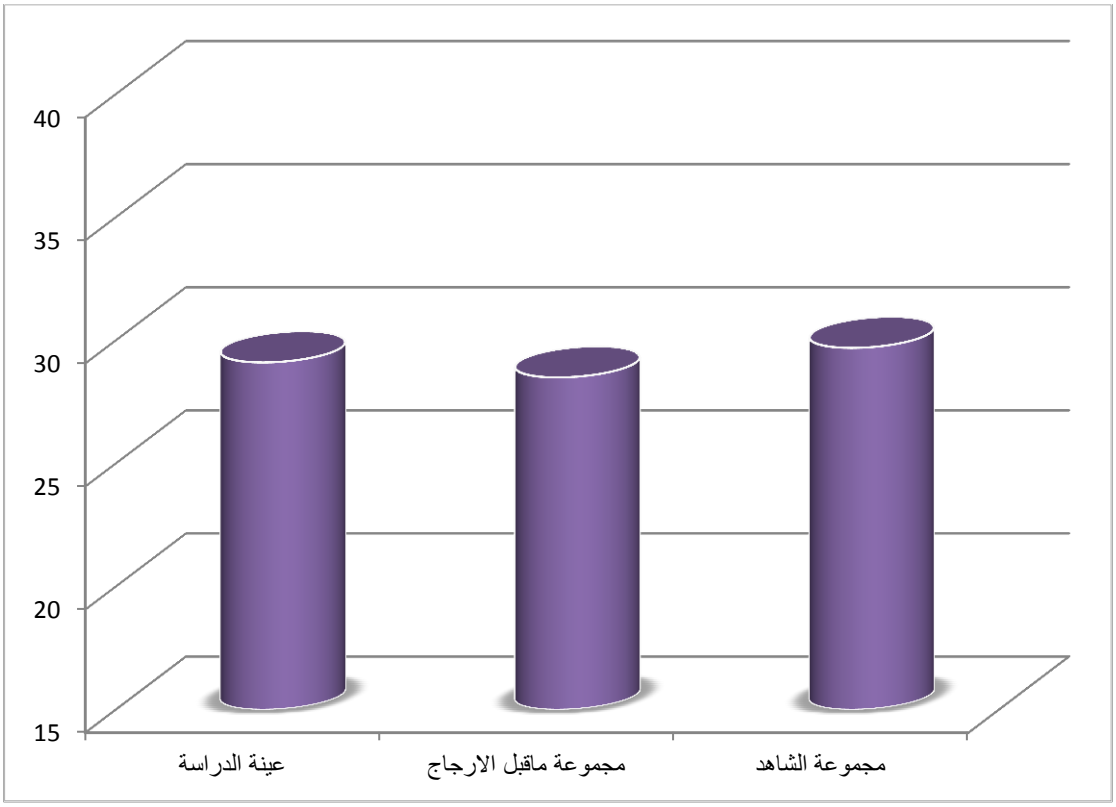


مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

بلغ المتوسط الحسابي للعمر في عينة الدراسة 29.11 و بانحراف معياري ± 6.84 سنة، وتظهر خصائص عمر المريضات في الجدول (2)، وقد كان المتوسط الحسابي للعمر مضبوطاً بين المجموعتين، مع وجود قيمة لمستوى الدلالة تساوي 0.1 بعد إخضاعها للتحليل وفق اختبار ستيودنت– T.

جدول رقم (2) يبين الخصائص الحسابية لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة الدراسة.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عينة الدراسة	٧٠	١٥	٤٤	٢٩.١١	٦.٨٤
مجموعة ما قبل الإرجاج	٣٤	١٥	٤٣	٢٨.٥	٧.٤
مجموعة الشاهد	٣٦	١٧	٤٤	٢٩.٧	٦.٢١



المخطط (3) يبين مقارنة بين المتوسطات الحسابية للعمر بين المجموعات

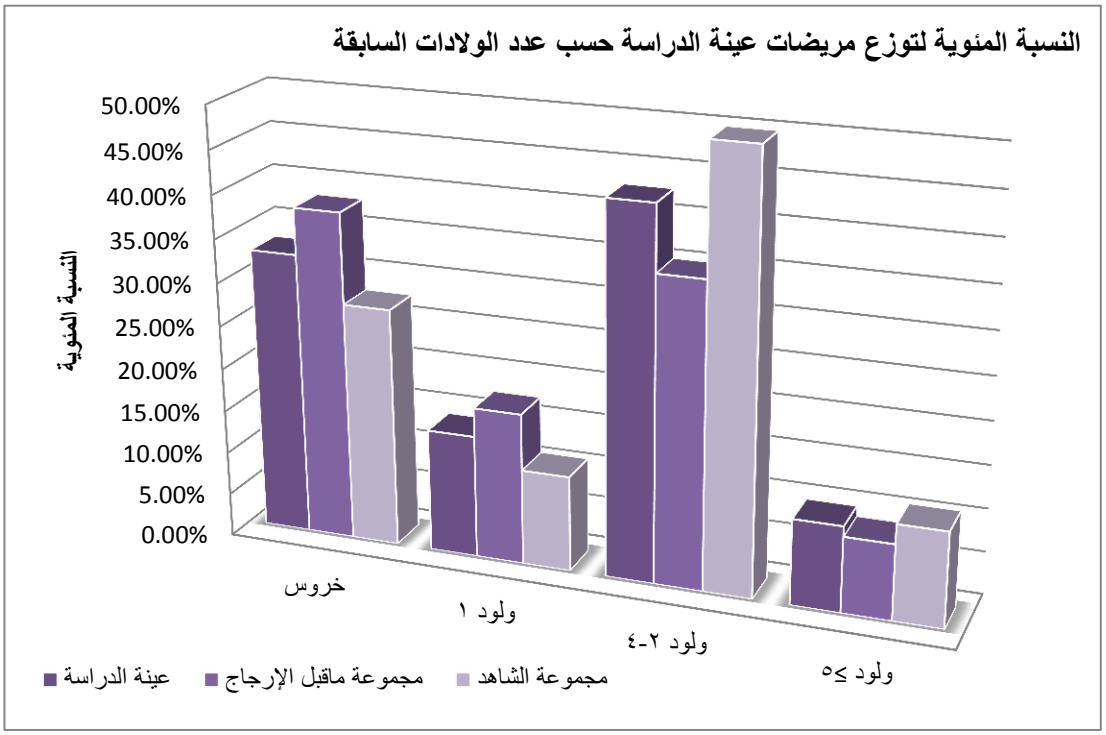
٢. توزع المريضات في عينة الدراسة حسب عدد الولادات:

يبين الجدول (3) عدد الولادات السابقة لدى المريضات في عينة الدراسة .

جدول (3): توزع المريضات في عينة الدراسة حسب عدد الولادات ونسبها المئوية.

عدد الولادات السابقة	عينة الدراسة	مجموعة ما قبل الإرجاج	مجموعة الشاهد
٠	٢٣ (٣٢.٨٦%)	١٣ (٣٨.٢٤%)	١٠ (٢٧.٧٨%)
١	١٠ (١٤.٢٩%)	٦ (١٧.٦٥%)	٤ (١١.١١%)
٢-٤	٣٠ (٤٢.٨٦%)	١٢ (٣٥.٢٩%)	١٨ (٥٠%)
≤٥	٧ (١٠%)	٣ (٨.٨٢%)	٤ (١١.١١%)
المجموع	٧٠ (١٠٠%)	٣٤ (١٠٠%)	٣٦ (١٠٠%)

ويظهر من الجدول أن عدد الخروسات كان أكبر في مجموعة مريضات ما قبل الإرجاج، و لكن مع قيمة لمستوى الدلالة 0.4، و لا توجد أهمية لهذه الفروق.



