



جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

**معايرة هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية  
لدى مريضات الارتعاج ومقدمة الارتعاج والحوامل طبيعيات  
ضغط الدم بعد الأسبوع العشرين من الحمل**

بدره علمي أحمد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية  
في التوليد وأمراض النساء وجراحتهما

إشراف

برئاسة

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

عماد الدين التنوخي

كنعان السقا

إعداد

الدكتورة راما سلال

# بسم الله الرحمن الرحيم

إلى روح جدتي الطاهرة ..

إلى رجل صاغه الزمان صياغه لن تنسى .. والدي

إلى تاج يعطي حياتي معناها .. أمي

إلى رجال أميل عليهم إن مال بي الزمان .. إخوتي

إلى رفيق دربي .. ملجئي .. وسندي .. زوجي

إلى ساعدي الأيمن في اجتياز المحنات .. والدي زوجي

إلى أمة اقرأ .....

... أهدي هذا العمل

# شكر وتقدير

---

الشكر للأستاذ الدكتور عماد الدين التوحي لإشرافه على هذه الدراسة . . .

الشكر للأستاذ الدكتور كعاز السقا رئيس قسم التوليد وأمراض النساء .

الشكر والتقدير للساتذة أعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء . . .

التقدير والامتنان لإدارة الهيئة العامة للمشفى، والكوادر الإدارية والتمريضية والمخبرية لتعاونهم في إنجاز هذه الدراسة . . .

الشكر لزملائي لمساعدتهم في جمع العينة . . .

إلى أعضاء لجنة الحكم لمشاركتهم في مناقشة هذه الدراسة وتقييمها .

شكراً لكم

د. راما سلال

---

# الفهرس - قائمة محتويات الدراسة

| رقم الصفحة | المواضيع                                                              |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 5          | القسم النظري                                                          |
| 6          | اضطرابات ارتفاع الضغط                                                 |
| 8          | مقدمة الارتعاج/ ارتعاج                                                |
| 15         | الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج                                  |
| 22         | التغيرات المرضية التي تصيب أجهزة الجسم في<br>مقدمة الارتعاج والارتعاج |
| 33         | المشعرات المستخدمة في التنبؤ مقدمة الارتعاج                           |
| 34         | الوقاية من مقدمة الارتعاج                                             |
| 36         | تدبير الارتعاج ومقدمة الارتعاج                                        |
| 51         | هرمون HCG                                                             |
| 58         | دور HCG في مقدمة الارتعاج                                             |
| 60         | القسم العملي                                                          |
| 61         | منهج الدراسة                                                          |
| 66         | نتائج الدراسة                                                         |
| 79         | المناقشة                                                              |
| 81         | التوصيات                                                              |
| 82         | الملاحق                                                               |
| 85         | قائمة المراجع                                                         |

# القسم النظري

## اضطرابات ارتفاع الضغط

تؤثر اضطرابات ارتفاع الضغط على 5-10% من كل الحمول، وهي واحدة من ثلاثي موت الأمهات، وإن مقدمة الارتعاج يتم تحديدها في 3.9% من كل الحمول (Martin; 2012)، وتشكل 16% من وفيات الامهات (Khan; 2006).

### التعريف:

- تم تحديث التعاريف المتعلقة بهذه الاضطرابات من قبل الكلية الامريكية للمولدين والنسائيين لوضع توصيات معتمدة على الدليل للممارسة السريرية، وتم تعديل التصنيف الأساسي وفق التالي (ACOG; 2013):
  - ارتفاع الضغط الحلمي.
  - مقدمة الارتعاج/الارتعاج ومتلازمة HELLP
  - ارتفاع الضغط المزمن بأي آلية.
  - مقدمة ارتعاج مضاف إلى ارتفاع ضغط مزمن.

### التشخيص:

- يعرّف ارتفاع الضغط بأنه تجاوز قيمة ضغط الدم الشرياني الانقباضي 140 ملم ز، والانقباضي 90 ملم ز. يستخدم الصوت الخامس كوروتكوف لتحديد الضغط الانقباضي.
- سابقاً كانت الزيادة بمقدار 30 ملم ز بالضغط الانقباضي، و 15 ملم ز بالضغط الانقباضي بعد منتصف الحمل تستخدم كمعيار تشخيصي حتى عندما تكون القيم المطلقة أقل من 90/140 ملم ز، لم تعد هذه التغيرات مستتابة لأن الدليل أظهر أن هؤلاء السيدات لا يعانين من ازدياد التأثيرات السلبية على الحمل (Levine; 2000)، ولكن يجب أن يراقبن بشكل لصيق لأن النوب الإرتعاجية قد تتطور عندهن حتى مع ضغط أقل من 90/140 ملم ز (Alexander; 2006).
- إن الارتفاع المفاجيء في الضغط الشرياني الوسطي في نهاية الحمل يعرف بارتفاع الضغط دلتا، ويمكن أن يشير لمقدمة الارتعاج حتى مع ضغط دم أقل من 90/140 ملم ز (Macdonald-Wallis; 2012) (Vollaard; 2007).

## ارتفاع الضغط الحولي:

- وهو ارتفاع الضغط فوق 90/140 ملم ز للمرة الأولى بعد منتصف الحمل ولكن دون وجود بيلة بروتينية، وإن حوالي نصف هؤلاء السيدات يطوّرن مقدمة ارتعاج لاحقاً، والتي تتضمن موجودات أخرى كالصداع أو ألم شرسوفي أو البيلة البروتينية أو نقص الصفائح (ACOG; 2013).
- إن من الخطر على الأم والجنين تجاهل ارتفاع الضغط لمجرد أن البيلة غير موجودة حيث إن 10% من النوب الارتعاجية تحدث بغياب البيلة البروتينية، وقد تم تصنيف ارتفاع الضغط الحولي من قبل آخرين بأنه ارتفاع ضغط عابر إذا لم يوجد دليل على مقدمة الارتعاج وعاد ارتفاع الضغط للطبيعي خلال 12 أسبوع بعد الولادة.

## ارتفاع الضغط المزمن:

- يختلف معدل حدوث ارتفاع الضغط المزمن، فهو يتوزع ضمن مجال من 0.5 وحتى 4%، ويوسطي 2.5%. غالباً ما يكون ارتفاع الضغط المزمن خلال الحمل مجهول السبب (80%)، قد يكون ناتج عن مرض كلوي (20%). يغلب أن تكون مريضات ارتفاع الضغط المزمن بعمر أكبر من 30 سنة، وبدينات، وعديدات الولادة، مع أمراض مرافقة مثل السكري أو الأمراض الكلوية. يكثّر حدوثه عند النساء مع قصة عائلية إيجابية.
- يوضع التشخيص على أساس وجود ارتفاع ضغط مثبت :
  - قبل الحمل
  - أو قبل الأسبوع 20 من الحمل
  - أو استمرار ارتفاع الضغط بعد 12 أسبوع من الولادة .
- يثبت تشخيص ارتفاع الضغط المزمن بإجراء قياسات متعددة لضغط الدم في المنزل و/أو خارج العيادة، والبحث عن أسباب قابلة للإصلاح في حالة الضغط الشديد. قد يكون من الصعب أحياناً تحديد سبب تفاقم الضغط المرتفع، عما إذا كان نتيجة اختلاطه بمقدمة ارتعاج أو ترافقه بمرض كلوي (Cunningham FG et al.; 2010).

## مقدمة ارتعاج مضاف إلى ارتفاع ضغط مزمن:

- يعد مقدمة الارتعاج المضاف الاختلاط الرئيسي لارتفاع الضغط المزمن ويحدث لدى ثلث المريضات بالمجمل، ويتطور لدى 10% من المصابات بارتفاع الضغط المزمن الخفيف.
- يزداد خطر حدوث مقدمة ارتعاج مضاف عند المريضات اللاتي يعانين من ضخامة بطين أيسر أو ارتفاع كرياتنين المصل. ويكثر حدوث مقدمة الارتعاج المضاف بعد الأسبوع 34 من الحمل، وتتدهور حالة مريضات مقدمة الارتعاج المضاف بشكل أسرع من مريضات مقدمة الارتعاج لوحده.
- يزداد الإنذار سوءاً إذا كان ارتفاع الضغط شديداً خلال الثلث الأول، أو إذا بدأ مقدمة الارتعاج المضاف قبل الأسبوع 28 من الحمل، أو عند وجود قصور كلوي قبل الحمل، أو مرض قلبي وعائي ناتج عن ارتفاع الضغط، أو اعتلال عضلة قلبية توسعي. ويجب متابعة هؤلاء المريضات بشكل وثيق عن طريق الفحوصات المخبرية والسريرية المتعددة.
- تزداد خطورة انفكاك المشيمة في ارتفاع الضغط المزمن (0.4-10%). وقد يترافق مع هذه الحالة حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية، أو النخر الأنبوبي الحاد، أو النخر القشري الكلوي.
- يحمل الجنين خطورة بمقدار 25-30% لحدوث الخداج و10-15% لتحديد النمو، ويكون الجنين في خطورة مضاعفة في مقدمة الارتعاج المضاف، كما تزداد خطورة الإملاص (Cunningham FG et al.; 2010).

## مقدمة الارتعاج / ارتعاج:

- هي متلازمة متعددة الأجهزة محرضة بالحمل.
- تختلف نسبة الحدوث حسب التوزع الجغرافي، ووجود عوامل الخطورة.
- إن عوامل الخطورة الأقوى لمقدمة الارتعاج هي: الخروس الأصغر من 19 عاماً أو الأكبر من 40 عاماً، ومقدمة ارتعاج شديد سابق (Cunningham; 2010).

## التشخيص:

ارتفاع الضغط الحديث المترافق مع بيلة بروتينية لحامل سوية الضغط سابقا بعد الاسبوع 20 من الحمل

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| ضغط دم انقباضي < أو يساوي 140 ملم زئبقي                                      |
| أو                                                                           |
| ضغط دم انبساطي < أو يساوي 90 ملم زئبقي                                       |
| و                                                                            |
| بيلة بروتينية تعادل 0,3 غرام أو أكثر في بول الـ 24 ساعة                      |
| أو نسبة البروتين / الكرياتينين < 0.3 وهو ما تم الاعتماد عليه في معظم الحالات |

ضغط الدم يجب أن يكون مرتفعاً لقياسين متتاليين بفارق 6 ساعات

ضغط الدم الانبساطي تؤخذ قيمته بسماع صوت كورتكوف الخامس (اختفاء) الصوت والسيدة بوضعية

الجلوس

### ■ البيلة البروتينية:

تقدر البيلة البروتينية كما يلي :

(1) 300 مغ أو أكثر في بول 24 ساعة

(2) نسبة بروتين / كرياتين < أو تساوي 0.3

(3) 1+ على غميسة البول بشكل مستمر وتعادل 30 مغ / دل

حالياً من الممكن أن البيلة البروتينية الصريحة قد لا تظهر عند مريضات مقدمة الارتعاج

(Sibai; 2009)

وقد تظهر بشكل متأخر حتى بعد الولادة (Chames; 2002) أو بعد أن تحدث نوب الارتعاج فعلى

سبيل المثال 10-15% من مريضات متلازمة HELLP ليس لديهن بيلة بروتينية عند ظهور المرض

(Sibai; 2004)

من المؤسف أنه إلى الآن هناك مشكله في تقدير البيلة البروتينية في البول

#### ◀ الطرق المستخدمة في تقدير البيلة البروتينية :

1) الاعتماد على غميسة البول في تقدير البيلة البروتينية يعطي نتائج سلبية أو إيجابية كاذبة بسبب أن الغميسة تقيس التركيز في وحدة البول فمن الممكن أن البول يكون كثيفاً جداً (حجم قليل) فيعطي نتيجة إيجابية كاذبة والعكس بالعكس لذلك إذا تم الاعتماد على الغميسة في التشخيص يجب أن تكون إيجابية بشكل مستمر وليس في عينة عشوائية واحدة

❖ وهي تقيس كمية البروتين في وحدة الحجم وتقدر ب مغ/دل

2) الاعتماد على تقدير الكمي للبروتين في بول الـ 24 ساعة يعتبره البعض هو المعيار الذهبي واتخذت نسبة 300 مغ عتبة لتشخيص البيلة البروتينية الشاذة في مقدمة الارتعاج (Task Force; 2013) ❖ المشكلة في هذه الطريقة صعوبتها وطول المدة للحصول على النتيجة التي من الممكن أن يتخذ بناءً عليها قرار حاسم في تدبير المريضة

3) يمكن أن تحل حالياً نسبة البروتين : كرياتين مكان التقدير الكمي في بول الـ 24 ساعة (Ethridge;2013) – (Kyle; 2008) – (Morris; 2012)

❖ في الدراسة التلوية التي قام بها بابانا ورفاقه 2008 توصلوا إلى أن نسبة البروتين : كرياتين في بيلة عشوائية أقل من 130 مغ / 150 غ لها قابلية ضعيفة أن يتخطى فيها بروتين البول 300 مغ في اليوم

❖ إن القيم التي تكون أصغر من 0.08 أو أكثر من 1.19 حساسيتها 86% ونوعيتها 96% أما القيم الوسطى فحساسيتها ونوعيتها أقل

❖ إن التوصية الحالية من أجل القيم الوسطى هي إجراء جمع بول 24 ساعة والتقييم الكمي للبروتين فيه ❖ هناك العديد من الطرق المستخدمة لقياس البيلة البروتينية في البول ومع ذلك لا تقيس أي منها البروتينات المختلفة التي تفرز عادة في البول (Nayeri; 2013)

4. يعد تقدير الألبومين في البول من الطرق الأكثر دقة لأن نسبة إطراره في البول تتعدى باقي الغلوبولينات الكبيرة ففي مقدمة الارتعاج بشكل خاص وأمراض الكبد الكلوية وبشكل عام يعد الألبومين هو البروتين الأكثر إطراراً

❖ ولتقديره طريقتان :

#### I. نسبة الألبومين : الكرياتين ACR

القيم الطبيعية لها 3 - 30 مغ : ممول تعد زيادة معتدلة

<30 مغ : ممول زيادة شديدة

#### II. بيلة الألبومين الصغرى MICROALBUMINUREA

✓ وهي عبارة عن كمية الألبومين المفرز في البول يومياً

✓ هناك كمية ضئيلة من الألبومين تفرز في البول تفرز بشكل طبيعي لا تتجاوز 30 مغ/اليوم

✓ القيم بين 30 - 300 مغ/اليوم تسمى بيلة الألبومين الصغرى وهي مرضية

✓ تعد البيلة ذات أهمية بشكل خاص إذا تجاوزت 300 مغ/اليوم وهذا ما يوافق ( 1+ ) على

غميسة البول لذلك عند وجود هذه القيمة ( 1+ ) على الغميسة هي استطباب لإجراء بيلة

الألبومين الصغرى

✓ يجب عدم الخلط بين بيلة الألبومين الصغرى التي تقيس الكمية مقدرة ب مغ/يوم

✓ وبين الغميسة التي تقيس كمية البروتينات بشكل عام في وحدة البول وتقدر ب مغ/دل

### **تصنيف مقدمة الارتعاج :**

- يصنف حالياً إلى صنفين خفيف وشديد
- جميع الحالات المشخصة والتي لا تنتمي إلى الصنف الشديد هي الحالات الخفيفة

- يعرف الشديد منه بوجود واحد أو أكثر مما يلي:

| بيلة بروتينية حديثة مترافقة مع الضغط مع واحد على الأقل مما يلي: |                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| أعراض اختلال الجهاز العصبي المركزي                              | تشوش الرؤية - اختفاء جزء من الساحة البصرية-<br>اختلال الحالة العقلية وتغيم الوعي-صداع شديد و مترقى<br>على الرغم من تناول المسكنات            |
| أعراض توسع المحفظة الكبدية                                      | ألم في الربع العلوي الأيمن من البطن أو الألم الشرسوفي<br>الغثيان والقيء                                                                      |
| أذية الخلية الكبدية                                             | ارتفاع القيم المصلية للخمائر الناقلة للأمين ضعفين على<br>الأقل من القيم الطبيعية                                                             |
| ارتفاع ضغط الدم الشديد                                          | ارتفاع ضغط الدم الانقباضي لقيمة < أو تساوي 160 أو<br>ارتفاع الضغط الانبساطي لقيمة < أو تساوي 110 لمرتين<br>متتاليتين بفارق 6 ساعات على الأقل |
| قلة الصفائح                                                     | أقل من 100 ألف في الملم <sup>3</sup>                                                                                                         |
| البيلة البروتينية                                               | 5 غرام أو أكثر في بول الـ 24 ساعة<br>شح بول > 500 مل في بول الـ 24 ساعة                                                                      |
| تحدد شديد لنمو الجنين                                           |                                                                                                                                              |
| وذمة رئوية أو زرقة                                              |                                                                                                                                              |
| حادث وعائي دماغي                                                |                                                                                                                                              |

Based on Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #33, January 2002 and Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000

- وسيرد تفصيل الأعراض السريرية كل على حدى

## متلازمة HELLP

وهي متلازمة يعتبرها البعض أحد تنوعات مقدمة الارتعاج (الشكل الشديد) فيما يميل العض لا اعتبارها 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 بـ:

انحلال دموي

ارتفاع خمائر الكبد

نقص الصفائح

### معايير التشخيص والتصنيف :

#### معايير 2006 MISSISSIPPI:

##### ■ صنف 1 :

- I. دليل على اضطراب خمائر الكبد AST و/أو  $ALT \leq 70$  وحدة دولية /ليتر
- II. دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر  $LDH \geq 600$
- III. نقص صفائح شديد  $> 50$  ألف صفيحة /ميكرو ليتر

##### ■ صنف 2:

- I. دليل على اضطراب خمائر الكبد AST و/أو  $ALT \leq 70$  وحدة دولية /ليتر
- II. دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر  $LDH \geq 600$
- III. نقص صفائح معتدل 50 - 100 ألف صفيحة /ميكرو ليتر

##### ■ صنف 3:

- I. دليل على اضطراب خمائر الكبد خفيف AST و/أو  $ALT \leq 40$  وحدة دولية /ليتر
- II. دليل على انحلال دموي وحدة دولية /ليتر  $LDH \geq 600$
- III. نقص صفائح خفيف 100 - 150 ألف صفيحة /ميكرو ليتر

##### ■ عند وجود 1-2 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

## الارتجاج :

- هي عبارة عن تقلصات رمعية تحدث عند مريضات مقدمة الارتجاج لا يمكن أن تعزى لأي سبب آخر.
- تكون التشنجات معممة وقد تظهر قبل - خلال - أو بعد المخاض
- هناك نسبة 10% من المرضى تحدث لديهم النوب حتى بعد 48 ساعة من الولادة (Sibai; 2005) وفي بعض التقارير ربع الحالات من اللواتي تحدث لديهن النوب بعد الولادة تحدث بعد 48 ساعه بعد الولادة (Chames; 2002)
- يحدث الإرتجاج بنسبة 0.2-0.5% من كل الولادات، وهي نوب مقوية رمعية، وتبدأ الحركات الاختلاجية بتقلصات سريعة في الوجه وتتبعها صلابة عضلية معممة. يحدث فقد للوعي يستمر لفترة متغيرة من الوقت. لا توجد عادة نسمة قبل نوبة الارتجاج، ولكن قد يكون الصداع الشديد المستمر والاضطرابات البصرية والألم الشرسوفي والتململ علامات منذرة بالارتجاج الوشيك.
- ماتزال آلية نشوء نوبات الإرتجاج غير مفهومة بشكل جيد. نسبت هذه النوبات لكل من التخثر الصفحي ونقص الأكسجة الناجم عن التقبض الوعائي الموضعي والبور النزفية في القشرة الدماغية أو الاقفار أو الوذمة ويمكن لاعتلال الدماغ أن يثير الفعالية النوبية أحياناً.
- هناك علاقة ضعيفة بين حدوث النوبات وشدة ارتفاع الضغط، قد تحدث مع وجود ضغط مرتفع بشكل بسيط، أي بزيادة خفيفة فقط عن قراءات الـ 24 ساعة الماضية. وفي 20% تقريباً من مريضات الارتجاج يكون الضغط الدموي طبيعياً (Williamson C; 2005).
- في دراستنا حدثت نوب الارتجاج لدى 3 من أصل 7 مرضى بعد الولادة أي بنسبة 42% من حالات الارتجاج
- يحدث عند 5% من مريضات مقدمة الارتجاج متلازمة HELLP وهي شكل شديد من مقدمة الارتجاج يمتاز بانحلال الكريات الحمر وارتفاع خمائر الكبد وانخفاض الصفائح. يحدث ذلك نتيجة تأذي الخلايا البطانية في الشعيرات الجهازية فينكشف الغشاء القاعدي الذي ينشط التصاق الصفائح وترسب الفيبرين، ثم تتناقص الصفائح والكريات الحمر التي تتمزق خلال محاولتها المرور عبر الأوعية المتضيقه وترسب مع الفيبرين. ويتحرر المزيد من الثرومبوكسان وتؤدي الأذية البطانية إلى الإقلال من إنتاج البروستاسيكلين فتتكون بذلك حلقة معيبة. يحدث ارتفاع البيليروبين في الدم نتيجة انحلال الكريات الحمراء، وتؤدي أذية

البطانة الوعائية وترسب الفيبرين في الكبد إلى اضطراب وظيفة الكبد وحدث التمثول النزفي الذي يدل عليه مضض المراق الأيمن أو الألم الشرسوفي والغثيان والإقياء، وترتفع خمائر الكبد عند تموته. يحدث في حالات نادرة الورم الدموي تحت محفظة الكبد. يكون الضغط الدموي طبيعياً عند 15% تقريباً من مريضات متلازمة HELLP (Cunningham; 2010).

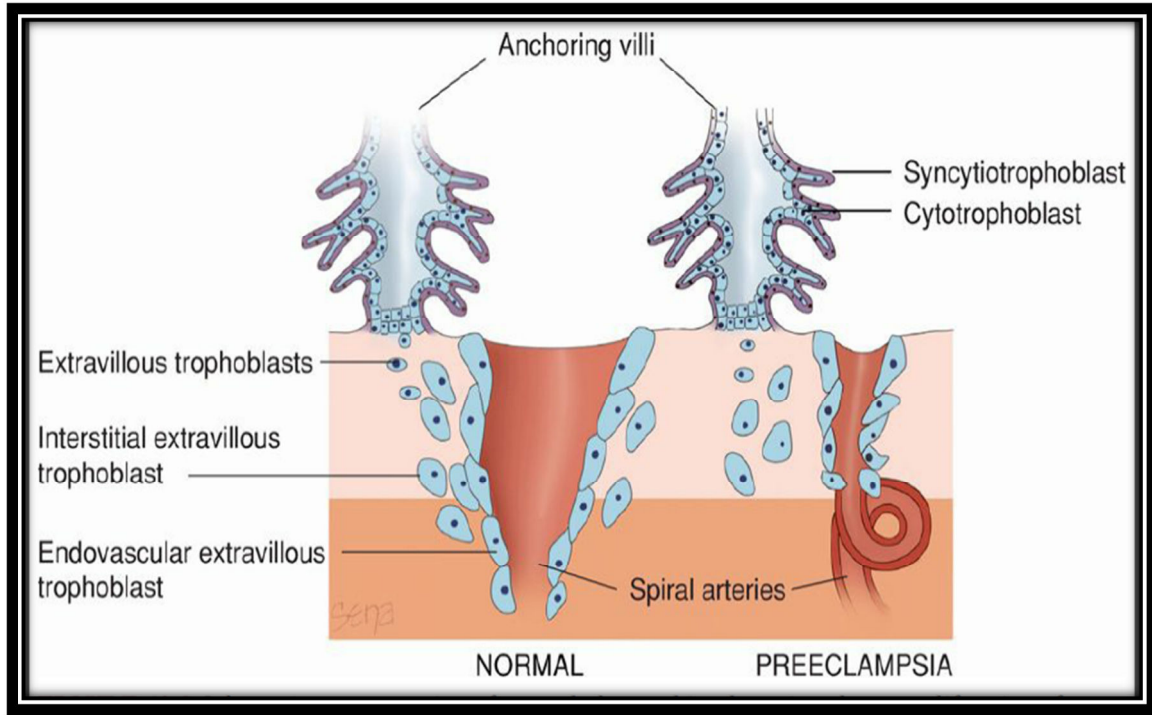
## الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج

- توصف مقدمة الارتعاج/ الارتعاج بأنها مرض النظريات، لأن السبب الأكيد ما يزال مجهولاً، إلا أن التطور الشاذ للمشيمة له دور مثبت في الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج، حيث يعتبر نسيج المشيمة ضرورياً لتطور المرض في حين أن الجنين غير ضروري، ولأن المرض يتحسن دائماً بعد التخلص من المشيمة (Matsuo; 2007).
- يحتاج التعشيش في الثدييات إلى تكون وعائي جديد ليوفر الغذاء والأكسجين للجنين في العادة تفرز المشيمة النامية العديد من العوامل البادئة لتكون الأوعية مثل PIGF & VEGF والمضادة لتكون الأوعية مثل sFLT1
- عادة ما يكون هناك توازن بين هذين النوعين من العوامل ولكن في مقدمة الارتعاج يزداد إنتاج العوامل المضادة لتكون الأوعية مما يؤدي إلى خلل معمم في النسيج الوعائي البطني الوصفي للمتلازمة.
- تساهم عدة عوامل في الفيزيولوجيا المرضية لمقدمة الارتعاج:

### 1) التغير الشاذ في بنية الأوعية الحلزونية:

تهاجر خلايا الأرومة المغذية الخلوية cytotrophoblast في الحمول الطبيعية مخترقاً الساقط والعضلية الرحمية وتغزو الأوعية الحلزونية للرحم، وتقوم بإزالة البنى العضلية المرنة لهذه الأوعية وبالتالي تتحول هذه الأوعية من أوعية تحوي عضلية إلى أوعية منخفضة المقاومة وعالية السعة وبالتالي تسهل مرور الدم إلى المشيمة مقارنة بالنسبة للمناطق الأخرى من الرحم. تبدأ عملية تغير بناء هذه الأوعية في أواخر الثلث الأول من الحمل وتكتمل بحدود الأسبوع 18-20 منه لكن توقيت انتهاء هذا الغزو ليس واضحاً بعد (Zhou ; 1997).

