



جامعة دمشق
كلية الطب البشري

دراسة العلاقة بين تركيز المستويات المصلية للتستوسترون الحر ومقدمة الارتعاج

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

رئاسة	إشراف
الأستاذة الدكتورة	الأستاذ الدكتور
سوزان الطبراني	كنعان السقا

إعداد الدكتورة
رنيم عبدالمحسن الغبرا

دمشق - 2019

بسم الله الرحمن الرحيم

(اللهم لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم)

بطاقة شكر

**الحمد لله الذي كللنا بالنجاح والتميز والشكر كل الشكر لكل نسمة من
نسائم وطني ولكل بحر فاض علينا علماً ومعرفة**

**أساتذتنا الرائعون يا من أنرتهم الدرب ويسرتم المسيرة كفاكم الله
وأعطاكم**

لكم شكري وتقديري....

**إلى أستاذي القدير الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث الأستاذ الدكتور
كنعان السقا لك خالص شكري وامتناني ..**

**إلى من نزع الأشواك عن دربي ومهد لي طريق العلم .. إلى سندي في الحياة ..
والدي ووالدتي**

إلى الصديق وشقيق الروح والتوأم .. أخي

إلى الحبيب والرفيق إلى نصفي الثاني ... زوجي

محتويات البحث

مقدمة نظرية:

– مقدمة الارتعاج

▪ مقدمة

▪ عوامل الخطر.

▪ الآلية الإمبراضية.

▪ التشخيص.

▪ الاختبارات التنبؤية.

– التستوسترون.

القسم العملي:

– منهج البحث

– نتائج البحث

– المناقشة

– الخلاصة

– التوصيات

المراجع.

الملاحق.

القسم الأول

مقدمة نظرية

مقدمة الارتعاج Preeclampsia

1- مقدمة

إن مقدمة الارتعاج/ ارتعاج مرض بغاية الخطورة، وهي ثاني أشيع أسباب الوفيات الوالدية ومسؤولة عن 16-18% من جميع الوفيات الوالدية، وتقدر الوفيات العالمية بسببه بحوالي 50000 سيدة [1]. تكون الوفيات الوالدية منخفضة إذا عولجت مقدمة الارتعاج بشكل مبكر وفعال. أما إذا ترك المرض ليتطور إلى متلازمة HELLP أو إلى الارتعاج فإن الوفيات الوالدية ستزداد حتى 24% وتصبح مستويات المراضة أعلى بكثير. ترتبط الأسباب الأشيع للوفيات أو للمراضة بانفكاك المشيمة الباكر والوذمة الرئوية والنسبة والقصور الكلوي أو الكبدي واحتشاء عضلة القلب و DIC والنزف الدماغي أو ذات الرئة الاستنشاقية أو تمزق الكبد واختلاطات التخدير [2].

تتراوح الوفيات حول الولادة المرتبطة بمقدمة الارتعاج الخفيف بين 1-8%. وتزداد في مقدمة الارتعاج الشديد إلى معدل عام يبلغ 12% وتزداد نسبة الحدوث مع البداية المبكرة وتنخفض إذا تطورت بداية المرض بعد الأسبوع 37 من الحمل [1]. إذا تطور المرض إلى متلازمة HELLP أو إلى الارتعاج أو ترافق مع ارتفاع ضغط مزمن موجود سلفاً فقد ترتفع الوفيات حول الولادة حتى 60%.

إن نسبة تكرار مقدمة الارتعاج في الحمل التالي عند عديدات الولادة المصابات به عالية جداً تصل حتى 70%. وفي دراسة أخرى وجد أن 33% من الخروسات المصابات

بارتجاج سيعانين درجة من اضطراب ارتفاع الضغط في الحمل اللاحقة. لا تسبب مقدمة الارتجاج غير المختلطة أي أذية دائمة أو أي آثار سلبية على صحة الأم على المدى الطويل [3].

2- عوامل الخطر:

إن عوامل الخطورة الأقوى لمقدمة الارتجاج هي الخروس الأصغر من 19 عاماً أو الأكبر من 40 عاماً، ومقدمة ارتجاج شديد سابق. والعوامل الأخرى المرافقة تتضمن [4]:

❖ القصة العائلية.

❖ أمراض الأوعية، السكري أو أمراض الكلية أو ارتفاع الضغط المزمن أو أمراض الكولاجين.

❖ الحمل المتعدد، والرحى العدارية.

❖ متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

❖ البدانة (تزيد الخطر بمقدار ثلاثة أضعاف).

3- الآلية الامراضية :

إن أي نظرية حول سبب مقدمة الإرتعاج يجب أن تضع بالاعتبار أنها تحدث لدى السيدات التاليات [4]:

- يتعرضن لزغابات كوريونية لأول مرة.
 - التعرض لكمية كبيرة من الزغابات الكوريونية كما في الحمل التوأمي أو الرحي العدارية.
 - لديهن حالات سابقة لتفعيل أو التهاب الخلايا الإندوتليالية كالداء السكري أو الكلوي أو القلبي الوعائي.
 - المؤهبات وراثياً لتطور ارتفاع ضغط خلال الحمل.
- يتظاهر شلال الأحداث المؤدي لمقدمة الارتعاج بشذوذات تؤدي لأذية الخلية الوعائية الإندوتليالية والتي تؤدي لتشنج وعائي ونتح بلازمي وتتالي إقفار وختار. تم افتراض عدة آليات لتفسير مقدمة الارتعاج، والأكثر قبولاً حالياً:

1. التعشيش المشيمي مع غزو شاذ للأرومة المغذية للأوعية الرحمية.
2. سوء تكيف التحمل المناعي بين الأم والمشيمة وأنسجة الجنين.
3. سوء تكيف الأم للتغيرات القلبية الوعائية والالتهابية للحمل.
4. عوامل وراثية تتضمن مورثات مؤهبة للمتلازمة.

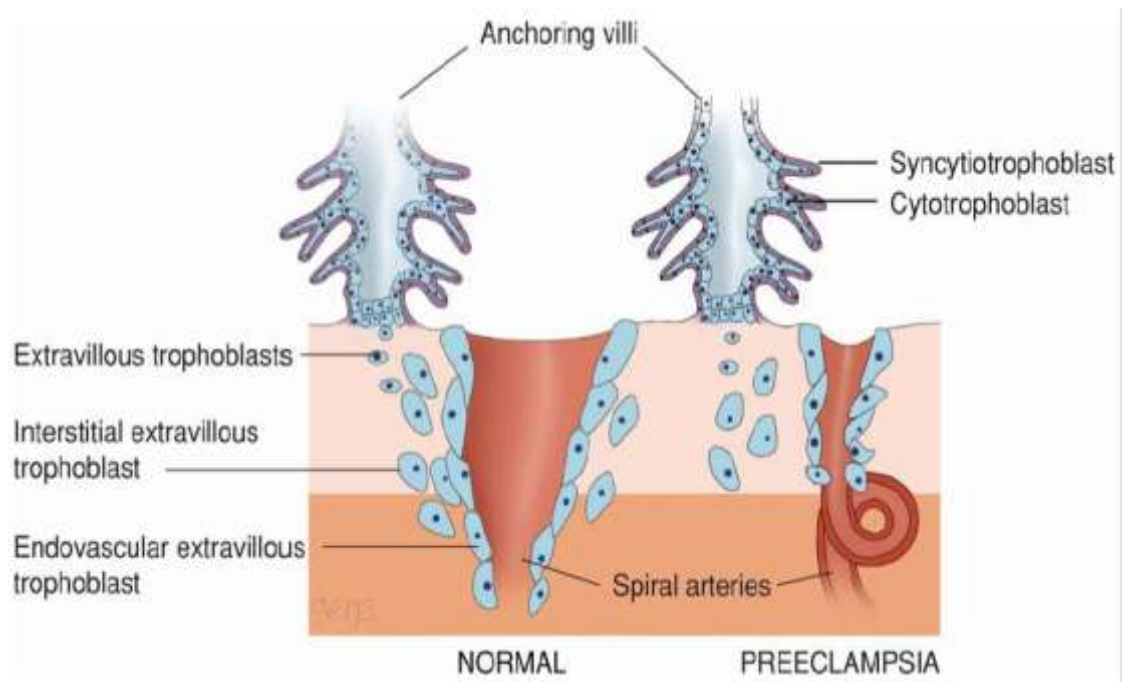
الأنماط الظاهرية:

تتباين متلازمة مقدمة الإرتعاج في التعبير عن النمط الظاهري، وهناك تحت نمطين كبيرين على الأقل يتميزان بوجود أو عدم وجود عيب في تكيف الشريينات الحلزونية الرحمية المحدث بالغزو الأرومي المغذي لبطانة الاوعية. أدت هذه النظرية إلى ظهور نظرية "الاضطراب ذي المرحلتين" في الآلية المرضية لمقدمة الإرتعاج. اعتبر Ness وآخرون أن هاتين المرحلتين هما: مقدمة ارتعاج والدية ومشيمية [5]، وحسب Redman فإن المرحلة الأولى تحدث بنقص التكيف البطاني الوعائي المحدث بغزو الأرومة المغذية وهذا النقص يؤدي للمتلازمة السريرية "المرحلة الثانية"، وبشكل مميز فإن المرحلة الثانية تملك أهبة للتبدل وفق حالات والدية سابقة تتظاهر بتفعيل أو التهاب الخلايا الإندوثيالية وتضم هذه الحالات الآفات القلبية الوعائية والكولية والداء السكري والبدانة والاضطرابات المناعية والتأهب الوراثي [6].

الغزو الأرومي المغذي الشاذ:

يتظاهر التعشيش الطبيعي بتكيف واسع للشريينات الحلزونية ضمن الساقط القاعدي. تستبدل الأرومة المغذية داخل الوعائية الخلايا الإندوثيالية والعضلية ليزداد قطر الوعاء. يتم غزو الأوردة بشكل سطحي. يكون هناك في بعض الحالات "مثل مقدمة الإرتعاج" غزواً ناقصاً حيث تصبح الأوعية الساقطية فقط وليس العضلية مبطنة بالأرومة المغذية داخل الوعائية، ولاتفقد الشريينات العضلية العميقة البطانة والنسيج العضلي المرن ويكون

القطر الخارجي الوسطي لها نصف القطر في الأوعية المماثلة في المشائم الطبيعية [7]. بشكل عام فإن شدة عيب الغزو الأرومي المغذي ترتبط مع شدة اضطراب ارتفاع الضغط. تقود اللمعة الضيقة للشريينات الحلزونية إلى عوز الجريان الدموي المشيمي، وسجل McMahon وآخرون دليلاً أن نقص عوامل النمو المضاد للتشكل الوعائي المنحلة تؤدي لعيب في التكيف الوعائي، وهذا النقص في التروية وظروف نقص الأكسجة تؤدي لتحرر جسيمات مجهرية مشيمية تفعّل الاستجابة الالتهابية الجهازية [8].