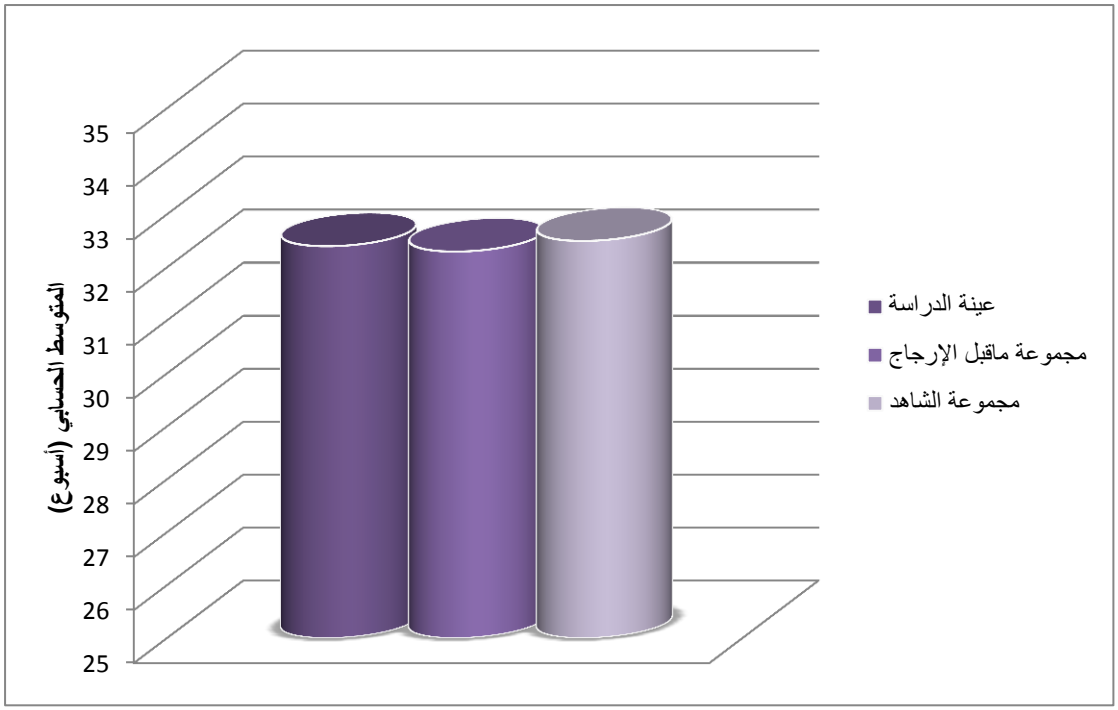
مخطط رقم (4) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة الدراسة حسب عدد الولادات السابقة

٣ . توزع المريضات في عينة الدراسة حسب العمر الحملي عند الإدخال في الدراسة:

يبين الجدول (4) خصائص العمر الحملي عند الإدخال في الدراسة، و قد كان المتوسط الحسابي متقارباً ومضبوطاً بين المجموعات.

جدول رقم (4) يبين الخصائص الحسابية للعمر الحملي عند الإدخال في الدراسة.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عينة الدراسة	٧٠	٢٣	٣٥	٣٢.٤	٢.٧
مجموعة ما قبل الإرجاج	٣٤	٢٧	٣٥	٣٢.٣	٢.٤
مجموعة الشاهد	٣٦	٢٣	٣٥	٣٢.٥	٢.٩



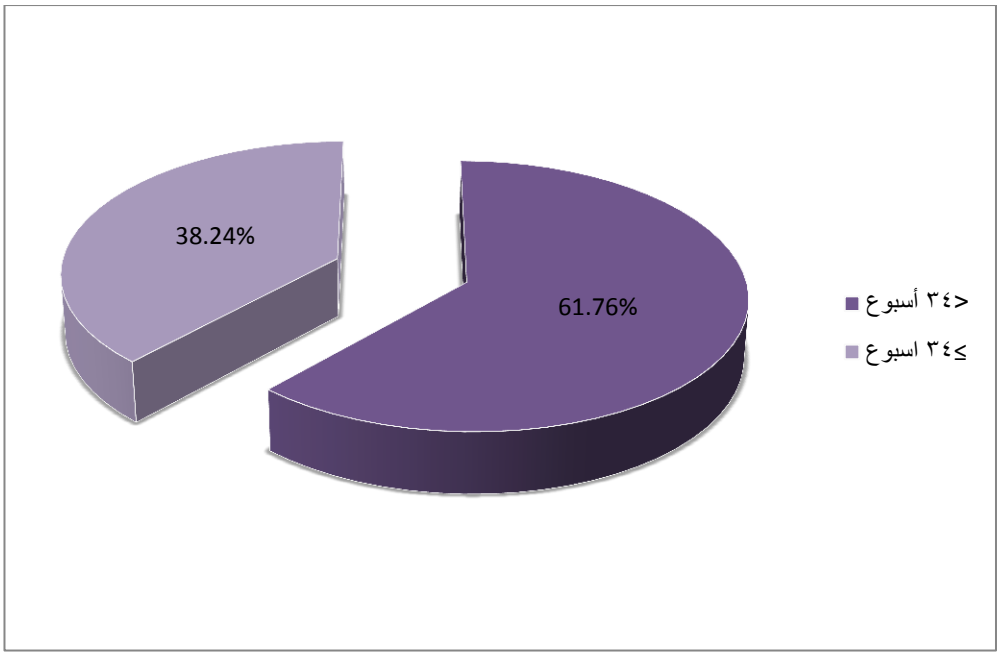
المخطط (5) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية للعمر الحملي (بالأسابيع) عند الإدخال في الدراسة.

٤. توزع المريضات حسب العمر الحملي عند بدء ما قبل الإرجاج:

يبين الجدول (5) توزع المريضات حسب العمر الحملي عند بدء ما قبل الإرجاج، و قد كان البدء باكراً (قبل الأسبوع 34 من الحمل) في أكثر من نصف الحالات.

جدول رقم (5) يبين العمر الحملي عند بدء ما قبل الإرجاج.