◀ في مقدمة الارتعاج تعجز الخلايا المغذية الخلوية عن غزو عضلية الوعاء الحزنوني وتفشل في إزاحة البنى العضلية المرنة للشرايين، وبذلك لا تتحول هذه الأوعية إلى أوعية كبيرة السعة قادرة على تغذية محصول الحمل وتستبدل المادة المرنة فيها بمادة فيبرينية وتبقى ضيقة تؤدي إلى نقص تروية المشيمة.



الشكل (1) يبين التغير المرضي للأوعية الحزنونية في مقدمة الارتعاج

◀ تلعب عدة عوامل بيئية ومناعية ووراثية دوراً في التطور الشاذ للأوعية الحزنونية (Ilekis ; 2007).

◀ يؤدي هذا العيب في تطور الأوعية إلى عدة نتائج سلبية تطال محصول الحمل وتتضمن:

❖ الموت المفاجئ للجنين، وانفكاك مشيمة باكر، مقدمة ارتعاج مترافقة أو غير مترافقة مع نقص نمو

داخل الرحم، نقص نمو غير مترافق مع ارتفاع ضغط دم الأم، تمزق أغشية باكر، وتطور مخاض باكر

.(Brosens ; 2011).

## (2) خلل تمايز خلايا الأرومة الغازية :

◀ إن أحد العوامل المحتملة لعدم اكتمال غزو الأوعية الحزنونية هو خلل تمايز خلايا الأرومة الغازية

.(Huppertz ; 2008).

◀ في العادة يتضمن حصول تمايز هذه الخلايا تغير في تعبيرية العديد من الجزيئات ومنها السيتوكينات -

جزيئات الالتصاق -جزيئات المطرق خارج الخلوي-الأنزيمات الحالة للبروتينات التلوية

metallopeptinase - معقد التوافق النسيجي الكبير صنف HLA-G (Lim; 1997)

◀ ما يحدث في الحمل الطبيعي هو الآتي:

❖ تُغيّر خلايا الأرومة الغازية تعبيرية جزيئات الالتصاق الخاصة بها من جزيئات تلتصق بالخلايا الظهارية إلى جزيئات تلتصق بالخلايا البطانية وتدعى هذه العملية بتشكيل الأوعية الكاذب (Zhou; 1997).

◀ تمت دراسة الأرومة المغذية في مشائم المصابات بمقدمة الارتعاج ووجدت أنها لا تغير تعبيرية جزيئاتها لتوافق تشكل الأوعية الكاذب أي لا يحصل أي مما سبق مما يؤدي إلى خلل في المشيمة وإقفار في ترويتها وكلا الأمرين يحث المشيمة على إطلاق عوامل جواله منحلة في المصل تؤدي بدورها إلى خلل معمم في بطانة الأوعية في الجسم وهي من مظاهر مقدمة الارتعاج وأعراضه الأساسية.

### (3) نقص التروية \_ نقص الأكسجة \_ الإقفار:

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

(1) حيوانات التجربة التي أبدت أعراض مقدمة الارتعاج ثبت لديها نقص في تروية الوحدة الرحمية المشيمية (Casper; 1995)

(2) يسود مقدمة الارتعاج بنسبة أكثر عند النسوة اللواتي يقطن المرتفعات التي تزيد عن 3100م (Palmer; 1999)

(3) تزيد الأمراض المترافقة مع أمراض وعائية من نسبة الإصابة بمقدمة الارتعاج (ارتفاع الضغط المزمن، والداء السكري، والذئبة الحمامية الجهازية، والأمراض الكلوية، وأهبة التخثر المكتسبة والموروثة) (ACOG; 2002)

(4) تترافق الحالات التوليدية التي تزيد من كتلة المشيمة زيادة غير مترافقة مع زيادة في توعيتها مثل (الرحى العدارية، استسقاء الجنين، السكري، الحمل التوأمي) مع زيادة نسبة الإصابة بمقدمة الارتعاج والإقفار النسبي في المشيمة (Dekker GA; 1999)

◀ إن نقص تروية المشيمة يعد نتيجة لتطور المشيمة الشاذ حيث يبدو نقص التروية جلياً كلما تقدم عمر الحمل لأن الأوعية الشاذة لا تستطيع التكيف مع المتطلبات المتزايدة للوحدة الجنينية المشيمية. أما التغيرات المشيمية المتأخرة فإنها تتوافق مع حدوث الاحتشاءات، قد نجد عصيدات في الأوعية ونخر فيبريني وتخثر وتضييق أوعية تصلبي واحتشاء مشيمي، وقد لا تتواجد هذه التبدلات في كل مريضات مقدمة الارتعاج لكن كلما كان المرض شديداً كلما ظهرت هذه الآفات أكثر. يعد كل من نقص التروية ونقص الأكسجة والإقفار المشيمي عوامل أساسية في إمرضية مقدمة الارتعاج حيث أن المشيمة المصابة تفرز العديد من العوامل إلى دم الأم وتغير هذه العوامل من وظيفة الخلايا البطانية في أجهزة الجسم المختلفة مما يؤدي إلى ظهور الأعراض والعلامات الوصفية لمقدمة الارتعاج (Maynard; 2008) (Makris; 2007)

#### 4) العوامل المناعية:

- 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)
- السيدات اللواتي يتعرضن إلى مستضدات أبوية أقل لديهن قابلية عالية للإصابة ومثالهن :

- 1) الخرسات
- 2) اللواتي يغيرن الشريك الجنسي بتغير الحمل
- 3) اللواتي يطلن الفترة بين الحمل
- 4) اللواتي يستخدمن موانع الحمل الحاجزية
- 5) اللواتي يحملن بواسطة الحقن المجهري للنطفة ICSI

- لوحظت شذوذات مناعية في مقدمة الارتعاج مشابهة لما يحدث عند رفض الجسم لطعم مزروع
- عند أخذ خزعات من مشائم المصابات بمقدمة الارتعاج تبين وجود رشاحة زائدة من الخلايا المسننة في النسيج الساقطي. تعتبر هذه الخلايا المسننة dentritic cells البادئ الأساسي للاستجابة المناعية للخلايا T تجاه الطعوم المزروعة
- من المحتمل أن زيادة أعداد الخلايا المسننة يؤدي إلى تغير في تعبيرية المستضدات الأموية والجنينية على مستوى الغشاء الساقطي مما يؤدي إلى تعشيش شاذ أو استجابة شاذة من قبل الأم للمستضدات الجنينية لكن الدليل القاطع على هذه النظرية لم يثبت بعد (Gleicher; 2007)
- استنتجت دراسة من الاكتشافات الواعدة حالياً أن مريضات مقدمة الارتعاج لديهن مستويات عالية من أضداد مستقبلات الأنجيوتنسين 1 (AT-1) الموجودة على سطح خلايا الأرومة الغازية وهذه الأضداد قادرة على تحريك الكالسيوم الحر داخل الخلايا مما يؤدي إلى زيادة إنتاج مفعول البلازمينوجين وغزو سطحي لخلايا الأرومة الغازية كما تزيد هذه الأضداد من إفراز مستقبل عامل نمو الأوعية البطانية sFLT1 (Xia; 2003) - (Thway; 2004)
- إذاً الاستنتاج الحال في ما يخص العوامل المناعية أن هناك تفاعل بين معقدات نسيجية للأم والأب والجنين هو المسؤول عن الإصابة وليس النمط المورثي الفردي لوحده وهو ما يوافق دراسة تلوية خلصت إلى هذه النتيجة (Saftlas; 2005)

#### 5) زيادة الحساسية للأنجيوتنسين 2:

- وجد أن مريضات مقدمة الارتعاج لديهن حساسية أعلى للأنجيوتنسين 2 مما يؤدي إلى تنظيم أعلى up regulation لمستقبلات البراديكينين B2 (AbdAlla; 2001)
- يتشكل نتيجة لذلك معقد مغاير يتألف من B2/AT1 لديه القدرة على زيادة الاستجابة للأنجيوتنسين 2 في الزواج

◀ وجد أن زيادة المستقبلات AT1 من قبل الأضداد الذاتية يؤدي إلى ارتفاع الضغط والأذية الوعائية الملاحظة في مقدمة الارتعاج والأذية الوعائية الملاحظة في مقدمة الارتعاج وتدعم الدراسة على الفئران هذه الملاحظة ( Zhou; 2008 ) (Wenzel; 2011)

## (6) العوامل الوراثية:

◀ على الرغم من أن معظم حالات مقدمة الارتعاج فردية إلا أن العوامل المورثية تلعب دوراً في إحداث المرض (Skjaerven; 2005)، واقترح العامل المورثي في إمراضية مقدمة الارتعاج بناءً على الملاحظات الآتية:

❖ ترفع القصة العائلية لأم أو أخت مصابة بمقدمة الارتعاج من احتمال إصابة الخروس بمقدار 2 - 5 أضعاف الخروس سلبية القصة العائلية (Carr; 2005)

❖ كما يعزى تطور المرض بشكل جزئي إلى جينات الأم الموسومة. في دراسة للأخوات المصابات بمقدمة الارتعاج وجد أن الأم تطور المرض فقط عندما يرث محصول الحمل المؤلف من الجنين والمشيمة طفرة الحذف STOX1 على الذراع الطويل للصبغي 10q22. أما إذا ورث محصول الحمل الجين من الأب فإن المرض لا يظهر (Van; 2005)

❖ يرتفع خطر الإصابة بمقدمة الارتعاج عند زواج السيدة برجل والدته أصيبت بالمرض عند الحمل به مقارنة برجل ليس لديه هذه القصة العائلية (Skjaerven; 2005)

❖ يرتفع خطر إصابة المرأة بمقدمة الارتعاج عند زواجها برجل عانت شريكته الجنسية السابقة من مقدمة الارتعاج مقارنة بمن تتزوج بزواج حمل شريكته السابقة طبيعى (Skjaerven; 2005)

❖ يرتفع خطر الإصابة بمقدمة الارتعاج لأكثر من 7 أضعاف عند وجوده في حمل سابق.

تقترح هذه المعطيات تشارك الجينات الأموية والأبوية في الانغراس الشاذ للمشيمة وتطور المرض.

◀ إن المسح المورثي الواسع للنساء الأيسلنديات المصابات بالارتعاج ومقدمة الارتعاج والضغط الحملي بين وجود موقع هام على الذراع الصغير للجين 2p13 (Arngrímsson R et al.; 1999)، ومن المواقع الصبغية الهامة الأخرى 2p12-2p25-9p13 (Moses EK et al., 2000) (Laivuori H et al., 2003).

◀ توجد المورثة المسؤولة عن FLT1-sFLT1 على الصبغي 13 وهي مورثة مسؤولة عن تصنيع العديد من مستقبلات النمو البطانية VEGFR لذلك فإن الأجنة التي تحمل هذه المورثة بشكل زائد مثل مثل أجنة متلازمة تثلث الصبغي 13 يزداد خطر إصابة أمها بشكل كبير بمقدمة الارتعاج مما يوجه بقوة إلى دور هذه المورثة في إمراضية المرض (Bdolah Y et al., 2006).

◀ أما الموقع 12q فقد يكون مرتبطاً بمتلازمة HELLP (Lachmeijer AM et al.; 2001).

◀ أخيراً بينت دراسة لمقدمة الارتعاج على التوائم معطيات مناقضة لما سبق وفشلت في إيجاد سبب مورثي (Treloar SA et al.; 2001).

## 7) خلل النسيج البطاني المعمم:

◀ تعلق المظاهر السريرية في مقدمة الارتعاج بوجود خلل معم في النسيج البطاني في الجسم فمثلاً:

- ❖ ارتفاع الضغط ناتج عن خلل السيطرة على التوتر الوعائي.
- ❖ البيلة البروتينية والوذمة ناتجة عن زيادة النفوذية الوعائية.
- ❖ زيادة التخثر ناتج عن التعبير الزائد للخلايا البطانية عن بداءات العوامل المخثرة procoagulant.
- ❖ الأعراض الوصفية للمرض كالصداع والاختلاجات وتشوش الرؤية والألم الشرسوفي ونقص النمو داخل الرحم كلها تنتج عن خلل الأوعية البطانية في الأعضاء الهدف (الدماغ - الكبد - الكلية - المشيمة )

◀ أما الدلائل التي تدعم وجود الخلل البطاني المعمم فهي:

- ❖ ازدياد تراكيز كل من الفيبرونكتين - أضداد العامل الثامن - thrombomodulin
- ❖ خلل التوسع الوعائي المسبب بالجريان والتوسع الوعائي بواسطة الأستيل كولين (Pascoal; 1998)
- ❖ نقص إفراز البطانة للموسعات الوعائية كأكسيد النتريت والبروستاسيكلين وازدياد المقبضات كالاندوتلين والترومبوكسان

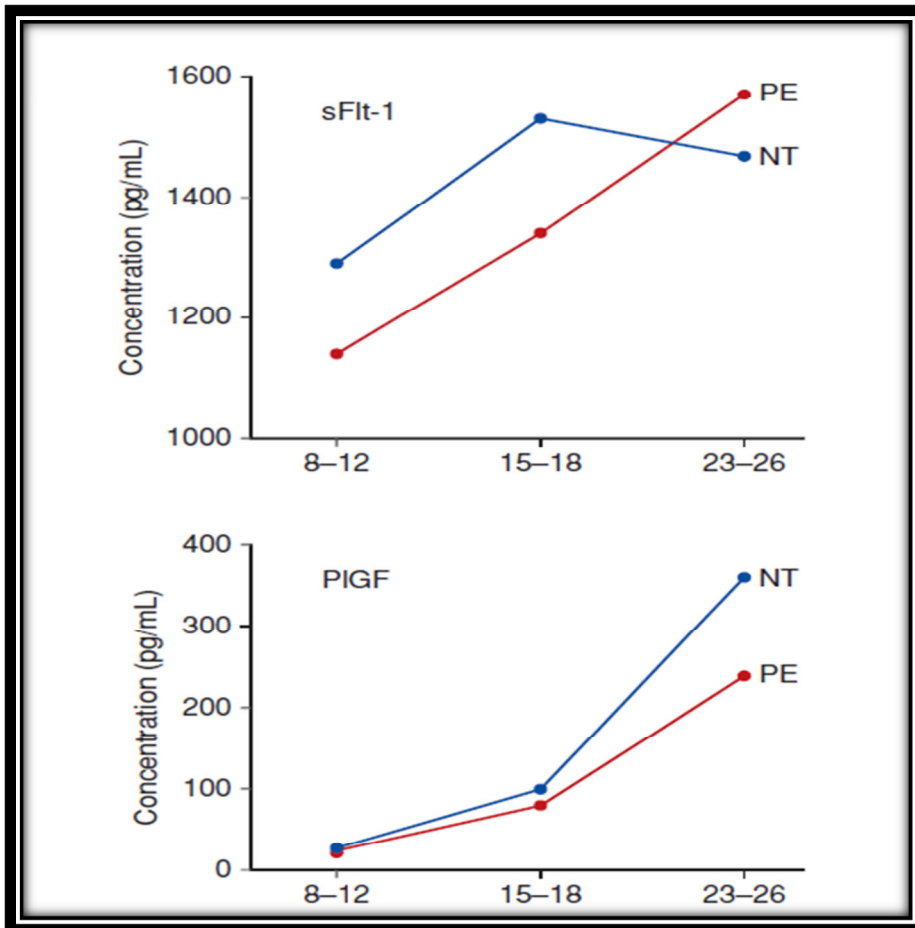
- ❖ زيادة الحساسية الوعائية للأنجيوتنسين 2 (Granger; 2001)
- ❖ إن حقن مصل المصابات بمقدمة الارتعاج في الوريد السري يسبب تفعيل بطاني لخلايا الوريد السري في الاختبارات التي أجريت في الزجاج (Roberts; 1992)
- ❖ يستمر خلل توسع الشريان العضدي 3 سنوات بعد الحمل المصاب بمقدمة الارتعاج لكن لا نعلم إذا كان الخلل سبباً أو نتيجة للإصابة بمقدمة الارتعاج (Chambers; 2001)
- ❖ هناك علاقة بين وجود خلل وعائي سابق للحمل وقابلية الإصابة بمقدمة الارتعاج بسبب تخرب الخلايا البطانية حيث أن وجود التخرب الخلوي بشكل سابق للحمل يفسر إصابة مريضات مقدمة الارتعاج بالأمراض الوعائية لاحقاً في حياتهن (Bellamy; 2007)

### الفيزيولوجيا المرضية لخلل النسيج البطاني الوعائي الجهازى

- يحتاج التعشيش في الثدييات إلى تكون وعائي جديد ليوفر الغذاء والأكسجين للجنين
- في العادة تفرز المشيمة النامية العديد من العوامل البادئة لتكون الأوعية مثل PIGF & VEGF والمضادة لتكون الأوعية مثل sFLT1
- وعادة ما يكون هناك توازن بين هذين النوعين من العوامل
- في مقدمة الارتعاج يزيد إنتاج العوامل المضادة لتكون الأوعية مما يؤدي إلى خلل معم في النسيج الوعائي البطاني الوصفي للمتلازمة

## sFLT1

- هو مستقبل عامل نمو الأوعية البطانية له شكل منحل . يقوم هذا العامل المنحل أثناء دورانه بدور مضاد لتكون الأوعية حيث يرتبط بالعوامل VEGF&PIGF الجائلة ويمنعهما من الارتباط بمستقبلاتهما لذلك يعد الإفراز الزائد لهذا العامل من قبل المشيمة عاملاً أساسياً ومركزياً في إمرضية مقدمة الارتعاج ؛ بناءً على الملاحظات التالية :
- إن إعطاء الجرذان هذا العامل يؤدي إلى ظهور ارتفاع الضغط وبيلة بروتينية وتبدلات نسيجية كلوية كالمشاهدة في مقدمة الارتعاج
- بالعكس يؤدي إعطاء PIGF&VEGF إلى عكس الدور الذي يقوم به sFLT1 الزائد
- بالمقارنة مع طبيعيات ضغط الدم تملك المصابات بمقدمة الارتعاج كميات زائدة من sFLT1 وكميات ناقصة من VEGF&PIGF حتى قبل ظهور الاعراض السريرية
- لكن العامل الذي يؤدي إلى زيادة sFLT1 غير معروف ويرجح أن يكون نقص تروية المشيمة مسؤولة عن ذلك (Gilbert; 2008)
- في الزجاج تحرض الخلايا المغذية الخلوية على إفراز sFLT1 عند إصابتها بنقص الأكسجة (Nagamatsu; 2004)
- لوحظ أيضاً وجود عامل آخر يسمى بالاندوغلين المصلي endoglin له دور مشابه لـ sFLT1 ويلعب دوراً هاماً في خلل وظيفة البطانة الوعائية المعمم (Luft; 2006)



Angiogenic and anti-angiogenic factors in normotensive (NT) and preeclamptic (PE) women across pregnancy.

Both pairs of factors are significantly divergent by 23 to 26 weeks.

sFlt = soluble Fms-like tyrosine kinase 1;

PIGF = placental growth factor.

(Data from Myatt, 2013.)

## التغيرات المرضية التي تصيب أجهزة الجسم في مقدمة الارتعاج والارتعاج :

### أولاً - الجهاز القلبي الوعائي:

- هناك العديد من التغيرات التي تصيب الجهاز القلبي الوعائي في مقدمة الارتعاج
- ويعزى ذلك إلى :
- (1) زيادة الحمل التلوي preload على القلب بسبب ارتفاع الضغط
- (2) يتأثر الحمل التلوي afterload سلباً بسبب نقص الحجم داخل الأوعية المسبب بالمرض
- (3) نزح السوائل من داخل الأوعية إلى الحيز الخلالي وخاصة الرئة (وذمة رئة)

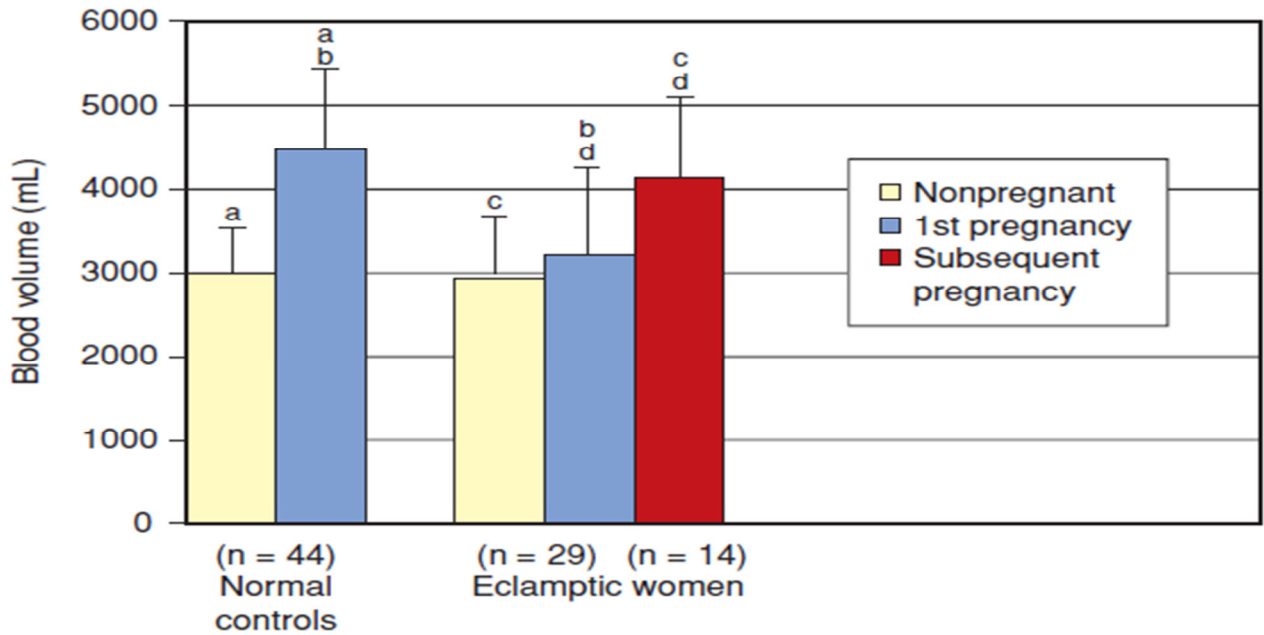
### أ. التغيرات الهيموديناميكية:

- مع بدء الأعراض السريرية لمقدمة الارتعاج يتناقص الصبيب القلبي بسبب زيادة المقاومة الوعائية
- يجب بشكل خاص الانتباه إلى التقييم الصدوي للعضلة القلبية عند مريضات مقدمة الارتعاج وتقييم الوظيفة البطينية
- فقد بينت الدراسات الصدوية عند مريضات مقدمة الارتعاج وجود تغير في بنية البطين مترافق مع خلل في الوظيفة الانبساطية لدى 40% من المريضات قد يبقى مستمراً حتى 16 شهراً بعد الولادة (Melchiorre; 2012)
- يعد تغير الوظيفة الانبساطية للبطين ارتكاس تكيفي للمحافظة على القلوصية الطبيعية بعد زيادة الحمل التلوي عند مريضات مقدمة الارتعاج
- سريريا تعد هذه التغيرات غير مهمة عند السليمات من الأمراض القلبية قبل ظهور مقدمة الارتعاج لديهن لكن المريضات اللواتي يعانين أساساً من مرض قلبي مستبطن (مثل تضخم البطين نتيجة ارتفاع ضغط مزمن مثلاً) ، فإن خلل الوظيفة الانبساطية قد يؤدي لديهن إلى وذمة رئة قلبية المنشأ

### أ. حجم الدم:

- يعتبر تكتف الدم من العلامات الأساسية والمدرسية في الارتعاج
- ↳ حيث أن فرط الحجم الفيزيولوجي في الحمل الطبيعي يتلاشى في الحمل المختلطة بالارتعاج
- ↳ ينتج هذا التكتف الدموي من :

- (1) التقبض الوعائي المعمم نتيجة التفعيل البطاني
- (2) تسرب البلازما إلى الحيز الخلالي نتيجة زيادة النفوذية الوعائية



The two bar graphs on the left compare mean blood volumes in non-pregnant and term normally pregnant women. On the right, graphs display values for a group of 29 women with eclampsia and their nonpregnant values. The red bar reflects values for a subset of 14 who had a subsequent normotensive pregnancy. Extensions above bars represent one standard deviation. Comparison between values with identical lowercase letters, that is, a-a, b-b, c-c, d-d, are significant  $p < .001$ . (Data from Zeeman, 2009, with permission.)