الشكل (4) التعشيش المشيمي الطبيعي والشاذ "مقدمة الإرتعاج" [4].

العوامل المناعية:

إن فقدان التحمل المناعي الوالدي للمستضدات الوالدية والمشيمية والجنينية أو سوء تنظيمها هو نظرية أخرى لتشكل مقدمة الإرتعاج [9].

يمكن لبعض العوامل أن تترافق مع سوء تنظيم التحمل المناعي وتتضمن التمنيع من حمل سابق، وبعض مستضدات الكريات البيض البشرية الموروثة، وأنماط لمستقبلات الخلايا التائية القاتلة، وإمكانية التشارك مع الأهبة الوراثية للسكري وارتفاع الضغط [10].

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

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

4- التشخيص:

تشخص مقدمة الارتعاج بحدوث ارتفاع ضغط شرياني انقباضي أعلى من 140 ملمز، أو انبساطي أعلى من 90 ملمز بعد الأسبوع 20 من الحمل لدى سيدة سوية الضغط سابقاً، وإيجابية البيلة البروتينية [4]. يبين الجدول (1) معايير تشخيص مقدمة الارتعاج وفق الكلية الأمريكية للتوليد والنسائية.

الجدول (1) المعايير التشخيصية لمقدمة الارتعاج.

Blood pressure	• Greater than or equal to 140 mm Hg systolic or greater than or equal to 90 mm Hg diastolic on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure • Greater than or equal to 160 mm Hg systolic or greater than or equal to 110 mm Hg diastolic, hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy
and	
Proteinuria	• Greater than or equal to 300 mg per 24 hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection) - or • Protein/creatinine ratio greater than or equal to 0.3* • Dipstick reading of 1+ (used only if other quantitative methods not available)
Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following:	
Thrombocytopenia	• Platelet count less than 100,000/microliter
Renal insufficiency	• Serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease
Impaired liver function	• Elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration
Pulmonary edema	

5-الاختبارات التنبؤية:

يوجد حوالي 27 اختباراً للتنبؤ بتطور مقدمة الارتعاج وتفاقمها، ولكن جودة الدراسات والأبحاث ودقة الاختبارات كانت ضعيفة بشكل عام، كان لبعض الاختبارات نوعية مرتفعة ولكن حساسية منخفضة وقيمة تنبؤية إيجابية سيئة، وأغلب هذه التحاليل مرتفعة التكاليف ومستهلكة للوقت وتحتاج مخبر خاص مجهز.

من هذه الاختبارات "مشعر كتلة الجسم، عيار ألفا فيتو بروتين، عيار الفيبرونكتين الخلوي والكلي، مقايصة DNA الجنيني، عيار عامل النمو المشيمي، وعامل النمو البطاني الوعائي، عيار الهيموغلوبين والهيماتوكريت، تعداد الصفائح الدموية ووظيفتها، عيار HCG، عيار الاستريول، تحري البروتين المرتبط بالحمل A (PAPP-A)، عيار حمض البول، قياس CRP، معايرة ترانسفيرين والفيبرتين، تركيز الهابتوغلوبين، تركيز البروستاسيكلين، وعيار 25-هيدروكسي فيتامين د، التاسب كالسيوم/كرياتين البولي، وتحديد أنماط مختلفة من البيلة البروتينية والألبومينية، والتصوير الدوبلري لتحديد موجات سرعة الجريان بدوبلر الشريان الرحمي" [4].

وصل عدد قليل من الاختبارات لنوعية فوق 90% وهي: مشعر كتلة الجسم أكبر من 34 كغ/م²، ألفا فيتوبروتين، ودوبلر الشريان الرحمي "الثلمة ثنائية الجانب". إن الاختبار الدوبلري الوحيد مع حساسية فوق 60% كان مشعر المقاومة resistance index، وتشارك عدة متغيرات معاً.

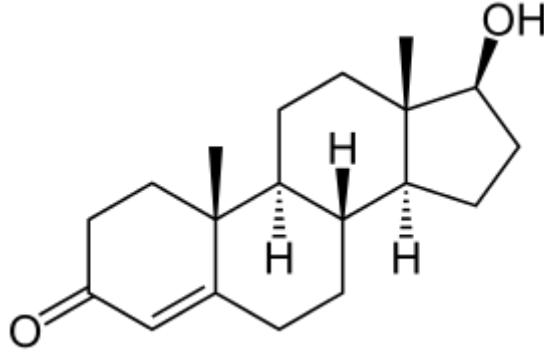
كانت حساسية بيلة الكالكرين فوق 80%. إن الفيبرونكتين الكلي والخلوي وبيلة الكالكرين كان لها نوعية فوق 90%، ولكن هذه النتائج من دراسات وحيدة [11].

كانت أضرار الفوسفوليبيد من العوامل المدروسة كاختبارات تنبؤية وحددت مراجعة منهجية أن أضرار الفوسفوليبيد عامل خطر هام لمقدمة الارتجاج [12]، حددت بيانات مشفوية أن السيدات مع ارتفاع الأضرار لديهن معدل أعلى لحدوث الإرجاج (OR=2,93) [13]. حددت دراسة أن ارتفاع الضغط الحلمي أعلى لدى المريضات إيجابيات الأضرار، وجد ارتفاع ضغط حلمي لدى 11.1% من المريضات إيجابيات أضرار LA، وارتفاع ضغط شديد لدى 11.1% من إيجابيات الأضرار. أما بالنسبة لإيجابيات ACA فقد وجد ارتفاع ضغط حلمي بنسبة 23.1%، والشكل الشديد من ارتفاع الضغط لدى 7.7%. أما عندما يكون LA,ACA إيجابيين فإن انتشار ارتفاع الضغط الحلمي يصبح 33.3% ونفس النسبة للشكل الشديد منه [14].

إن حمض البول منبئ سلبي لتطور الاختلاطات الوالدية والجنينية لدى السيدات مع مقدمة الارتجاج [15]. سجلت دراسة نشرت عام 2015م أن قيمة حمض البول كانت أعلى بشكل هام في حالة مقدمة الارتجاج مقارنة بالحمل السوي، ووجد أن الارتجاج يرتبط مع شدة البيلة البروتينية والتغيرات المرضية الكلوية وموت الجنين [16].

التستوسترون

يعد التستوستيرون هرمون ذكري ينتمي إلى مجموعة الهرمونات الستيرويدية، وهي هرمونات تصنع ابتداءً من الكوليسترول، وهي هرمونات غير ذائبة بالماء. ترتبط عند دخولها إلى الخلية بناقل بروتيني في السيتوبلازم يقوم بنقل الهرمون إلى النواة، حيث ترتبط بمستقبلها لتقوم بالدور المحدد لها في الخلية المستهدفة. يتكون التستوستيرون من 19 ذرة كربون.



الشكل () البنية الكيميائية للتستوستيرون

إن إنتاج الهرمونات الستيرويدية هو حدث مضبوط بشكل دقيق ومهم لصحة الرجل والمرأة خلال كامل فترة الحياة.

يُفرز التستوستيرون عند الذكور من الخصيتين بكميات ضئيلة لدى الجنين قبل ولادته وهو في داخل الرحم، ومع الولادة تتوقف الخصيتان عن إنتاج هذا الهرمون حتى سن البلوغ ليعود الإنتاج مرة أخرى بكميات كبيرة جداً، ويفرز بكميات قليلة من قشر الكظر. يساهم أثناء البلوغ في تطور الخصائص الذكورية الثانوية مثل خشونة الصوت ونمو الشارب

واللحية وتمدد واستطالة العظم وتوزيع الشعر في جميع أنحاء الجسم. ويتدخل في الرغبة الجنسية عند الرجل.

يكون المبيض لدى غير الحوامل هو العضو الأساسي في إنتاج الهرمونات الستيرويدية، بينما لدى الحوامل فإنها تنتج من قبل المبيضين والغدد الكظرية والمشيمة. تعمل الخلايا اللوتينية المبيضية بشكل أساسي خلال فترة الحمل البكرة، بينما تأخذ المشيمة دورها لاحقاً خلال الحمل [17]. بشكل فيزيولوجي يزداد تركيز التستوسترون الحر في المصل بدءاً من الثلث الأول من الحمل، ويوجد ارتفاع آخر في نهاية الحمل [18].

يمكن للمشيمة أن تنتج البريغنينولون pregnenolone وتعبّر عن عدة أنزيمات تعمل على تحويل الاصطناع الحيوي للكولسترول إلى أندروجينات وإستروجينات مثل CYP17 (17 α -hydroxy/17,20-lyase)، 3 β -HSD، (3 β -hydroxysteroid)، 17 β -HSD، (dehydrogenase)، aromatase [17].

تقوم 17 β -هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز-3 "3 β -HSD-17" بقلب الأندروستيديون إلى تستوسترون، كما تقلب الأندروجينات التي تصطنع من قبل المشيمة أو تشتق من الغدد الكظرية الوالدية أو الجنينية إلى أستروجينات من خلال عمل الأروماتاز المشيمية. قدر أنه حوالي 50% من كمية التستوسترون والإستروجين تصطنع في أنسجة المشيمة خلال الحمل [18].

إن مستوى التستوستيرون الكلي والحر أعلى لدى مريضات مقدمة الارتعاج مقارنة بسويات الضغط، ويكون مستوى الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG) في الثلث الأول من الحمل أخفض لدى المريضات مع خطر تطوير مقدمة ارتعاج لاحقاً [19].

يرتبط التستوسترون مع الوظائف القلبية الوعائية في ارتفاع الضغط الحولي؛ ويحفّز أذية الأوعية الدموية وارتفاع الضغط من خلال تفعيل المسار المعتمد على بروتين C كيناز، ويزيد من الاستجابة الوعائية للعوامل المقبضة للأوعية مثل حمض الأراشيدونيك والنورإيبينفرين [20]، كما تقوم الأندروجينات بتنشيط الاصطناع الوعائي angiogenesis وتنقص الجريان الدموي إلى السطح الوالدي الجنيني، وتؤثر على توازن البروستاغلاندين، حيث تؤدي لنقص البروستاسيكلين وزيادة التصاق الصفائح [21].

يترافق الاختلال في إنتاج الستيروئيدات بشكل لصيق مع اضطرابات متعددة، حيث يلاحظ الإنتاج المفرط للأندروجين لدى السيدات في متلازمة المبيض متعدد الكيسات "PCO" وهؤلاء المريضات على خطر مرتفع لتطور مقدمة الارتعاج والداء السكري خلال الحمل [22.23]، إن مريضات PCO اللاتي يوجد لديهن مقاومة أنسولين وارتفاع التستوسترون وانخفاض SHBG لديهن خطر للإصابة بمقدمة الارتعاج حتى بدون وجود بدانة [24].