عمر الحمل	العدد	النسبة المئوية
<٣٤ أسبوع	٢١	%٦١.٧٦
≤٣٤ أسبوع	١٣	%٣٨.٢٤
المتوسط الحسابي	٣٥.٤١ ± ٢.٤٨	



المخطط (6) يبين توزع مجموعة ما قبل الإرجاج وفق العمر الحملي عند بدء الحالة

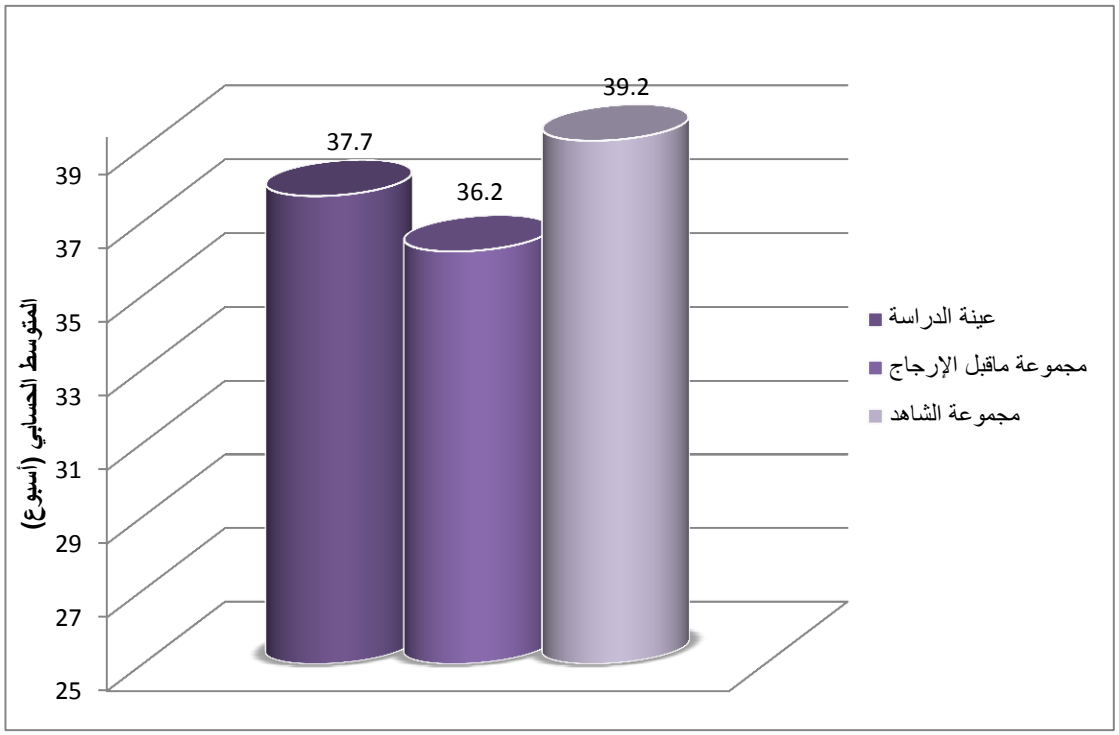
٥ . توزع المريضات في عينة الدراسة حسب العمر الحملي عند الولادة:

يبين الجدول (6) خصائص العمر الحملي عند الولادة لدى السيدات في عينة الدراسة.

جدول رقم (6) يبين الخصائص الحسابية للعمر الحملي (بالأسابيع) عند الولادة.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عينة الدراسة	٧٠	٢٩	٤٠	٣٧.٧	٢.٦٧
مجموعة ما قبل الإرجاج	٣٤	٢٩	٤٠	٣٦.٢	٢.٩١
مجموعة الشاهد	٣٦	٣٦	٤٠	٣٩.٢	١.٢٦

على الرغم من أن المتوسط الحسابي لمجموعة ما قبل الإرجاج أقل من المجموعة الشاهد و لكن لا يوجد فرق هام بين المتوسطين مع قيمة مستوى دلالة أكبر من ٠.٠٠٥.



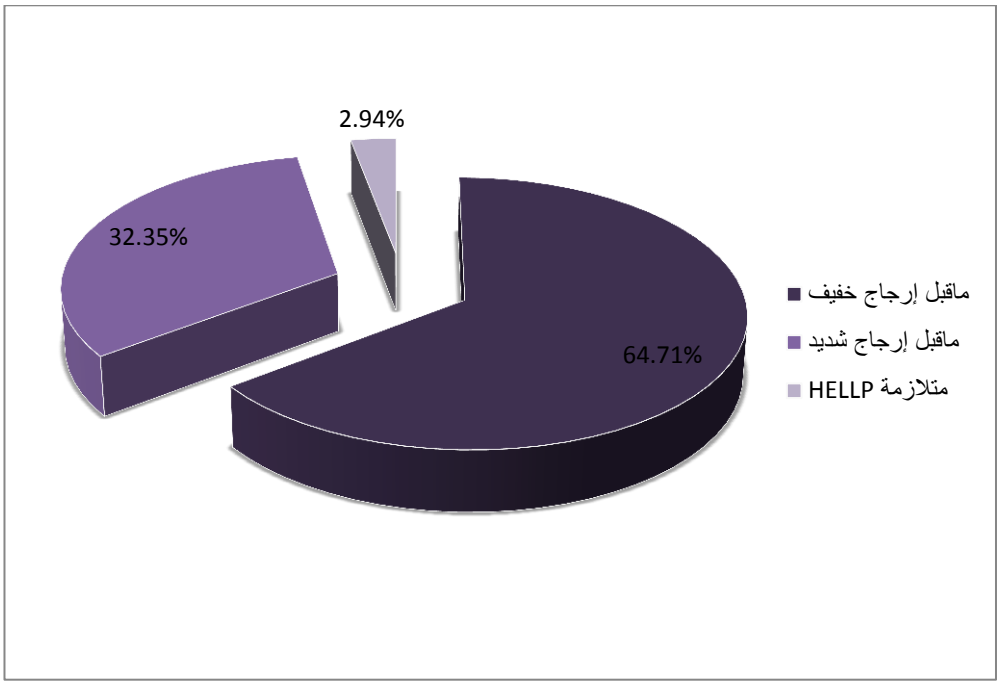
المخطط (7) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية للعمر الحملي (بالأسابيع) عند الولادة.

٦. توزع المريضات في مجموعة ما قبل الإرجاج حسب شدة الحالة:

تم تبويب شدة حالة ما قبل الإرجاج في الجدول (7) .

جدول رقم (7) يبين الخصائص الحسابية للعمر الحملي عند الولادة.

	العدد	النسبة المئوية
ما قبل إرجاج خفيف	٢٢	%٦٤.٧١
ما قبل إرجاج شديد	١١	%٣٢.٣٥
متلازمة HELLP	١	%٢.٩٤