■ أما في مريضات مقدمة الارتعاج فإن التكتف الدموي أقل ملاحظة مما هو عليه في الارتعاج

◀ عندما تهبط قيمة الهيماتوكريت في الدم المتكتف لدى هؤلاء المرضى فإن ذلك يمكن أن يعد بداية لشفاء المرض لأن ذلك يتبع الشفاء البطاني حيث تعود السوائل إلى الحيز داخل البطانة لكن يجب ألا ننس أن هبوط قيمة الهيماتوكريت يمكن أن يكون عائداً إلى الدم المفقود أثناء الولادة

◀ في بعض الحالات يبقى التشنج الوعائي وتسرب السوائل خارج الأوعية بعض الوقت بعد الولادة حتى تستعيد الخلايا البطانية عافيتها لذلك من المهم جداً الانتباه إلى:

(1) حساسية مريضات الارتعاج للسوائل المعطاة لمعالجة تكتف الدم والعودة به إلى الحدود الطبيعية

(2) حساسية مريضات الارتعاج إلى الدم المفقود خلال الولادة فالكمية التي تعتبر طبيعية عند غيرهن تسبب لهن نقصاً في الحجم يعتد به.

## ثانياً-التغيرات الدموية:

▪ ترافق مقدمة الارتعاج العديد من التغيرات الدموية وأكثرها شيوعاً :

- (1) نقص الصفائح وشدوذات صفيحية أخرى
- (2) تبدلات في عوامل التخثر
- (3) الأشكال الشاذة للكريات الحمر التي تخضع للانحلال السريع

### أولاً - اضطرابات الصفائح :

#### 1. نقص الصفائح :

- ◀ ينقص التعداد الإجمالي للصفائح في مقدمة الارتعاج لذلك يجرى تحليل لتعداد الصفائح روتينياً في المريضات اللواتي لديهن أحد شدوذات الضغط في حملهن
- ◀ يعرف نقص الصفائح الصريح بأنه انخفاض في قيمتها عن 100 ألف صفيحة /ميكرو ليتر وهو يعكس الشكل الشديد من المرض
- ◀ وبشكل عام كلما نقص تعداد الصفائح كلما زاد معدل المراضة والوفيات الأمومية والجنينية (Leduc;1992)
- ◀ في معظم الحالات ينصح بالولادة عند وجود نقص شديد بالصفائح لأن هذه الحديثة غالباً تتدهور نحو الأسوأ
- ◀ بعد الولادة يستمر نقص الصفائح يوماً أو يومين ليعاود الارتفاع بعدها ويصل إلى الحدود الطبيعية بغضون اليوم الخامس

#### II. الشدوذات الصفيحية الأخرى:

- ◀ وصف العديد من التغيرات التي تصيب الصفائح في مقدمة الارتعاج عدا نقص الصفائح (Kenny;2014) ومنها:
- (1) تفعيل الصفائح الذي ينتج عنه زيادة في إنتاج بيتا ثرومبو غلوبولين وزيادة إنتاج العامل الرابع
- (2) زيادة تصفية الصفائح
- (3) زيادة الغلوبولينات الحرة والمرتبطة بسطح الصفيحة مما يقترح تغيرات تصيب سطح الصفيحة

### III. نقص الصفائح عند الوليد

◀ على الرغم من وجود نقص صفائح شديد عند الأم لا يتطور عند الوليد نقص شديد في صفحاته لذلك فإن النقص الشديد للصفائح عند الأم لا يعتبر استطباً لإجراء القيصرية لأسباب جنينية

#### ثانياً-تبدلات عوامل التخثر :

- يحدث خثار داخل الأوعية مع تحطم للكريات الحمراء خاصة في الارتجاج (Kenny; 2014)
- يزداد استهلاك كل من العامل الثامن والبيتيدات الفيبرينية أ و ب و D-Dimer
- ينقص تركيز كل من الانتي ترومين 3 و البروتين C & S
- تكون هذه الحوادث عاد خفيفة لا تؤدي إلى أعراض سريرية (Kenny; 2014)
- لا تختلف مستويات الفيبرينوجين في مقدمة الارتجاج عن مستواها في الحمل الطبيعي إلا إذا اختلط بانفكاك المشيمة الباكر
- في مقدمة الارتجاج يرتفع الفيبرونكتين (وهو غليكوبروتين يرافق الغشاء القاعدي للخلايا البطانية) (Brubaker; 1992)
- عندما يسوء المرض تضطرب التحاليل التخثرية وعلى الرغم من هذه التغيرات ، فمن غير المستطبع إجراء: Ptt - aPTT ومستويات الفيبرينوجين بشكل روتيني في الحمول المختلطة بارتفاع الضغط (Barron;1999)

#### ثالثاً- الانحلال الدموي :

- يرافق الشكل الشديد من المتلازمة انحلال دموي يستدل عليه بما يلي: (Cunningham; 1985)
- 1) ارتفاع ال LDH المصلي و انخفاض في ال Haptoglobin
- 2) تشظي الكريات الحمراء أو كثرتها أو وجود الشبكيات بكثرة في لطاخة الدم المحيطية
- ينتج ما سبق عن الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة حيث تتخرب الخلايا البطانية وتزيد لصوقية الصفائح مكان التخرب
- يسبب هذا الانحلال الدموي مع زيادة لصوقية الصفائح وتجمعها حاله من فرط الخثار الملاحظ في المتلازمة (Gamzu; 2001)

### ثالثاً- التبدلات الغدية :

- في الحمل الطبيعي تزيد المستويات المصلية لكل من الرينين - الأنجيوتنسين1 - الأنجيوتنسين 2 - الألدوستيرون - والببتيد الأذيني الطارح للصوديوم
- وقد تم مناقشة هذه التبدلات في قسم الفيزيولوجيا المرضية
- في مقدمة الارتعاج تزداد المستويات المصلية للببتيد الأذيني الطارح للصوديوم ( وهو بببتيد يفرز من جدار الأذينة عند تعرضها للتمدد المفرط بسبب فرط الحجم ) عن مستوياتها في الحوامل طبيعيات ضغط الدم (Luft; 2009)
- كما تزداد مستويات بادئته pro atrial natriuretic peptide (Sugulle; 2012)

### رابعاً- تبدلات السوائل والشوارد:

- تزيد السوائل في الحيز خارج الخلايا في مريضات مقدمة الارتعاج وتنتظر سرسرياً بوزمة تتخطى الوزمة المشاهدة في الحمل الطبيعي
- ليس هناك فرق حقيقي في تركيز الشوارد بين المصابات بمقدمة الارتعاج وطبيعيات ضغط الدم لكن عند إعطاء المدرات أو التحريض بالأوكسيتوسين يصبح هناك خلل في تركيز الشوارد وخاصة الصوديوم

### خامساً-التبدلات الكلوية :

- عند تطور مقدمة الارتعاج ينقص الرشح الكبي وتروية الكلية إلى مستويات تقل عن المشاهدة في الحمل الطبيعي , وقد تتناقص إلى أقل مما هي عليه عند غير الحوامل في الشكل الشديد للمرض
- ينقص الرشح الكبي بسبب نقص حجم البلازما لكن السبب الأكثر تأثيراً هو زيادة مقاومة الشريان الصادر إلى خمس أضعاف الطبيعي (Conrad; 2014)
- هناك تغيرات شكلية تصيب الكلية وتسمى بالداء البطاني الكبي Glomerular Endotheliosis, وهي عبارة عن توذم للخلايا البطانية في الكبة الكلوية مما يتداخل في الرشح الكبي الطبيعي وتؤدي إلى تناقصه لذا ترتفع قيم الكرياتينين في المصل إلى قيم مقاربة للقيم عند غير الحوامل (1مغ/ل ) وربما أكثر . لكنها تعود إلى القيم الطبيعية بعد 10 أيام من الولادة
- في معظم المريضات يزداد تركيز صوديوم البول
- تدل التغيرات في أسمولية البول ونسبة كرياتين المصل/البول والطرح الجزئي للصوديوم على الآلية قبل الكلوية المشاركة ,فتحسين التروية الكلوية بتسريب السوائل يؤدي إلى تحسن شح البول لدى مريضات مقدمة الارتعاج مؤقتاً .

▪ لكن هذه المقاربة يمكن أن تؤدي إلى وذمة رئة

◀ لذلك فإن التسريب الوريدي للسوائل غير مستطاب لمعالجة شح البول في مريضات مقدمة الارتعاج إلا

في حال وجود نرف أو نقص السوائل بسبب الإقياء أو الحمى

▪ يزداد تركيز حمض البول المصلي لكن ازدياد تركيزه ليس فقط بسبب نقص الرشح الكبي وإنما بسبب زيادة عودة امتصاصه من الأنابيب الكلوية

▪ ينقص أيضاً تركيز الكالسيوم في البول بسبب زادة عودة امتصاصه من الأنابيب الكلوية (Taufield; 1987)

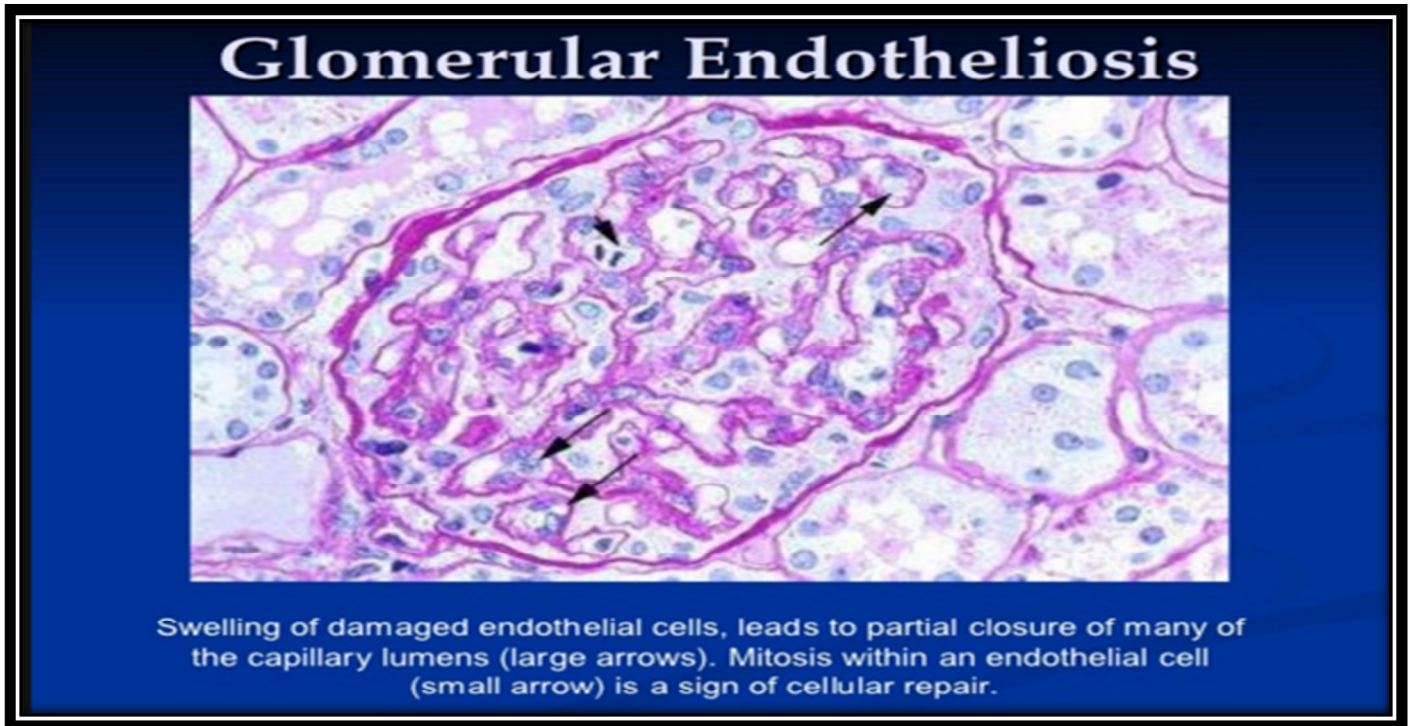
ا. البيلة البروتينية :

▪ تمت مناقشتها تفصيلاً ص 9-10-11

ا. التغيرات التشريحية في الكلية:

▪ أظهر الفحص بالمجهر الضوئي والالكتروني لخزعات كلى المصابات بالارتعاج وجود زيادة في حجم الكبد الكلوية بنسبة 20% ، كما تكون غير مرواة ، وتتراوح شعيراتها الدموية بين المتوسعة والمتقلصة (Sheeha & Lynch; 1973)

▪ تكون الخلايا البطانية متوذمة ويدعى ذلك بـ Glomerular Endotheliosis بحيث أنها تسد بشكل تام أو جزئي لمعات الشعيرات الدموية وتمنع الرشح الكبي ، وتترسب تحتها توضعات متجانسة من البروتين والمواد الشبيهة بالفيرين



◀ إن إمراضية الكلية في مقدمة الارتعاج تتضمن وجود خلايا ظهارية وبطانية

### III. الأذية الكلوية الحادة:

- من النادر أن يكون مقدمة الارتعاج هو السبب الوحيد النخر الأنبوبي الحاد على الرغم من وجود درجة خفيفة منه في الحالات المهمة ، إلا أن الحالات المتظاهرة سريريا تكون بسبب ترافق مقدمة الارتعاج مع نزف يسبب نقصاً بالحجم ونقصاً في إرواء الكلية
- قد نلاحظ وجود هذه الحالة عند وجود نزف توليدي غير معاوض وغالباً ما تتواجد هذه الأذيات عند المصابات بمتلازمة HELLP
- من النادر أن يتطور نخر قشري غير عكوس

### سادساً التبدلات الكبدية :

- وصفت تغيرات كبدية مرافقة للارتعاج الشكل اوصفي لها هو وجود مناطق من النزف حول البابي في المناطق المحيطة من الكبد
- كما وصفت مناطق من الاحتشاء المرافق للنزف في نصف النساء اللواتي قضين بسبب الارتعاج وهذا ما يتوافق مع ارتفاع في خمائر الكبد الناقلة للأميين (Sheehan& Lynch; 1973)، وعندما تترافق الحديثة مع نقص صفائح وانحلال دموي تسمى بمتلازمة HELLP
- في مقدمة الارتعاج يكون للكبد مشاركة هامة سريريا فمثلاً :
  - (1) ظهور الأعراض الكبدية كالألم الكبدي تعد من معايير شدة المرض ، وهو عبارة عن ألم متوسط إلى شديد في الربع العلوي الوحشي أو في الشرسوف مع إيلام . تبدي هؤلاء النسوة ارتفاعاً في خمائر الكبد ALT& AST وقد تكون المناطق المحتشية في الكبد أكبر بكثير من شدة الألم المتظاهر سريريا.
  - يسوء الاحتشاء الكبدي عند الاختلاط بنزف توليدي بسبب نقص الحجم ويؤدي ذلك إلى القصور الكبدي وهذا ما يسمى بالكبد المصدوم أو صدمة الكبد (Alexander; 2009)
  - (2) الارتفاع اللاعرضي لـ ALT&AST يعد أيضاً من مؤشرات شدة المرض. نادراً ما تتجاوز القيم 500 وحدة /الليتر لكن من الممكن أن تصل إلى 2000 في بعض الحالات.
  - تعود الخمائر إلى طبيعتها في اليوم الثالث بعد الولادة

(3) قد يؤدي النزف والاحتشاء الكبدي إلى تشكل ورم دموي تحت المحفظة يمكن أن يتمزق . يكشف الورم الدموي بالتصوير بالـ CT & MRI ويمكن أن يتواجد بدون أن يعطي أعراض سريرية لذا يكون توارده تواجده أعلى مما يعتقده البعض، وغالباً ما يترافق مع متلازمة HELLP (Vigil de Gracia; 2012) < التدبير يكون بالعلاج المحافظ والمراقبة عكس ما كان يعتقد سابقاً إلا إذا اختلط بنزف غزير حيث أن الجراحة حينئذ قد تكون منقذة للحياة .

(4) قد يشابه التشحم الكبدي الحملي أعراض مقدمة الارتعاج فهو يظهر في نهاية الحمل و يترافق مع ارتفاع ضغط وارتفاع خمائر الكبد ومستوى الكرياتين كما يحصل فيه أيضاً نقص في مستوى الصفائح

#### سابعاً – التبدلات الدماغية:

■ إن الصداع وتشوش الرؤية هي من الأعراض الشائعة في الشكل الشديد من مقدمة الارتعاج وقد تترافق مع نوبات من الارتعاج

#### 1. الآفات العصبية التشريحية :

< على الرغم من وجود آفات عيانية في دماغ اللواتي قضين بسبب الارتعاج إلا أنها قاتلة فقط في نصف الحالات، وإنما السبب الحقيقي للوفاة هو وذمة الرئة (Sheehan; 1973)

< ومن المشاهدات الموجودة في الدماغ المكتشفة إما بتشريح الدماغ أو بالتصوير الدماغي:

❖ نزف داخل الدماغ

❖ نزوف نمشية في المنطقة القشرية وتحت القشرية

❖ وذمة تحت قشرية

❖ العديد من المناطق المتلينة في الدماغ

❖ نزوف في المادة البيضاء

❖ نزوف في العقد القاعدية أو الجسر مع تمزق داخل البطينات

❖ التبدلات بالمجهر الضوئي : آفات وعائية تتألف من نخر فيبريني في جدر الشرايين مع وجود نزف

احتشاءات ونزف حول الأوعية.

◀ هناك نظريتان تشرحان الشذوذات الدماغية المشاهدة في الارتعاج والأساس في كليهما هو خلل الوظيفة البطانية للأوعية

❖ النظرية الأولى : يحدث تقبض وعائي كارتكاس لارتفاع الضغط الشديد والحاد مما يؤدي إلى نقص

التروية الدماغية مما ينتج عنه نقص تروية ووذمة سامة للخلايا وفي النهاية تحدث الاحتشاءات

❖ النظرية الثانية : ارتفاع الضغط الحاد الذي يتخطى قدرة الجهاز الدماغي الوعائي على المعاوضة

بالتنظيم الذاتي Autoregulation ( وهي آلية يمكن للدماغ فيها أن يحافظ على جريان ثابت على

الرغم من تبدلات الضغط و هذه الآلية تحمي الدماغ من ارتفاع الضغط حتى وصول الضغط الشرياني

إلى قيمة 160 ملم ز ) ، لذا نجد مناطق من التوسع والتقبض الوعائي خاصة في المناطق المتاخمة

للشرايين على مستوى الشعيرات الدموية فإن خلل ضغط الشعيرات الانتهازية يسبب ارتفاع الضغط

الهيدروستاتي ونزح البلازما والكريات الحمر من الفضوات بين الخلايا البطانية

هذه النظرية غير متكاملة لأن القليل من مريضات الارتعاج يتجاوز لديهن ضغط الشريانات الوسطي قيمة

التنظيم الذاتي والتي تعادل 160 ملم ز

❖ لذلك فإن إمراضية الدماغ تشتمل كلا النظريتين معاً

◀ تسمى هذه التغيرات المشاهدة بتصوير الدماغ متلازمة اعتلال الدماغ الخلفي العكوس reversible

posterior leuko encephalopathy syndrome

◀ وهي تشمل بالإضافة للدماغ الخلفي (المنطقة الجدارية القفوية) مناطق أخرى في ثلث الحالات (Zeeman;

2009)

◀ أكثر المناطق تأثراً هي القشر الجداري القفوي في منطقة تلاقي الشريان المخي والمتوسط والخلفي وهذه

الآفات عكوسة في معظم الحالات .

◀ تحمي آلية التنظيم الذاتي السابق ذكرها التروية الدماغ من تبدلات الضغط وذلك عند غير الحوامل. أظهرت

دراسة (Zeeman; 2003) أن التنظيم الذاتي لا يتغير خلال الثلثين الأول والثاني من الحمل الطبيعي عن

قيمه عند غير الحوامل , لكنه يهبط بنسبة 20% خلال الثلث الثالث من الحمل

◀ عند المصابات بمقدمة الارتعاج يزداد الجريان الدماغي لذا يحدث الارتعاج عندما يجبر الضغط الدموي

المرتفع السوائل الوعائية على النزح خارج الأوعية بسبب تخرب الخلايا البطانية مما يؤدي إلى الوذمة حول

الوعائية الوصفية لمقدمة الارتعاج .

