جامعة دمشق
كلية الطب البشري

أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر خطورة في مقدمة الإرتعاج

Significance of the platelet indices as a severity marker of preeclampsia

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

رئاسة
الأستاذ الدكتور
كنعان السقا

إشراف
الأستاذ الدكتور
بشار الكردي

إعداد الدكتور محمد مرتضى

دمشق– 2017

بطاقة شكر

اللَّهُمَّ لك الحَمْدُ أَكْمَلُهُ، ولك الثَّنَاءُ أجْمَلُهُ، ولك القَوْلُ أبْلَغُهُ، ولك العِلْمُ أحْكَمُهُ، ولك السُّلْطَانُ أقْوَمُهُ.

سعيت ابتغاء الشكر فيما صنعت لي فقصرت مغلوبا وإني لشاكر

يا حبّاً أهواه, يا قلباً أعشق دنياه, يا شمساً تشرق في أفقي, يا ورداً في العمر شذاه, يا كلّ الدّنيا, يا أملي أنت الإخلاص ومعناه, أمي الغالية أنت عطاء من ربّي.

يامن كانت خطواته تسبق خطواتي, يامن ساندني وأمسك بيدي للاستمرار, أبي الغالي.

إلى المحبة والعطاء والوفاء, إلى اخواتي, أصدقائي وزملائي.

بيد العرفان أخط أحرفي وأسجل أسطر شكر وامتنان لأساتذتي الكرام.

والشكر الجزيل لمن غمرني بالفضل واختصني بالنصح إلى أستاذي العزيز الدكتور بشار الكردي

محتويات الدراسة

المحتويات	الصفحة
القسم النظري	4
مقدمة الإرتعاج	5
الصفيحات	14
القسم العملي	21
منهج الدراسة	22
عرض النتائج	28
مناقشة النتائج	41
التوصيات	43
المراجع	44
الملاحق	49

القسم النظري

مقدمة الإرتعاج

مقدمة

تعرف مقدمه الإرتعاج:إضطراب نوعي أثناء فتره الحمل يشخص بارتفاع الضغط الشرياني وظهور بيله بروتينيه بعد الأسبوع العشرين من الحمل

إن مقدمة الارتعاج/ ارتعاج مرض شديد الخطورة، وهو ثاني أشيع أسباب الوفيات الوالدية. فهو مسؤول عن 16–18% من جميع الوفيات الوالدية (Aagaard-Tillery K et al., 2005) [1]. تكون الوفيات الوالدية منخفضة إذا عولجت مقدمة الارتعاج بشكل مبكر وفعال. وإذا ترك المرض ليتطور إلى متلازمةHELLP(Hemolysis.Elevated liver enzymes.Low platelet count

أو إلى الارتعاج فإن الوفيات الوالدية ستزداد حتى 24% وتصبح مستويات المراضة أعلى بكثير. ترتبط الأسباب الأشيع للوفيات أو للمراضة بانفكاك المشيمة الباكر والوذمة الرئوية والنشبة الدماغية والقصور الكلوي أو الكبدي واحتشاء عضلة القلب و DIC Disseminated intravascular coagulation والنزف الدماغي أو ذات الرئة الاستنشاقية أو تمزق الكبد واختلاطات التخدير (Martin JA et al., 2009) [2].

إن نسبة تكرر مقدمة الارتعاج في الحمل التالي عند عديدات الولادة المصابات به عاليةً جداً تصل لنحو 70%. وفي(RCOG 2006) وجد أن 33% من الخروسات المصابات بارتعاج سيعانين درجة من اضطراب ارتفاع الضغط في الحمول اللاحقة. لا تسبب مقدمة الارتعاج غير المختلطة أي أذية دائمة أو أي آثار سلبية على صحة الأم على المدى الطويل (RCOG. 2006) [3].

تتراوح الوفيات حول الولادة المرتبطة بمقدمة الارتعاج الخفيف بين 1–8%. وتزداد في مقدمة الارتعاج الشديد إلى معدل عام يبلغ نحو 12%, وتزداد نسبة الحدوث مع البداية

المبكرة وتنخفض إذا تطورت بداية المرض بعد الأسبوع 37 من الحمل (Aagaard-Tillery K et al., 2005) [1].