تم اقتراح ترافق كل من مقدمة الارتعاج والإسقاط والداء السكري الحولي والولادة المبكرة مع فرط الأندروجين [18].

درس دور الأندروجين في مقدمة الإرتعاج في عدة عينات بشرية وحيوانية، واعتبر فرط الأندروجين واحد من عوامل الخطر المهمة لمقدمة الإرتعاج [25]، إن الآلية الدقيقة المنظمة وراء ذلك ما تزال في إطار البحث والتحديد، وإن التوصل إليها قد يضيف دليلاً ذي قيمة قد يسهم في تحديد أهداف علاجية ووقائية لمقدمة الإرتعاج وخاصة النمط الباكر منه [17].

استنتجت بعض الدراسات أن فرط الأندروجينية في مريضات مقدمة الإرتعاج قد يتداخل في الآلية المرضية له [27.26]. تقوم السويات المرتفعة من التستوسترون في مريضات مقدمة الإرتعاج بتنشيط واضح لإنتاج الإستروجين من خلال مستقبلات الإستروجين "ER α " بواسطة micro RNA (mi R)-22 في المشيمة [28].

درس Hsu وآخرون (2009) عينات نسيجية لمشائم مريضات مقدمة الإرتعاج ومشائم مريضات سويات الضغط ووجدوا زيادة في تعبير مستقبلات الأندروجين والتي تغيّر من الوظيفة المرتبطة بهذه المستقبلات على الخلايا الأرومية الغازية المخلوية syncytiotrophoblasts والخلايا اللحمية stromal cells في مشائم مريضات مقدمة الإرتعاج، وقد تكون آلية ممكنة لتأثير الأندروجينات في مقدمة الإرتعاج [17].

قد يقترح مستوى التستوسترون المرتفع تعبيراً شاذاً أو فعالية أنزيمية شاذة لـ HSD3- β 17 والأروماتاز في المشيمة [30.29].

نشر وجود ترافق بين تركيز التستوسترون وبعض الأنزيمات التي تتفعل في مقدمة الإرتعاج، اعتبر أن تأثير التستوسترون يكون على أنزيم إيبوكسد هيدرولاز والذي يترافق مع مقدمة الإرتعاج، واستنتج أن التنوع النمطي في المورثة المسؤولة عن الهيدرولاز يترافق مع مقدمة الإرتعاج وأن السيدات مع نمط وراثي عالي الفعالية في الأكسون 3 يمكن أن تملك تأثير معزز لمقدمة الإرتعاج [31]، وفي هذا الإطار سجلت الدراسة النسيجية الأنزيمية لعينات مشيمية أن الفعالية الأنزيمية غير متوازنة بشكل كبير في المشائم مع مقدمة ارتعاج وخاصة في حالات مقدمة الإرتعاج الباكر [28].

أجرت Ghorashi و Sheikhvatan عام 2008 دراسة في إيران على 20 سيدة حامل لديها مقدمة ارتعاج و 20 سيدة سوية الضغط ووجد أن تركيز التستوسترون الحر أعلى بشكل هام في حالة مقدمة الإرتعاج، واقترح أنه قد يعتبر عامل خطر هام ويتداخل في الآلية المرضية لمقدمة الإرتعاج [32].

وجد Acromite ورفاقه ارتفاعاً هاماً في مستوى التستوسترون الكلي والحر لدى مريضات مقدمة الإرتعاج مقارنة بسويات الضغط [26]، وهو ما وجد في دراسات كل من Gerulewicz-Vannini (2006) و Salamalekis (2006) ورفاقهم [33.34]. وجد Zhorzholadze ورفاقه عام 2006م ارتفاعاً في مستوى التستوسترون بمقدار 51% لدى مريضات مقدمة الإرتعاج [35]. لم يجد آخرون فروقاً في تراكيز الأندروجينات في الحبل السري بين مريضات مقدمة الإرتعاج وسويات الضغط [36.37]، كما لم تسجل دراستان

إيرانيان فروقاً هامة في تراكيز التستوسترون بين مريضات مقدمة الإرتعاج وسويات الضغط [39.38].

ميّزت دراسة صينية نشرت عام 2017م بين مريضات مقدمة الإرتعاج الباكر (قبل الأسبوع 34 من الحمل) ومريضات مقدمة الإرتعاج المتأخر، ووجدت أن تركيز التستوسترون كان أعلى بشكل هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج الباكر مقارنة بالمجموعة الشاهد المضبوطة معه، بينما كان أعلى بشكل غير هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج المتأخر، واستنتجت أن هذا التغير في التركيز يبدأ بشكل باكر في الحمل [28].

القسم الثاني

القسم العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

دراسة العلاقة بين تركيز المستويات المصلية للتستوسترون الحر ومقدمة الارتعاج

The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia.

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة لتحديد العلاقة بين عيار التستوسترون الحر في المصل ومتلازمة مقدمة الارتعاج.

مبررات البحث:

تصيب مقدمة الارتعاج 5-7% من الحمول، وهي متلازمة متعددة الأجهزة، وسبب هام ورئيس للوفيات والمراضة الوالدية والوليدية.

ما تزال مرض النظريات المختلفة "النظرية الغذائية الصماوية، ونظرية الإقفار الرحمي، والعوز الإغذائي، واضطرابات الشوارد، واضطراب الفيبرونكتين، وخلل الوظيفة الأنزيمية في المشيمة". تتورط الكثير من الأسباب في تطور مقدمة الارتعاج ولكن الفيزيولوجيا المرضية تبقى غير محددة بدقة على الرغم من مساعي وجهود العديد من الأبحاث والدراسات.

وجد لدى مريضات مقدمة الإرتعاج مستوى تستوسترون مصلي مرتفع ونقص في إنتاج الإستراديول مما يعكس وجود اضطراب غدي صماوي. كما درس دور الأندروجين في مقدمة الإرتعاج في عدة عينات بشرية وحيوانية، واعتبر فرط الأندروجين واحد من عوامل الخطر المهمة لمقدمة الإرتعاج، إن الآلية الدقيقة المنظمة وراء ذلك ما تزال في إطار البحث، وإن التوصل إليها قد يضيف دليلاً ذي قيمة قد يسهم في تحديد أهداف علاجية ووقائية لمقدمة الإرتعاج.

إن هذا البحث هو الأول محلياً، وسوف يقوم بتحديد أهمية عيار التستوسترون لدى مريضات مقدمة الإرتعاج وعلاقته بالبداية الباكر وبشدة المتلازمة.

المواد والطرائق:

نموذج البحث:

بحث مستقبلي من النمط حالة - شاهد Prospective Case-control study.

مدة البحث:

1-3-2018 حتى 20-1-2019 م.

حجم العينة:

اشتمل البحث (94) سيدة حققت شروط البحث، وتوزعت بالنسبة للبحث كما يلي:

1- (47) سيدة لديهن متلازمة مقدمة الارتعاج.

2- (47) سيدة حامل مع ضغط شرياني سوي.

عينة البحث:

توزعت عينة البحث على مجموعتين فرعيتين:

ضمت المجموعة الأولى: سيدات حققن شروط الإدخال في البحث، وشخص لهن متلازمة مقدمة الارتعاج (مجموعة الحالات).

ضمت المجموعة الثانية: سيدات حققن شروط البحث وكان الضغط الشرياني لديهن ضمن القيم السوية (مجموعة الشاهد).

معايير الإدخال:

- جنين مفرد حي بعد الأسبوع 20 من الحمل.
- حالة عامة مستقرة هيموديناميكياً للسيدة.

معايير الاستبعاد:

- حمل متعدد.
- وجود ارتفاع ضغط مزمن، أو مرض كلوي أو قلبي وعائي سابق.
- وجود داء سكري حملي أو صريح.

تعريف البحث [40]:

مقدمة الارتعاج: وجود ضغط دموي انقباضي 140 ملم ز أو أكثر أو ضغط دموي

انقباضي 90 ملم ز أو أكثر مقاس مرتين بفاصل 4 ساعات على الأقل، مع وجود بيلة

بروتينية 300 ملغ في بول 24 ساعة أو تناسب بروتين/كرياتينين يساوي 0.3 أو أكثر،
وذلك لدى حوامل بعد الأسبوع 20 من الحمل سويات الضغط سابقاً.

مقدمة إرتعاج شديد: يحدد بوجود أي من المعايير التالية:

- ضغط دموي انقباضي يساوي أو أكثر من 160 ملم ز أو ضغط انقباضي يساوي أو أعلى من 110 ملم ز مقاس مرتين على الأقل بفاصل 4 ساعات.
- نقص الصفائح (عدد الصفائح أقل من 100000/ملم³).
- اضطراب وظيفة كبدية: ويتظاهر بارتفاع غير طبيعي لتركيز خمائر الكبد في المصل، وألم شرسوفي أو في الربع العلوي الأيمن ثابت وشديد وغير مستجيب للأدوية، ولا يمكن وضع تشخيص لسببه.
- قصور كلوي متراقي (تجاوز تركيز الكرياتينين في المصل 1.1 ملغ/دل، أو تضاعف تركيز الكرياتينين بغياب سبب كلوي آخر).
- وذمة رئوية.
- بدء حديث لاضطرابات مخية أو بصرية.

مقدمة الارتعاج الباكر: حدوث متلازمة مقدمة الارتعاج قبل الأسبوع 34 من الحمل.

مراحل البحث:

أولاً: تم أخذ الموافقات اللازمة لإجراء البحث من المجالس المختصة.

ثانياً: أخذ موافقة المريضات قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المطلعة المرفق في الملاحق.

ثالثاً: تؤخذ القصة المرضية "وفق الاستمارة الملحقة" لضبط معايير الاشتمال من خلال المقابلة الشفهية مع السيدة؛ وتشتمل على بيانات عامة حول المريضة، مع ذكر السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعائلية. مع إجراء فحص سريري وصدوي.

رابعاً: سحب عينة دم وريدي وتبريدها مباشرة وحفظها بدرجة حرارة -70 مئوية حتى إجراء التحليل. تم تحديد مستوى التستوسترون بواسطة RIA (المقايضة المناعية الشعاعية) وفق كليات جاهزة حسب الجهاز المستخدم. كما سحب عينة دم لإجراء التحاليل المطلوبة وفق حالة كل مريضة.

خامساً: تمت متابعة السيدة وتبديرها اعتماداً على حالة كل مريضة دون التداخل من قبل الباحثة، أو تأثرها بنتيجة التحليل.