◀ يعد الارتعاج من تظاهرات اعتلال الدماغ الخلفي العكوس

## II. التظاهرات العصبية:

➤ هناك العديد من التظاهرات العصبية في مقدمة الارتجاج ومنها :

(1) الصداع والعمتات كلاهما بسبب زيادة التروية الوعائية الدماغية القفوية

❖ الصداع يكون خفيفاً أو شديداً مستمراً أو متقطعاً وغير مستجيب للمسكنات لكنها تتحسن بإعطاء

سلفات المغنيزيوم

(2) النوبات الرمعية: هي التظاهرة العصبية المشخصة لنوبات الارتجاج . تحدث هذه النوبات بسبب تحرر

النواقل العصبية محفزة مثل الغلوتامات ونزع استقطاب النورونات الكتلي مما يؤدي إلى انفجارات كمونات

العمل في الخلايا (Meldrum; 2002)

❖ النوبات المستمرة تؤدي إلى أذية هامة في الدماغ وقد تخلف عجزاً دائماً

(3) اضطرابات الرؤية والعمى:

❖ تعد العتات وتشوش الرؤية والرؤية المضاعفة من علامات مقدمة الارتجاج الشديد وتتحسن بإعطاء

سلفات المغنيزيوم أو بخفض الضغط

❖ العمى : من التظاهرات العصبية النادرة في مقدمة الارتجاج إلا أنها ترافق المصابات بالارتجاج ومن

الممكن أن تستمر أسبوعاً واحداً بعد الولادة (Chambers; 2004)

❖ هناك 3 أماكن محتملة لنشوء العمى

I. قشر الرؤية في الفص القذالي

II. النواة الركبية الوحشية

III. الشبكة بسبب الإقفار-احتشاء-انفصال (Ross; 2012)

❖ يسمى العمى القذالي بالكمنة Amaurosis وتبدي المصابات به وذمة وعائية المنشأ في الفص

القذالي ويتراجع عادة إلا في حالات نادرة عندما تحدث احتشاءات دماغية تؤدي إلى عيوب رؤية جزئية

أو كلية

❖ عمى الشبكية : له سببان إما انفصال شبكية أو بشكل أندر احتشاء الشبكية المسمى باعتلال شبكية

Purtscher

❖ يكون انفصال المشيمة وحيد الجانب ونادراً ما يسبب فقدان رؤية كامل ومن الشائع وجود انفكاكات لاعرضية

❖ يترافق الارتجاج بعمر في معظم الحالات وتحسن دقة النظر فيما بعد , لكن إذا كان سبب العمى انسداد في الشريان الشبكي تضطرب الرؤية بشكل دائم (Ross;2012)

❖ قد تتشارك أكثر من آلية في إحداث العمى حيث وصفت حالات من العمى الدائم بسبب تشارك الاحتشاء في الشريان الشبكي مع احتشاء ثنائي الطرف في النواة الركبية الوحشية

4) الوذمة الدماغية المعممة :

❖ يؤدي تطورها إلى تغيرات في الحالة الذهنية تتراوح من الارتباك إلى السبات

❖ وهذه هي أخطر التظاهرات العصبية بسبب إمكانية حدوث انفتاق دماغ عبر الخيمة وهي حالة مميتة

➤ المضاعفات العصبية على المدى الطويل :

❖ هناك نقص في القدرات الاستعرافية عند المصابات بالارتجاج بعد 5 - 10 سنوات عقب الحمل المختلط

بالارتجاج

ثامناً-التبدلات في التروية الرحمية المشيمية :

- يعد اضطراب التروية الرحمية المشيمية متهماً رئيساً في زيادة المراضة والوفيات حول الولادة .
- لذلك من المهم القيام بإجراء قياس الجريان الرحمي وبين الزغابي والمشيمي إلا أن القيام بذلك عند البشر من الصعوبة بمكان بسبب صعوبة الوصول إلى المشيمة والوسائل الغازية والراضة لفعل ذلك وبسبب النظام المعقد للجريان الوريدي فيها
- حالياً يستخدم قياس سرعة جريان الدم في الشريان الرحمي لتقدير المقاومة في الوحدة الرحمية المشيمية
- تحسب المقاومة بقياس نسبة سرعة الموجة الانقباضية /الانبساطية
- في الحمل الطبيعي وباكتمال التعشيش تنخفض مقاومة جريان الدم في الشريان الرحمي ، لكن إذا كان التعشيش شاذاً تبقى المقاومة فيه مرتفعة
- أجريت دراسات تقيم ذروة سرعة الجريان الانقباضي/ الانبساطي Peak systolic / diastolic في الشريان الرحمي والسري لمريضات مقدمة الارتجاج ووجد أنها تبدي مقاومة مرتفعة ولكن في بعض الحالات فقط (Trudinger; 1990)

- وصفت ثلثة الشريان الرحمي في موجة الدوبلر ووجد أنها تزيد من احتمال الإصابة بمقدمة الارتعاج ونقص النمو داخل الرحم (Groom; 2009) ولكن لها قيمة تنبؤية منخفضة إلا في حال البدء الباكر للشكل الشديد من المرض
- بشكل عام فإن الموجات الشاذة تتوافق مع شدة الإصابة الجنينية (Groom; 2009)

بعض المشعرات المستخدمة في التنبؤ بمقدمة الارتعاج :

| Testing Related To:                           | Examples                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Placental perfusion/<br>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<br>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/<br>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 <sub>2</sub> -microglobulin, haptoglobin, transferrin, ferritin, 25-hydroxyvitamin D, genetic markers, cell-free fetal DNA, serum and urine proteomics and metabolomic markers, hepatic aminotransferases                                                                                                                                                                                                                 |

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

## الوقاية من مقدمة الارتعاج

- هناك دراسات عديدة حاولت ايجاد عوامل تقي من الإصابة بالمرض فقد درس دور الحماية، والتمارين الرياضية وإعطاء خافضات الضغط والادوية الخافضة للكوليسترول والاسبرين وتفصيل ذلك هو الآتي:

### I. دور الغذاء في الوقاية :

◀ الحماية منخفضة الملح : التوصيات الجديدة جاءت ضد تقييد الملح في الحماية اليومية

(National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010)

◀ إعطاء الكالسيوم :

❖ إعطاء الكالسيوم عند المريضات اللواتي لديهن خطر الإصابة مرتفع يخفض من خطر الإصابة بمقدمة

الارتعاج (Patrelli; 2012)

❖ إعطاء الكالسيوم غير مفيد إلا عند المريضات اللواتي لديهن أصلاً نقص في تركيزه (Staff; 2014)

◀ إعطاء زيت السمك : ليس له دور في الوقاية (Zhou; 2012)

### II. التمارين :

◀ ينخفض خطر الإصابة عند ممارسة التمارين الرياضية ووجود فعالية فيزيائية ملائمة

(Kaswara;2012)

### III. الأدوية الخافضة للضغط :

◀ أثبتت دراسة (Staff; 2014) أن إعطاء خافضات الضغط لمريضات الضغط المزمن ليس له أي دور

في الوقاية من تطور مقدمة الارتعاج المضاف

### IV. مضادات الأكسدة :

◀ تم إعطاء مضادات الأكسدة كفيتامين E,C,D للوقاية من الإصابة لكن دراسة (De Regil; 2012)

التلوية بينت عدم وجود فائدة من إعطاء فيتامين D في الوقاية .

### V. الستاتينات :

◀ هناك حالياً دراسات تقيم دور إعطاء الستاتينات (خافضات الشحوم ) في خفض اضطرابات الضغط عند

الحوامل لأنها تزيد من تعبيرية HOMOXYGENSE الذي يثبط تحرر sFLT1

(Costanttine;2013)

## **.VI إعطاء الأسبرين بجرعات منخفضة :**

➤ التوصية الحديثة لـ Task force 2013 تقضي بإعطاء الأسبرين منخفض الجرعة للنساء ذوات الخطورة العالية للإصابة بمقدمة الارتعاج للوقاية من تطوره .

## **.VII إعطاء الأسبرين بجرعات منخفضة مع الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي:**

➤ أظهرت بعض الدراسات وجود فائدة من هذه المشاركة الدوائية للوقاية من المرض خاصة الشكل الشديد  
ذا البدء الباكر (De Vries; 2012)

**هذه المعطيات غير كافية حالياً للتوصية بهذه المعالجات للوقاية من مقدمة الارتعاج**

(Staff; 2014) و (National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010)

## تدبير الارتعاج ومقدمة الارتعاج

### أولاً- مقدمة الارتعاج

- يتم التدبير بناءً على شدة المرض والعمر الحملي والغايات المتأملّة للتدبير الأمثل هي :
  - (1) إنهاء الحمل مع أقل خطر ممكن على الأم والجنين
  - (2) الوصول بالجنين إلى مرحلة قابلية الحياة
  - (3) الحفاظ على صحة الأم وإعادتها إلى ما كانت عليه قبل الإصابة بالمرض
- في الحمل بتمامها تحقق هذه الغايات بتحريض المخاض ومما يساعد في إنجاح هذه الغايات هو المعرفة الدقيقة لعمر الحمل
- **التشخيص الباكر:**
  - ◀ عادة يجب زيادة تواتر زيارات الرعاية حول الولادة في الثلث الثالث من الحمل مما يساعد على كشف ارتفاع الضغط.
  - ◀ عادة إذا كان الضغط الانبساطي بين 80-90 وحدثت زيادة تقدر ب 2 باوند أسبوعياً يوصى بمراجعة أسبوعية
  - ◀ أما إذا تطور الضغط بشكل صريح يجب القبول بالمشفى لبحث سبب ارتفاع الضغط فإذا كان مقدمة ارتعاج يجب تقييم شدته .
- **التقييم :**
  - ◀ مبدئياً يجب القبول بالمشفى إذا كان هناك ارتفاع في الضغط وإجراء ما يلي:
    - ❖ فحص سريري وتحري الأعراض التالية (الصداع - تشوش الرؤية - الألم الشرسوفي ...)
    - ❖ قياس الوزن يومياً
    - ❖ إجراء البيلة البروتينية أو نسبة البروتين/الكرياتينين عند القبول ثم كل يومين على الأقل .
    - ❖ قياس الضغط بكم مناسب بوضعية الجلوس كل 4 ساعات ويمكن قياسه بين الساعة 12 ليلاً و6 مرة واحدة إذا كان القياس السابق غير مرتفع .

❖ إجراء التحاليل التالية : كرياتنين المصل- خمائر الكبد - CBC يتضمن صفيحات يوصي لبعض بإجراء حمض البول و LDH ودراسة تخثرية لكن ذلك غير مثبت .

❖ تقييم حجم الجنين وحسن حركته وكذلك تقييم السائل الأمنيوسي بالصدى وبالفحص السريري .

❖ من المفيد تخفيض الفعالية الفيزيائية في النهار لكن توصيات Task Force 2013 أن الراحة المطلقة في السرير غير مستحبة .

■ إذا كانت الحالة خفيفة وقرب تمام الحمل يمكن الاعتماد على العلاج المحافظ حتى بدء المخاض العفوي وجهازية العنق لتحريض المخاض.

■ العلاج الأساسي الشافي هو إنهاء الحمل

■ إن وجود الأعراض السريرية منذر بحدوث ارتعاج وكذلك شح البول.

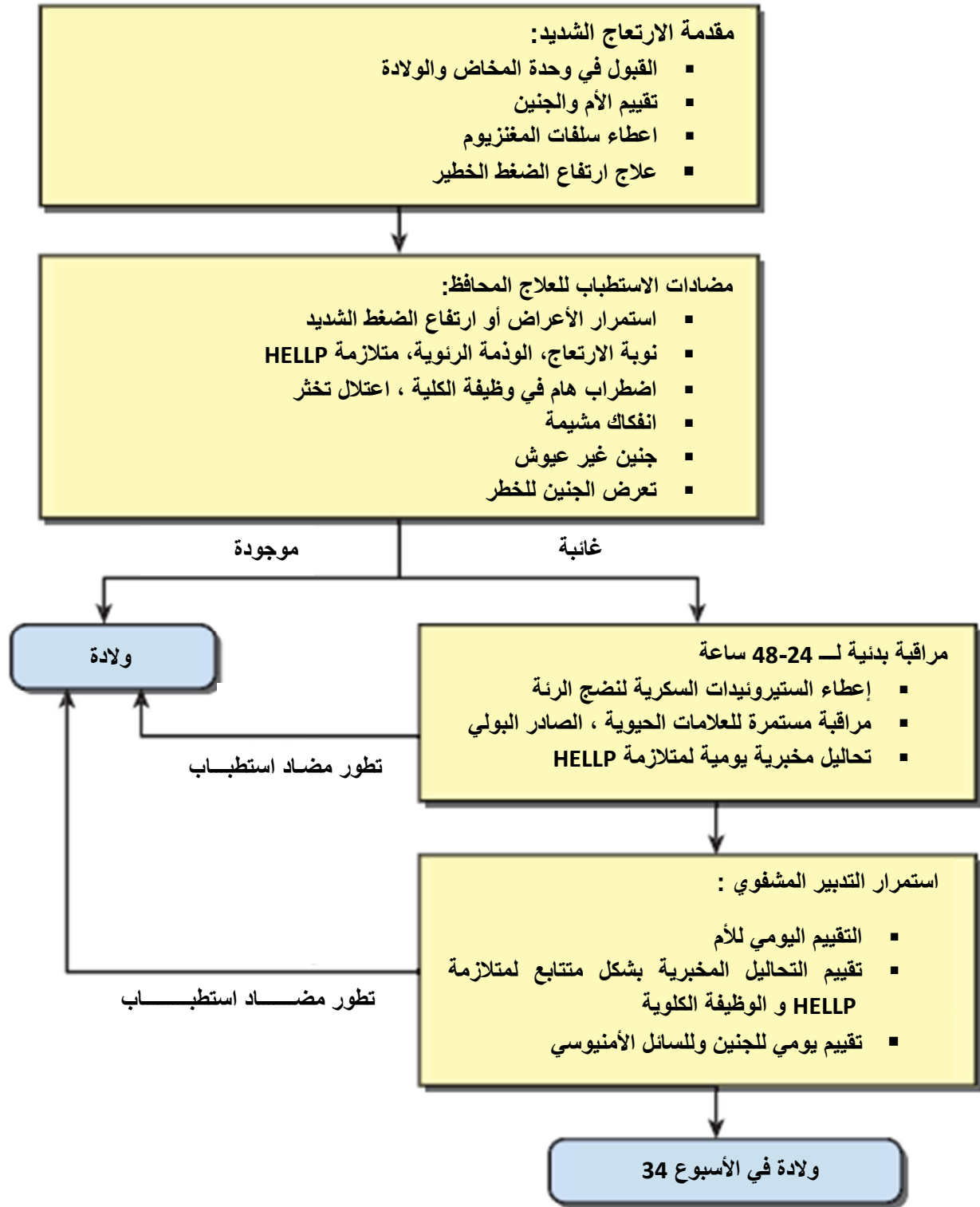
■ مقدمة الارتعاج الشديدة تحتاج إلى علاج مضاد للاختلاج وخافض للضغط يتبع بإنهاء الحمل .

■ يجب أن نمنع حدوث الاختلاج والنزف داخل القحف وأي أذى محتمل للأعضاء بالإضافة إلى محاولة توليد وليد سليم .

■ إذا كانت الحالة خفيفة وقبل تمام الحمل ننزع إلى إبقاء الجنين بضعة أسابيع داخل الرحم لتقليل خطر موت الوليد والمرضاة المرافقة للخداج مع إجراء فحوصات لتبيان سلامته بشكل دوري كـ NST والسيماء الحيوية الفيزيائية ونسبة L/S لتقييم نضج الرئة .

■ إذا كانت الحالة شديدة يجب إنهاء الحمل لصالح الأم والجنين حتى إذا ان عنق الرحم غير ناضج (Tajik;2012) عندها يجهز العنق بالموسعات الآلية والبروستاغلاندينات ويبدأ بتحريض المخاض .إذا لم ينجح التحريض تجرى الولادة القيصرية .

■ إذا تم تشخيص مقدمة الارتعاج الشديد وكان العنق غير جاهز لتحريض المخاض يمكن إجراء القيصرية الانتخابية خاصة أنه من الأفضل تواجد مراكز عناية ناثية خاصة بالوليد.



- رسم توضيحي لتدبير مقدمة الارتعاج الشديد في عمر الحمل > 34 أسبوع حملي
- HELLP : متلازمة ارتفاع خماثر الكبد ، الانحلال الدموي ، نقص الصفائح
- مأخوذ من جمعية طب الأم والجنين 2011

## إعطاء خافضات الضغط في الحالات الخفيفة :

- إن إعطاء اللابيتولول Labetolol يخفض من قيم الضغط لكنه لا يطيل من عمر الحمل ولا يؤثر على توقيت الولادة ولا على وزن الوليد ولكنه يزيد من معدل 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 .

## إعطاء الكورتيكوستيروئيدات السكرية لنضج الرئة:

- وجد أن إعطاءها لمريضات الضغط الشديد 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 الارتعاج أو الإملاص)
- توصية جمعية طب الأم والجنين 2011 وكذلك Task Force 2013 حالياً أن فوائد المعالجة بالمراقبة بين الأسبوع 24-34 لا تتخطى المخاطر المحتملة

## إعطاء سلفات المغنيزيوم:

- هو عبارة عن مضاد للاختلاج وواقى عصبي آليات عمله تتضمن : (Wang; 2012 )
  - 1) وقف تحرير النواقل العصبية المحفزة مثل الغلوتامات في المنطقة قبل المشبكية في الوصل العصبي العضلي
  - 2) حصر مستقبلات الغلوتامات (NMDA (N-methyl-D-aspartate Receptors
  - 3) تقوية تفعيل الأدينوزين
  - 4) حصر قبط الكالسيوم في المتقدرات
  - 5) حصر دخول الكالسيوم إلى الخلايا عبر القنوات الشاردية

## ١. كيفية الإعطاء:

### (1) التسريب الوريدي المستمر:

- ◀ جرعة التحميل (4-6 غ) ممددة في 100 مل تعطى خلال 20 د
- ◀ جرعة الصيانة 2 غ بالساعة/100 مل أو 1 غ بالساعة/100 مل
- ◀ مع الانتباه للسمية إما ب :
- ❖ تقييم دوري للمنعكسات الوترية

❖ قياس تركيزه المصلي ليكون (4.8 - 8.4 مغ/ دل ) ويوقف بعد 24 ساعة من الولادة

### (2) الإعطاء العضلي المتقطع:

- ◀ جرعة التحميل : يعطى 4 غ في الوريد بنسبة 20% ومعدل تسريب 1 غ في الدقيقة ثم يعطى بالعضل في كل آلية :
- ◀ 5 غ من محلول 50% باستخدام محقنة قياس 20 ويمكن إضافة 1 مل من الليدوكائين 2%
- ◀ إذا لم يتوقف الاختلاج يعطى أيضاً 2 غ من محلول 20% ويريداً تزداد 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 .

- الإعطاء الخلالي لسلفات المغنيزيوم يصفى عن طريق الكلية لذلك يجب أن تكون وظيفة الكلية جيدة للوقاية من السمية .
- تقييم وظيفة الكلية يتم بقياس الكرياتينين المصلي لتقييم الرشح الكبي وليس عن طريق قياس الصادر فقط.
- يجب أن تزداد الجرعة عند المريضات البدنيات .
- المنعكسات الوترية تختفي عند التركيز المصلي: 12 مغ/دل
- الدفء والتوهج تظهر عند التركيز المصلي: 9-12 مغ/دل
- النعاس 10-12 مغ/دل
- تشوش الكلام 10-12 مغ/دل
- الشلل وصعوبة التنفس 15-17 مغ/دل
- توقف القلب 30-35 مغ/دل

- عند وجود تثبيط تنفس خفيف إلى متوسط يوقف التسريب ويعطى غلوكونات أو كلور الكالسيوم وريدياً بمقدار 1 غ
- 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 بناءً على مستواه المصلي
- في اضطراب وظيفة الكلية الشديدة نعطي فقط جرعة التحميل .

## II. 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 بناءً على حجمه ويقدر بـ لتر/دقيقة/م<sup>2</sup>)

◀ ينقص المقاومة الوعائية الجهازية ويزيد نتاج القلب دون دليل على تثبيط القلب

◀ تترافق هذه التأثيرات مع غثيان وتوهج عابر لحوالي 15 د فقط حتى لو استمر التسريب

◀ يعبر سلفات المغنيزيوم إلى السائل الدماغي الشوكي وزيادة تركيزه فيه توافق زيادة التركيز المصلي

## III. تأثيرات سلفات المغنيزيوم على الوظيفة الرحمية :

◀ ينقص القلوصية الرحمية لكن بالجرعات المذكورة لم يلاحظ تثبيط للعضلة الرحمية إلا بعد جرعة

التحميل ولوقت عابر فقط

◀ حالياً لا يعتبر حالاً للمخاض

◀ حتى تتثبط العضلية الرحمية يجب أن تكون التراكيز المصلية 8-10 ميلي مكافئ/لتر

## IV. تأثيرات سلفات المغنيزيوم على الجنين والوليد :

◀ يعبر سلفات المغنيزيوم المشيمة ويصل في دم الجنين إلى مستويات موازية لمستوياته في دم الأم

وأقل من ذلك في السائل الدماغي الشوكي وكلما زاد التسريب زاد تركيزه في السائل الأمنيوسي

(Gortzak-Uzen; 2005)

◀ يؤثر السلفات على تغايرية نظم قلب الجنين وخاصة التغايرية من ضربة إلى ضربة حيث ينقصها

◀ أظهرت دراسة (Duffy; 2012) أنه :

- ❖ ينقص الخط القاعدي للنظم لكنه يبقى ضمن الحدود الطبيعية
- ❖ ينقص التغيرات
- ❖ يسبب تباطؤات مطولة
- ❖ لكن كل ذلك لا يؤثر سلباً على محصول الحمل

◀ الإعطاء الأموي للدواء آمن .

◀ قد يلاحظ عند الوليد: (فقط عند الزيادة الشديدة في مستوياته المصلية )

- ❖ نقص في مقوية عضلات الوليد
- ❖ انخفاض في مشعر أبغار الدقيقة 1 و 5
- ❖ زيادة معدلات الحاجة لتنبيب الوليد
- ❖ زيادة قبولات الولدان في وحدات العناية الخاصة

◀ لكنه بالمقابل ينقص من معدلات الشلل الدماغي فهو يعتبر حامياً عصبياً.

◀ الإعطاء المطول له كحالّ للمخاض (ألغي حالياً) يترافق مع نقص في كتلة ونوعية العظام عند

الوليد (ACOG; 2103)

◀ سلوك المعالجين به على المدى الطويل لا يختلف عنه عند غير المعالجين (Smyth; 2009).

## v. الوقاية من النوبات الاختلاجية :

◀ أظهرت الدراسات تفوق سلفات المغنيزيوم على جميع الأدوية المضادة للاختلاج في منع تكرار

النوبات (Magpie; 2002)

◀ أكبر الدراسات التي ضمت 33 بلداً وأكثر من 10 آلاف مريضة أظهرت تفوق المغنيزيوم على

الغفل في الوقاية من الارتعاج (Magpie; 2002)

◀ لا يعطى الدواء لخفض الضغط .

◀ التوصية الحالية لـ Task Force 2013

▪ يعطى سلفات المغنيزيوم لمريضات الارتعاج ولمريضات مقدمة الارتعاج الشديد لوقايتهم من نوبات

الارتعاج

## 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

◀ انفكك مشيمة

◀ التوصية الحالية لـ Task Force 2013

- يعطى العلاج إذا كان الضغط الانقباضي أكثر أو يساوي 160 ملم ز والانقباضي أكبر أو يساوي 110 ملم ز

▪ معظم الحوادث النزفية في الدماغ المرافقة لمقدمة الارتعاج 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 -والجسر 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

اللابيتولول

النيفيديبين

أولاً- الهيدرالازين :

◀ هو معاكس مختلط لمستقبلات  $\alpha, \beta$  الأدرينالية

◀ يعطى الهيدرالازين وريدياً بجرعة بدئية 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 - اللابيتولول:

◀ حاصر لمستقبلات  $1\alpha$  وحاصر غير نوعي لمستقبلات  $\beta$

◀ البعض يفضل على الهيدرالازين بسبب قلة تأثيراته الجانبية

◀ الجرعة حسب ACOG :

❖ الجرعة البدئية 20 مغ دفش وريدي تزداد 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

ثالثاً - النيفيديبين :

◀ حاصر لقنوات الكالسيوم

◀ حسب توصيات الـ (RCOG; 2006) يعطى بجرعة بدئية 10 مع فموياً تعاد كل 30 دقيقة عند الحاجة

◀ الإعطاء تحت اللسان حالياً غير مستطب

◀ يخفض الضغط بسرعة أكبر من اللابيتولول لكن دون تفوق أحدهما على الآخر (Shakhar; 2013)

رابعاً- خافضات الضغط الأخرى :

Verapamil حاصر للكلس

Nimodipine

Ketaserin حاصر نوعي لمستقبلات السيروتونين (5HT2A)

Nitroglycerine/Nitroprusside كخط ثاني للعلاج عند فشل العوامل السابقة لكن من التأثيرات

الجانبية لها تسمم الجنين بالسيانيد بعد 4 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

خامساً- المـدـرات:

ممنوعة قبل الولادة لأنها تنقص الحجم داخل الأوعية والتروية المشيمية يستثنى منها

Forusemide (لازيكس) ومثابهاته لعلاج وذمة الرئة

من استطببات إعطاء الـ Forusemide الأخرى : استمرار ارتفاع الضغط بعد الولادة وسيتم الحديث

عنه في (ص49)

**إعطاء السوائل:**

■ يعطى محلول رينغر لأكات 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 مقدمة الارتعاج الشديد والارتعاج يطورن وذمة الرئة بعد الولادة
- يجب قبل تشخيص وذمة الرئة عند مريضات الارتعاج نفي الاستنشاق الذي قد يحدث بسبب النوبات أو التخدير أو التهذئة 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 (كقثرة الوريد الرئوي) ويحتفظ بالوسائل الغازية لمريضات مقدمة الارتعاج اللواتي لديهن مرض قلبي/ رئوي شديد أو كليهما معاً.