إذا تطور المرض إلى متلازمة HELLP أو إلى الارتعاج أو ترافق مع ارتفاع ضغط مزمن موجود سلفاً فقد ترتفع الوفيات حول الولادة حتى 60%(RCOG 2006).

عوامل الخطر:

إن عوامل الخطورة الأقوى لمقدمة الارتعاج هي الخروس الأصغر من 19 عاماً أو الأكبر من 40 عاماً، ومقدمة ارتعاج شديد سابق. والعوامل الأخرى المرافقة تتضمن:

- القصة العائلية.
- أمراض الأوعية، السكري أو أمراض الكلية أو ارتفاع الضغط المزمن أو أمراض الكولاجين.
- الحمل المتعدد، والرحى العدارية.
- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- البدانة (تزيد الخطر بمقدار ثلاثة أضعاف)(RCOG 2006)

الآلية المرضية:

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

- يتعرضن لزغابات كوريونية لأول مرة.
- التعرض لكمية كبيرة من الزغابات الكوريونية كما في الحمل التوأمي أو الرحى العدارية.
- لديهن حالات سابقة لتفعيل أو التهاب الخلايا الإندوتليالية كالداء السكري أو الكلوي أو القلبي الوعائي.
- المؤهبات وراثياً لتطور ارتفاع ضغط خلال الحمل.

مهما تكون الآلية المقترحة فإن شلال الأحداث المؤدي لمقدمة الارتعاج يتظاهر بشذوذات تؤدي لأذية الخلية الوعائية الإندوثليالية والتي تفضي لتشنج وعائي ونتح بلازمي وتتالي إقفار وخثار(Redman CW).

الأنماط الظاهرية:

تتباين متلازمة مقدمة الإرتعاج في التعبير عن النمط الظاهري، وهناك تحت نمطين كبيرين على الأقل يتميزان بوجود أو عدم وجود عيب في تكيف الشرينات الحلزونية الرحمية المحدث بالغزو الأرومي المغذي لبطانة الاوعية. أدت هذه النظرية إلى ظهور نظرية "الاضطراب ذي المرحلتين" في الآلية المرضية لمقدمة الإرتعاج. اعتبر Ness وآخرون (1996) أن هاتين المرحلتين هما: مقدمة ارتعاج والدية ومشيمية[4]، وحسب Redman (2014) فإن المرحلة الأولى تحدث بنقص التكيّف البطاني الوعائي المحدث بغزو الأرومة المغذية وهذا النقص يؤدي للمتلازمة السريرية "المرحلة الثانية"، وبشكل مميز فإن المرحلة الثانية تملك أهبة للتبدل وفق حالات والدية سابقة تتظاهر بتفعيل أو

التهاب الخلايا الإندوثليالية وتضم هذه الحالات الآفات القلبية الوعائية والكلوية والداء السكري والبدانة والاضطرابات المناعية والتأهب الوراثي(Redman CW)[5].

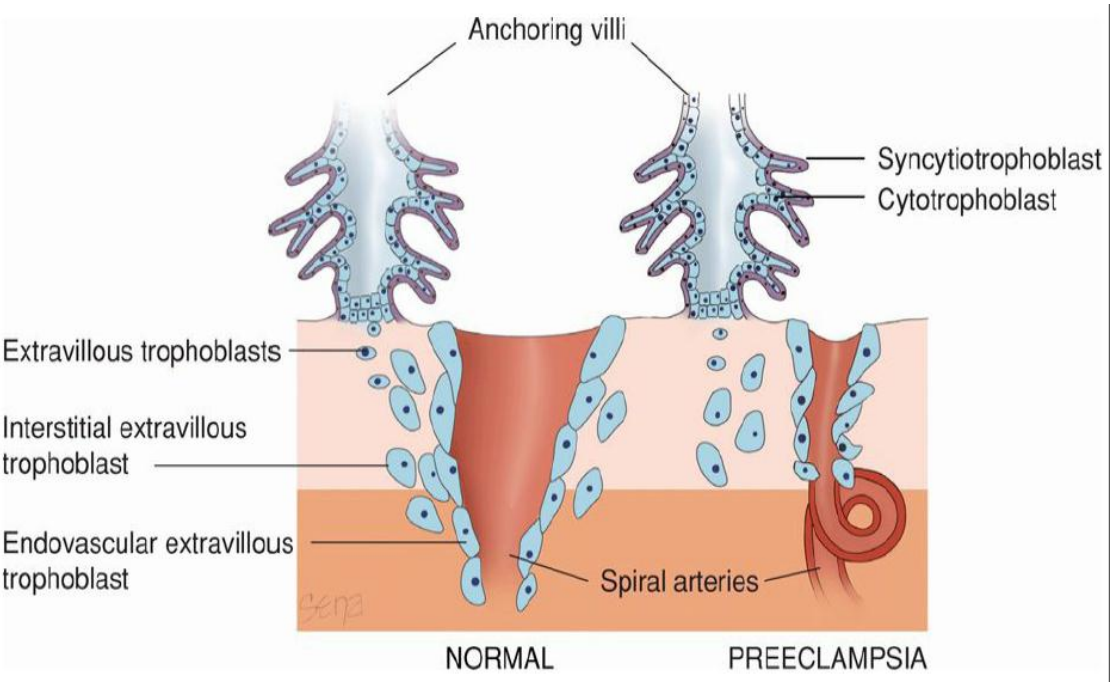
الألية:

تم افتراض عدة آليات لتفسير مقدمة الارتعاج، والأكثر قبولاً حالياً:

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

الغزو الأرومي المغذي الشاذ:

يتظاهر التعشيش الطبيعي بتكيف واسع للشرينات الحلزونية ضمن الساقط القاعدي.



الشكل (1) التعشيش المشيمي الطبيعي والشاذ "مقدمة الإرتعاج".

تستبدل الأرومة المغذية داخل الوعائية الخلايا الإندوثليالية والعضلية ليزداد قطر الوعاء. يتم غزو الأوردة بشكل سطحي. يكون هناك في بعض الحالات "مثل مقدمة الإرتعاج" غزواً ناقصاً حيث تصبح الأوعية الساقطية فقط وليس العضلية مبطنة بالأرومة المغذية داخل الوعائية، ولاتفقد الشرينات العضلية العميقة البطانة والنسيج العضلي المرن ويكون القطر الخارجي الوسطي لها نصف القطر في الأوعية المماثلة في المشائم الطبيعية (Fisher S et al., 2014) [6]. بشكل عام فإن شدة عيب الغزو الأرومي المغذي ترتبط مع شدة اضطراب ارتفاع الضغط (Madazli R et al., 2000) [7]. تقود اللمعة الضيقة للشرينات الحلزونية إلى عوز الجريان الدموي المشيمي، وسجّل McMahor وآخرون (2014) دليلاً أن نقص عوامل النمو المضاد للتشكل الوعائي المنحلة تؤدي لعيب في التكيف الوعائي[8]، وهذا النقص في التروية وظروف نقص الأكسجة تؤدي لتحرر جسيمات مجهرية مشيمية تفعّل الاستجابة الالتهابية الجهازية (Redman CW et al., 2012) [9].

العوامل المناعية:

إن فقدان التحمل المناعي الوالدي للمستضدات الوالدية والمشيمية والجنينية أو سوء تنظيمها هو نظرية أخرى لتشكل مقدمة الإرتعاج (Erlebacher A. 2013) [10].

يمكن لبعض العوامل أن تترافق مع سوء تنظيم التحمل المناعي وتتضمن التمنيع من حمل سابق، وبعض مستضدات الكريات البيض البشرية الموروثة، وأنماط لمستقبلات الخلايا التائية القاتلة، وإمكانية التشارك مع الأهبة الوراثية للسكري وارتفاع الضغط (Ward K et al., 2014) [11].