سادساً: بعد جمع البيانات كاملة؛ تم تبويبها حاسوبياً وإجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج إكسل Excel 2000. واستخلاص النتائج التي ظهرت على شكل المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري، والنسبة المئوية، مع اعتبار النتائج ذات أهمية إحصائية عند قيمة P أصغر من 0.05 حسب الاختبار المجري.

حساب القيم التنبؤية لعيار التستوسترون بالنسبة لكل من النمط الشديد من المتلازمة والبدء الباكر لها.

سابعاً: مقارنة النتائج بنتائج أبحاث عالمية سابقة منشورة في الدوريات الطبية.

❖ الأجهزة المستخدمة:

أجهزة التصوير الصدوي المتوفرة في الهيئة، وجهاز التحليل المخبري المتوافر.

كان المجال الطبيعي للتستوسترون الحر في مخرنا: 0.35-1.19 ml/pg

❖ الفوائد والمخاطر:

- لن يتم استخدام اسم السيدة أو ما يشير إليها في الدراسة.
- إن الإجراءات المتخذة أثناء الدراسة غير غازية وغير راضة ولا تؤدي إلى أذية إضافية السيدة.
- لن تحمل الدراسة السيدة أعباء مادية إضافية.

عرض النتائج

توزيع عينة الدراسة:

كانت عينة الدراسة مؤلفة من 94 سيدة. توزعت عينة الدراسة إلى مجموعات وفق الجدول

التالي (2).

الجدول (2) يبين توزيع عينة الدراسة وفق المجموعة المدروسة

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة مقدمة الارتعاج	47	50%
مجموعة الشاهد	47	50%



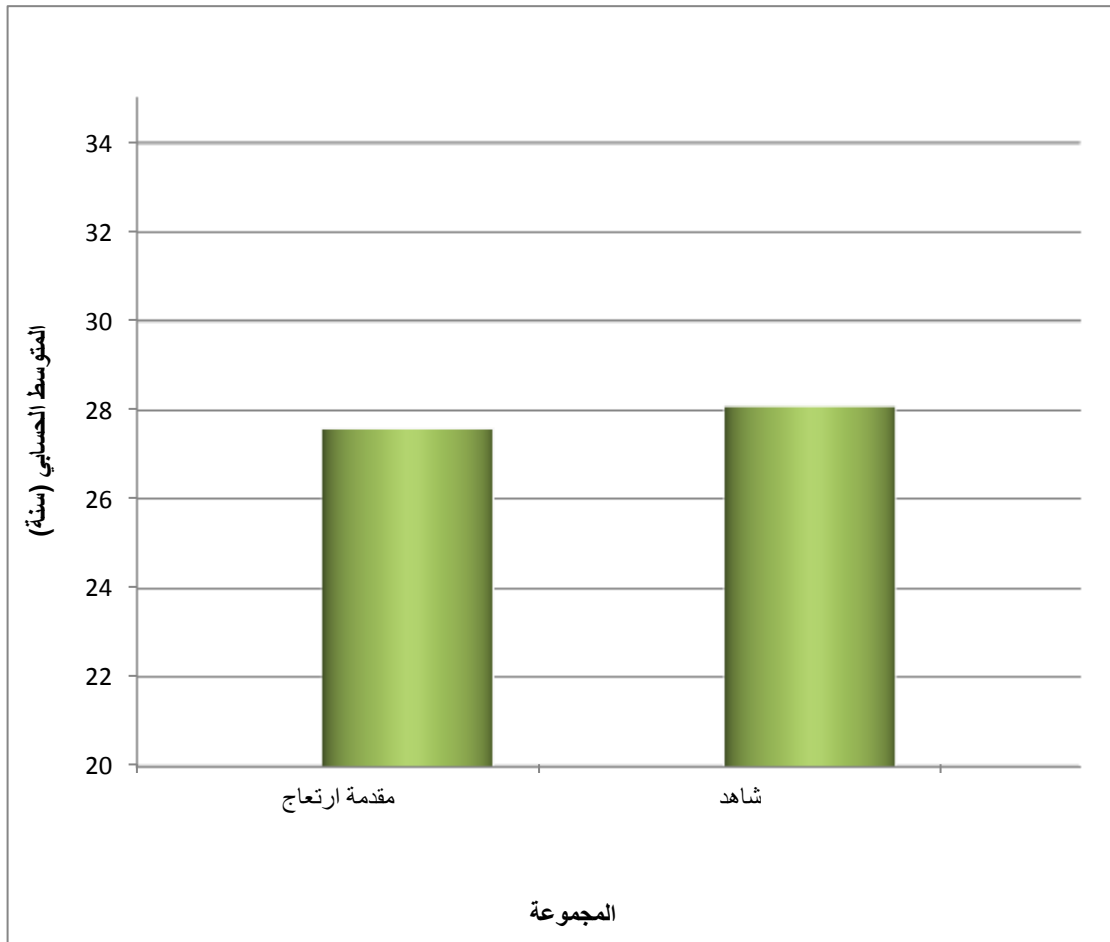
مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

أعمار السيدات (بالسنوات) في عينة الدراسة:

يستعرض الجدول رقم (3) النتائج المسجلة، ويبينها المخطط رقم (2). لم يكن للفرق بين المتوسطات أهمية إحصائية.

جدول رقم (3) الخصائص الحسابية لأعمار الحوامل (بالسنوات) في عينة الدراسة.

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	العدد	المجموعة المدروسة
6.8	27.6 سنة	17 سنة	41 سنة	47	مجموعة مقدمة الارتعاج
6.4	28.1 سنة	18 سنة	42 سنة	47	مجموعة الشاهد



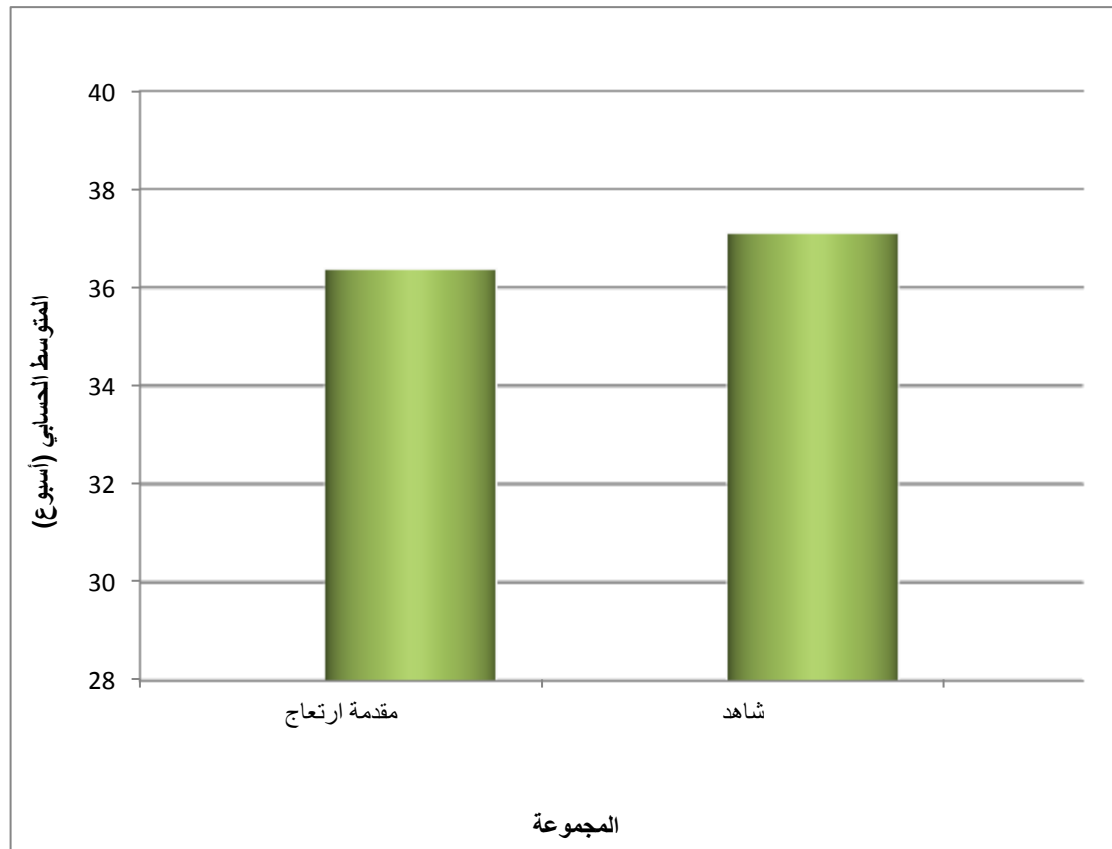
مخطط رقم (2) المتوسط الحسابي لأعمار الحوامل (بالسنوات) في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتوسط الحسابي للعمر الحملي (بالأسابيع الحملية):

كان المتوسط الحسابي للعمر الحملي لمجموعات الدراسة عند الإدخال في الدراسة متقارباً دون وجود فارق هام بين المتوسطات (قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05)، وتعرض النتائج في الجدول (4).

جدول رقم (4) الخصائص الحسابية للعمر الحملي عند الإدخال (بالأسابيع الحملية) في عينة الدراسة.