## ثانياً-علاج الارتعاج:

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

- حالياً النوبات بعد الولادة في ازدياد (في دراستنا 42%) ويعزى هذا إلى التشخيص الباكر لمقدمة الارتعاج 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 موضوعة أو في حال امتداد الغيبوبة أو حدوث نوبات غير كلاسيكية.
- التدبير الإسعافي الفوري للنوبة:
  - ◀ الحفاظ على الطريق الهوائي : تتقبض العضلات وتسترخي وعندها 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 ص 45
  - ◀ إعطاء خافضات الضغط في حالات ارتفاع الضغط الشديد
  - ◀ تجنب المدرات
  - ◀ توليد الجنين
- تخف بعدها تواتر النوبات وسعتها وتتوقف الحركة، وقد تدخل المرأة بعدها بغيبوبة مختلفة المدة.
- إذا كانت النوبات غير متلاحقة وقد 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 وموت نادراً.
- في حالات نادرة يستمر الارتعاج 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 والحمض 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 والوذمة عادة خلال أسبوع من الولادة.

- إذا حدثت نوبة الارتعاج قبل بدء المخاض فإنه يبدأ عفوياً ويتسارع
- أما إذا حدثت نوبة الارتعاج في المخاض فإنه يزيد شدة وتواتر التقلصات الرحمية وينقص زمن المخاض الكلي.
- تتلو نوبة الارتعاج تباطؤ في قلب الجنين بسبب نقص الأكسجة عند الأم والحمض المرافق وعادة ما يشفى التباطؤ خلال 3-5 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 للارتعاج ، 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 الكبيبات في العمر واللواتي لديهم ضغط مزمن .
- قد يكون النزف الدماغي بسبب تمزق أم دم أو نزف في تشوه شرياني وريدي لكن هذه الحالات نادرة.
- في 10% من الحالات تتلو النوبة درجات مختلفة من العمى وتكون في معظم الحالات ناتجة عن وذمة في الفص القفوي أما العمى المترافق مع مقدمة الارتعاج الشديد (بدون نوبات) غالباً ما يكون بسبب انفصال الشبكية .
- إنذار العمى جيد ويستعاد النظر خلال 1-2 أسبوع بعد الولادة
- 5% من النساء يعانين بعد الارتعاج من تغيرات في الوعي قد تصل لحد الغيبوبة أما بسبب الوذمة الدماغية أو انفكاك المخ عبر الخيمة مما يسبب الموت.
- نادراً : يتلو الارتعاج ذهان وتصبح المريضة عنيفة ويستمر أياماً إلى أسبوعين بعد الولادة وإنذاره جيد ، ويمكن إعطاء مضادات الذهان لعلاج بنجاحة .
- التشخيص التفريقي لنوبات الارتعاج يشمل كلاً مما يلي:
- ◀ الصرع - التهاب الدماغ - التهاب السحايا - أورام الدماغ - صمة السائل الأمنيوسي - اعتلال الدماغ بالدودة الشريطية - Neurocysticercosis الصداع بعد ثقب الجافية أثناء التخدير فوق الجافية - تمزق أم دم دماغية

## التسكين والتخدير عند مريضات مقدمة الارتعاج :

- 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 قحفيًا أو وذمة 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 دواين لعلاج.
- 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 لعلاج .

## الإنذار في الحمل اللاحقة :

- يرتفع خطر الإصابة بمقدمة الارتعاج لأكثر من 7 أضعاف عند وجوده في حمل سابق.
- إذا وجد حمل حدث فيه ولادة باكرة مع مقدمة ارتعاج تزيد احتمالية الولادة البكرة في الحمل التالية حتى بدون وجود مقدمة ارتعاج (Connaly; 2013)

## المضاعفات على المدى الطويل:

- كل أمراض ارتفاع الضغط في الحمل تزيد المراضة والوفيات في الحياة لاحقاً (ACOG; 2013) حيث:
  - (1) تزداد نسبة الإصابة بداء القلب الإقفاري في الحياة اللاحقة لدى المصابات بأحد أدواء ارتفاع الضغط في الحمل
  - (2) تزداد الإصابة بارتفاع الضغط من 3-5 أضعاف بعد الإصابة بمقدمة ارتعاج خفيف ومن 4-6 أضعاف عند الإصابة بالشكل الشديد، وكذلك ترتفع الإصابة بالداء السكري من النمط 2 (Lykky;2009)

(3) يزداد خطر الإصابة بالخشثرات الوعائية والنشبات بالإضافة إلى الضغط والداء القلبي الإقفاري

(4) يزداد خطر الإصابة بالقصور الكلوي خاصة عند تكرار المرض في الحمل اللاحقة عدا أن ازدياد خطر الإصابة بالضغط يزيد من مراضة الكلية .

(5) المضاعفات العصبية :

◀ وجد أن معظم المريضات اللواتي عانين من الارتعاج لديهن وذمة حول البطينات ومناطق من الاحتشاء الدماغى.

◀ على المدى الطويل وجد لديهن آفات دائمة في المادة البيضاء وتوجد هذه الآفات عند المصابات 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 الاختلالات لأننا لا نستطيع نفي وجودها قبل الإصابة بالارتعاج فالمريضات لم يدرسن قبل حدوث النوبة

# هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية HCG

## أولاً- لمحة عامة :

- هو غليكوبروتين يتكون من قاعدة بروتينية ترتبط بها سلاسل كربوهيدرات جانبية، ويتألف من 237 حمض أميني ووزنه الجزيئي 25.7 كيلو دالتون، تغيّر الاختلافات في المركب الكربوهيدراتي (حوالي ثلث الوزن الجزيئي) من الخصائص البيولوجية (Ren; 1992).
- يتألف من تحت وحدتين " $\alpha$ ،  $\beta$ " وترتبطان بحلقات ثنائية السلفيد، كما باقي الغليكوبروتينات (FSH, LH, TSH) (Lapthorn ; 1994).
- إن تحت الوحدة  $\alpha$  متماثلة في هذه الهرمونات الغليكوبروتينية، وتتألف من 92 حمض أميني، وتعود الفعالية البيولوجية المميزة والنوعية في المقايضة المناعية إلى الاختلافات الجزيئية والسكرية في تحت الوحدات  $\beta$ .
- إن تحت الوحدة  $\beta$  للهرمون HCG هي أكبر تحت وحدة  $\alpha$  وتتألف من كتلة كبيرة سكرية وثمانية من 145 حمض أميني، وتتضمن القطعة الذيلية النهاية الكربوكسيلية المميزة من 24 مجموعة حمض أميني وهذا الجزء من بنية HCG يسمح بإنتاج أعداد نوعية عالية ويسمح بالمقايضة المناعية عالية الحساسية.
- إن التالي الممتد في المنطقة الذيلية الكربوكسيلية لـ HCG تحتوي 4 مواقع glycolysation وهو ما يجعله مختلفاً عن LH وهذا الاختلاف مسؤول عن طول مدة نصف عمر HCG مقارنة بـ LH.
- يبدو أن كل أنسجة الجسم تصنع HCG، ولكن المشيمة مختلفة في أنها تملك القدرة على تحويل البروتين إلى سكر، وبالتالي تنقص من معدل استقلابه وتعطيه فعالية بيولوجية.
- يتألف المركب السكري للغليكوبروتين من: فركتوز وغالاكتوز ومانوز وغالاكتوزامين وغلوكوزامين وحمض السياليك، وعلى الرغم من أن كل السكاكر ضرورية للوظيفة الهرمونية إلا أن حمض السياليك هو المحدد الأساسي للنصف عمر البيولوجي.
- تقود هذه الاختلافات إلى اختلاف موقع تنظيم العمل والتعبير والتي تتوضع في تحت الوحدة  $\beta$ ، ولا تحتوي تحت الوحدة هذه عناصر تستجيب للهرمونات الستيروئيدية وهو ما يجعل إفراز HCG يتخلص من التلقيم الراجع للستيروئيدات الجنسية بشكل معاكس لـ LH، FSH.

- إن مورثة تحت الوحدة  $\alpha$  مشتركة بين FSH ، LH ، HCG ، TSH وتتوضع على الموقع الصبغي 6p21.1-23 وتعبّر هذه المورثة في عدة أنماط خلوية، أما  $\beta$  فهي محدّدة في نمط خلوي واحد. تتطلب مورثة تحت الوحدة  $\alpha$  تفعيل عناصر منظّمة محددة في الخلايا الموجهة الدرقية والموجهة القندية وفي المشيمة، وهذا التفعيل ينتج نوعية النسيج لتعبير المورثة  $\alpha$ . تتواسط هذا التفعيل في المشيمة إشارة أولية متواسطة بالمسار cAMP \_ بروتين كيناز A (Albanese; 1996).
- تقع المورثات المرمّزة لتحت الوحدات  $\beta$  لـ LH ، HCG ، TSH كمعقد ضمن الموقع الصبغي 19q13.3. يوجد 6 مورثات لتحت الوحدة  $\beta$  لـ HCG وواحدة لـ  $\beta$ -LH مع تشابه في تتالي DNA بينهما يبلغ 96%. إن التعبير عن المورثات الست لـ HCG مختلف مع فعالية تنظيمية مختلفة (Jameson; 1993).
- إن إنتاج وإفراز HCG هو نتيجة تفاعلات معقدة بين الستيروئيدات الجنسية والسيبتوكينات و GnRH وعوامل النمو، والانتروكين-1  $\beta$  (Steele ; 1992).
- بشكل مماثل لفعل الأفيونات في تحت المهاد فإن الإندروفيينات لها تأثير مثبط أساسي على إفراز HCG، وأيضاً بشكل مشابه لإفراز النخامي للموجهات القندية فإنّ الإنهيبين يثبّط والأكتيفين يعزّز جهاز HCG- GNRH مع تأثير إيجابي للأستروجين وفعل سلبي للبروجسترون. إن تثبيط مباشر من قبل البروجسترون يمكن أن يفسّر السويات المنخفضة من HCG بعد الأسبوع العاشر من الحمل. يقوم follistatin عن طريق ربط الأكتيفين بمنع فعاليته المحفّزة. وأيضاً تؤثر عوامل النمو الأخرى التالية على إفراز HCG: IGF-I, IGF-II, TGF- $\alpha$ , EGF (Barnea ; 1991).
- يوجد 4 أنماط من HCG وهي: rHCG (الشكل النظامي)، HCG مفرط السكر، تحت الوحدة  $\beta$  الحرة، HCG النخامي (Cole LA.; 2010). إن الاختلافات في نوع وعدد الثمالات السكرية يؤدي لاختلافات مهمة في الجزيء مع أدوار سريرية هامة، وتلعب دوراً في كل من الحمل السوي والحمل الشاذ (de Medeiros ; 2009). ينتج HCG مفرط السكر في بداية الحمل ولا يملك ألفة كبيرة لمستقبلات HCG/LH، ويحفّز غزو ونمو الأرومة الغاذية المخلوية بتداخله مع مستقبلات عامل النمو التحويلي-TGF $\beta$ ، وبعد 3-4 أسابيع من الحمل يصبح تركيز HCG مفرط السكر منخفض جداً ويكون HCG هو الأساس (Cole LA. 2010).

- إن الوظيفة الوحيدة المحددة بشكل دقيق لـ HCG هي دعم الجسم الأصفر اللوتيني بدءاً من اليوم الثامن بعد الإباضة أي اليوم الأول بعد التعشيش حيث يمكن تحري HCG في مرحلة المضغة ذات الـ 8 خلايا باستخدام تقنيات البيولوجيا الجزيئية. إن استمرارية الحفاظ على الجسم اللوتيني تعتمد بشكل كلي على HCG وبدوره فإن استمرارية الحمل تعتمد على الستيرويدات المفرزة من الجسم اللوتيني حتى الأسبوع السابع من الحمل.
- من المحتمل جداً ولكن غير المؤكد أن HCG يحفز الاصطناع الستيرويدي باكراً في خصى الجنين، وفي المنطقة الجنينية الداخلية من قشر الكظر (Rabinovici ; 1990). يتم التعبير عن مورثة  $\beta$ -HCG في الكلية والكظر الجنينية مما يقترح دور لها في تطور ووظيفة هذه الأعضاء (Rothman ;1993).
- يضاف لذلك أن HCG قد يتداخل في التطور المشيمي بتأثيره على تمايز الأرومة المغذية الخلوية، إن التعبير عن مورثة HCG يظهر في كل من الأرومة المغذية الخلوية والمخلوية، ولكن اصطناعها يتم بشكل أساسي في المخلوية (Yang ; 2003).
- يبلغ تركيز HCG في الدوران الوالدي حوالي 100 وحدة دولية/ل في وقت الدورة المتوقع.
- يصل إلى مستوى أعظمي في الدوران الوالدي في الأسبوع 8-10 من الحمل ويبلغ حوالي 100000 وحدة دولية/ل،
- إن التساؤل هو لماذا يتراجع الجسم الأصفر عندما يصل HCG للذروة ؟، إن واحد من الاحتمالات هو وجود عامل مثبط نوعي يصبح فعال في هذا الوقت، واحتمال آخر هو وجود التنظيم الأدنى للمستقبلات بالمستوى المرتفع من HCG، ويتم تجنب التنظيم الأدنى في بداية الحمل من خلال نمط الإفراز النوبي لـ HCG (Nakajima ST)، والسبب غير محدد فإن خصى الجنين تستثنى من نزع الحساسية، ولا يحدث تنظيم أدنى للمستقبلات (Rabinovici J et al., 1990).
- يتناقص مستوى HCG إلى حوالي 10000-20000 وحدة دولية/ل في الأسبوع 18-20 من الحمل، ويبقى على هذا المستوى إلى تمام الحمل، وغير معروف لماذا يتناقص HCG في النصف الثاني من الحمل.

## ■ يمكن تلخيص حالات معايرة HCG في بداية الحمل بـ:

- يمكن أن يحدّد القياس الكمي لـ HCG حيوية الحمل، وإن معدل تضاعف طبيعي يقترح غالباً حمل طبيعي.
- عندما تتجاوز قيمة HCG 1000-1500 وحدة دولية/ل فإن الإيكو المهبلّي يحدّد وجود حمل ضمن الرحم.
- توجد حالتان سريريتان يعد HCG هام فيها: الأدوية المغذية والحمل الهاجر، وإن انخفاض سويات HCG تتوافق مع علاج فعال، وإن القيم الثابتة أو التي ترتفع تقترح وجود نسيج مغذي حي.

## ■ يترافق التقدم بالحمل مع ازدياد جزيئات nicked HCG في دوران الأم (Cole ; 1991). وتفتقد هذه الجزيئات لرابطة ببتيديّة في تحت الوحدة $\beta$ ، ولذلك تنفصل إلى وحدتي $\alpha$ ، $\beta$ حرتين. يوجد حوالي 20 - 30 نمط لـ HCG في دم الأم، وإن إنتاج الجزيئات السوية يكون أعظمياً في بداية الحمل عندما تكون الأفعال البيولوجية لـ HCG هامة جداً (Wide ; 1994).

## ■ تكون سويات HCG قرب نهاية الحمل أعلى في السيدات الحوامل بإناث، وإن الآلية الدقيقة لهذا الاختلاف غير محددة.

## ■ إن السيدات مع سويات مرتفعة بشكل ملحوظ في الثلث الثاني من الحمل، بدون سبب واضح، لديهن خطر أعلى لفقد الحمل، وولادة أجنة صغيرة بالنسبة لسن الحمل، وتطور مقدمة الارتعاج/الارتعاج، والولادة المبكرة (Lepage ; 2003).

## ■ إن الطريق الأساسي لتصفية الـ HCG هو الاستقلاب الكلوي والذي تنتج في نهايته قطعة صغيرة من تحت الوحدة $\beta$ وتدعى القطعة اللبية $\beta$ " $\beta$ -core fragment".

## ثانياً- فيزيولوجيا HCG :

### المصدر والوظيفة

- تعتبر الخلايا المغذية الحملية وغير الحملية المصدر الأشيع لإنتاج الموجهة لكن كمية ضئيلة من الهرمون تنتج من الغدة النخامية والخباثات غير المشيمية
- في الحمل: تعد الخلية المغذية الخلوية cytotrophoblast هي الخلية الجذعية المشيمية حيث أنها تتكاثر خلال مدة الحمل وتتمايز حسب طريقتين :

## I. خلايا مغذية مخلوية syncytiotrophoblast :

◀ وذلك عن طريق التمايز بالاندماج حيث تندمج هذه خلايا المشيمة المغذية الخلوية لتعطي المخلوية عديدة النوى

◀ يمكن إنجاز هذا الاندماج في الزجاج عن طريق:

(1) عامل النمو البشري epidermal growth factor

(2) الستيروئيدات السكرية

(3) موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية

◀ تعتبر syncytiotrophoblast ظاهرة متخصصة تغطي الشجرة الزغابية ولها العديد من الأدوار ومنها (Yang; 2003) :

(1) نقل الغازات والمغذيات والفضلات

(2) تصنيع الهرمونات الستيروئيدية والبيتيدية التي تنظم عمل النظام الأموي المشيمي الجنيني ومنها (البروجسترون - الليبتين - اللاكتوجين المشيمي البشري - وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية وخاصة الشكل النظامي)

(3) تسد هذه الخلايا بسبب كبر حجمها الفراغات بينها فتمنع كريات دم الأم البيضاء من المرور باتجاه السطح الجنيني للمشيمة وتمنع بذلك رد فعل مناعي من الأم ضد مستضدات الجنين

## II. خلايا مغذية خلوية خلالية وعائية :

◀ عن طريق التمايز بالغزو invasive lineage وكما ذكر بأمراضية مرض مقدمة الارتعاج فإن نقص هذا الغزو يعد من العوامل الأساسية المسببة للمرض

▪ تفرز الخلايا المغذية **المخلوية** موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بشكلها **النظامي** حيث يلعب العديد من الأدوار فهو:

❖ يعزز إنتاج البروجسترون من الجسم الأصفر حتى يتم إفرازه من المشيمة (الإفراز المشيمي من الأسبوع 6 من الحمل )

❖ يلعب دوراً في التشكل الوعائي للأوعية الحلزونية في عضلية الرحم (Zygmunt; 2002)

■ أما الخلايا المغذية **الخلوية** خارج الزغابية فهي تفرز الموجهة **مفرطة السكر** وهي الشكل السائد بعد الحمل لأسبوعين عند حدوث التعشيش

❖ وهذا الشكل مفرط السكر يقوم بتعزيز غزو الخلايا المغذية الخلوية خارج الزغابية لـ

(1 جدار الرحم وتشكيل الزغابات (الغزو الخلوي)

(2 الأوعية الحلزونية لخلق الأوعية منخفضة المقاومة (الغزو الوعائي)

◀ تتناقص نسبة **HCG\_H** بسرعة خلال الحمل ويعد هذا بسبب تمايز الخلايا **EVC** إلى الخلايا المخلوية عديدة النوى حيث تكون النسبة كما يلي:

✓ 94% عند تشكل كيس الحمل

✓ 68% وقت الدورة الفائتة

✓ 50% في الأسبوع الخامس من الحمل

✓ 25% في الأسبوع السادس

✓ 10% في الأسبوع السابع إلى الثاني عشر

✓ 2% خلال باقي فترة الحمل الطبيعي

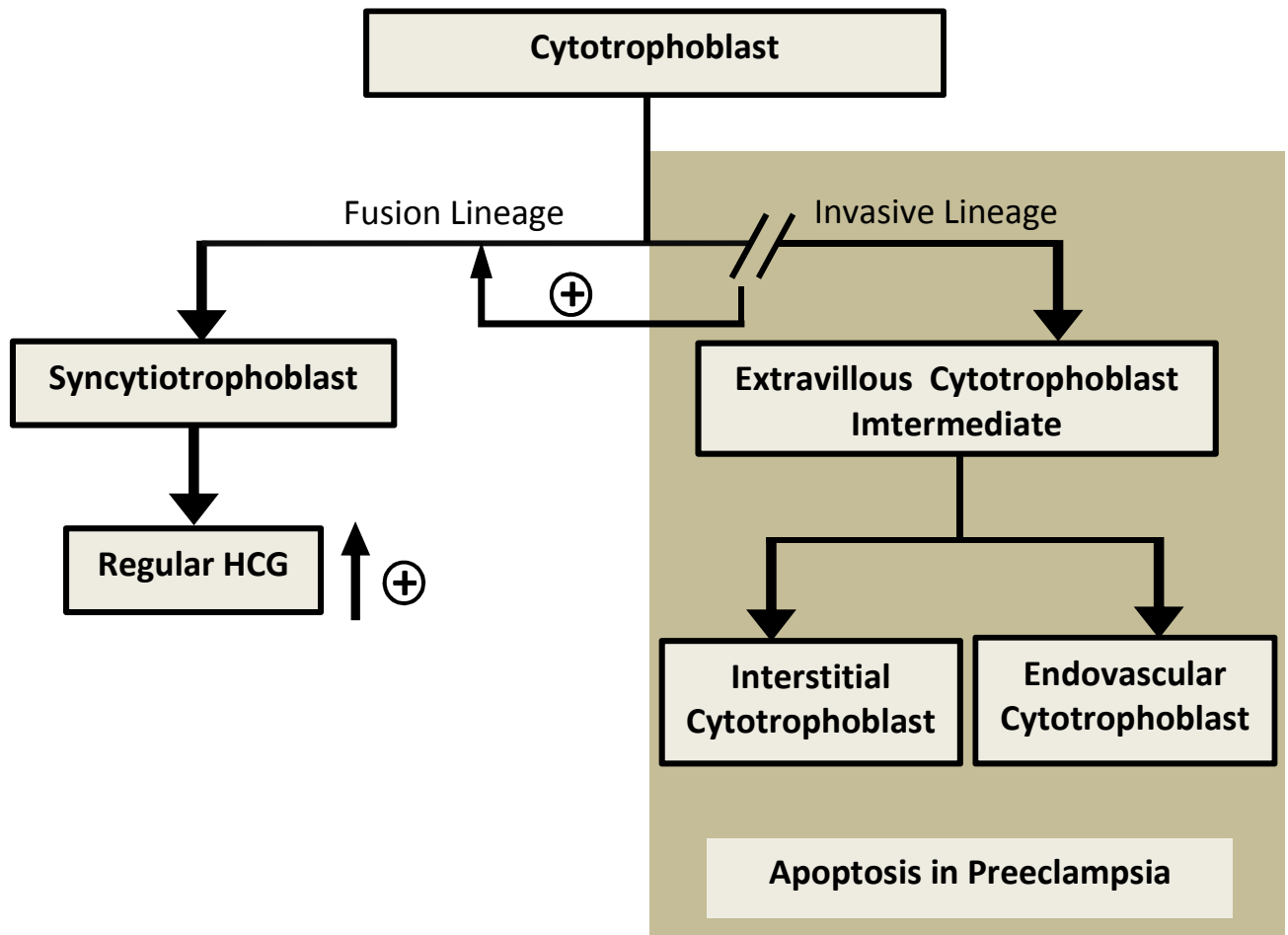
◀ في دراسة **Genbacev** ورفاقه 1999 أثبت أنه في مرض مقدمة الارتعاج يحدث موت خلوي مبمرج لخلايا **cytotrophoblast** بسبب البيئة ناقصة الأكسجة، وتتأثر خاصة السلسلة الناتجة عن التمايز بالغزو حيث يفشل التمايز باتجاه هذه السلسلة الغازية ويحصل موت خلوي واسع لهذه الخلايا في مشائم المصابات بمقدمة الارتعاج

◀ كما فسرت هذه الدراسة العديد من الأعراض المشاهدة في مقدمة الارتعاج حيث أن هناك مستضد على سطح الخلايا الميتة يسمى فوسفاتيديل سيرين له قدرة بادئة للخثار مما يفسر سبب انتشار الخثار الذي يصاحب المتلازمة

◀ كما فسرت هذه الدراسة سبب بدء الأعراض المفاجئ في هذه المتلازمة بالموت الخلوي المبمرج الواسع الذي يحصل مما يؤدي إلى تلاشي السطح الأموي الجنيني فجأة وهذا لا يحصل عادة في مضاعفات الحمل الأخرى مما يسبب ظهور الأعراض المفاجئ الخاص بهذه المتلازمة.