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

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

يزداد إنتاج اللمفاويات T المساعدة في الحمل، وتزداد فعالية Th2 مقارنة بـ Th1. يقوم Th2 بتفعيل المناعة الخلطية بينما تحفّز Th1 إفراز السيتوكينات الإلتهابية. في بداية الثلث الثاني من الحمل لدى السيدات اللاتي يتطور لديهن مقدمة إرتعاج يزداد فعل Th1 ويتغير التناسب بينها، ويشارك في رد الفعل الإلتهابي المتواسط بالتعزيز المناعي (Redman CW et al., 2014) [5]

التظاهرات السريرية:

على الرغم من أن سبب مقدمة الإرتعاج غير معروف إلا أن الدليل حول تظاهراته يبدأ باكراً في الحمل مع تغيرات مرضية فيزيولوجية مخفية والتي تترقى خلال سير الحمل لتصبح ظاهرة. تؤدي هذه التغيرات لاضطرابات متعددة الأعضاء مع طيف سريري واسع يبدأ من التظاهرات الخفيفة إلى التدهور الخطير المهدد لحياة كل من الأم والجنين.

تترافق الأعراض والعلامات التالية مع متلازمة مقدمة الإرتعاج/إرتعاج (Cunningham FG et al., 2005) [12]:

1. ارتفاع الضغط: وهو المعيار الأهم في تشخيص مقدمة الارتعاج. وقد يحدث هذا الارتفاع فجأة.
2. البيلة البروتينية: تشخص البيلة البروتينية الإيجابية إذا وجد واحد مما يلي:
   - ✓ أكثر من 3 غ (300 مغ/دل) من البروتين في 1 ليتر من بول 24 ساعة.
   - ✓ أكثر من 0.3 غ (30 مغ/دل) من البروتين في 1 ليتر في عينتين عشوائيتين على الأقل من البول مأخوذتين في مناسبتين أو أكثر بفاصل 6 ساعات على الأقل.

   تعد البيلة البروتينية مشعراً للخطر الجنيني عند وجودها في مقدمة الارتعاج؛ حيث يزداد حدوث الأجنة الصغيرة بالنسبة لسن الحمل والوفيات حول الولادة عند مريضات مقدمة الارتعاج مع بيلة بروتينية شديدة 5غ على الأقل في بول 24 ساعه .
3. التحاليل المخبرية الأخرى: قد ترتفع قيم الخضاب بسبب تكثف الدم، وقد يحدث فقر دم في الحالات الأكثر شدة بشكل ثانوي لانحلال الدم، من الغالب أيضاً حدوث نقص صفيحات. قد نجد نقصاً في عوامل التخثر ومنتجات تدرك الفيبرين. يكون حمض البول عادة مرتفعاً، بينما يكون الكرياتينين سوياً عادة ولكنه يرتفع في مقدمة الارتعاج

الشديد. تحدث شذوذات في اختبارات وظائف الكبد في 10% من المريضات. يكون سكر الدم والشوارد سوية عادة.

4. تظاهرات سريرية أخرى لمقدمة الارتعاج: إن الوذمة شائعة الحدوث وتتميز بأنها وذمة سريعة الظهور في الوجه أو البطن أو القدمين. قد تتظاهر المتلازمة بنوبات ارتعاج مباشرة، أو بسوء الوظيفة الكبدية، أو نقص النمو داخل الرحم، أو بوذمة الرئة، أو بانفكاك المشيمة، والقصور الكلوي، أو حتى بالحبن والاستسقاء.
5. تظاهرات نوبة الارتعاج: إن الصداع الشديد المستمر والاضطرابات البصرية والألم الشرسوفي والتململ علامات منذرة بالارتعاج الوشيك. قد تعاني المريضة من نوبة أو نوبتين أو أكثر. تبدأ الحركات الاختلاجية في نوبة الارتعاج بتقلصات سريعة في الوجه وتتبعها صلابة عضلية معممة، وخلال الاختلاج يتوقف التنفس بسبب التشنجات العضلية. يحدث فقد للوعي يستمر لفترة متغيرة من الوقت. تصاب المريضة بفرط تهوية معاوض بعد النوبات. قد يحدث كاختلاط للنوبات عض على اللسان أو كسور عظمية أو رض على الرأس أو استنشاق. لوحظ أيضاً حدوث وذمة رئة وانفصال شبكية بعد النوبات.

تصنيف مقدمة الإرتعاج:

حسب (ACOG)يعتمد التصنيف على قيمه الضغط وعلى وجود علامات جهازيه.