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
2.52	36.38 أسبوع حملي	41 أسبوع حملي	28.3 أسبوع حملي	47	مجموعة مقدمة الارتعاج
2.53	37.13 أسبوع حملي	41.2 أسبوع حملي	28 أسبوع حملي	47	مجموعة الشاهد



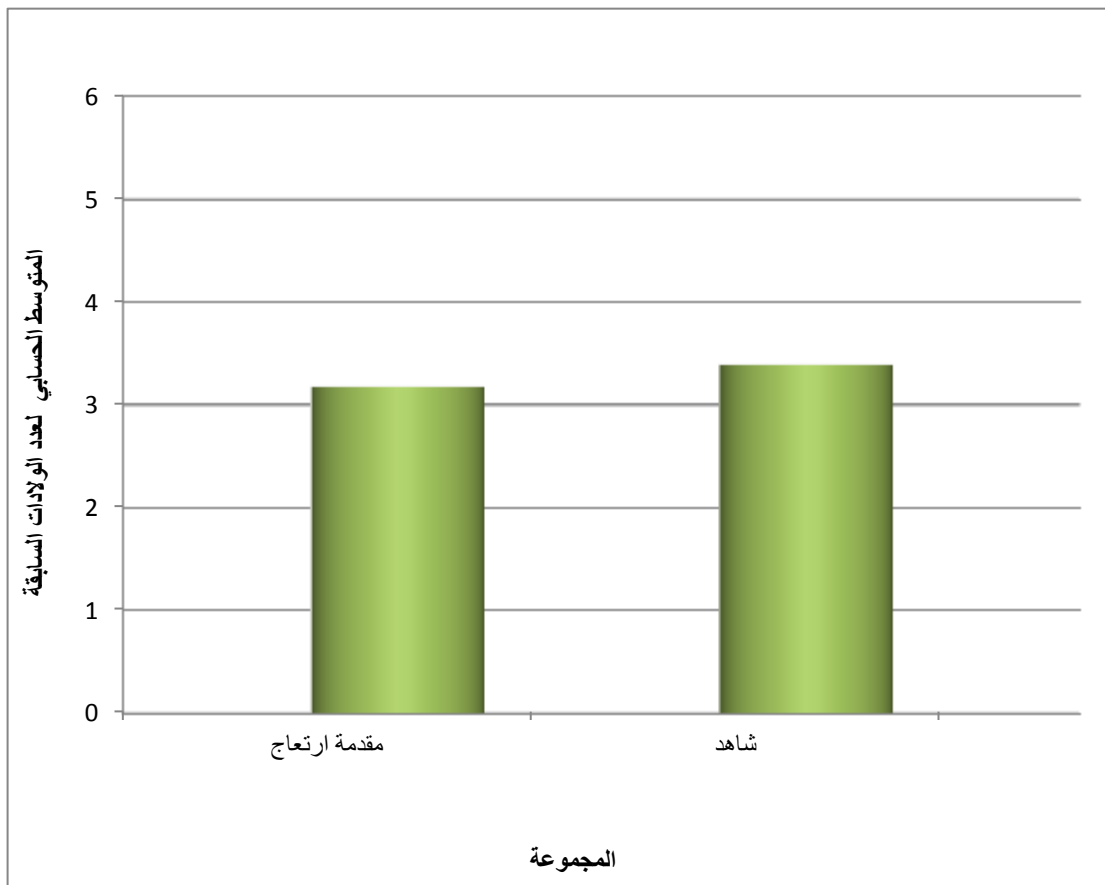
مخطط رقم (3) المتوسط الحسابي للعمر الحملي عند التشخيص (بالأسابيع) وفقاً للمجموعة المدروسة.

السوابق التوليدية:

يعرض الجدول (5) النتائج المسجلة عن خصائص عدد الولادات السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة.

الجدول (5) نتائج الاستقصاء عن عدد الولادات السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
2.48	3.19 ولادة	7 ولادات	0	47	مجموعة مقدمة الارتعاج
1.88	3.4 ولادة	9 ولادات	0	47	مجموعة الشاهد



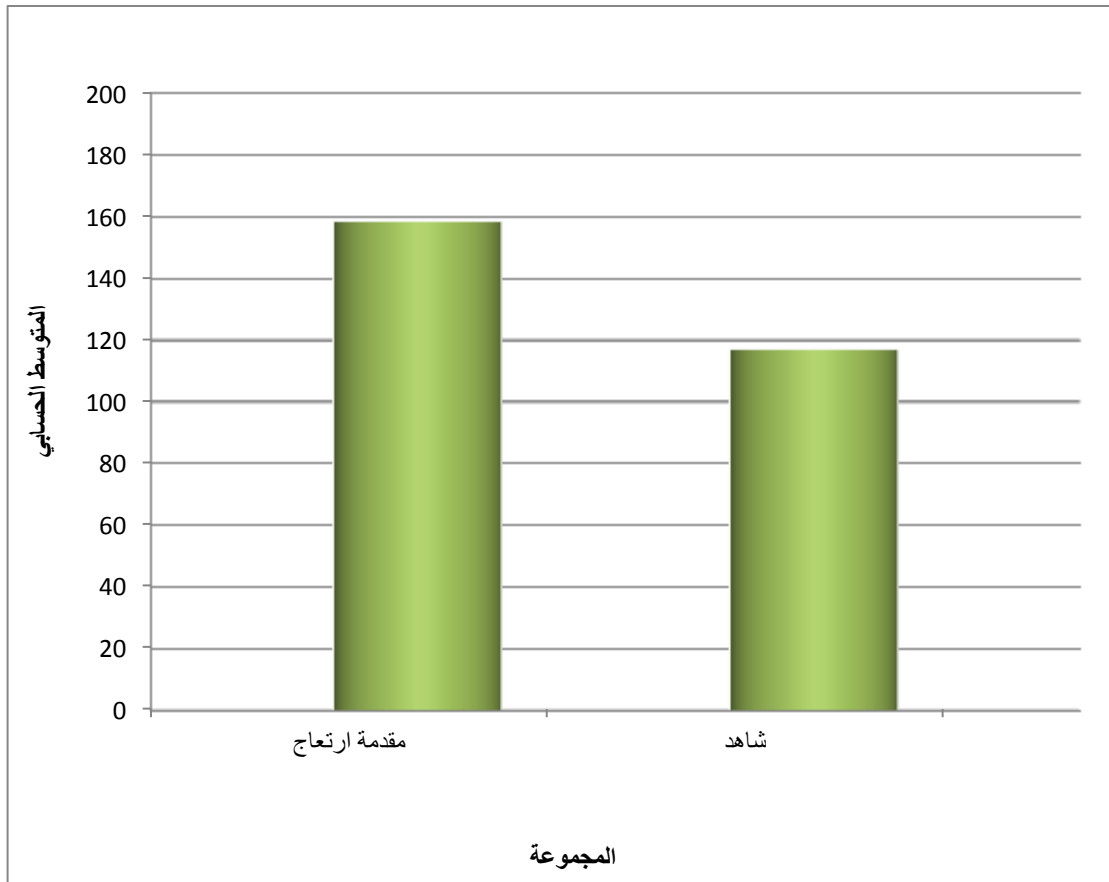
مخطط رقم (4) المتوسط الحسابي لعدد الولادات السابقة وفق مجموعات الدراسة.

الضغط الشرياني في عينة الدراسة:

يعرض الجدول (6) النتائج المسجلة عن خصائص قيم الضغط الشرياني الانقباضي لدى السيدات في عينة الدراسة.

الجدول (6) نتائج الاستقصاء عن قيم الضغط الشرياني الانقباضي (بالملم زئبقي) لدى السيدات في عينة الدراسة

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
12.5	158.6 ملمز	210 ملمز	140 ملمز	47	مجموعة مقدمة الارتعاج
8.3	117 ملمز	135 ملمز	100 ملمز	47	مجموعة الشاهد

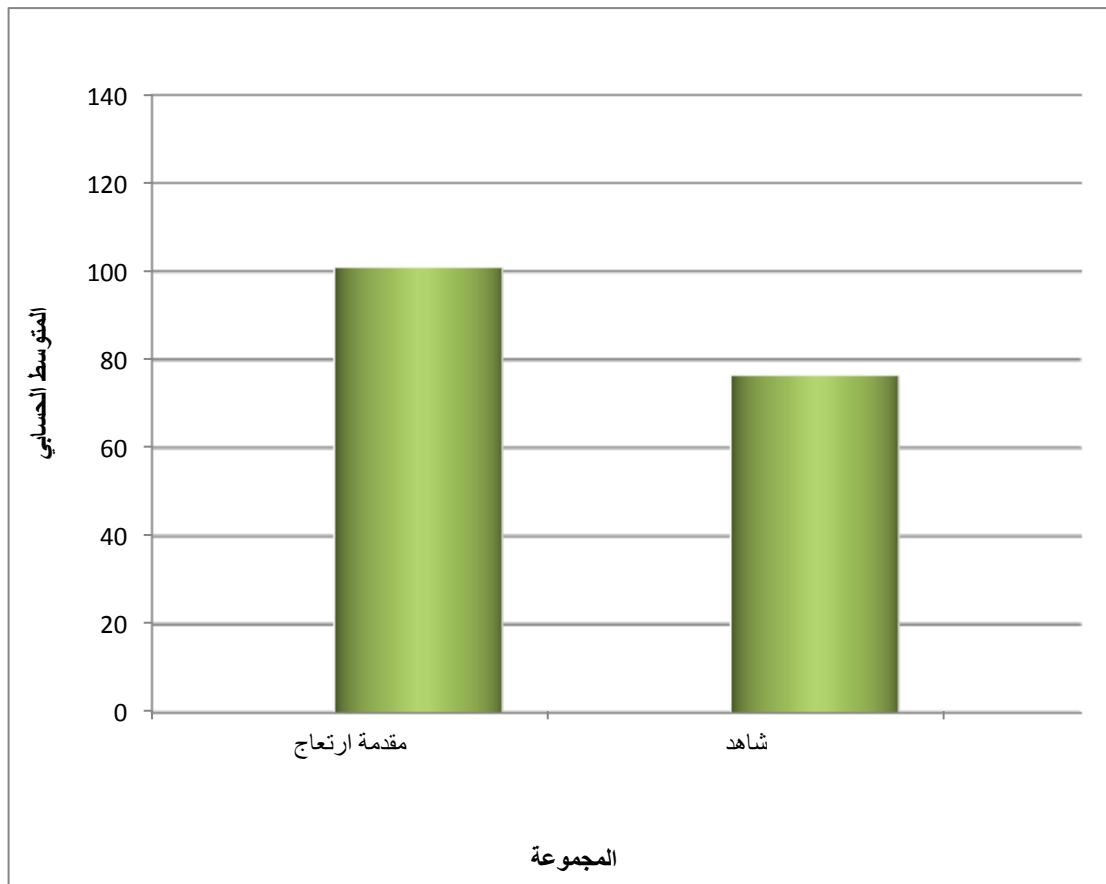


مخطط رقم (5) المتوسط الحسابي لقيم الضغط الشرياني الانقباضي وفق مجموعات الدراسة.

أما قيم الضغط الشرياني الانبساطي فقد عرضت في الجدول (7).

الجدول (7) نتائج الاستقصاء عن قيم الضغط الشرياني الانبساطي (بالملم زئبقي) لدى السيدات في عينة الدراسة

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
5.6	101.2 ملمز	140 ملمز	90 ملمز	47	مجموعة مقدمة الارتعاج
4.4	76.5 ملمز	85 ملمز	60 ملمز	47	مجموعة الشاهد



مخطط رقم (6) المتوسط الحسابي لقيم الضغط الشرياني الانبساطي وفق مجموعات الدراسة.

أما الجدول (8) فإنه يبين خصائص قيم الضغط الشرياني وفق شدة مقدمة الارتعاج.