- برأي الباحثة : فشل التمايز باتجاه السلسلة الغازية يزيد التمايز باتجاه سلسلة الاندماج التي تقوم بزيادة إفراز HCG لتحفيز التمايز والغزو وبذلك ندخل في حلقة معيبة تؤدي إلى ارتفاع هذا الهرمون في المتلازمة

## آلية ارتفاع الـ HCG في مقدمة الارتعاج:



## ثالثاً- دور HCG وعلاقته بمقدمة الارتعاج:

- يملك HCG عدة وظائف مفترضة أثناء الحمل وإن اضطراب تنظيم إفرازه يقود إلى اختلالات حملية.
- تتميز متلازمة مقدمة الارتعاج بغزو غير كافي للأرومة الغاذية للشرابين الحلزونية الوالدية (Norris; 2011).
- أظهرت عدة دراسات علاقة مقدمة الارتعاج وسوء تنظيم الخلية المناعية بما فيه نقص عدد الخلايا التائية المنظمة والقاتلة الطبيعية في الرحم والدوران، لذلك فإنه من المحتمل أن التبدلات في إنتاج HCG أو وظيفته تتداخل في تطور مقدمة الارتعاج (Williams ; 2009).
- وجد مستوى مرتفع من HCG لدى السيدات مع مقدمة ارتعاج مقارنة بالسيدات مع حمل طبيعي في تمام الحمل (Hsu ; 1994) , (Kalkunte ; 2010).
- يعتقد أن تغير السكريات أو وجود أضداد تؤثر في الخلايا المناعية في مريضات مقدمة الارتعاج، ومن المحتمل أن سوء تنظيم HCG يملك تأثيرات على الخلايا المنظمة T الرحمية وبالتالي على تطور مقدمة الارتعاج (Norris W et al., 2011).
- وجد ترافق بين انخفاض قيمة HCG في الثلث الأول من الحمل وتطور مقدمة الارتعاج لاحقاً خلال سير الحمل، ولكن مع قيمة تنبئية إيجابية منخفضة، وبشكل عام أهمية إحصائية منخفضة (Ong ; 2000)، وهو ما أكدته دراسة لاحقة على 4020 مريضة (Goetzinger; 2010).
- أجريت دراسة سويسرية لتحديد الواسمات الهامة لمقدمة الارتعاج عن طريق معايير مصلية في دم الأم والتحليل النسيجي للأنسجة الزغابية للمشيمة بواسطة التفاعل التسلسلي المتعدد، ووجد أن التعبير عن مورثة تحت الوحدة  $\beta$  لـ HCG كانت أعلى في مريضات مقدمة الارتعاج وكذلك الأمر بالنسبة لـ  $\beta$ HCG في المصل الوالدي (Lapaire ; 2010).
- لم تجد دراسة راجعة متعددة المراكز على 34271 مريضة ترافقاً بين قيمة HCG المنخفضة في الثلث الأول من الحمل وتطور مقدمة الارتعاج (Dugoff ; 2004).
- أما Ozdamar ورفاقه (2014) في دراسة اشتملت 6822 مريضة لم يجدوا أهمية لقيمة HCG في نهاية الثلث الأول من الحمل في التنبؤ بحدوث مقدمة الارتعاج لاحقاً.

- أجرت Davidson ورفاقها (2003) دراسة راجعة وجدت أن قيمة HCG كانت أعلى في الثلث المتوسط لدى السيدات اللاتي حدث لديهن اضطراب في الضغط الشرياني لاحقاً أثناء الحمل. أجريت دراسة اشتملت 1011 مريضة وكانت قيمة HCG أعلى في الثلث المتوسط من الحمل للتنبؤ ببداية باكر لمقدمة الارتعاج وكان الاختلاف هاماً ( $P < 0.001$ ) (Yu; 2014).
- ولم تحدّد هذه العلاقة في دراسة أحدث (YazdaniSh; 2015).
- وجد Androutsopoulos ورفاقه (2013) أن ارتفاع قيمة HCG تترافق مع ازدياد خطر اختلاطات الحملية ومن ضمنها مقدمة الارتعاج، ولكن لا بد من اختبار متغيرات عديدة للوظيفة المشيمية لتحسين القدرة التنبؤية.
- وجد Keikkala ورفاقه (2013) أن نسبة HCG مفرط السكر في الثلث الأول من الحمل كانت أقل بشكل هام في الحمول التي حدث فيها مقدمة ارتعاج ( $P < 0.001$ )، وخلصوا إلى أن النسبة المئوية للـ HCG مفرط السكر واعدة في التنبؤ بمقدمة الارتعاج ذات البدء الباكر.
- وقاموا بإجراء دراسة أخرى لتحديد دور عيار HCG مفرط السكر في الثلث المتوسط من الحمل في التنبؤ بتطور مقدمة الارتعاج، ووجد أنه لا يوجد اختلاف بين السيدات مع مقدمة ارتعاج لاحقاً والمجموعة الشاهد من حيث تركيز HCG مفرط السكر أو النسبة المئوية له من HCG الكلي، وتم التوصل إلى أن عيار HCG مفرط السكر في الثلث المتوسط من الحمل لا يحسّن من التنبؤ بمقدمة الارتعاج (Keikkala; 2014).

# المقسم العملي

# منهج الدراسة

## عنوان الدراسة:

- معايرة هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية لدى مريضات الارتعاج ومقدمة الارتعاج والحوامل طبيعيات ضغط الدم بعد الأسبوع العشرين من الحمل.

Titers of HCG hormone in eclamptic and preeclamptic patients and in normotensive pregnant women after twentieth week of pregnancy

## هدف الدراسة:

- تهدف الدراسة تحديد قيم هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية لدى المريضات المصابات بمقدمة الارتعاج والارتعاج ومقارنتها مع الحوامل سويات ضغط الدم لتبيان إذا ما كان هناك فارق إحصائي بين المجموعتين.

## أهمية الدراسة:

- يعد الارتعاج ومقدمة الارتعاج من أخطر الأمراض المرافقة للحمل حيث أنه ما زال يعد السبب الرئيس الثالث للوفيات الوالدية، ويختلط بنسبة 3-14% من كافة الحمول (Imenger-Finger ; 2008) (Wagne;, 2004)
- على الرغم من أن الآلية الإيمراضية لحدوث الارتعاج ومقدمة الارتعاج غير واضحة تماماً إلا أن المشيمة تلعب دوراً أساسياً في هذه الآلية الإيمراضية، و ما يدعم هذه الفرضية الملاحظات التالية:
  - العلاج الأساسي لمقدمة الارتعاج والارتعاج يكون بتوليد المشيمة
  - حدوث الارتعاج ومقدمة الارتعاج في الحمول الرحمية بغياب وجود جنين حي حتى أن المرض يحدث في هذه الحمول بوقت أبكر ويكون أشد.
  - إن مقدمة الارتعاج تكون أشد في الحمول التوأمية المترافقة بكميات أكبر من هرمون HCG لذلك فإنه من المبرر أن ندرس العلاقة بين هذا الهرمون الرئيس في المشيمة والذي تفرزه الارومة الغازية المخلوية وبين هذا المرض (Carty; 2008).

## المواد والطرائق:

### تصميم الدراسة:

Case- control study هذه الدراسة هي دراسة حالة -شاهد

### مكان الدراسة:

الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

### عينة الدراسة:

شملت الدراسة وفق حساب إحصائي:

❖ مجموعة الحالات: 73 مريضة مصابة بالارتعاج أو مقدمة الارتعاج تحقق شروط الإدخال شكلن مجموعة الحالات

❖ مجموعة الشاهد: 27 سيدة سليمة طبيعيات ضغط الدم ويحققن شروط الإدخال وقد تم اختزال عدد الشواهد بسبب عدم كفاية التمويل من الجامعة لعدد شواهد موازي للحالات

### معايير الإدخال في الدراسة:

#### الحالات:

- ❖ يجب أن تكون السيدة حامل بجنين مفرد.
- ❖ مشخص لها ارتعاج أو ما قبل الارتعاج حسب التعريف المدرج ومقبولة في أحد أقسام مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق حتى استكمال العينة.
- ❖ عمر الحمل يتراوح بين 20-40 أسبوع وفق آخر دورة طمثية مع تأكيد صدوي.
- ❖ إذا وجد افتراق بين الحساب الخارجي والتصوير الصدوي يقيم شدة الارتعاج:
- فإن وجدت دلائل على شدته اعتبر الافتراق من دلائل نقص النمو داخل الرحم ويتم إدخال المريضة مع مجموعة الحالات
- إن لم تثبت شدة مقدمة الارتعاج تستثنى المريضة من الدراسة

#### الشواهد:

- ❖ الحوامل بجنين مفرد.
- ❖ سويات ضغط الدم وسليبات البيلة البروتينية .
- ❖ والعمر الحملي بين 20-40 أسبوع وفق آخر دورة طمثية مع تأكيد صدوي.
- ❖ الخاليات من الأمراض الداخلية والأمراض المرافقة للحمل .
- ❖ سير الحمل الحالي لديهن طبيعي وسير الحمل السابقة إن وجدت طبيعية وغير مختلطة بمقدمة ارتعاج.

## ■ معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الحمل المتعدد
- الحمل الرحوي
- وجود أمراض أخرى مرافقة للحمل كالداء السكري وأمراض الدم و .....
- المريضات المصابات بارتفاع الضغط المزمن
- المريضات المصابات بمرض داخلي آخر متعلق أو غير متعلق بالحمل
- المريضات المصابات بالصرع أو الأمراض العصبية المسببة للاختلاج

## ■ فترة جمع العينة:

➤ الفترة بين 2014/9/1 وحتى 2015/9/1

## ■ مراحل الدراسة:

- أخذت الموافقات اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.
- جمع الحالات والشاهد التي تحقق شروط الإدخال والاستبعاد.
- أخذ موافقة السيدة الطوعية للدخول في الدراسة.
- تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الطبيبة الدارسة، بالاعتماد على البيانات المسجلة على إضبارتها .
- إجراء تحليل دموي لقيمة هرمون HCG باستخدام المقايصة المناعية الشعاعية I-CHROMA، وتسجيل النتائج في الاستبيان وعلى إضبارة السيدة.
- تحليل البيانات واستخلاص النتائج والتي ظهرت على شكل المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري، والنسبة المئوية مع اعتبار المتغير له أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 حسب الاختبار المجري ( $P < 0.05$ ).

## ■ تعاريف الدراسة :

➤ ارتفاع الضغط الحديث المترافق مع بيئة بروتينية لحامل سوية الضغط سابقا بعد الاسبوع 20 من الحمل

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| ضغط دم انقباضي < أو يساوي 140 ملم زئبقي                                     |
| أو                                                                          |
| ضغط دم انبساطي < أو يساوي 90 ملم زئبقي                                      |
| و                                                                           |
| بيئة بروتينية تعادل 0,3 غرام أو أكثر في بول الـ 24 ساعة                     |
| أو نسبة البروتين /الكرياتينين < 0.3 وهو ما تم الاعتماد عليه في معظم الحالات |

➤ ضغط الدم يجب أن يكون مرتفعا لقياسين متتاليين بفارق 6 ساعات

➤ ضغط الدم الانبساطي تؤخذ قيمته بسماع صوت كورتكوف الخامس (اختفاء) الصوت والسيدة بوضعية

الجنوس

➤ مقدمة الارتعاج :

❖ تصنف حالياً إلى صنفين

خفيف وشديد

❖ يعرف الشديد منه بوجود

واحد أو أكثر مما يلي

في الجدول المرفق:

| بيئة بروتينية حديثة مترافقة مع الضغط مع واحد على الأقل مما يلي: |                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| أعراض اختلال الجهاز العصبي المركزي                              | تشوش الرؤية - اختفاء جزء من الساحة البصرية-<br>اختلال الحالة العقلية وتغير الوعي-صداع شديد و مترقي<br>على الرغم من تناول المسكنات            |
| أعراض توسع المحفظة الكبدية                                      | ألم في الربع العلوي الأيمن من البطن أو الألم الشرسوفي<br>الغثيان والإقياء                                                                    |
| أذية الخلية الكبدية                                             | ارتفاع القيم المصلية للخمائر الناقلة للأمين ضعفين على<br>الأقل من القيم الطبيعية                                                             |
| ارتفاع ضغط الدم الشديد                                          | ارتفاع ضغط الدم الانقباضي لقيمة < أو تساوي 160 أو<br>ارتفاع الضغط الانبساطي لقيمة < أو تساوي 110 لمرتين<br>متتاليتين بفارق 6 ساعات على الأقل |
| قلة الصفائح                                                     | أقل من 100 ألف في الملم <sup>3</sup>                                                                                                         |
| البيلة البروتينية                                               | 5 غرام أو أكثر في بول الـ 24 ساعة<br>شح بول > 500 مل في بول الـ 24 ساعة                                                                      |
| تحدد شديد لنمو الجنين                                           |                                                                                                                                              |
| وذمة رئوية أو زرقة                                              |                                                                                                                                              |
| حادث وعائي دماغي                                                |                                                                                                                                              |

❖ أما الحالات الخفيفة فهي الحالات المشخصة والتي لا تنتمي إلى فئة مقدمة الارتعاج الشديد

➤ الارتعاج : حدوث نوبة اختلاجية عند مصابة بمقدمة ارتعاج بعد نفي الأسباب الأخرى لحدوث النوبات

الاختلاجية

## ■ الفوائد والمخاطر:

◀ إن المعلومات والبيانات المأخوذة من المريضة هي معلومات سرية لا يطلع عليها أحد سوى القائمين على الدراسة.

◀ إن الإجراءات المتخذة أثناء الدراسة غير غازية ولم تتضمن إجراءات إضافية عن الإجراءات الروتينية المتبعة في مشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق عند تقييم المصابات بمقدمة الارتعاج والارتعاج حيث يتم بشكل روتيني سحب عينة دم لإجراء الفحوصات الدموية الكاملة كما يتم بشكل روتيني تصوير الجنين بفائق الصدى ولا يؤدي ذلك إلى أذية الأم أو أذية الجنين.

## ■ الأجهزة المستخدمة:

◀ جهاز فائق الصدى لتقييم وضع الجنين والسائل الأمنيوسي

◀ جهاز قياس ضغط الدم الشرياني

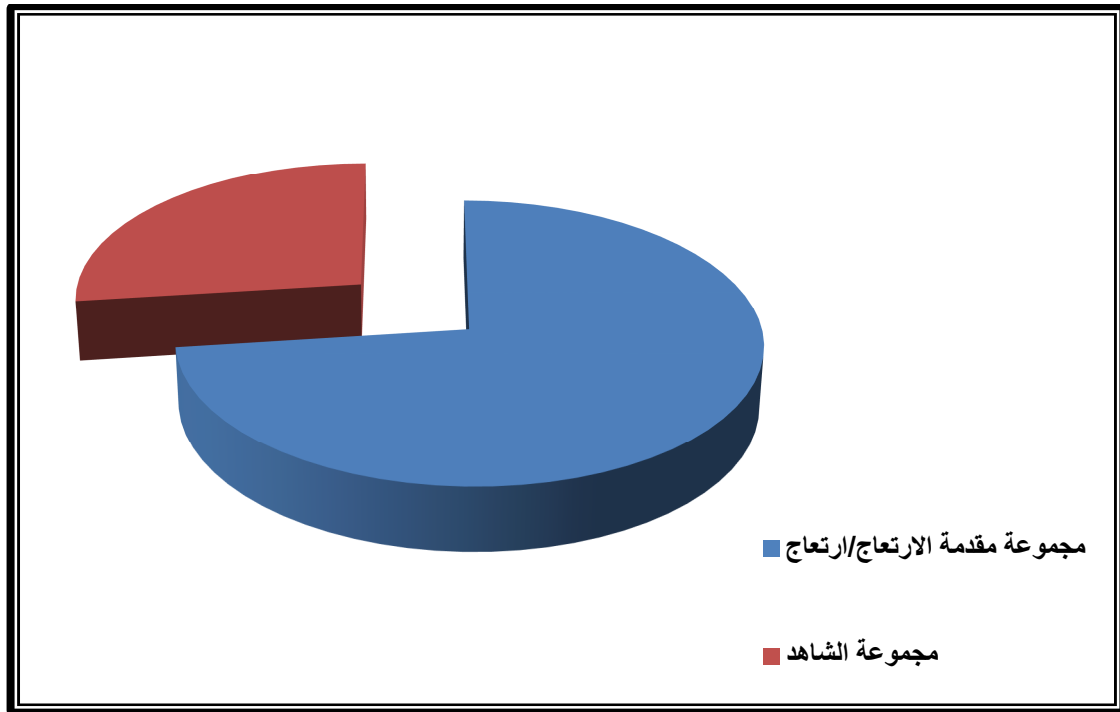
◀ المقايسة المناعية الشعاعية I- Chroma وهو يقيس بشكل كمي HCG الكلي وتتراوح قيمه

المقاسة بين 5-50 ألف وحدة دولية/ لتر

# نتائج الدراسة

## توزيع عينة الدراسة:

- ضمت عينة الدراسة 100 سيدة، وتم تقسيمهن إلى مجموعتين فرعيتين:
  - المجموعة الأولى "مجموعة الحالات": حوامل مشخص لديهن مقدمة ارتعاج/ارتعاج (73 سيدة).
  - المجموعة الثانية "مجموعة الشاهد": حوامل سليمات، دون وجود مقدمة ارتعاج/ارتعاج (27 سيدة).



المخطط (1) يبين توزيع عينة الدراسة وفق المجموعات.

## 1) توزيع مريضات عينة الدراسة وفقاً للعمر (بالسنوات):

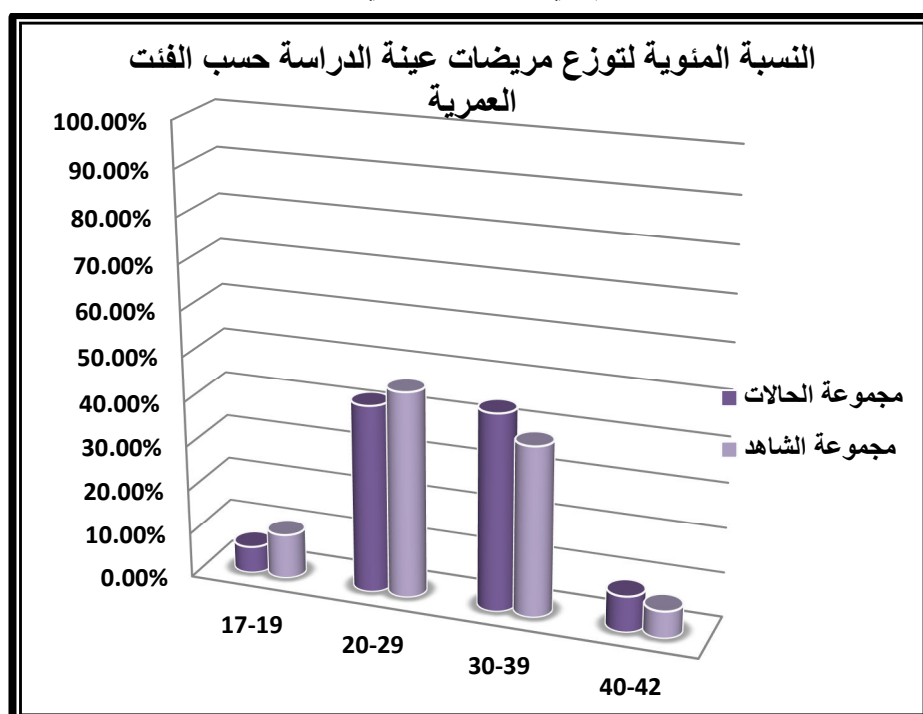
- تم تقسيم المريضات وفقاً للعمر إلى فئات عمرية وفق الجدول (1). وتراوحت أعمار المريضات بين 17 و 42 عاماً.

جدول (1): توزيع مريضات عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

| الفئة العمرية | مجموعة الحالات | مجموعة الشاهد |
|---------------|----------------|---------------|
| 17-19 سنة     | 6 (8.2%)       | 2 (7.4%)      |
| 20 - 29 سنة   | 29 (39.7%)     | 13 (48.1%)    |
| 30 - 39 سنة   | 32 (43.8%)     | 10 (37%)      |
| 40 - 42 سنة   | 6 (8.2%)       | 2 (7.4%)      |

يبين الجدول السابق:

- أكبر نسبة للحالات تقع في الفئة العمرية 30-39 سنة وهي الأعمار التي تزداد نسبة الإصابة فيها بالمرض (يرتفع خطر الإصابة بعد سن 35 عام)
- أما أكبر نسبة للشواهد فهي في فئة 20-29 سنة
- من الممكن أن النقص النسبي في عدد الحالات في الأعمار الصغيرة يعزى لتأخر سن الزواج حالياً
- أما النقص النسبي لتوارد المتلازمة في الأعمار الكبيرة (40) وما فوق يمكن أن يعزى لكثرة توارد الأمراض المرافقة كارتفاع الضغط والسكري في هذه الأعمار وهي حالات مستثناة من الدراسة

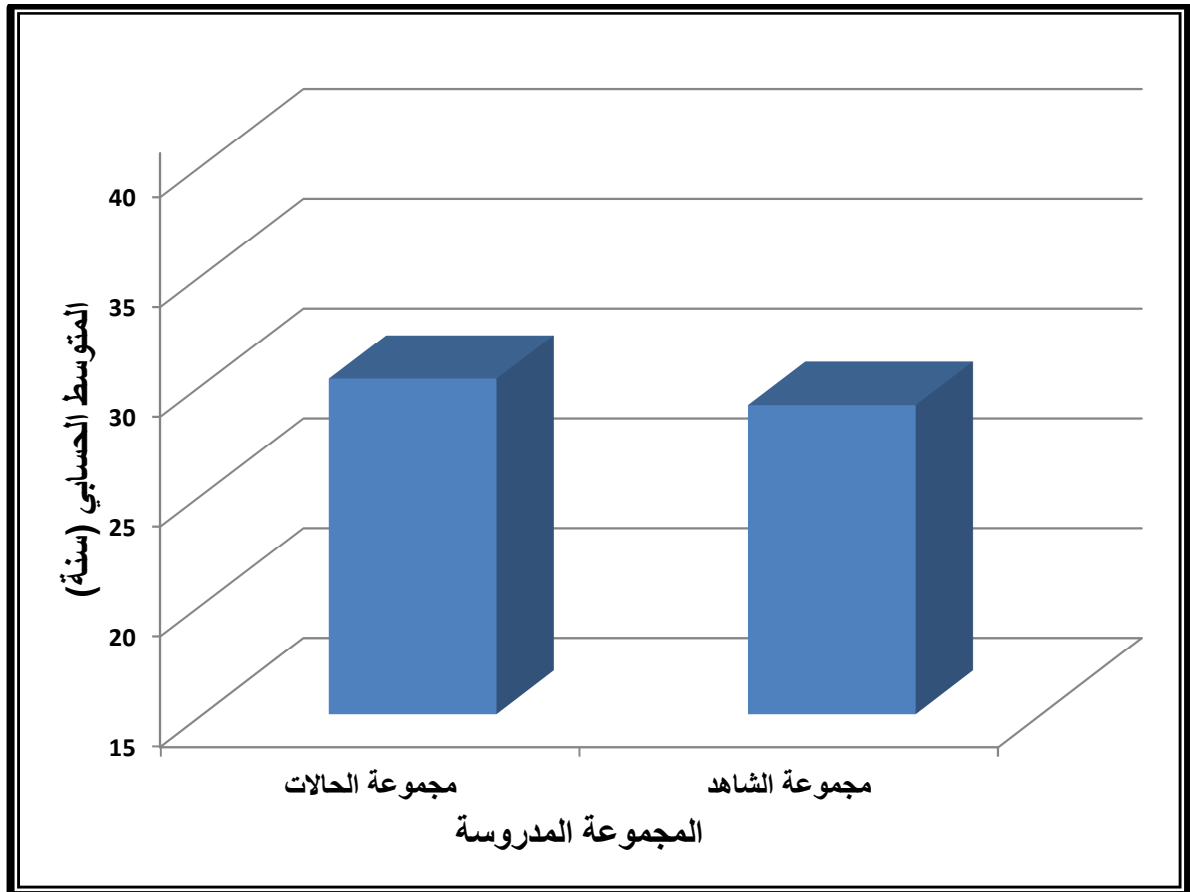


المخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزيع مريضات عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

الجدول (2) يبين خصائص عمر المريضات في عينة الدراسة

| الانحراف المعياري | المتوسط الحسابي | الحد الأدنى | الحد الأعلى | العدد | المجموعة       |
|-------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|----------------|
| 7.8               | 30.26           | 17          | 42          | 73    | مجموعة الحالات |
| 7.4               | 29.06           | 17          | 41          | 27    | مجموعة الشاهد  |

- يبين الجدول (2) خصائص عمر المريضات بين المجموعتين تم إجراء اختبار T لتبيان الفروق إحصائياً فكانت قيمة T المحسوبة  $T=0.6923$  و قيمة  $P=0.4904$  وهي أكبر من 0.05
- لم يكن هناك فرق هام بين المتوسطين الحسابيين لهما ( $P>0.05$ ).