المخطط (8) يبين توزع مجموعة ما قبل الإرجاج وفق شدة الحالة

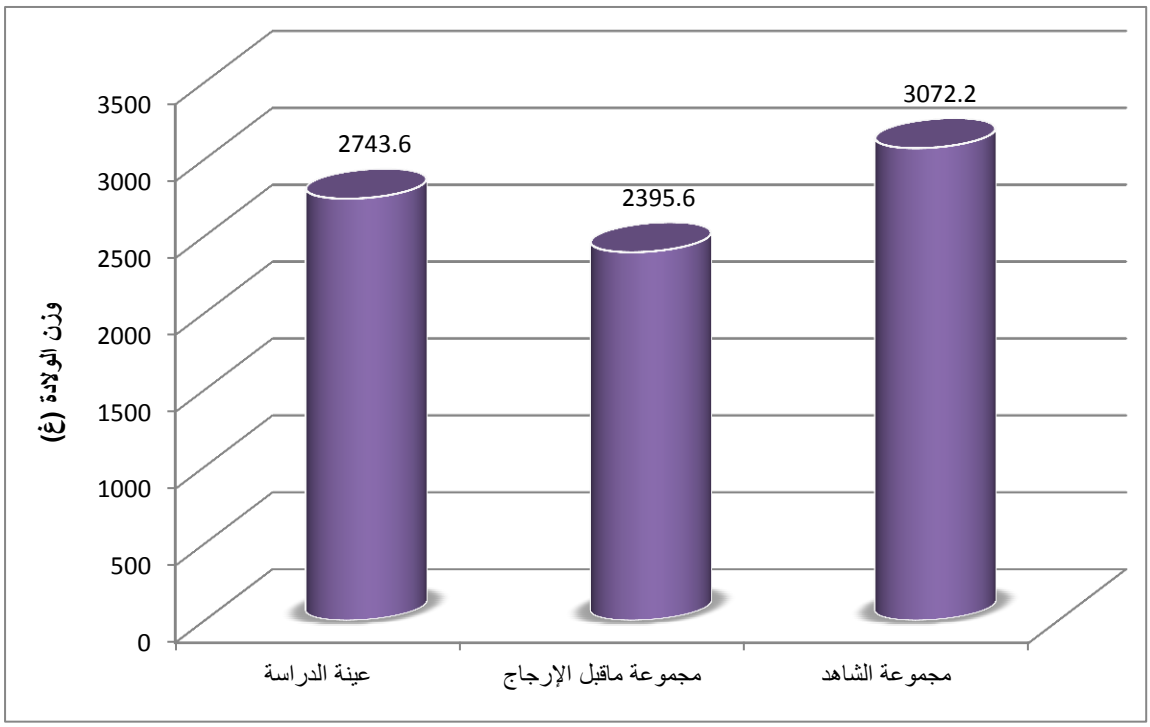
٧ . نتائج الاستقصاء عن وزن الوليد في عينة الدراسة:

يبين الجدول (8) الخصائص الحسابية لوزن الوليد.

جدول رقم (8) يبين الخصائص الحسابية لوزن الولدان (بالغرامات) في عينة الدراسة.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عينة الدراسة	٧٠	٨٠٠	٣٦٠٠	٢٧٤٣.٦	٦١٢.٧
مجموعة ما قبل الإرجاج	٣٤	٨٠٠	٣٥٠٠	٢٣٩٥.٦	٦٧٣
مجموعة الشاهد	٣٦	٢٢٠٠	٣٦٠٠	٣٠٧٢.٢	٢٨٢.٥

يظهر من الجدول أن وزن الولادة في مجموعة ما قبل الإرجاج كان أقل من المجموعة الشاهد بشكل هام مع قيمة مستوى دلالة أصغر من 0.01 وفق التحليل الإحصائي المجرى.



المخطط (9) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لوزن الولادة في المجموعات المدروسة.

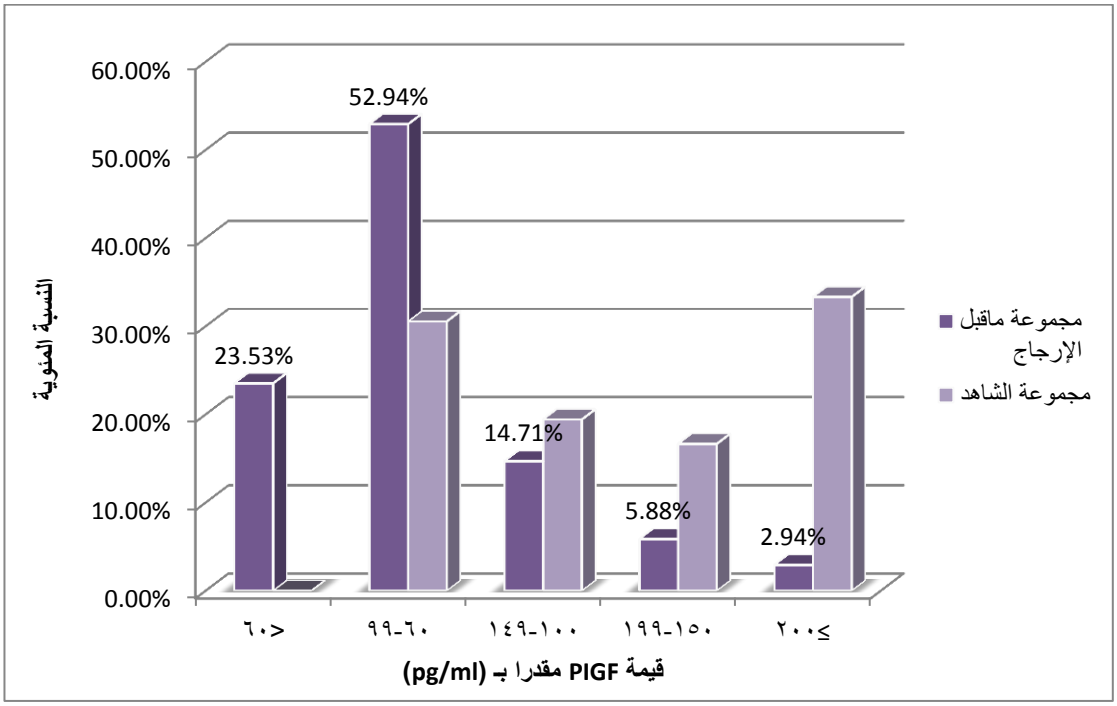
ثالثاً: نتائج الاستقصاء عن قيمة PLGF:

❖ قيم PLGF في عينة الدراسة:

تم تسجيل قيم PLGF في الجدول (9).

جدول (9): توزع المريضات في عينة الدراسة حسب قيمة PLGF(مقدراً بـ PG/ml)

القيمة	عينة الدراسة	مجموعة ما قبل الإرجاج	مجموعة الشاهد
٦٠>	٨ (١١.٤٣%)	٨ (٢٣.٥٣%)	٠ (-)
٩٩-٦٠	٢٩ (٤١.٤٣%)	١٨ (٥٢.٩٤%)	١١ (٣٠.٥٦%)
١٤٩-١٠٠	١٢ (١٧.١٤%)	٥ (١٤.٧١%)	٧ (١٩.٤٤%)
١٩٩-١٥٠	٨ (١١.٤٣%)	٢ (٥.٨٨%)	٦ (١٦.٦٧%)
٢٠٠≤	١٣ (١٨.٥٧%)	١ (٢.٩٤%)	١٢ (٣٣.٣٣%)
المجموع	٧٠ (١٠٠%)	٣٤ (١٠٠%)	٣٦ (١٠٠%)