الجدول (8) نتائج الاستقصاء عن قيم الضغط الشرياني (بالملم زئبقي) لدى السيدات في عينة الدراسة حسب شدة المتلازمة

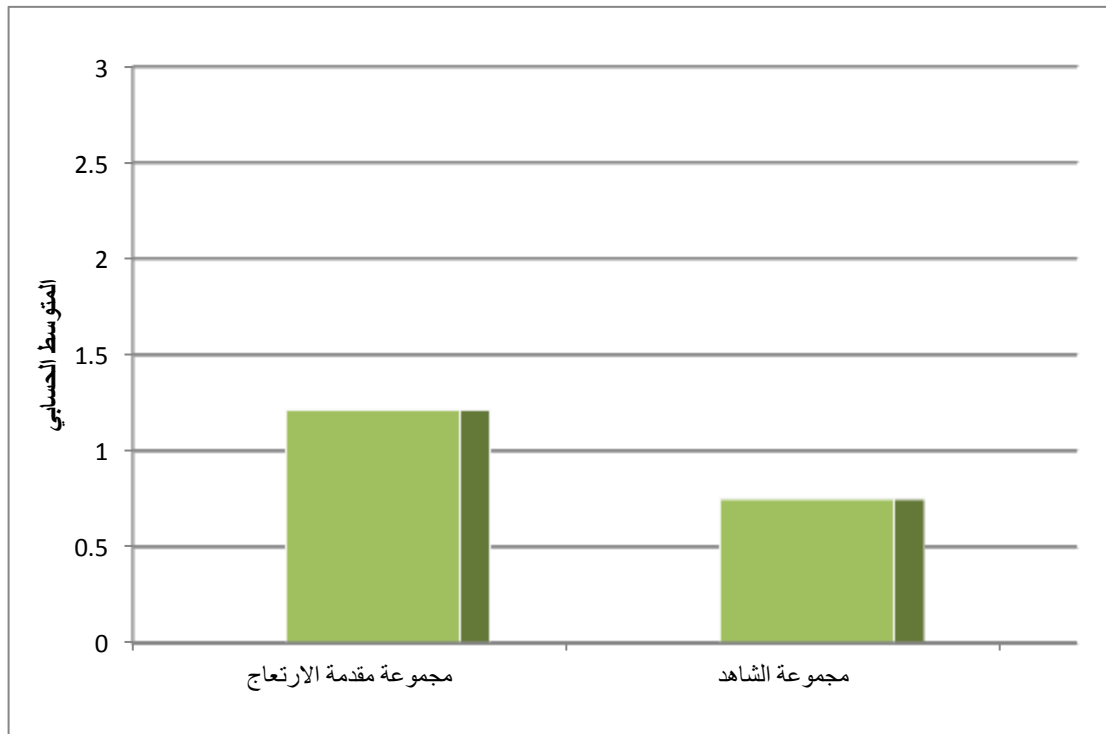
الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	شدة المتلازمة	الضغط الشرياني
2.5	147.7 ملمز	155 ملمز	140 ملمز	22	خفيفة	الانقباضي
1.4	168.2 ملمز	210 ملمز	155 ملمز	25	شديدة	
2.1	92.3 ملمز	95 ملمز	90 ملمز	22	خفيفة	الانبساطي
6.8	109.1 ملمز	140 ملمز	95 ملمز	25	شديدة	

قيم التستوسترون لدى السيدات في عينة الدراسة:

يبين الجدول (9) خصائص قيم التستوسترون الحر في المصل المسجلة، وأجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبار T ستودنت Student test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين المتوسطات، ووجد أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 وبالتالي فإن هذه الفروق لها أهمية، يظهر الجدول أن المتوسط الحسابي لقيم التستوسترون الحر في مجموعة مقدمة الارتعاج أعلى من مثيله في مجموعة الشاهد.

الجدول (9) نتائج الاستقصاء عن قيم التستوسترون الحر لدى السيدات في عينة الدراسة

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى دلالة
مجموعة مقدمة الارتعاج	0.31 ml/pg	2.3 pg/ml	1.21 pg/ml	0.62	0.001
مجموعة الشاهد	0.1 pg/ml	2 pg/ml	0.75 pg/ml	0.59	

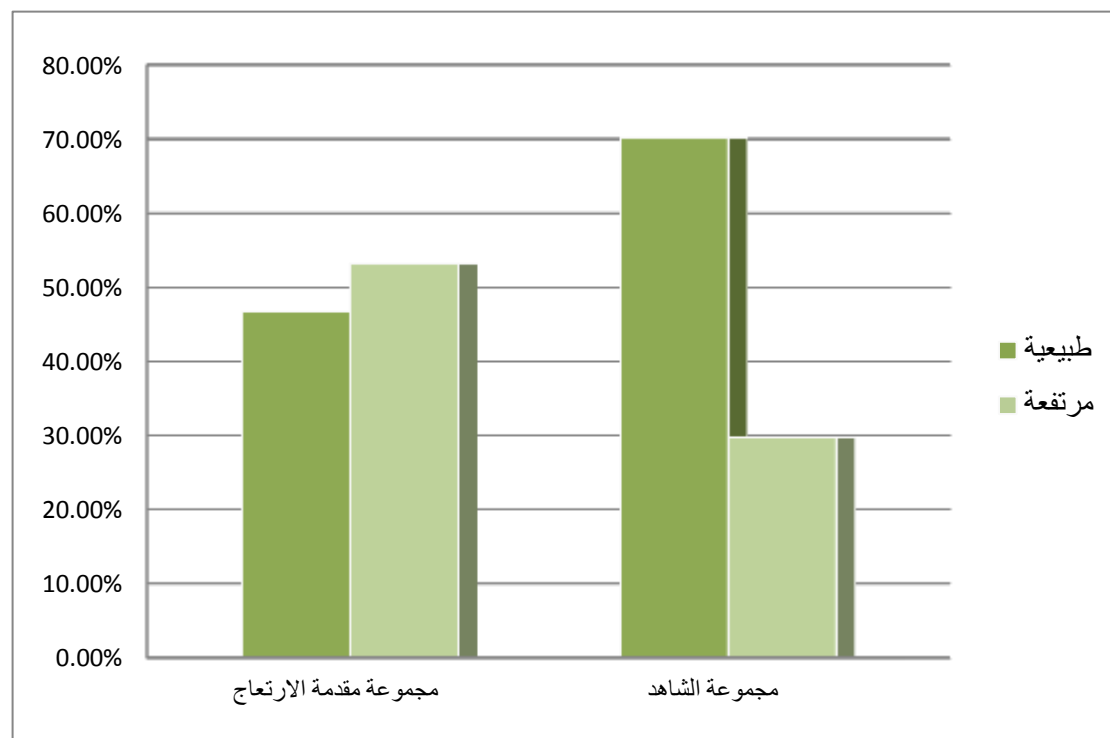


المخطط (7) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم التستوسترون بين مجموعتي الدراسة

إن الحد الأعلى الطبيعي لقيمة التستوسترون الحر وفق مخبرنا هي 1.19 ml/pg وبناءً على ذلك تم تبويب النتائج في الجدول (10) حسب قيم التستوسترون الحر المرتفعة "أعلى من الحد الأعلى الطبيعي". كان الفارق في تكرار قيم التستوسترون الحر المرتفع هاماً بين المجموعتين مع قيمة مستوى دلالة 0.02

الجدول (10) يبين توزيع قيم التستوسترون الحر في عينة الدراسة

المجموعة	طبيعية	مرتفعة
مجموعة مقدمة الارتعاج	22 (46.81%)	25 (53.19%)
مجموعة الشاهد	33 (70.21%)	14 (29.79%)



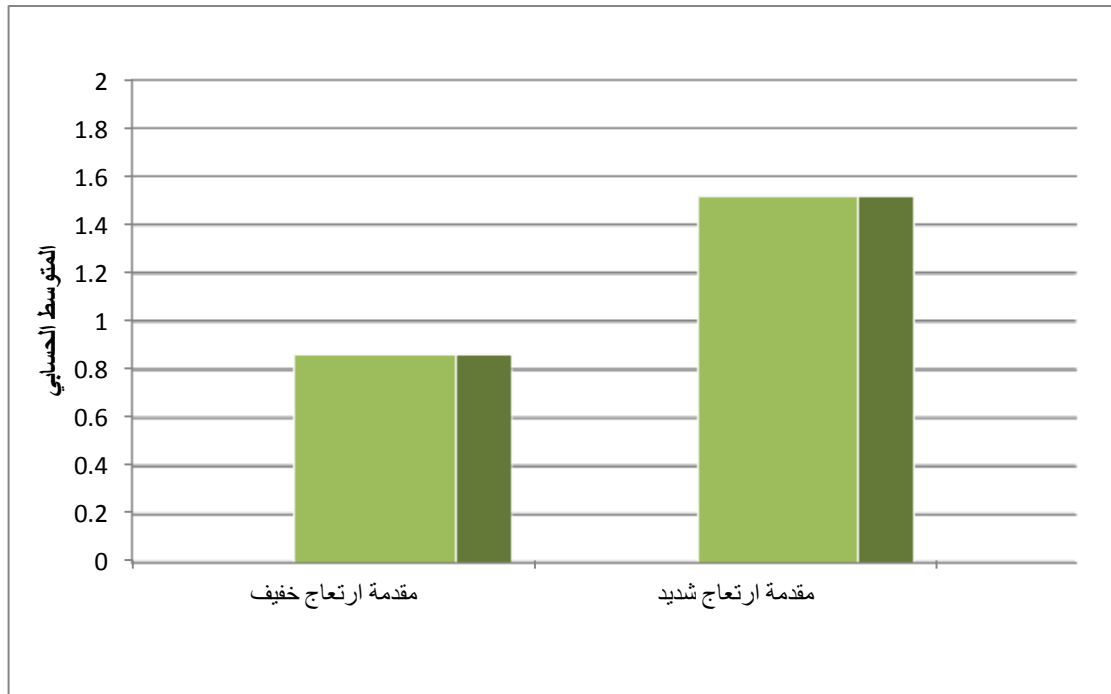
المخطط (8) مقارنة تكرار قيم التستوسترون المرتفعة بين المجموعتين

علاقة قيم التستوسترون الحر بشدة مقدمة الارتعاج:

يعرض الجدول (11) خصائص قيم التستوسترون الحر في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب شدة مقدمة الارتعاج. يظهر من الجدول ترافق مقدمة الارتعاج الشديدة مع ارتفاع هام في قيم التستوسترون الحر في المصل مقارنة بمقدمة الارتعاج الخفيفة.

الجدول (11) خصائص قيم التستوسترون الحر في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب شدة المتلازمة

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
0.45	ml/pg 0.86	ml/pg 1.8	ml/pg 0.31	22	مقدمة الارتعاج خفيفة
0.49	ml/pg 1.52	ml/pg 2.3	ml/pg 0.8	25	مقدمة الارتعاج شديدة
	0.001				قيمة مستوى الدلالة



المخطط (9) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم تستوسترون الحر حسب شدة مقدمة الارتعاج

أما بالنسبة لتكرار القيم المرتفعة أعلى من الطبيعي فقد كانت وفق الجدول التالي (12).