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

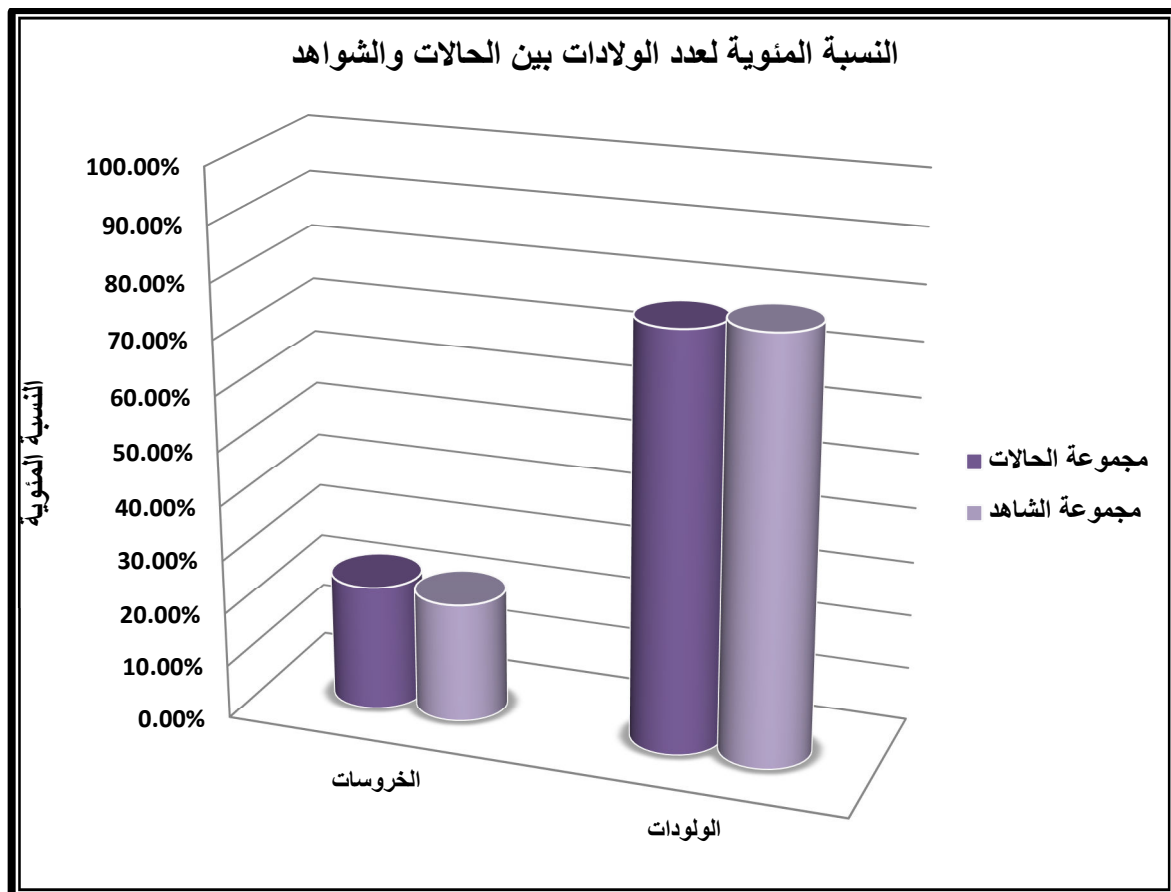
## (2) توزع عينة الدراسة وفق الحالة التوليدية:

(3) يبين الجدول (3) نتائج الاستقصاء عن الحالة التوليدية لدى أفراد عينة الدراسة، وكانت النتائج متقاربة مع عدم وجود فروق هامة  $P=0.6748$  ( $P>0.05$ ).

الجدول (3) يبين خصائص عدد الولادات السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة

| المتغير                       | مجموعة الحالات | مجموعة الشاهد |
|-------------------------------|----------------|---------------|
| الخروسات "العدد" (%)          | 17 (23.3%)     | 6 (22.2%)     |
| الولادات العدد (%)            | 56 (76.7%)     | 21 (77.8%)    |
| المتوسط الحسابي لعدد الولادات | $1.8 \pm 3.4$  | $2.0 \pm 3.2$ |

نلاحظ من الجدول: أن عدد الولادات فاق عدد الخروسات في الفئتين وأن متوسط عدد الولادات لكليهما يقارب 3 أولاد



المخطط (4) يبين مقارنة النسبة المئوية لعدد الولادات بين الحالات والشواهد

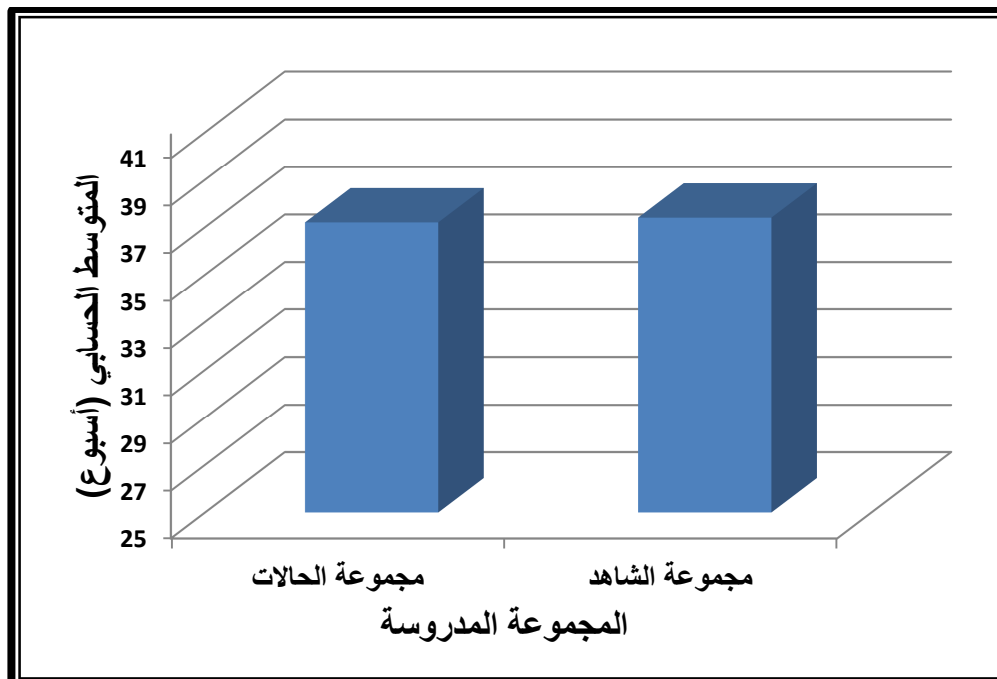
### 3) توزيع عينة الدراسة وفق العمر الحملي:

- يبين الجدول (4) نتائج الاستقصاء عن العمر الحملي. لم يكن للفرق بين متوسطي العمر الحملي في المجموعتين أهمية
- قيمة P المحسوبة هي  $P=0.8456$  وهي ( $P>0.05$ ).

الجدول (4) يبين خصائص العمر الحملي لدى المريضات في عينة الدراسة

| الانحراف المعياري | المتوسط الحسابي | الحد الأعلى | الحد الأدنى | العدد | المجموعة       |
|-------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|----------------|
| 4.6               | 37.2            | 40          | 29.4        | 73    | مجموعة الحالات |
| 4.4               | 37.4            | 40          | 29          | 27    | مجموعة الشاهد  |

- العمر الحملي عند الحالات تراوح بين 29 أسبوع و 40 أسبوع أي كانت جميع المريضات في الثلث الثالث من الحمل ويعزى هذا إلى:
1. البدء الباكر للمرض غالباً ما يترافق مع حالات توليدية ومرضية أخرى (حمل توأمي أو حمل رحوي ...) وهذه الحالات مستثناة من الدراسة
  2. معظم المريضات يقبلن في المشفى بهدف التدبير الولادي ويكن في الثلث الثالث من الحمل (الدراسة شملت المريضات المقبولات في المشفى)
- العمر الحملي عند الشواهد تم أخذه موازياً للعمر الحملي عند الحالات عمداً من تصميم الدراسة لأن المتغير (HCG) يتغير بتغير العمر الحملي وذلك كي تصبح مقارنته بين الفئتين موزونة في نفس العمر الحملي



المخطط (5) يبين مقارنة بين المتوسطين الحسابيين للعمر الحملي لدى المريضات في المجموعتين

#### (4) نتائج الاستقصاء عن قيم الضغط الشرياني في عينة الدراسة:

الجدول (5) يبين خصائص قيمة الضغط الشرياني لدى المريضات في عينة الدراسة

| المجموعة        | العدد          | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | قيمة P المحسوبة |
|-----------------|----------------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| الضغط الانقباضي | مجموعة الحالات | 73          | 150         | 210             | 174               | P < 0.0001      |
|                 | مجموعة الشاهد  | 27          | 105         | 140             | 122               |                 |
| الضغط الانبساطي | مجموعة الحالات | 73          | 90          | 145             | 110               | P < 0.0001      |
|                 | مجموعة الشاهد  | 27          | 60          | 85              | 72                |                 |

يوضح الجدول (5) نتائج قراءة الضغط الشرياني لدى السيدات في عينة الدراسة ع، وقد كان الفارق هاماً إحصائياً بين المجموعتين حيث

كانت قيمة P المحسوبة أقل بكثير (0.0001) من قيمة 0.05 عند مقارنة متوسطي الضغط الانقباضي للحالات والشواهد

كانت قيمة P المحسوبة أقل بكثير (0.0001) من قيمة 0.05 عند مقارنة متوسطي الضغط الانبساطي للحالات والشواهد.

هذه النتيجة مفسرة من أساس تصميم الدراسة.

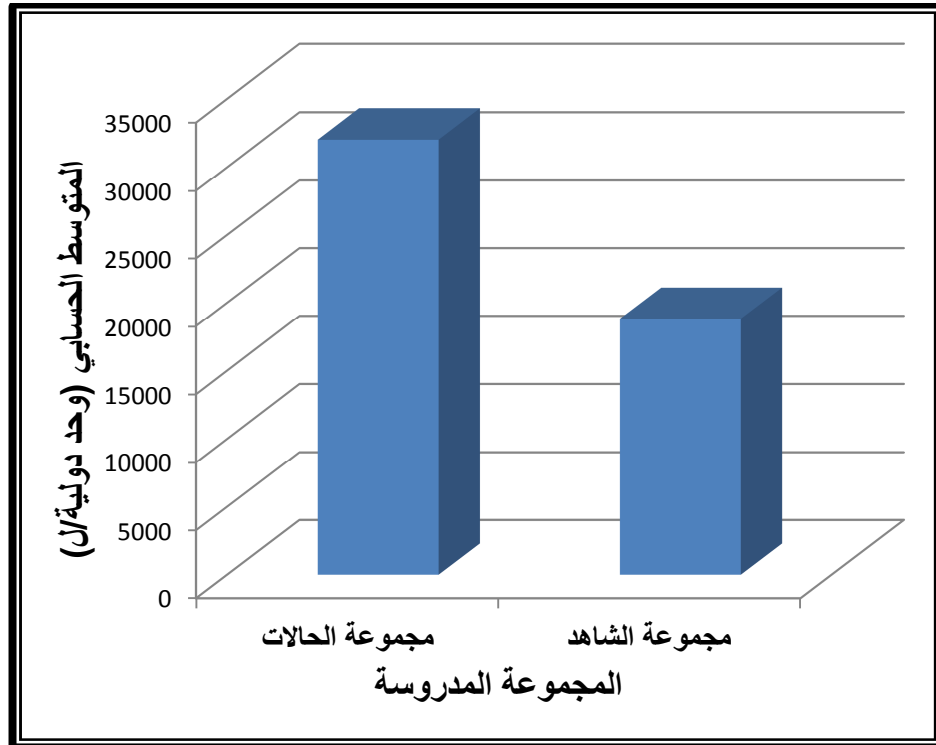
## (5) نتائج الاستقصاء عن خصائص قيم HCG في عينة الدراسة :

الجدول (6) يبين خصائص قيم HCG لدى المريضات في عينة الدراسة

| الانحراف المعياري | المتوسط الحسابي | الحد الأدنى | الحد الأعلى | العدد | المجموعة       |
|-------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|----------------|
| 6282              | 32024           | 50000       | 16000       | 73    | مجموعة الحالات |
| 4984              | 18820           | 32000       | 8000        | 27    | مجموعة الشاهد  |

- فقد أظهرت النتائج المسجلة في الجدول (6) وإجراء التحليل الإحصائي وفق اختبار T ستيودينت أن الفرق بين المتوسطين له أهمية كبيرة إحصائياً حيث أن :

$T=9.8270$  وهو يوافق قيمة P أقل من 0.0001 وهذه النتيجة أصغر بكثير من مستوى الدلالة 0.05



المخطط (6) يبين مقارنة بين المتوسطين الحسابيين لقيم HCG لدى المريضات في المجموعتين

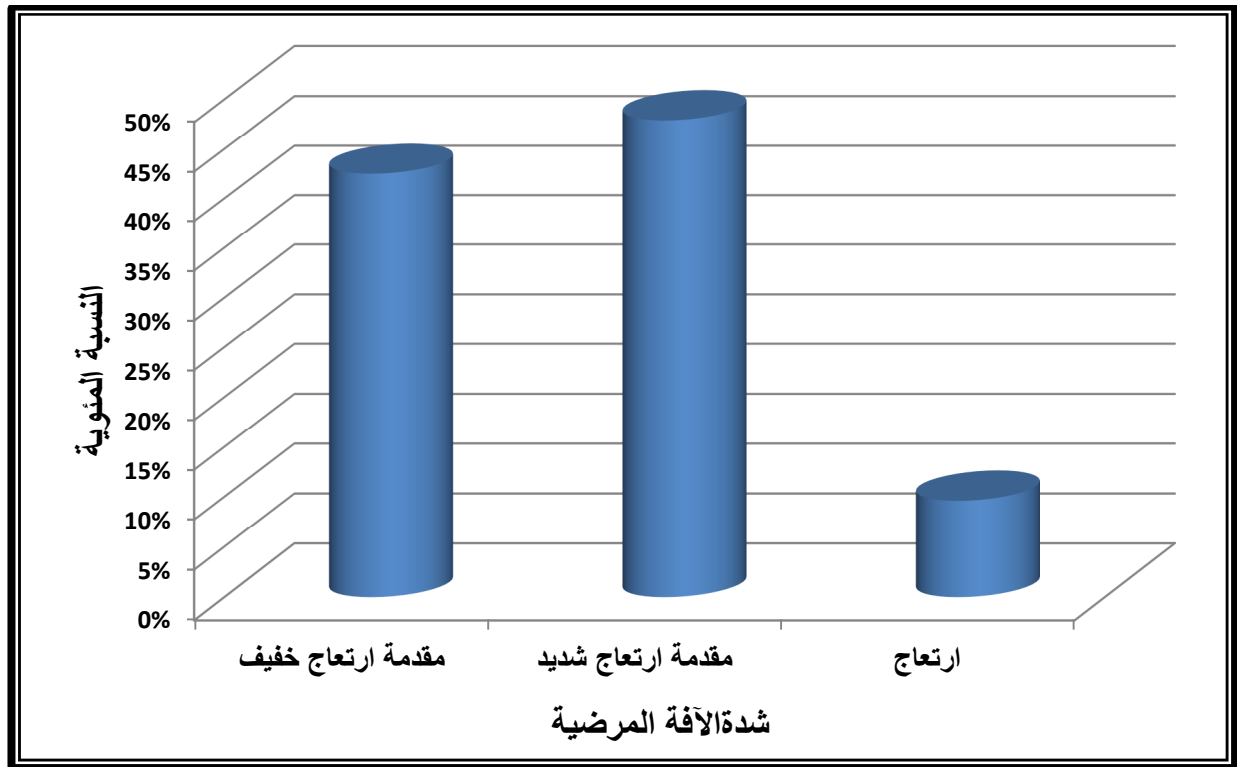
## 6) نتائج الاستقصاء عن شدة مقدمة الارتعاج/ارتعاج لدى الحالات في عينة الدراسة:

■ يبين الجدول (7) توزع السيدات في مجموعة الحالات وفق شدة الآفة.

الجدول (7) يبين شدة الآفة المرضية لدى السيدات في مجموعة الحالات

| النمط             | العدد (النسبة المئوية) |
|-------------------|------------------------|
| مقدمة ارتعاج خفيف | 31 (42.5%)             |
| مقدمة ارتعاج شديد | 35 (47.9%)             |
| ارتعاج            | 7 (9.6%)               |

نلاحظ من الجدول أن مقدمة الارتعاج الشديد كانت الأشيع بنسبة 48% من الحالات .



المخطط (7) يبين توزع السيدات في مجموعة الحالات وفق شدة الآفة المرضية

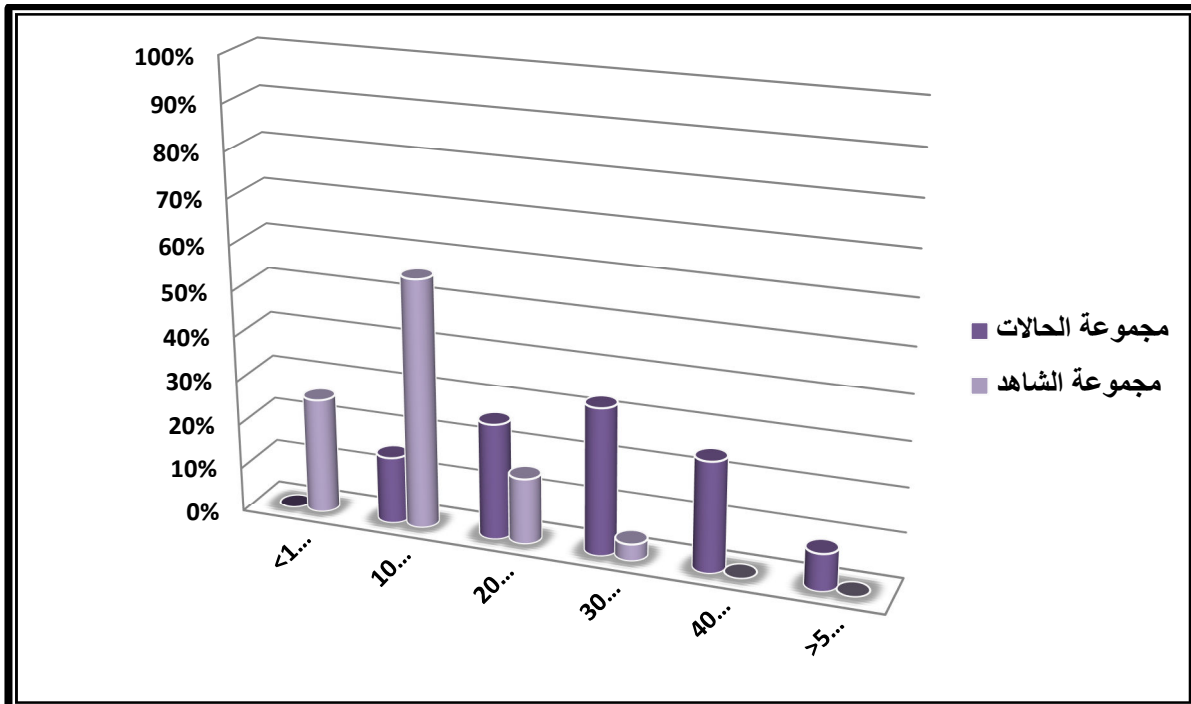
## (7) نتائج الاستقصاء عن قيم HCG لدى السيدات في عينة الدراسة:

■ يبين الجدول (8) نتائج القيم المسجلة في عينة الدراسة في مجموعتي الحالات والشاهد و تكراراتها.

جدول (8): توزع مريضات عينة الدراسة حسب قيمة HCG المسجلة

| مجموعة الشاهد | مجموعة الحالات | قيمة HCG<br>(وحدة دولية/ل) |
|---------------|----------------|----------------------------|
| 7 (25.9%)     | 0 (-)          | 10000 >                    |
| 15 (55.6%)    | 11 (15.1%)     | 20000-10000                |
| 4 (14.8%)     | 19 (26%)       | 30000-20000                |
| 1 (3.7%)      | 24 (32.9%)     | 40000-30000                |
| 0 (-)         | 13 (24.7%)     | 50000-40000                |
| 0 (-)         | 6 (8.2%)       | 50000≤                     |

- أكبر نسبة للحالات حققت أرقام هرمون تتراوح بين 30 - 40 ألف (33% من العينة) تليها نسبة 26% حققت أرقام تتراوح بين 20-30 ألف تليها نسبة 24% حققت أرقام 40-50 ألف أي أن معظم الحالات تجاوزت لدهن عيارات الهرمون 20 ألف وحدة دولية/ل وهو الرقم الذي يوجد بشكل طبيعي في الثلث الثالث من الحمل
- أما الشواهد فكان عيار الهرمون عند معظمهن لا يتجاوز 30 ألف (معظمهن لم يتخط العيار 20 ألف)



مخطط رقم (8) يمثل النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة الدراسة حسب فئات قيم HCG

- ولتحديد القيمة الإنذارية لقيمة HCG في حدوث مقدمة الارتعاج/ارتعاج تم حساب الحساسية والنوعية لها عند بعض القيم وفق الجدول (9).