مقدمه الإرتعاج الخفيف:

- الضغط الانقباضي 140 –159 و/أوالضغط الإنبساطي 90_109ملم ز
- بيلة بروتينية 300 ملغ/ل في بول 24 ساعة أو +1 dipstick مأخوذة من عينتين عشوائيتين مجموعتين بفاصل 4 ساعات.

مقدمه الإرتعاج الشديد:

- ضغط دموي يساوي أو أكثر من 110/160 ملم ز مقاس مرتين على الأقل بفاصل ست ساعات.
- بيلة بروتينية تساوي أكثر من 5 غ/ل في بول 24 ساعة أو +3 dipstick.
- شح بول اقل من 500 مل/ 24ساعة.
- كرياتينين المصل >1.1 mg/L
- تشوش رؤيا.
- ألم شرسوفي في الربع العلوي الأيمن.
- ارتفاع خمائر الكبد.
- نقص الصفيحات <100,000/ul.
- تأخر نمو الجنين داخل الرحم.

إختلاطات مقدمه الإرتعاج:

ممكن ان يحدث مجموعه من الاختلاطات لدى الأم

- الإرجاج
- متلازمه HELLP
- DIC
- قصور كبدي
- قصور كلوي
- نزف دماغي
- وذمه رئويه
- وقد يحدث لدى الجنين متلازمه العسره التنفسية

الاختبارات التنبؤية:

يوجد حوالي 27 اختباراً للتنبؤ بتطور مقدمة الارتعاج وتفاقمها، ولكن جودة الدراسات والأبحاث ودقة الاختبارات كانت ضعيفة بشكل عام، كان لبعض الاختبارات نوعية مرتفعة ولكن حساسية منخفضة وقيمة تنبؤية إيجابية سيئة' وأغلب هذه التحاليل مرتفعة التكاليف ومستهلكة للوقت وتحتاج مخبر خاص مجهز. من هذه الاختبارات "مشعر كتلة الجسم، عيار ألفا فيتو بروتين، عيار الفيبرونكتين الخلوي والكلي، مقايسة DNA الجنيني، عيار عامل النمو المشيمي، وعامل النمو البطاني الوعائي، وقياس sFlt-1، عيار الهيموغلوبين والهيماتوكريت، تعداد الصفيحات الدموية ووظيفتها، عيار HCG، عيار الاستريول، تحري البروتين المرتبط بالحمل A (PAPP-A)، عيار حمض البول، قياس CRP، معايرة ترانسفرين والفيرتين، تركيز الهابتوغلوبين، تركيز البروستاسيكلين، وعيار 25–هيدروكسي فيتامين د، التناسب كالسيوم/كرياتين البولي، وتحديد أنماط مختلفة من البيلة البروتينية والألبومينية، وعدة موجات لسرعة الجريان بدوبلر الشريان الرحمي". وصل عدد قليل من الاختبارات لنوعية فوق 90% وهي: مشعر كتلة الجسم أكبر من 34 كغ/م2، ألفا فيتوبروتين، ودوبلر الشريان الرحمي "الثلمة ثنائية الجانب". كانت حساسية بيلة الكالكرين فوق 80%. إن الفيبرونكتين الكلي والخلوي وبيلة الكالكرين كان لها نوعية فوق 90%، ولكن هذه النتائج من دراسات مفردة (Meads CA et al., 2008) [13].

الصفيحات

لمحة أساسية:

إن الصفيحات هي أجسام سيتوبلازمية صغيرة، نقوية المنشأ، غير منواة، تدور في تيار الدم، تشتق هذه الجزيئات الخلوية من النواءات الموجودة في نقي العظم. يزوّد تكوّن النواءات في حالة الثباتية 10^{11} صفيحة دموية يومياً، ويحدث استبدال كامل كل 8–9 أيام، وتتأثر هذه الحدثية بتغيرات بيئية مختلفة. تدور الصفيحات بشكل طبيعي بتركيز 150–400 × 10^{9} /ل (Smyth SS et al., 2010; Harrison P et al., 2012).

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

تحتوي الصفيحات 3 أنماط من الحبيبات: حبيبات ألفا، والأجسام الكثيفة، والليزوزومات.

إن الحبيبات ألفا هي الحبيبات الأغزر في الصفيحات وتُتحرر بسرعة عند التفعيل لتعزيز الإرقاء والالتهاب.