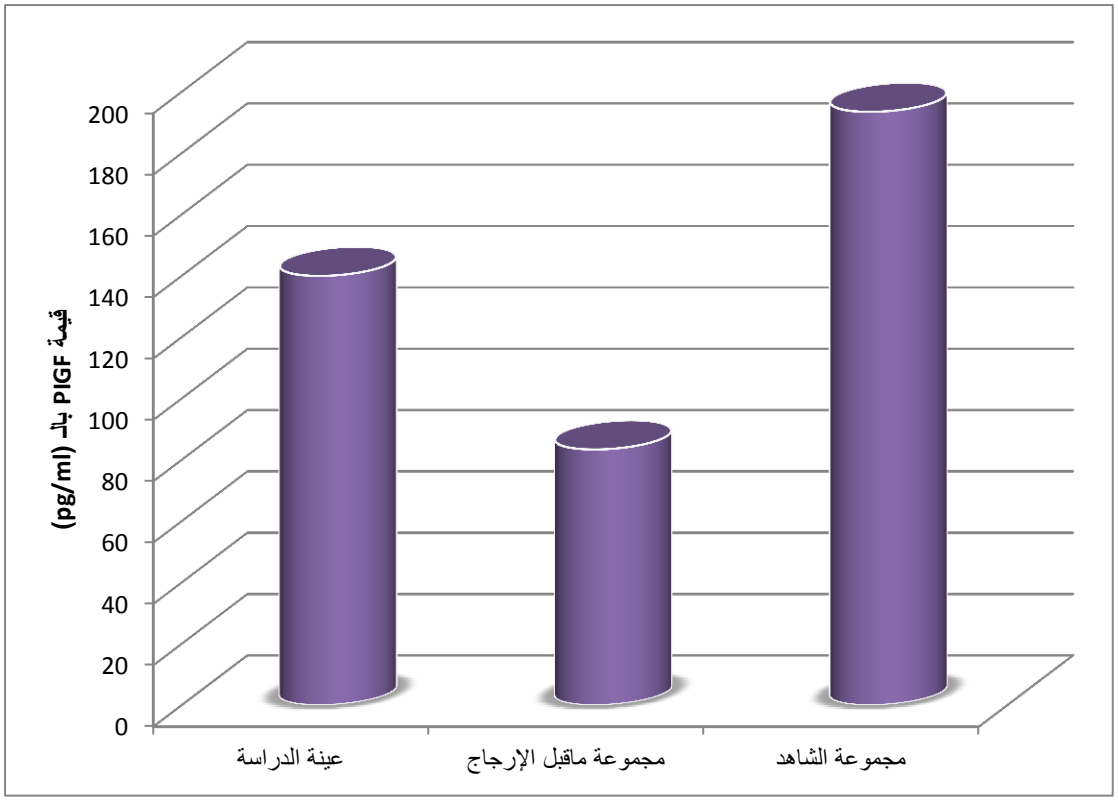
المخطط (10) يبين مقارنة قيم PLGF بين مجموعتي الدراسة

و لتحديد خصائص القيم حسب المجموعات كان الجدول (10).

جدول رقم (10) يبين الخصائص الحسابية لقيمة PLGF في عينة الدراسة.

	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عينة الدراسة	٧٠	٢٠	١٠٠٠	١٤٠	١٤٠.٩٦
مجموعة ما قبل الإرجاج	٣٤	٢٠	٣٩٠	٨٣.٤	٦٤.٣٨
مجموعة الشاهد	٣٦	٦٠	١٠٠٠	١٩٣.٥	٩٢.٩٧

إن الفرق بين المتوسط الحسابي لقيمة PLGF بين المجموعتين كان هاماً مع قيمة لمستوى الدلالة 0.00.



المخطط (11) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لقيمة PLGF لدى السيدات في المجموعات المدروسة.

❖ تحديد علاقة قيمة PLGF مع توقيت بدء ما قبل الإرجاج:

يبين الجدول (11) علاقة قيمة PLGF مع توقيت بدء ما قبل الإرجاج.

جدول (11) يبين علاقة بدء ما قبل الإرجاج مع قيمة PLGF

القيمة (pg/ml)	بدء قبل الأسبوع ٣٤ (٢١ مريضة)	بدء بعمر ≤٣٤ أسبوع (١٣ مريضة)
< خط ٥%	١٦ (٧٦.١٩%)	٤ (٣٠.٧٧%)
≤ ٦٠	١٥ (٧١.٤٣%)	٣ (٢٣.٠٨%)
≤ ١٠٠	١٩ (٩٠.٤٨%)	٨ (٦١.٥٤%)

يظهر أن القيم كانت منخفضة في القسم الأكبر من السيدات مع بدء باكر (قبل الأسبوع 34 من الحمل) مقارنة مع البدء المتأخر . حيث كان للقيمة الحدية (100 pg/ml) أهمية كبرى .

❖ تحديد علاقة قيمة PLGF مع شدة ما قبل الإرجاج:

يبين الجدول (12) توزع قيمة PLGF في مجموعة ما قبل الإرجاج وفق شدة الحالة.

جدول (12) يبين علاقة شدة ما قبل الإرجاج مع قيمة PLGF

القيمة (pg/ml)	ما قبل إرجاج خفيف (٢٢ مريضة)	ما قبل إرجاج شديد (١١ مريضة)	متلازمة HELLP (١ مريضة)
< خط ٥%	١٢ (٥٤.٥٥%)	٨ (٧٢.٧٣%)	٠
≤ ٦٠	١٠ (٤٥.٤٥%)	٨ (٧٢.٧٣%)	١ (١٠٠%)
≤ ١٠٠	١٦ (٧٢.٧٣%)	١١ (١٠٠%)	١ (١٠٠%)

يظهر من الجدول أن كل المريضات مع حالة شديدة كانت القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل.

❖ تحديد دور قيمة PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج:

لتحديد دور قيمة PLGF المنخفضة في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج في عينة دراستنا المنتقاة ، تم حساب الحساسية والنوعية عندما تكون القيمة تحت الخط 5% وفق العمر الحملي.

- **الحساسية: 58.8%**
- **النوعية: 97.2%**
- **القيمة التنبؤية الإيجابية: 95.24%**
- **القيمة التنبؤية السلبية: 71.43%**

و تم تحديد القيمة التنبؤية عند قيمة 60 و قيمة 100 وفق الجدول (13) .

جدول (13) القيمة التنبؤية لبعض القيم PLGF لتطور ما قبل إرجاج

القيمة (pg/ml)	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
≤ ٦٠	%٥٢.٩٤	%٩٤.٤٤	%٩٠	%٦٨
≤ ١٠٠	%٧٩.٤١	%٦٣.٨٩	%٦٧.٥	%٧٦.٦٧

حيث تظهر القيمة 60 pg/ml نوعية و قيمة تنبؤية إيجابية جيدة، و لكن حساسية متوسطة.

❖ تحديد دور قيمة PLGF في التنبؤ بالبدء الباكر لما قبل الإرجاج:

تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF في حدوث بدء باكر لما قبل الإرجاج (قبل الأسبوع 34 من الحمل) و كانت النتائج التالية في الجدول (14).

جدول (14) القيمة التنبؤية لبعض القيم PLGF لتطور ما قبل إرجاج باكر

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
< خط ٥%	%٧٦.١٩	%٦٩.٢٣	%٨٠	%٦٤.٣
≤ ٦٠	%٧١.٤٣	%٧٦.٩٢	%٨٣.٣٣	%٦٢.٥
≤ ١٠٠	%٩٠.٤٨	%٣٨.٤٦	%٧٠.٣٧	%٧١.٤٣

يظهر أن القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية مرتفعة و لكن مع قيمة تنبؤية إيجابية و سلبية متوسطة. وأن قيمة أقل من 60 بيكوغرام/مل تملك قيمة تنبؤية ايجابية جيدة .

❖ تحديد دور قيمة PLGF في الشبؤ بشدة ماقبل الإرجاج:

تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الشديد وكانت النتائج في الجدول (15)

جدول (15) القيمة لتنبؤية لبعض القيم PLGF لما قبل الإرجاج الشديد

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
< خط ٥%	%٦٦.٦٧	%٤٥.٤٥	%٤٠	%٧١.٤٣
≥ ٦٠	%٧٥	%٥٤.٥٥	%٤٧.٣٧	%٨٠
≥ ١٠٠	%١٠٠	%٢٧.٢٧	%٤٢.٨٦	%١٠٠

يظهر من الجدول أن القيم أقل من 100 بيكوغ/مل تملك حساسية وقيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100%.