وكان الفرق هاماً إحصائياً مع قيمة مستوى دلالة يبلغ 0.02

الجدول (12) يبين توزيع قيم التستوسترون الحر في مجموعة مقدمة الارتعاج

مرتفعة	طبيعية	المجموعة
7 (31.82%)	15 (68.18%)	مقدمة الارتعاج خفيفة
18 (72%)	7 (28%)	مقدمة الارتعاج شديدة



المخطط (10) مقارنة تكرار قيم التستوسترون المرتفعة في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب الشدة

علاقة قيم التستوسترون الحر بتوقيت حدوث مقدمة الارتعاج:

يعرض الجدول (13) خصائص قيم التستوسترون الحر في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب توقيت حدوث مقدمة الارتعاج. يظهر من الجدول ترافق مقدمة الارتعاج الباكرا مع ارتفاع هام إحصائياً في قيم التستوسترون الحر في المصل مقارنة بمقدمة الارتعاج المتأخرة.

الجدول (13) خصائص قيم التستوسترون الحر (ml/pg) في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب توقيت الحدوث

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد	المجموعة المدروسة
0.43	ml/pg 1.46	ml/pg 2.3	ml/pg 0.8	19	مقدمة الارتعاج باكرا (> 34 أسبوع حملي)
0.51	ml/pg 0.84	ml/pg 1.76	ml/pg 0.31	28	مقدمة الارتعاج متأخرة (< 34 أسبوع حملي)
	0.001				قيمة مستوى الدلالة



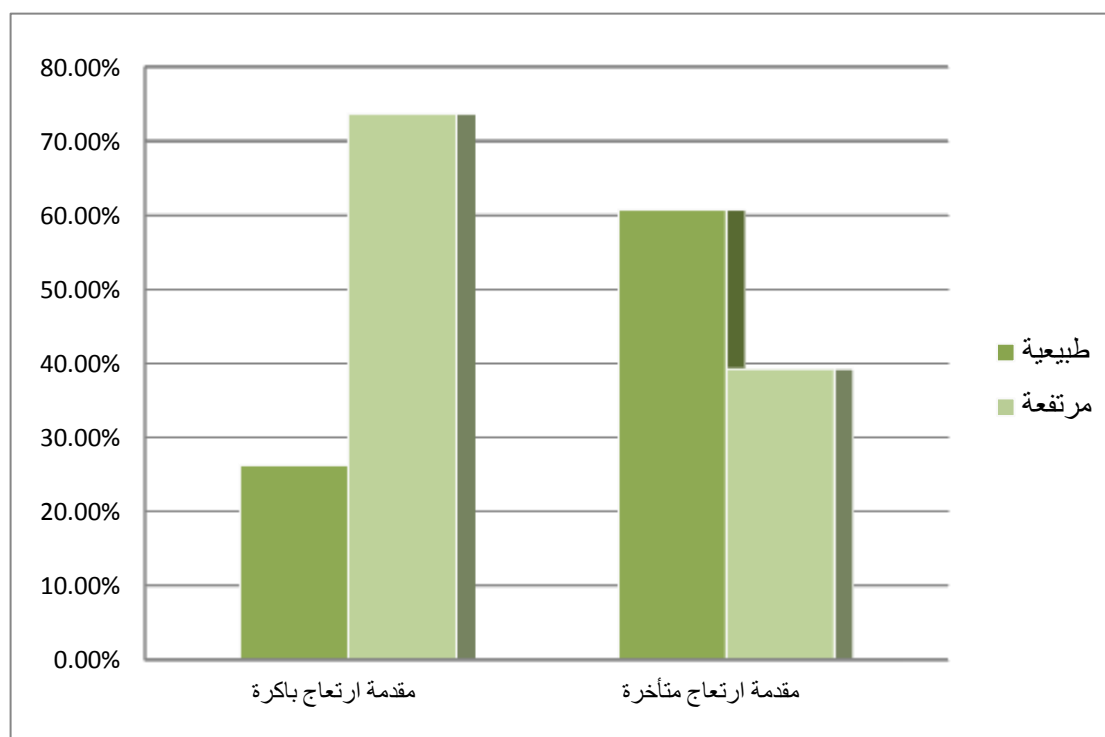
المخطط (11) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم تستوسترون الحر حسب توقيت حدوث مقدمة الارتعاج

يعرض الجدول (14) تكرار القيم المرتفعة أعلى من الطبيعي للتستوسترون، وكان الفرق

هاماً إحصائياً مع قيمة مستوى دلالة يبلغ 0.02

الجدول (14) يبين توزيع قيم التستوسترون الحرفي مجموعة مقدمة الارتعاج حسب توقيت الحدوث

مرتفعة	طبيعية	المجموعة
14 (73.68%)	5 (26.32%)	مقدمة الارتعاج باكراً
11 (39.29%)	17 (60.71%)	مقدمة الارتعاج متأخرة



المخطط (12) مقارنة تكرار قيم التستوسترون المرتفعة في مجموعة مقدمة الارتعاج حسب التوقيت

القيم التنبؤية للتستوسترون الحر لحدوث مقدمة الارتعاج في عينة

الدراسة:

يبين الجدول (15) نتائج القيم التنبؤية لقيم التستوسترون لحدوث مقدمة ارتعاج.

يُلاحظ من الجدول أن أفضل تناسب بين القيم كان عند القيمة 0.4 ml/pg ، ولكن مع نتيجة متوسطة، وهذه القيمة منخفضة وتقع ضمن المجال الطبيعي للتستوسترون الحر في المصل مما يجعل اعتمادها كقيمة تنبؤية أو إنذارية غير فعال.

أما القيمة 1.2 ml/pg وهي أول قيمة فوق الحد الأعلى الطبيعي وفق المجال المعتمد في مخبرنا فقد كانت القيم التنبؤية لها متوسطة مع حساسية منخفضة.

جدول رقم (15) حساب قيم الحساسية والنوعية لحدوث مقدمة ارتعاج لدى السيدات في عينة الدراسة

حدوث مقدمة ارتعاج عند مستوى تستوترون أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
0.3	1	0.3	0.59	1
<u>0.4</u>	<u>0.87</u>	<u>0.47</u>	<u>0.62</u>	<u>0.79</u>
0.5	0.81	0.53	0.63	0.74
0.6	0.77	0.53	0.62	0.69
0.7	0.72	0.53	0.61	0.66
0.8	0.62	0.62	0.62	0.62
1	0.57	0.7	0.66	0.62
1.1	0.55	0.7	0.65	0.61
<i>1.2</i>	<i>0.45</i>	<i>0.83</i>	<i>0.72</i>	<i>0.6</i>
1.3	0.38	0.87	0.75	0.59
1.4	0.34	0.87	0.73	0.57
1.7	0.32	0.87	0.71	0.56
1.8	0.21	0.91	0.71	0.54
1.9	0.19	0.91	0.69	0.53
2	0.09	1	1	0.52
2.1	0.06	1	1	0.52
2.2	0.02	1	1	0.51
2.3	0	1	1	0.5

القيم التنبؤية للتستوسترون الحر لحدوث مقدمة ارتعاج شديد:

تم حساب القيم التنبؤية لقيم محددة من التستوسترون الحر لدى مريضات مقدمة الارتعاج لحساب أفضل قيمة يمكن أن تقيد في تحديد التنبؤ الإنذاري بتطور النمط الشديد من مقدمة الارتعاج وفق الجدول (16).

وجد أن مستوى تستوسترون يساوي 0.7 ml/pg هو أفضل قيمة تنبؤية لحدوث مقدمة ارتعاج شديد في هذه العينة، وعلى الرغم من الحساسية الجيدة ولكن النوعية كانت متوسطة.

كانت القيم التنبؤية عند مستوى 1.2 ml/pg متوسطة.

جدول رقم (16) حساب القيم التنبؤية لحدوث مقدمة ارتعاج شديد في مجموعة مقدمة الارتعاج

حدوث مقدمة ارتعاج شديد عند تكون قيمة التستوسترون أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
0.3	1	0	0.53	
0.4	1	0.27	0.61	1
0.5	1	0.41	0.66	1
0.6	1	0.5	0.69	1
<u>0.7</u>	<u>1</u>	<u>0.59</u>	<u>0.74</u>	<u>1</u>
0.8	0.88	0.68	0.76	0.83
1	0.8	0.68	0.74	0.75
1.1	0.76	0.68	0.73	0.71
<u>1.2</u>	<u>0.64</u>	<u>0.77</u>	<u>0.76</u>	<u>0.65</u>
1.3	0.52	0.77	0.72	0.59
1.4	0.44	0.77	0.69	0.55
1.7	0.44	0.82	0.73	0.56
1.8	0.4	1	1	0.59
1.9	0.36	1	1	0.58
2	0.16	1	1	0.51
2.1	0.12	1	1	0.5
2.2	0.04	1	1	0.48
2.3	0	1	1	0.47

القيم التنبؤية للتستوسترون الحر لحدوث مقدمة ارتعاج باكر:

أجري أيضاً حساب القيم التنبؤية لقيم محددة من التستوسترون الحر لدى مريضات مقدمة الارتعاج لتحديد الدور التنبؤي للتستوسترون في تطور مقدمة ارتعاج باكر، ويبين الجدول (17) النتائج المسجلة.

وجد أن القيمة 1.8 ml/pg هي أفضل قيمة تنبؤية لحدوث مقدمة ارتعاج باكر في عينة البحث، وكانت حساسيتها متوسطة ولكن مع نوعية جيدة جداً.

كانت نتائج القيم التنبؤية عند المستوى الأعلى الطبيعي متوسطة.

جدول رقم (17) حساب القيم التنبؤية لحدوث مقدمة ارتعاج باكر في مجموعة مقدمة الارتعاج

حدوث مقدمة ارتعاج باكر عند تكون قيمة التستوسترون أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
0.3	1	0	0.4	
0.4	1	0.21	0.46	1
0.5	1	0.32	0.5	1
0.6	1	0.39	0.53	1
0.7	1	0.46	0.56	1
0.8	0.89	0.57	0.59	0.89
1	0.84	0.61	0.59	0.85
1.1	0.79	0.61	0.58	0.81
1.2	0.58	0.64	0.52	0.69
1.3	0.5	0.71	0.53	0.69
1.4	0.5	0.79	0.6	0.71
1.7	0.5	0.82	0.64	0.72
<u>1.8</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0.76</u>
1.9	0.42	1	1	0.74
2	0.21	1	1	0.65
2.1	0.16	1	1	0.64
2.2	0.05	1	1	0.61
2.3	0	1	1	0.6

مناقشة النتائج

إن مقدمة الارتعاج ما تزال مجال واسع للأبحاث في طب التوليد لما تحمله من خطورة للأم والجنين، وما تكتنفه من غموض يلف آلياتها الإمبراضية وسببياتها وبالتالي التنبؤ بها أو الوقاية منها.