تحتوي الأجسام الكثيفة نكليوتيدات الأدينين (ADP, ATP) والسيروتونين والذي يحرّض تكدّس الصفيحات، وتقبّض الأوعية، وإنتاج السيتوكينات، والوسائط الالتهابية.

تحتوي الليزوزومات أنزيمات الحلمهة السكرية والبروتياز والتي تساعد في إزالة العامل الممرض وتحطيم اللحمة خارج الخلوية وتتداخل في إزالة الخثرات الصفيحية (Jenne CN et al., 2013; Smyth SS et al., 2010) [16.14].

تنتج البطانة الوعائية السوية مثبطات صفيحية قوية مثل أوكسيد الزنك، والبروستاسيكلين، وADPase طبيعي. عندما يتعرض أحد مكونات تحت البطانة "الكولاجين، فيبرونكتين، لامينين، عامل فون ولبراند" لأذية وعائية فإن الصفيحات تخضع لسلسلة عالية التنظيم من

التفاعلات الوظيفية كالالتصاق، والانتشار، والتكدس، وفعالية طليعة المخثّر. يتواسط الالتصاق تآثرات بين معقد مستقبل الغليكوبروتين IX / V / Ib على سطح الصفيحة لعامل فون ولبراند وتآثرغليكو بروتين IV, Ia للكولاجين في مواقع الأذية الوعائية (Jenne CN et al., 2013; Jennings LK. 2009) [17.16].

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

التبدلات الفيزيولوجية أثناء الحمل:

يعتبر الحمل حالة مؤهبة للخثار بسبب التغيرات في نشاط الآليات المخثّرة وآليات مراقبة التخثر وحل الفيبرين، وهي تغيرات تعود لطبيعتها خلال فترة النفاس (Cunningham FG et al., 2005) [12].

يوجد في الحمل زيادة في كل عوامل التخثر ماعدا XIII, XI. ينقص نشاط حل الفيبرين خلال الحمل وذلك بدءاً من الأسبوع الحملي 11–15، ويُعزى ذلك إلى النقص الواضح في نشاط البلازمين. تزداد المقاومة للبروتين C المنشّط (APC–R) بتقدّم الحمل بآلية غير واضحة، بينما يبقى مستوى البروتين C ثابتاً.

لا يحدث تبدّل واضح في وظيفة الصفيحات في الحمل الطبيعي، أما التعداد فلا ينقص بشكل ملحوظ إلا في الثلث الأخير بسبب زيادة استهلاك الصفيحات، وناقشت ذلك أيضاً دراسات قديمه سجلت أن عدد الصفيحات يتناقص مع تقدم الحمل

ولكن Mean Platelet Volume MPV لا يتغير (Lamparelli RD et al., 1988) [18]، وأن قيمة MPV في نهاية الحمل لا تزداد بشكل هام مقارنة بالقيمة في بداية الحمل (Vagdatli E et al., 2010) [19].

إن التغيرات في حجم الصفيحة أكثر حساسية من التغيرات في عدد الصفيحات لتقييم وظيفة الصفيحات في الحمل الطبيعي (Eroglu M et al., 2013) [20].

يمكن تحري زيادة في تكدس الصفيحات في الحمل الطبيعي والتي تعاوَض بزيادة إنتاج وحجم الصفيحة (Dundar O et al., 2008) [21].

التبدلات الدموية في مقدمة الإرتعاج:

حلّلت المعلومات المستقاة من تحليل الدم البسيط المتعلقة بعدد الصفيحات ومشعرات وظيفتها كعوامل تنبؤية وإنذارية مرافقة لحالة مقدمة الارتعاج.

يعتقد أن التحول في الوظيفة التخثرية بين الصفيحات وخلايا البطانة الوعائية تلعب دوراً هاماً في إمراضية مقدمة الارتعاج. إن التفعيل غير المضبوط للصفيحات وللالتصاق متوقع في مقدمة الارتعاج، وافترض كصفة لتدهور الحالة. يظهر نقص الصفيحات كميزة هامة تدل على شدة المتلازمة، وتترافق مع متلازمة HELLP والتي تحمل خطراً على الأم والجنين (Yang SW et al.,2014) [22].