❖ تحديد دور قيمة PLGF في الشبؤ بضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين:

تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF المنخفضة (أقل أو تساوي 100) لضرورة انهاء الحمل خلال أسبوعين من عيار القيمة وكانت النتائج التالية:

- **الحساسية 100%**
- **النوعية: 54.55%**
- **القيمة التنبؤية الإيجابية: 37.5%.**
- **القيمة التنبؤية السلبية: 100%**

المناقشة

- ✓ إن ما قبل الإرجاج حدثية توليدية خاصة، هامة و خطرة، و ما تزال من الأسباب الهامة للوفيات و المراضة الوالدية بالإضافة لتأثيرها السلبي على نتاج الحمل، و ما تزال آليتها غير مفهومة بشكل دقيق و تام حتى الآن، و لا يوجد تحليل معتمد لتحديد السيدات عاليات الخطورة لهذا الداء .
- ✓ إن العلاج الوحيد لهذه الحدثية هو إنهاء الحمل، و سجلت عدة معالجات وقائية فائدة محدودة لدى المجموعات عاليات الخطر، و لكنها فشلت في تحقيق وقاية لدى الخروسات السليمات (Norris W et al., 2011)، تم اقتراح عدة مشعرات حيوية للتنبؤ بالتشخيص الباكر بالمراحل قبل السريرية و من هذه المشعرات العوامل المرتبطة بالنمو الوعائي .
- ✓ أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق لعيار PLGF في مصل الأم لدى 70 سيدة حامل مع ارتفاع ضغط حملي كأول دراسة من نوعها في سورية .
- ✓ تطور ما قبل إرجاج لدى 34 سيدة منهن، و 36 سيدة لم يتطور لديهن ما قبل إرجاج و اعتبرن مجموعة شاهد. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة و العمر الحملي و الخصائص التوليدية السابقة ($P>0.05$). أما وزن الوليد فقد كان أقل في مجموعة ما قبل الإرجاج.
- ✓ كانت قيمة PLGF أخفض بشكل هام في مجموعة ما قبل الإرجاج، و هو ما يتوافق مع دراسات سابقة (Ghosh SK et al. 2012a; Ratko D et al. 2013; Andersen LB et al. 2016; Chappell LC et al., 2013)
- ✓ أجري حساب القيم التنبؤية لعيار PLGF لحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي و وجد أن النوعية و القيمة التنبؤية الإيجابية كانت ممتازة بالنسبة لكل من القيم تحت الخط المئوي الخامس و للقيم مع عيار أقل من 60 بيكوغرام/مل، وجدت دراسة Chappell و رفاقه (2013) أن القيم تحت الخط المئوي الخامس كانت ذات قيم تنبؤية عالية لحدوث ما قبل إرجاج خلال 14 يوم من التحليل، و أفضل من أي تحليل آخر حتى الآن. أما دراسة Mathur ورفاقه (2015) على 100 سيدة لديها خطورة لما قبل الإرجاج وبأعمار حملية 35 - 20 اسبوع وجدوا أن لعيار PLGF قيمة تنبؤية إيجابية بمقدار 90% لتطور ما قبل الإرجاج.
- ✓ أما بالنسبة لقيمة PLGF أقل من 100 بيكوغرام/مل فقد كانت القيم التنبؤية متوسطة بالنسبة لحدوث ما قبل الإرجاج، و عند حساب هذه القيم بالنسبة لضرورة انهاء الحمل بسبب ما قبل إرجاج خلال 14 يوم من العيار وجدت حساسية و قيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100%. أما دراسة Schmidt ورفاقه (2007) فقد سجلت أن كل السيدات مع علامات سريرية لما قبل الإرجاج كان لديهن تركيز PLGF أقل من 100 بيكوغرام/مل، ويعود ذلك للأعمار الحملية الباكرة المشمولة في دراستهم.

- ✓ **كانت القيم أخفض في حالة ما قبل الإرجاج الشديد مع قيمة تنبؤية جيدة، و كانت القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية و قيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100% لما قبل الإرجاج الشديد و هو ما يتوافق مع دراسة سابقة (Chappell LC et al., 2013).**
- ✓ **كانت قيم PlGF منخفضة أكثر لدى السيدات اللواتي طورن ما قبل إرجاج باكر البدء و تظهر القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل حساسية عالية تبلغ 90% و قيم أقل من 60 بيكوغرام/مل قيمة تنبؤية إيجابية بلغت 83% و هذا ما يتوافق مع دراسة Cetin و رفاقها (2016) الذين وجدوا أن قيمة PLGF المنخفضة ترفع من توقع الولادة الباكرة، و يتماشى و دراسة Andersen LB و رفاقه (2016) الذي وجد أن عيار PLGF كان منبئً لتطور ما قبل الإرجاج بأعمار بين 34-20 أسبوع حملي بحساسية عالية و قيمة تنبؤية سلبية جيدة ، بالإضافة لعدد من الدراسات الأخرى بهذا الصدد .**

الخلاصة

إن عيار PLGF في مصل الأم له أهمية جيدة في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج و خصوصاً باكر البدء و الشديد و توقع انهاء الحمل لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي.

- ✓ **أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج:**
  - **لقيمة تحت الخط المئوي الخامس: (الحساسية 58.5% ، النوعية 97.2% ، القيمة التنبؤية الايجابية 95.24% ، القيمة التنبؤية السلبية 71.43%).**
  - **لقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام\مل : : (الحساسية 52.94% ، النوعية 94.44% ، القيمة التنبؤية الايجابية 90% ، القيمة التنبؤية السلبية 68%).**

- ✓ **أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج باكر البدء :**
  - **لقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام\مل : : (الحساسية 90.48% ، النوعية 38.46% ، القيمة التنبؤية الايجابية 70.37% ، القيمة التنبؤية السلبية 71.43%).**
  - **لقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام\مل : : (الحساسية 71.43% ، النوعية 76.92% ، القيمة التنبؤية الايجابية 83.33% ، القيمة التنبؤية السلبية 62.5%).**

- ✓ **أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج الشديد :**
  - **لقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام\مل : : (الحساسية 100% ، النوعية 27.27% ، القيمة التنبؤية الايجابية 42.86% ، القيمة التنبؤية السلبية 100%).**

- ✓ **أهمية PLGF في التنبؤ بضرورة انهاء الحمل خلال أسبوعين :**
  - **لقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام\مل : : (الحساسية 100% ، النوعية 54.54% . ، القيمة التنبؤية الايجابية 37.5% ، القيمة التنبؤية السلبية 100%).**

التوصيات

- ✓ **توصي الدراسة بأن معيارة PLGF لدى الحوامل مع ارتفاع ضغط حملي تصلح كاختبار منبئ من أجل إخضاعهن لمراقبة مشددة في حال كانت القيمة منخفضة و عزلهن عن الحوامل بقيم طبيعية مع توجيه الاهتمام لتحديد درجة نمو الجنين و توقع انهاء الحمل باكراً و ما له من آثار موجّهة أثناء مراقبة الحمول نحو المجموعات الأكثر تهديداً بحدوث ما قبل الإرجاج و بالتالي كشفه باكراً و تلافي اختلاطاته الوالدية و الجنينية المتأخرة.**
- ✓ **توسيع نطاق البحث العلمي المتعلق بالآلية الامراضية لما قبل الإرجاج و خصوصاً فيما يتعلق بالعوامل المولدة للأوعية و أضدادها و القيام بدراسات أوسع حولها مما يحسن أكثر القيم التنبؤية بشأن ما قبل الإرجاج و اختلاطاته .**

القسم الثالث

الملاحق

نموذج الموافقة المستنيرة:

جامعة دمشق **رقم الحالة :**

كلية الطب البشري **التاريخ : / /**

قسم التوليد و أمراض النساء

الموافقة المستنيرة

عنوان الدراسة : دقة عامل النمو المشيمي في بحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي .

سيدتي:

سيقوم فريق من الباحثين بإجراء دراسة حول استخدام معايرة عامل النمو المشيمي لدى مريضات ارتفاع الضغط الحملي للتنبؤ بتطور حالة ما قبل الإرجاج لديهن من عدمها و ذلك لتحسين المعايير المتبعة حاليا و تطويرها و تركيز الاهتمام أو الاطمئنان على هؤلاء السيدات و ذلك وفقا للخطورة لديهن تبعا لنتيجة هذا التحليل ، مع العلم بأن هذا التحليل لن يغير نهائيا في تدبير الحالة لديكِ و لن يحملك أية أعباء مادية اضافية ولذلك يهمنا مشاركتك في الدراسة وإعطاؤنا بعض البيانات التي سنحتفظ بها بسرية تامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط والتي قد تفيد في تطوير طرق تدبير مثل هذه الحالات لدى مراجعات المستشفى.

إن ملء الاستبيان والمشاركة في الدراسة غير ملزمين، ورفضك المشاركة لن يؤثر في شكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المستشفى، ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين في الإجابة عليه.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة. و شكرا لك .

هل ترغبين في المشاركة؟ نعم لا

اسم و توقيع السيدة

الطبيب الباحث: د. جميل جديد

استبيان الدراسة:

اسم السيدة **العمر** **المهنة** **مدخنة** **غير مدخنة**

خروس

ولود : عدد الحمول السابقة **عدد الولادات** **طريقة الولادات** **وفيات حول الولادة**

عمر الحمل الحالي (في الزيارة الأولى) : **عدد الأجنة :** **مفرد** **توأمي** **ثلاثي**

الموجودات الصدوية : BPD= FL= EFW= **كمية السائل :** **المشيمة :**

السوابق المرضية :

السوابق العائلية :

القصة المرضية الحالية :

قيمة الـ PLGF **عند الدخول في الدراسة :**

الزيارة	الضغط	البيلة البروتينية	الأعراض	التحاليل

حدوث ما قبل إرجاج / إرجاج : لا : عمر الحمل عند الولادة :

نعم : توقيته: **هل تطلب انهاء حمل؟** **لا ___ نعم : وزن المولود =**

ملاحظات :

المراجع:

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 1:CD002252, 2007.
- Airoldi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 62:117, 2007.
- Akkawi C, Kent E, Geary M, et al: The incidence of eclampsia in a single defined population with a selective use of magnesium sulfate. Abstract No 798. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with mild hypertension. Am J Obstet Gynecol 189:S89, 2003.
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, et al: Use of whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. Obstet Gynecol 113(6):1320, 2009.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy, author. Hypertension in pregnancy / developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013.
- Andersen LB et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort. Hypertension in Pregnancy 05/2016 .
- Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al: Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. Acta Obstet Gynecol 85:929, 2006.
- Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN: Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. Med Hypotheses 64:17, 2005.
- Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al: Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. Am J Perinatol 30(7):607, 2013.
- Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2006; 107:1103.
- Chambers KA, Cain TW: Postpartum blindness: two cases. Ann Emerg Med 43:243, 2004.
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia: a preventable disease? Am J Obstet Gynecol 186:1174، 2002
- Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al: Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 187:595, 2002.
- Chesley, Leon C. PhD . DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA. The American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstet Gynecol 65:423, 1985) .
- Chun Lam, Kee-Hak Lim, S. Ananth Karumanchi . Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia . Hypertension 2005; 46: 1077-1085: http://hyper.ahajournals.org .
- Churchill D, Beever GD, Meher S, et al: Diuretics for preventing preeclampsia. Cochrane Database Syst Rev 1:CD004451, 2007.
- Clark SL, Hankins GD: Preventing maternal deaths: 10 clinical diamonds. Obstet Gynecol 119(2 Pt 1):360, 2012.
- Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, et al: Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 85(5):519, 2006.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM: Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004; 104:1367.

- Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Coolman M, Timmermans S, de Groot CJ, et al: Angiogenic and fibrinolytic factors in blood during the first half of pregnancy and adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 119(6):1190, 2012.
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al: Plasma homocysteine in early and late pregnancy complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand 83:155, 2004.
- Davidge S, de Groot C, Taylor RN: Endothelial cell dysfunction and oxidative stress. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- De Vivo A et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008 .
- de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM: Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. J Thromb Haemost 10(1):64, 2012.
- Demers S, Bujold E, Arenas E, et al: Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. Am J Perinatol 31(2):99, 2014.
- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2:CD008873, 2012.
- Dugoff L, Cuckle H, Behrendt N, et al: First-trimester prediction of preeclampsia using soluble P-selectin, follistatin-related protein 3, complement 3a, soluble TNF receptor type 1, PAPP-A, AFP, inhibin A, placental growth factor, uterine artery Doppler and maternal characteristics. Abstract No. 589, Am J Obstet Gynecol 208(1 Suppl):S252, 2013.
- Erlebacher A: Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol 31:387, 2013.
- Ethridge J, Mercer B: Can preeclampsia be preliminarily diagnosed or excluded when the urine protein: creatinine ratio (TPCR) is < 300mg/g? Abstract No. 629, Am J Obstet Gynecol 208(1 Suppl):S267, 2013.
- Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds) : Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Gamzu R, Rotstein R, Fusman R, et al: Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in peripheral venous blood of women with pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 98:307, 2001.
- Getahun D, Ananth CV, Oyeese Y, et al: Primary preeclampsia in the second pregnancy. Obstet Gynecol 110:1319, 2007.
- Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S . Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2012 Feb;285(2):417-22. doi: 10.1007/s00404-011-1960-4. Epub 2011 Jul 7 .
- Groom KM, North RA, Stone PR, et al: Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 113(2):332, 2009.
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, et al: Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 198:317.e1, 2008.
- Gullai N, Stenczer B, Molvarec A, et al. Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23324863. Epub 2013/01/18. Eng.
- Haggerty CL, Seifert ME, Tang G: Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2(2):158, 2012.
- Irene Cetin et al. PLGF in a clinical setting of pregnancies at risk of Preeclampsia and/or Intrauterine Growth Restriction. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine March 2016 .
- Karumanchi A, Rana S, Taylor RN: Angiogenesis and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, et al: Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 91(10):1147, 2012.

- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al: Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and metaanalysis. BJOG 119(7):778, 2012.
- Kraus D, Fent L, Heine RP, et al: Smoking and preeclampsia protection: cigarette smoke increases placental adrenomedullin expression and improves trophoblast invasion via the adrenomedullin pathway. Abstract No. 43, Am J Obstet Gynecol 208(1):S26, 2013.
- Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al: Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 66(4):225, 2011 .
- Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, et al: Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. BJOG 115:523, 2008.
- Lee SM, Romero R, Lee YJ, et al: Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 207(4):337.e1, 2012.
- Leeflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, et al: Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 133(1):12, 2007.
- LENE G. RASMUSSEN, JACOB A. LYKKE , ANNE C. STAFF. Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health. 2015 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 94 (2015) 820–832.
- Levine RJ, Lam C, Qian C et al: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 355:992, 2006.
- Lim JH, Kim SY, Park SY, et al. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. Obstet Gynecol 2008; 111:1403.
- Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Hebert SC (eds): Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 4th ed. New York, Elsevier, 2008a, p 2339.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertension in pregnancy [Invited Am Soc Hypertension position paper]. J Am Soc Hypertens 2:484, 2008b.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertension in pregnancy [Invited Am Soc Hypertension position paper]. J Am Soc Hypertens 2:484, 2008b.
- Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p 271.
- Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A, et al: Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. Hypertension 59(6):1241, 2012.
- Mackay VA, Huda SS, Stewart FM, et al: Preeclampsia is associated with compromised maternal synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, leading to offspring deficiency. Hypertension 60(4):1078, 2012.
- Madazli R, Budak E, Calay Z, et al: Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 107:514, 2000.
- Magpie Trial Collaboration Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 359:1877, 2002.
- Mathur P. et al. A Prospective Study of Placental Growth Factor Assay as a Novel Biomarker in Predicting Early-Onset Preeclampsia in High-Risk Patients . Journal of Obstetrics and Gynecology of India 11/2015 .
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. Annu Rev Med 59:61, 2008.
- Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 111(5):649, 2003.
- McDonald SD, Best C, Lam K: The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. BJOG 116(12):1578, 2009.

- McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, et al: Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. Am J Obstet Gynecol 10:66.e1, 2014.
- Meldrum BS: Implications for neuroprotective treatments. Prog Brain Res 135:487, 2002.
- Morris RK, Riley RD, Doug M, et al: Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: a systematic review and metaanalysis. BMJ 345:e4342, 2012.
- Mosimann B, Wagner M, Poon LC, et al: Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. Prenat Diagn 33(9):823, 2013.
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al: First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. Obstet Gynecol 119(6):2012a .
- Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. Semin Perinatol 1999; 23:45.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Blood Pressure in Pregnancy (2000).
- Navaratnam K, Alfirevic Z, Baker PN: A multi-centre phase IIa clinical study of predictive testing for preeclampsia: improved pregnancy outcomes via early detection (IMPROvED). BMC Pregnancy and Childbirth, 13:226, 2013.
- Nayeri U, Buhimschi C, Hardy J, et al: Evaluation of “unquantifiable” urine protein species in preeclampsia (PE). Abstract No. 659, Am J Obstet Gynecol 208(1 Suppl):S278, 2013.
- Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al: Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. Am J Obstet Gynecol 210:66.e1, 2014.
- Ness RB, Roberts JM: Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 175(5):1365, 1996.
- Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, et al: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. Br J Obstet Gynaecol 111:200, 2004.
- Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: hCG, Preeclampsia and Regulatory T cells. Pla-centa. 2011 March ; 32(Suppl 2): S182–S185
- Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al: First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. J Perinatol 2013 33(9):670, 2013.
- Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, et al: Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm eclampsia. Am J Obstet Gynecol 207:228.e1, 2012.
- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, et al: Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. Obstet Gynecol 112:135, 2008.
- Patrelli TS, Dal’asta A, Gizzo S, et al: Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 25(12):2570, 2012.
- Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, et al: Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 207(2):140.e20, 2012.
- Poon LC, Kametas N, Bonino S, et al: Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of pre-eclampsia. BJOG 115:866, 2008.
- Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al: Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J Obstet Gynecol 194:160.e1, 2006.
- Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al: Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in two pregnancies with suspected preeclampsia. Hypertension 60(2):451, 2012.
- Ratko Delić et al. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 24 Jun 2013 .
- Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, et al: Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. Placenta 33(Suppl):S48, 2012.
- Report of the National High Blood Pressure Education - Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. American Journal Obstet Gynecol. 2000;183:S1–S22.

- Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al: Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. BMJ Open 1(1):e000101, 2011.
- Saffer C., Olson G., Boggess K.A., Beyerlein R., Eubank C., Sibai B.M. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. (2013) Pregnancy Hypertension, 3 (2) , pp. 124-132.
- Sandro De Falco. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. Review .Experimental & Molecular Medicine (2012) 44, 1-9; doi :10.3858/emm.2012.44.1.025
- Sanjib Ghosh et al. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? Archives of Gynecology (Arch Gynecol Obstet) 287(5) · 2012.
- Schmidt et al. New test system for measuring placental growth factor . Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2007
- Sergis F, Clara DM, Galbriella F, et al: Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low molecular weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. Hypertension Pregnancy 25:115, 2006.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am J Obstet Gynecol 182:938, 2000.
- Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count Obstet Gynecol 103:981, 2004.
- Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 105:402, 2005.
- Sibiude J, Guibourdenche J, Dionne MD, et al. Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction. PloS one. 2012;7(11):e50208. PubMed PMID: 23209675. Pubmed Central PMCID: PMC3509137. Epub 2012/12/05. Eng.
- significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: a systematic review and metaanalysis. BMJ 345:e4342, 2012.
- Staff A. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertens Int J Women's Cardiovasc Health. 2010;1:28–42.
- Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al: Circulating concentration of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 197(2):176.e1, 2007.
- Staff AC, Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds) : Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM: Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 26(1):66, 2013.
- Sugulle M, Herse F, Hering L, et al: Cardiovascular biomarker midregional proatrial natriuretic peptide during and after preeclamptic pregnancies. Hypertension 59(3):395, 2012.
- Sunderji S, Sibai B, Wothe D et al: Differential diagnosis of preterm preeclampsia and hypertension using prototype automated assays for SVEGF R1 and PLGF: a prospective clinical study. Abstract No 249. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009.
- Suzuki Y, Yamamoto T, Mabuchi Y, et al: Ultrastructural changes in omental resistance artery in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 189:216, 2003.
- Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM, et al: Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild preeclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. BJOG 119(9):1123, 2012.
- Tinnakorn Chaiworapongsa et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2014 .

- Vatten LJ, Asvold BO, Eskild A: Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand 91(12):1388, 2012.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 12:642, 2006.
- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al: Births: final data for 1998. Natl Vital Stat Rep 48(3):1, 2000 .
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L: Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. Int J Gynaecol Obstet 118(3):186, 2012.
- Vollebregt K, Van Leijden L, Westerhof B, et al: Arterial stiffness is higher in early pregnancy in women who will develop preeclampsia. Abstract No 712. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009.
- Wang LC, Huang CY, Want HK, et al: Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia. J Neurotrauma 29(7):1518, 2012a.
- Wang Y, Gu Y, Granger DN, et al: Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 186:214, 2002.
- Ward K, Taylor RN: Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
- Widmer M, Villar J, Benigni A, et al: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. Obstet Gynecol 109:168, 2007.
- Williams OSTETRICS, 24th Edition – 2014 .
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. Hypertens Pregnancy 28(2):127، 2009.
- Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, et al: The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 181:1407, 1999.
- Zilberberg E, Sivan E, Yinon Y, et al: Alterations in protein secretion in preeclampsia as a function of plurality—clinical implications. Abstract No. 623, Am J Obstet Gynecol 208(1 Suppl):S265, 2013.
- Zwart JJ, Richters A, Öry F, et al: Eclampsia in The Netherlands. Obstet Gynecol 112:820, 2008.