الجدول (9) يبين الحساسية والنوعية لحدوث مقدمة الارتعاج لبعض قيم HCG ضمن عينة الدراسة

| النوعية | الحساسية | حدوث مقدمة ارتعاج عند قيمة HCG تساوي أو أكبر من |
|---------|----------|-------------------------------------------------|
| 0.26    | 1        | 10000                                           |
| 0.59    | 1        | 15000                                           |
| 0.81    | 0.85     | 20000                                           |
| 0.93    | 0.68     | 25000                                           |
| 0.96    | 0.59     | 30000                                           |
| 1       | 0.38     | 35000                                           |
| 1       | 0.26     | 40000                                           |
| 1       | 0.15     | 45000                                           |
| 1       | 0.08     | ≥50000                                          |

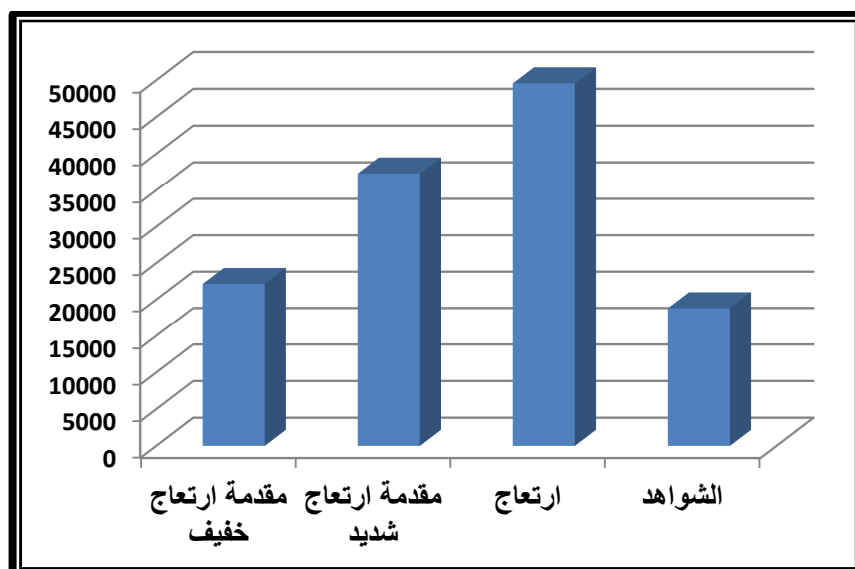
- نجد من الجدول السابق أنه عندما كانت الحساسية مرتفعة كانت النوعية منخفضة وعندما أصبحت النوعية جيدة انخفضت حساسية القيمة. وكان أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية في القيم 20000 و 30000 وحدة دولية/ل، وعلى الرغم من النوعية الجيدة عند هذه القيم إلا أن الحساسية منخفضة. لذا تم حساب الحساسية والنوعية للتصنيف الشديد للمرض بشكل منفرد .

- لتحديد دور قيمة HCG في مقدمة الارتعاج/ارتعاج تم تقسيم مجموعة الحالات إلى ثلاث فئات وفق شدة الآفة، وتظهر النتائج في الجدول (10)، وكان المتوسط الحسابي بين الفئات الثلاث (الشواهد والشكل الشديد والارتعاج) مختلف بشكل هام مع قيمة مستوى دلالة أصغر من 0.05 وفق الاختبار الإحصائي.

الجدول (10) يبين خصائص قيم HCG حسب شدة الآفة لدى المريضات في عينة الدراسة

| الانحراف المعياري | المتوسط الحسابي | الحد الأدنى | الحد الأعلى | العدد | الفئة                 |
|-------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|-----------------------|
| 4984              | 18820           | 32000       | 8000        | 27    | الشواهد               |
| 3869              | 20160           | 32000       | 16000       | 31    | مقدمة الارتعاج الخفيف |
| 4355              | 37308           | 48000       | 27000       | 35    | مقدمة الارتعاج الشديد |
| 1133              | 49571           | 50000       | 47000       | 7     | الارتعاج              |

- تراوحت قيم الهرمون في الحالات الخفيفة بين 16-32 ألف بمتوسط 20160 ألف وهو أعلى من المتوسط المسجل في حالة الشواهد 18820 ألف لكن بفرق غير هام إحصائياً حيث كانت قيمة P المحسوبة =0.2545 وهي أكبر من 0.05
- أما الحالات الشديدة من المرض تراوحت القيم بين 27-48 ألف بمتوسط 37308 وبفارق إحصائي هام جداً عن متوسط الشواهد حيث كانت قيمة P المحسوبة أقل من 0.0001 وهذه القيمة أصغر بكثير من مستوى الدلالة 0.05
- سجلت أعلى أرقام للهرمون عند اللواتي حصلت لديهن نوبة ارتعاج أو أكثر بمتوسط 49571 وهي ذات قيمة إحصائية هامة جداً عن الشواهد حيث كانت قيمة P المحسوبة أقل من 0.0001 وهذه القيمة أصغر بكثير من مستوى الدلالة 0.05



المخطط (9) يبين مقارنة المتوسط الحسابي لقيم HCG حسب شدة الآفة في عينة الدراسة

أعيد حساب كل من الحساسية والنوعية لبعض قيم HCG لتحديد القيمة الإنذارية لها في حدوث مقدمة الارتعاج الشديد/ارتعاج

الجدول (11) يبين الحساسية والنوعية لحدوث مقدمة ارتعاج شديد/ارتعاج لبعض قيم HCG ضمن عينة الدراسة

| النوعية | الحساسية | حدوث مقدمة ارتعاج شديد/ارتعاج عند قيمة HCG تساوي أو أكبر |
|---------|----------|----------------------------------------------------------|
| 0       | 1        | 10000                                                    |
| 0.38    | 1        | 15000                                                    |
| 0.72    | 1        | 20000                                                    |
| 0.88    | 0.94     | 25000                                                    |
| 0.96    | 0.87     | 30000                                                    |
| 1       | 0.52     | 35000                                                    |
| 1       | 0.35     | 40000                                                    |
| 1       | 0.19     | 45000                                                    |
| 1       | 0.06     | ≥50000                                                   |

- نلاحظ من الجدول أن الحساسية والنوعية تحسنت عند حسابها لأجل الحالات الشديدة من المرض مما يوحي بالارتفاع المضطرب لقيم الهرمون مع زيادة شدة المرض وكان أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية من أجل القيمة 30000 وحدة دولية/ل.

▪ بلغت حالات الارتعاج في عينة الدراسة 7 حالات، حدث الارتعاج قبل الولادة في 4 حالات منها (57%)

و 3 حالات بعد الولادة (42%) وقد كانت قيم HCG مرتفعة بشكل هام في هذه الحالات. ويبين الجدول (12) الحساسية والنوعية لبعض قيم HCG لحدوث الارتعاج.

الجدول (12) يبين الحساسية والنوعية لحدوث ارتعاج لبعض قيم HCG ضمن عينة الدراسة

| النوعية | الحساسية | حدوث ارتعاج عند قيمة HCG تساوي أو أكبر |
|---------|----------|----------------------------------------|
| 0.79    | 1        | 40000                                  |
| 0.88    | 1        | 45000                                  |
| 1       | 0.86     | ≥50000                                 |

نلاحظ من الجدول السابق أن الحساسية والنوعية لقيم الهرمون التي تتجاوز 45 عالية لذا يمكن الاعتماد عليها كمشرع ينبئ بحدوث الارتعاج

## المناقشة

- أجريت هذه الدراسة لتحديد قيمة HCG في مريضات مقدمة الارتعاج مقارنة بالحوامل سويات الضغط في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.
- كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة والعمر الحولي والخصائص التوليدية السابقة ( $P>0.05$ ).
- كانت قيمة HCG أعلى بشكل هام في مجموعة الحالات مقارنة بمجموعة الشاهد ( $P<0.05$ )، وكانت الفروق أكبر من أجل الحالات الأشد من الآفة، ولكن الفرق بين حالات مقدمة الارتعاج الخفيف والشاهد كان غير هام، وهو ما يعكس أن شدة ارتفاع الهرمون تتناسب طردياً مع شدة المرض.
- بحساب الخصائص الإنذارية لها وجد أن الحساسية والنوعية كانت الأفضل من أجل قيم 30000-25000 وحدة دولية/ل ولكن مع حساسية منخفضة. وكانت الخصائص الإنذارية لقيم HCG أفضل للتنبؤ بالحالات الشديدة من المتلازمة. أما في حالة الارتعاج فقد كان القيم مرتفعة جداً مع قيم تنبؤية جيدة لعيار HCG أكبر من 45000 مل وحدة دولية/مل.
- إن هذه النتائج تتوافق مع بيانات مسجلة سابقاً حول دور قيمة HCG في حالات مقدمة الارتعاج/ارتعاج (Yu H et al., 2014) – (Lapaire O et al., 2012) - (Goetzinger KR et al., 2010).
- توصلت دراسة (Yadav et al.; 2014) إلى أن وسطي قيم HCG كان أعلى في مجموعة مقدمة الارتعاج مقارنة بالحوامل سويات الضغط ( $P<0.05$ ).
- وكذلك دراسة (Basirat et al.; 2006) فقد توصلت إلى أن قيم HCG لدى مريضات مقدمة الارتعاج في تمام الحمل كانت أعلى من مجموعة الشاهد بشكل هام إحصائياً ( $P<0.05$ )، وقد كانت القيم أعلى في

الحالات الشديدة من المتلازمة مقارنة بالحالات الخفيفة من المتلازمة مع فارق هام ( $P<0.05$ )، وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا.

- كما توافقت هذه النتائج مع نتائج دراسة (2009 et al.; Akbari) والتي أكدت أن قيم HCG كانت أعلى في حالات مقدمة الارتعاج مقارنة بسويات الضغط الشرياني، وكانت أعلى بشكل هام في الحالات الشديدة أما الحالات الخفيفة فإن الفارق لم يكن هام مقارنة بسويات الضغط، ولكن أضافت الدراسة أن هذا العيار لم يكن مناسب للتشخيص الباكر للمتلازمة.
- إن الدراسة تؤكد على دور قيمة HCG في مصل الأم في متلازمة مقدمة الارتعاج، وبالأخص في الحالات الشديدة منها، كما أكدت على الدور المحوري للقيم المرتفعة من HCG في توقع الارتعاج الوشيك.
- يحدّد هذه الدراسة أن الاختبار أجري على حالات مشخصة من المتلازمة وبالتالي فإن الحدّية المرضية للمتلازمة قد بدأت، ولتحديد الأهمية التنبئية للكشف المبكر يوصى بإجراء دراسة مسحية للسيدات عاليات الخطورة أو مسحية عامة للحوامل.

## التوصيات

- اتخاذ الإجراءات المناسبة للوقاية وإسعاف المريضة من الارتعاج عند وجود قيمة HCG عندها تساوي أو تتخطى 45 ألف مل وحدة دولية في الملي ليتر باعتبارها موجهة بشدة لحدوث الارتعاج.
- اعتبار قيمة HCG المرتفعة من الاختبارات المخبرية المفيدة في تشخيص الشكل الشديد من مقدمة الارتعاج بالإضافة إلى الاختبارات المخبرية الأخرى مثل ارتفاع خمائر الكبد ونقص الصفائح ....

# الملاحق

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

### الموافقة المستنيرة

عنوان الدراسة:

- عيار هرمون موجهة الغدد التناسلية الميمائية البشرية لدى مريضات الارتعاج ومقدمة الارتعاج والحوامل طبيعيات ضغط الدم بعد الأسبوع العشرين من الحمل في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

طبيعة المشاركة:

- سيتم سحب عينة دموية بما لا يتجاوز 15 مم من قبل طاقم طبي مدرب وإجراء التحاليل الدموية المطلوبة.
- ستشعرين خلال سحب الدم ببعض الوخز أو عدم الارتياح في مكان جمع العينة لتقليل المخاطر سيطلب منك الاستلقاء عندما تقوم ممرضة خبيرة بجمع عينة الدم من وريد في ذراعك.
- سيطلب منك جمع بولك في أوعية خاصة لإجراء تحليل كمية البروتين فيه وذلك لتشخيص وتحديد شدة المرض.
- إجراء تصوير بفائق الصدى لجنينك وهو إجراء غير راض أو مؤذ للجنين.
- جميع هذه الإجراءات السابقة هي إجراءات روتينية عند قبولك في المشفى بغض النظر عن مشاركتك في الدراسة أو عدمها.
- على الرغم من أنك لن تستفيدي بشكل مباشر عند المشاركة بهذه الدراسة إلا أنها ستقدم أكبر حول مريضات مقدمة الارتعاج.
- يتم الاحتفاظ بالمعلومات الخاصة بك من قبل الطيبة القائمة على هذه الدراسة فقط.
- المشاركة في هذه الدراسة طوعية ولن تؤثر على الرعاية الصحية المقدمة لك في المشفى.
- يمكنك الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمات الصحية المقدمة لك.
- إن توقيعك على هذه الاستمارة يعني أنك قد فهمت المعلومات الواردة فيها وأنت ترغبين بالمشاركة فيها.

شكراً لك

د.راما سلال

اسم وتوقيع السيدة

## استمارة الدراسة

|                                                                                                                       |                          |                                                                                                                 |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| المجموعة                                                                                                              |                          | <input type="checkbox"/> حالة                                                                                   | <input type="checkbox"/> شاهد |
| الرقم                                                                                                                 | رقم الاضبارة             | تاريخ الدخول                                                                                                    |                               |
| اسم المريضة                                                                                                           | عمر المريضة              | عمر الحمل                                                                                                       |                               |
| عدد الولادات (إن وجدت)                                                                                                | طريقة الولادات (إن وجدت) | التصوير الصدوي                                                                                                  |                               |
| السوابق المرضية والتحسسية                                                                                             |                          |                                                                                                                 |                               |
| السوابق الجراحية                                                                                                      |                          |                                                                                                                 |                               |
| السوابق التوليدية                                                                                                     |                          |                                                                                                                 |                               |
| ضغط الدم الانقباضي                                                                                                    | ضغط الدم الانبساطي       | البيلة البروتينية                                                                                               |                               |
| المعالجة الدوائية الحالية                                                                                             |                          |                                                                                                                 |                               |
| وجود أحد من الأعراض والعلامات التالية (صداع - تشوش رؤية - تغمي وعي - ألم شرسوفي - اشتداد بالمنعكسات الوترية - شح بول) |                          |                                                                                                                 |                               |
|                                                                                                                       |                          |                                                                                                                 |                               |
| حدوث ارتعاج                                                                                                           |                          | <input type="checkbox"/> قبل الولادة <input type="checkbox"/> أثناء المخاض <input type="checkbox"/> بعد الولادة |                               |
| التحاليل المخبرية                                                                                                     |                          | Creatinine PTT PT AST ALT Plt. Hb                                                                               |                               |
| قيمة HCG                                                                                                              |                          |                                                                                                                 |                               |

## قائمة المراجع

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev1:CD002252, 2007
- AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. Nat Med 2001; 7:1003
- ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin No. 33, January 2002, Reaffirmed 2012b
- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in pregnancy. ObstetGynecol 122:1122, 2013
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. ObstetGynecol 2002; 99:159.
- Akbari S, Vahabi S, Khaksarian M, :A Study of  $\beta$  Human Chorionic Gonadotropine in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women ; 2009; Research journal of Biological Sciences 4;486-471
- Albanese C, Colin IM, Crowley WF, Ito M, Pestell RG, Weiss J, Jameson JL, The gonadotropin genes: evolution of distinct mechanisms for hormonal control, Recent ProgHorm Res 51:23, 1996.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. ObstetGynecol 108:826, 2006
- 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
- Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. Int J EndocrinolMetab. 2013 Spring;11(2):102-6.
- Arngrímsson R, Sigurðardóttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. Hum Mol Genet 1999; 8:1799.
- Bahado-Singh, R. O., Oz, U., Isozaki, T., et al. (1998). Midtrimester urine human chorionic gonadotropin beta-subunit core fragment levels and the subsequent development of pre-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 179, 738\_41.
- Barnea ER, Ashkenazy R, Tal Y, Kol S, Sarne Y, Effect of  $\gamma$ -endorphin on human chorionic gonadotropin secretion by placental explants, Hum Reprod 6:1327, 1991.
- Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 94:364, 1999
- Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M, Serum  $\beta$  Human Chorionic Gonadotropin Levels in Preeclampsia 2006: Saudi Med J 7(27):1001-1004
- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J ObstetGynecol 2006; 194:239
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335:974

- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J ObstetGynecol* 2011; 204:193
- Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:526, 1992
- Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2005; 193:965
- Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:292.
- Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285:1607
- Chambers KA, Cain TW: Postpartum blindness: two cases. *Ann Emerg Med* 43:243, 2004
- Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *ReprodBiolEndocrinol*. 2010; 8:102
- Cole LA, Kardan A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Bergert ER, O'Connor J, Birken S, The heterogeneity of hCG: III. The occurrence, biological and immunological activities of nicked hCG, *Endocrinology* 129:1559, 1991
- 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
- Costantine MM, Cleary K, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network: Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 1):349, 2013
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL: Hypertensive disorders. In: *Williams Obstetrics*, Twenty-Third Edition. McGraw-Hill, 2010.
- Cunningham FG, Lowe T, Guss S, et al: Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 153:358, 1985
- Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and  $\alpha$ -fetoprotein as second trimester predictors of preeclampsia. *RCOG 2003 Br J ObstetGynaecol* 110, pp. 46–52
- Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *ClinObstetGynecol* 1999; 42:422.
- De Medeiros SF, Norman RJ. Human choriogonadotropin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Hum Reprod Update*. 2009; 15:69–95
- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008873, 2012
- De Vries JJ, 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

- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:1446–51
- 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
- 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
- Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J ObstetGynecol* 2007; 196:5.e1.
- Goetzinger KR, SINGLA A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO, Predicting the risk of preeclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG. *PrenatDiagn*. 2010 December ; 30(12-13): 1138–1142
- Gortzak-Uzan L, Mezad D, Smolin A: Increasing amniotic fluid magnesium concentrations with stable maternal serum levels. A prospective clinical trial. *J Reprod Med* 50:817, 2005
- Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S.
- 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
- Hsu CD, Chan DW, Iriye B, Johnson TR, Hong SF. Repke JT. (1994). Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 170, 1135\_8.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970.
- Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *ReprodSci* 2007; 14:508
- Jameson JL, Hollenberg AN, Regulation of chorionic gonadotropin gene expression, *Endocr Rev* 14:203, 1993
- Kalkunte S, Nevers T, Norris W, Banerjee P, Fazleabas A, Kuhn C, Jeschke U, Sharma S. Presence of non-functional hCG in preeclampsia and rescue of normal pregnancy by recombinant hCG. *Placenta*. 2010; 31:A126.
- 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
- Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Väisänen S, Marttala J, Romppanen J, Pulkki K, Stenman UH, Heinonen S. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14-17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. *PrenatDiagn*. 2014;34(7): 699-705.

- Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum - a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(11): 1059-65.
- 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
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 367:1066, 2006
- 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
- Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:7
- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72:168.
- Lam GK, Hopoate-Sitake M, Adair CD, et al: Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP trial. *Am J Obstet Gynecol* 209(2):119.e1, 2013
- Lapaire O, Grill S, Lalevee S, Kolla V, Hosli I, Hahn S. Microarray Screening for Novel Preeclampsia Biomarker Candidates. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:147–153
- Lapthorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ, Mogan FJ, Isaacs NW, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, *Nature* 369:455, 1994
- Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 79:14, 1992
- Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T, Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 188:1354, 2003
- 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 KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809.
- Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a preeclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3052.
- 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
- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al: Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 53:944, 2009a

- 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
- Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71:977.
- Martin JN Jr, Owens My, Keiser SD, et al: Standardized Mississippi protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 31(1):79, 2012
- Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24:257.
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008; 59:61.
- Melchiorre K, Sutherland G, Watt-Coote I, et al: Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 31(4):454, 2012
- Moses EK, Lade JA, Guo G, et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1581.
- 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 meta-analysis. *BMJ* 345:e4342, 2012
- Myatt L, Clifton R, Roberts J, et al: Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG* 120(10):1183, 2013
- Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145:4838.
- Nakajima ST, McAuliffe T, Gibson M, The 24-hour pattern of the levels of serum progesterone and immunoreactive human chorionic gonadotropin in normal early pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab* 71:345, 1990
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Clinical Guideline No. 107, August 2010
- 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
- Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: hCG, Preeclampsia and Regulatory T cells. *Placenta*. 2011 March ; 32(Suppl 2): S182–S185

- Ong CYT, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000; 107:1265–70.
- Ozdamar O, Gun I, Keskin U, Kocak N, Mungen E. The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of pre-eclampsia. *Pak J Med Sci*. 2014 May;30(3):568-73.
- Palmer SK, Moore LG, Young D, et al. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1161.
- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, et al: Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 112:135, 2008
- Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101:464
- 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
- Pouta, A. M., Hartikainen, A. L., Vuolteenaho, O. J., Ruokonen, A. O. and Laatikainen, T. J. (1998). Midtrimester N-terminal proatrial natriuretic peptide, free beta hCG, and alpha-fetoprotein in predicting preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 91, 940\_4.
- Rabinovici J, Jaffe RB, Development and regulation of growth and differentiated function of human and subhuman primate fetal gonads, *Endocr Rev* 11:532, 1990
- Ren SG, Braunstein GD, Human chorionic gonadotropin, *Seminars Reprod Endocrinol* 10:95, 1992
- Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27:101.
- Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973.
- Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, et al: Visual disturbance in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 67(4):242, 2012
- Rothman PA, Chao VA, Taylor MR, Kuhn RW, Jaffe RB, Taylor RN, Extraplacental human fetal tissues express mRNA transcripts encoding the human chorionic gonadotropin- $\alpha$  subunit protein, *Mol Reprod Dev* 33:1, 1992
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of severe pre-eclampsia. *RCOG Guideline* 10A:1, 2006
- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106:162.
- Sheehan HL, Lynch JB (eds): Cerebral lesions. In *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973

- Shekhar S, Chanderdeep S, Thakur S, et al: Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 122(5):1057, 2013
- 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
- Sibai BM, Stella CL: Diagnosis and management of atypical preeclampsia/eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200:481.e1, 2009
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 182:938, 2000
- Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, et al: Pulmonary edema in severe preeclampsia– eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 156:1174, 1987b
- Smyth RM, Spark P, Armstrong N, et al: Magpie Trial in the UK: methods and additional data for women and children at 2 years following pregnancy complicated by pre-eclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:15, 2009
- Steele GL, Currie WD, Leung E, Ho Yuen B, Leung PCK, Rapid stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by interleukin-1 from perfused first trimester trophoblast, *J Clin Endocrinol Metab* 75:783, 1992.
- Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331:877.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM: Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):191, 2011
- Sugulle M, Herse F, Hering L, et al: Cardiovascular biomarker midregional proatrial natriuretic peptide during and after preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 59(3):395, 2012
- 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
- Task Force: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013
- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, et al: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 316:715, 1987
- Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004; 110:1612.
- Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, et al. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:374
- Trudinger BJ, Cook CM: Doppler umbilical and uterine flow waveforms in severe pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 97:142, 1990

- Vaillant, P., David, E., Constant, I., et al. (1996). Validity in nulliparas of increased beta-human chorionic gonadotrophin at mid-term for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. *Nephron*, 72, 557\_63.
- van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514.
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L: Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 118(3):186, 2012
- Vollaard E, Zeeman G, Alexander JA, et al: "Delta eclampsia"—a hypertensive encephalopathy of pregnancy in "normotensive" women. Abstract No. 479, *Am J Obstet Gynecol* 197(6 Suppl):S140, 2007
- Wang LC, Huang CY, Wang HK, et al: Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia. *J Neurotrauma* 29(7):1518, 2012a
- Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58:77.
- Wide L, Lee J-Y, Rasmussen C, A change in the isoforms of human chorionic gonadotropin occurs around the 13th week of gestation, *J Clin Endocrinol Metab* 78:1419, 1994
- Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction*. 2009; 138:177–184
- Williamson C: Molecular biology related to pre-eclampsia, *Institute Reprod Dev Biol*, 2005: 1279-282
- Xia Y, Wen H, Bobst S, et al. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10:82.
- Yadav S, Shrivastava N, Paneri N, Pawar P The Study of  $\beta$  HCG Level Along With General Biochemical Profile in Pre-eclampsia 2014;13;7
- Yang M, Lei ZM, Rao C, The central role of human chorionic gonadotropin in the formation of human placental syncytium, *Endocrinology* 144:1108, 2003
- Yazdani Sh, Rouholahnejad R, Asnafi N, Sharbatdaran M, Zakershob M, Bouzari Z. Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester. *Med J Islam Repub Iran* 2015. Vol. 29:281
- Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 193:429–36.
- Yu H, Shen YT, Li HL, Yan Y, Ren ML, Wang B. The relationship between maternal serum prenatal screening combined with epidemiological study and early onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Apr;289(4):749-53.
- Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, et al: Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 189:574, 2003

- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28(2):127, 2009
- Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.
- Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, et al: Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 95(6):1378, 2012a
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.
- Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5290.



**THE END**