أجري هذا البحث المحلي لتحديد العلاقة بين عيار التستوسترون الحر في المصل ومقدمة الارتعاج، اشتمل البحث 94 سيدة حامل، توزعت إلى مجموعتين: الأولى مجموعة مقدمة الارتعاج والثانية مجموعة شاهد مع ضغط سوي.

كانت المجموعتان مضبوطتين، ولم يكن هناك فروق هامة بين المجموعتين من حيث العمر والعمر الحولي والسوابق التوليدية.

كان متوسط قيم التستوسترون الحر أعلى في مجموعة مقدمة الارتعاج وبفارق هام عن مجموعة الشاهد ($P < 0.05$)، وبالاستقصاء عن قيمة تنبؤية وجد أن التركيز عند قيمة حدية 0.4 ml/pg حقق أفضل النتائج ولكنه قيمة منخفضة مقارنة بالمجال الطبيعي للتستوسترون الحر (0.35-1.19 ml/pg).

تتوافق هذه النتيجة مع العديد من المنشورات الطبية السابقة [26.32.33.34.35]، فقد وجد Zhorzholadze ورفاقه ارتفاعاً بمقدار 51% في مستوى التستوسترون لدى مريضات مقدمة الإرتعاج [35]، كما وجد Acromite ورفاقه ارتفاعاً هاماً في مستوى التستوسترون الكلي والحر لدى مريضات مقدمة الإرتعاج مقارنة بسويات الضغط [26]،

ووجدت دراسة إيرانية عام 2008م أن تركيز التستوسترون الحر كان أعلى بشكل هام في حالة مقدمة الإرتعاج، واقترحت أنه قد يعتبر عامل خطر هام ويتداخل في الآلية المرضية لمقدمة الإرتعاج [32].

لكن البيانات السابقة المنشورة لم تخلو من بعض النتائج المناقضة حيث لم تسجل دراسات أخرى فروقاً هامة في تراكيز التستوسترون بين مريضات مقدمة الإرتعاج وسويات الضغط [39.38]، وهو ما يعكس التباين في التعبير عن التستوسترون في سياق مقدمة الارتعاج. كانت الفروق هامة أيضاً في قيم التستوسترون الحر بين كل من مقدمة الارتعاج الشديد والخفيف، ومقدمة الارتعاج الباكرة والمتأخرة.

عند البحث عن قيمة تنبؤية حدية وجد أنه بالنسبة لمقدمة الارتعاج الشديد (0.7 ml/pg) وهي أيضاً قيمة تقع ضمن المجال الطبيعي.

أما بالنسبة للبدء الباكر لمتلازمة مقدمة الارتعاج فقد كانت قيمة التركيز 1.8 ml/pg هي أفضل قيمة حدية تنبؤية، مع قيمة تنبؤية إيجابية 100%. وجدت دراسة صينية نشرت عام 2017م أن تركيز التستوسترون كان أعلى بشكل هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج الباكر مقارنة بالمجموعة الشاهد المضبوطة معه، بينما كان غير هام في مجموعة مقدمة الإرتعاج المتأخر [28].

يحد من قوة النتائج عدم ظهور قيمة تنبؤية جيدة للتستوسترون الحر، وأن قسم كبير من النتائج كانت ضمن المجال الطبيعي لعيار التستوسترون مع وجود تداخل بين المجموعات في القيم.

إن هذه النتائج المجملّة للبحث تؤكد على أن التستوسترون الحر يلعب دوراً في الآلية المرضية لمقدمة الارتعاج ولكن ما نزال بحاجة لدراسات ذات تقييم باكر للتستوسترون لمراقبة بدء ارتفاعه وعلاقة ذلك مع بدء التغيرات المرضية المرافقة لمقدمة الارتعاج.

التوصيات

- ✓ على الرغم من النتائج المسجلة ولكن الهامش الضيق للقيمة التنبؤية وعدم وجود المقدرة الفعالة للوقاية فإن البحث لم يتوصل للتوصية بإجراء عيار روتيني للتستوستيرون الحر لدى المريضات المؤهبات لمقدمة الارتعاج ويكتفى حالياً بالاستخدام البحثي له.
- ✓ كتوصية غير مباشرة يوصى بالاهتمام بالسيدات اللاتي يعانين من تظاهرات سريرية لفرط الأندروجينات وارتفاع التستوسترون ومراقبة تطور مقدمة ارتعاج لديهن.

القسم الثالث

المراجع

1. Aagaard-Tillery K, Belfort M. Eclampsia: morbidity, mortality, and management, Clin Obstet Gynecol, 2005; 48 (1): 12-23.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, et al. Births: final data for 2006. National vital statistics reports. Vol57. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2009.1–104.
3. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia. RCOG Guideline, 2006, 10A:1.
4. Cunningham, FG, Leveno, KL, Bloom, SL, Hauth, JC, Rouse, DJ, Spong, CY (eds). Williams Obstetrics, 23rd Ed. New York: McGraw-Hill. 2009
5. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(5):1365.
6. Redman CW, Sargent IL, Taylor RN. Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
7. Fisher S, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
8. Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, et al. Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. Placenta 2012; 33(Suppl):S48.
9. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol, 2013; 31:387.
10. Ward K, Taylor RN. Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
11. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia:

systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technology Assessment* 2008. 12: 6.

12. Mchrani T, Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, editor. *Handbook of systemic autoimmune diseases*, vol. 10. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 13–34.

13. Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;16:9–11.

14. Yamada H et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immun.* 2009. 79:188-195.

15. Vyakaranam S, Bhongir AV, Patlolla D, Chintapally R. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Med Sci Public Health.* 2015; 4(10): 1424–1428

16. Sharma DK. A study of serum uric acid levels in preeclampsia. *Int J Clin Biochem and Res* 2015, 2(1):18-21

17. Hsu TY, Lan KC, Tsai CC, Ou CY, Cheng BH et al. expression of androgen receptor in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(3):262–267.

18. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update.* 2014;20:542–559.

19. Wolf M, Sandler L, Muniz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1563-1568.

20. Blesson CS, Chinnathambi V, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Prenatal testosterone exposure induces hypertension in adult females via androgen receptor-dependent protein kinase C δ -mediated mechanism. *Hypertension.* 2015;65:683–690.

21. Maliqueo M, Echiburu B, Crisosto N. Sex steroids modulate uterine placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front Physiol.* 2016;7:152.

22. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:558.e1–558.e6.
23. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56.
24. Katsikis I, Kita M, Karkanaki A, Prapas N, Panidis D. Late pregnancy complications in polycystic ovarian syndrome. *Hippokratia* 2006, 10(3):105-111.
25. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 117–121.
26. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE et al. Androgen in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 60–63.
27. Serin IS, Kula M, Basbug M et al. Androgen levels of preeclampsia patients in third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1009–1013.
28. Shao X, Liu Y, Liu M, Wang Y, Yan L et al. Testosterone Represses Estrogen Signaling by Upregulating miR-22 A Mechanism for Imbalanced Steroid Hormone Production in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017;69:721-730.
29. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, Espana-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzman-Rojas AM, Gonzalez MI, Palominos-Rivera M, Irrarazabal CE, Figueroa-Diesel H, Varas-Godoy M, Illanes SE. Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10:e0139682.
30. Kumar P, Luo Y, Tudela C, Alexander JM, Mendelson CR. The c-Myc-regulated microRNA-17~92 (miR-17~92) and miR-106a~363 clusters target hCYP19A1 and hGCM1 to inhibit human trophoblast differentiation. *Mol Cell Biol.* 2013;33:1782–1796.

31. Zusterzeel PL, Peters WH, Visser W et al. A polymorphism in the gene for microsomal epoxide hydrolase is associated with pre-eclampsia. *J Med Gen* 2001; 38: 234–237.
32. Ghorashi V, Sheikhvatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia. *Pol J Endocrinol* 2008; 59 (5): 390–392.
33. Gerulewicz-Vannini D, Camero Y, Salas J et al. High plasmatic androgen levels in women affected with pregnancy-induced hypertension. *Rev Invest Clin*. 2006; 58: 228–233.
34. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N et al. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 16–19.
35. Zhorzholadze ED, Sanikidze TV, Dzhikiia IV. The role of hormonal homeostasis in pathogenesis of endothelial dysfunction during preeclampsia. *Georgian Med News* 2006; 130: 104–107.
36. Fişicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 134–137.
37. Troisi R, Potischman N, Johnson CN et al. Estrogen and androgen concentration are not lower in the umbilical cord serum of pre-eclamptic pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 1268–1270.
38. Valadan M, Qadrdoost-Nakhchee N, Davari-Tanha F. Androgen levels in pre-eclampsia. *Acta Medica Iranica* 2006; 44: 241–245.
39. Iou SG, Skandari M, Dabiri A. Evaluation of androgen and progesterone levels of women with pre-eclampsia. *Med J Islamic World Acad Sci* 2005; 15: 19–22.
40. Task Force on Hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Washington. DC. 2013

القسم الرابع

الملاحق

الموافقة المستنيرة

العنوان: (دراسة العلاقة بين تركيز المستويات المصلية للتستوسترون الحر ومقدمة الارتعاج)

الباحث: د. رنيم الغبرة.

سيدتي:

سنقوم بدراسة علاقة التستوسترون في المصل ومقدمة الارتعاج في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق وسيتم سحب دم منك من أجل عيار تستوسترون المصل. ولذلك يهمننا مشاركتك في الدراسة وإعطائنا بعض البيانات التي لن تشتمل على مايشير إلى هويتك بأي صورة كانت وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن نستخدم إلا لأغراض بحثية فقط والتي قد تفيد في تشخيص مثل هذه الحالات لدى مراجعات المشفى، إن هذه الدراسة لا تشتمل على أي تدخل من شأنه التأثير في سير الحمل، ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية إضافية.

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

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الإطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة على أسئلتني واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة

استمارة الدراسة

مجموعة المريضة: حالة: شاهد:

رقم المريضة: التاريخ:

اسم السيدة: العمر:

قصة الحمل الحالي:

تاريخ آخر دورة طمثية: العمر الحولي

السوابق المرضية:

القصة التوليدية:

عدد الحمل: ولادات تمام الحمل: ولادات باكرة: إملاص: إسقاط:

الفحص السريري:

الضغط الشرياني: بيلة بروتينية:

أعراض مقدمة الارتعاج:

الوزن: الطول: حجم الرحم:

الفحص النسائي:

التصوير الصدوي:

قيمة تستوسترون المصل:

المتابعة:

.....
.....
.....
.....