تغيرات الصفيحات:

تحدث عدة تبدلات دموية في مقدمة الإرتعاج وعلى رأسها نقص عدد الصفيحات، والتي قد تصبح شديدة لدرجة تهدد الحياة، قد ينقص أحياناً المستوى البلازمي لبعض عوامل التخثر.

وصف نقص الصفيحات في سياق مقدمة الارتعاج باكراً منذ عام 1922م. يتباين تكرار وشدة النقص ويعتمد على شدة ومدة مقدمة الإرتعاج (Heilmann L et al., 2007). وبشكل عام فإنه كلما كان العدد أقل كان معدل المراضة والوفيات الوالدية والوليدية أعلى (Leduc L et al.,1992) [25]، وفي معظم الحالات يكون الولادة منصوح بها لأن عدد الصفيحات سوف يستمر بالتدهور.

قد يبقى عدد الصفيحات مستمراً بالانخفاض خلال اليوم الأول بعد الولادة، ثم يبدأ بالازدياد التدريجي ليعود الطبيعي خلال 3–5 أيام.

وجد Sameer وآخرون (2014) أن عدد الصفيحات الكلي كان أقل بشكل هام في مقدمة الإرتعاج الشديد مقارنة بالخفيف والحمول سوية الضغط، واشتملت الدراسة على 200 سيدة

في مجموعة الحالات، و 80 سيدة في مجموعة الشاهد وكان عدد الصفيحات يبلغ 62±242 ألف صفيحة/ في مجموعة الشاهد مقابل 61±239 ألف صفيحة في مجموعة مقدمة الإرتعاج الخفيف، و 51±160 ألف في مجموعة مقدمة الإرتعاج الشديد[26].

توجد تغيرات أخرى إضافة لنقص العدد وتتضمن ازدياد تفعيل الصفيحات والإطراح، على الرغم من أن النتائج المختبرية في الزجاج سجلت نقص تفعيل الصفيحات مقارنة بالحمل الطبيعي، قد يعود السبب إلى حدثية مناعية أو بشكل أبسط توضع الصفيحات في مواقع الأذية الإندوثليالية. تزداد الغلوبولينات المناعية المرتبطة بالصفيحات أو الجائلة القابلة للارتباط بالصفيحات مما يقترح شذوذات في سطح الصفيحات (Kenny L et al., 2014) [27].

مشعرات الصفيحات:

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

يعكس حجم الصفيحة فعاليتها وزياده تحرير الصفيحات ويتم قياسه بواسطة الحجم الوسطي للصفيحة mean platelet volume (MPV)، من المعروف أن ازدياد حجم الصفيحة هو دليل على زيادة تكوّن الصفيحات (Eroglu M et al., 2013) [20]، ويزداد MPV تبعاً لإنتاج الطلائع التخثرية وعوامل الطليعة الالتهابية في الصفيحات وتحرر الصفيحات الارتكاسية (Gasparyan AY et al., 2011) [28].

تكون الصفيحات الأكبر أكثر فعالية وإنتاجاً لطلائع العوامل التخثرية بسبب احتوائها حبيبات أكثر، كما تتكدس بسرعة تحت تأثير المحفزات وتعبّر عن ذلك بعدد أكبر من جزيئات الالتصاق (Bath PM et al., 1996) [29]، وتم تسجيل ذلك من خلال دراسة مرضى الاحتشاءات القلبية حيث ترافق وجود MPV مرتفع عند القبول مع خطر إماتة مرتفع وازدياد الحاجة للتداخل لإعادة فتح الأوعية، وازدياد الاختلاطات (Yuvanc U et al., 2004) [30].

تكون الصفيحات الأصغر ذات كفاءة وظيفية أقل من الأكبر حجماً، والأهبة النزفية تكون أكثر تواتراً في حالة الصفيحات صغيرة الحجم (Eroglu M *et al.*, 2013) [20].

استخدمت قيمة MPV المرتفعة وزيادة تكدس الصفيحات في مجال التوليد كطلائع لتطور مقدمة الارتعاج وتحدد نمو الجنين داخل الرحم (Dundar O et al., 2008) [21]. وقد حدد Kim ورفاقه أن قيمة MPV كانت طبيعية في حالة الحمل الطبيعي سلبي عوامل

الخطوره بينما تزداد في حالة الإسقاط وتمزق الأغشية الباكر العفوي وفي مقدمة الارتعاج (Kim KY et al., 1986) [31].

كانت قيمة MPV أكبر في الحمول الشاذة عند مقارنتها بنتائج التصوير الدوبلري السوية (Missfelder-Lobos H et al., 2002) [32].

وجدت دراسة حالة شاهد راجعة على 284 سيدة في تركيا نقصاً في عدد الصفيحات في حالة مقدمة الإرتعاج مع زيادة في MPV، وكان لها دور في التنبؤ بحدوث مقدمة الإرتعاج وليس في شدة مقدمة الإرتعاج ، وتم تحديد قيم حدية لذلك 190 ألف صفيحة (Dogan K et al., 2015)[32].

من المشعرات الأخرى في الصفيحات هو نطاق انتشار الصفيحات Platelet distribution width (PDW) وهو مشعر جديد تم قبوله كمؤشر لتفعيل الصفيحات (Vagdatli E et al., 2010) [19]، يعاير بقياس عرض منحني توزع الحجم، ويعكس عدم تجانس أشكال الصفيحات ويرتبط سريرياً بتفعيل الصفيحات. إن تفعيل الصفيحات يُحدِث تغيرات في الشكل عن طريق تكون الأقدام الكاذبة، وإن معنى ارتفاع PDW غير محدّد بدقة. يزداد PDW في حالات الانسداد الوعائية في الداء المنجلي، والداء القلبي الإقفاري، كما يعكس ارتفاعه فعالية المرض لعوامل الخطر كالداء الإكليلي الحاد، والتهاب المفاصل الرثواني، ويمكن استخدام PDW لتمييز نقص الصفيحات الخثري عن فقر الدم اللاتنسجي ونقص الصفيحات المناعي (Farias MG et al., 2010) [34].

تم استخدام PDW في مجال التوليد للتنبؤ والانتباه لتطور مقدمة الارتعاج والداء السكري الحملي وتحدد نمو الجنين داخل الرحم (Dundar O et al., 2008; Bozkurt N et al., 2006) [35.21].

أما Yang ورفاقه في بحثهم المنشور عام 2014م والذي اشتمل 935 سيدة فقد وجدوا أن PDW هام ويرتبط مع شدة مقدمة الإرتعاج وشدة ارتفاع الضغط.، وكذلك خلص بحث سابق (Vagdatli E *et al*., 2010) [22].

أجرت Al Sheeha ورفاقها (2016) دراسة حالة شاهد على 120 سيدة حامل في مستشفى التوليد والأطفال في البريدة في السعودية لمقارنة مشعرات الصفيحات بين الحوامل مع مقدمة ارتعاج وحوامل سويات، ووجدوا أن الفروق في MPV، PDW لم تكن هامة في مجموعة مقدمة الارتعاج بينما عدد الصفيحات كان أقل بشكل هام (236.5 ألف صفيحة/ميكروليتر في مقدمة الارتعاج مقابل 259 ألف صفيحة/ميكروليتر في الشاهد؛ $P_{value}<0.05$). وعند استخدام هذه المشعرات للتمييز بين مقدمة الارتعاج الخفيف والشديد لم يكن للفروق أهمية[36].

القسم العملي

منهج الدراسة

عنوان الدراسة:

أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر خطورة في مقدمة الإرتعاج

Significance of the platelet indices as a severity marker of preeclampsia

هدف الدراسة:

تحديد أهمية معايرة مشعرات الصفيحات (MPV,PDW) كمؤشر خطورة محتمل لمقدمة الارتعاج, وبالتالي إيجاد اختبار ماسح يمكن من خلاله التنبؤ بخطورة مقدمة الارتعاج.

مبررات الدراسة:

إن مقدمة الارتعاج تشكل سبباً هاماً في مراضة ووفيات الأمهات ووالولدان، وهو مرض خاص بالحمل, يتصف بتطور ارتفاع ضغط مع بيلة بروتينية بعد الأسبوع الحملي 20 عند نساء سويات الضغط خارج الحمل. تزداد نسبة حدوث المرض في الحمل في طرفي سن النشاط (Osungbade KO et al., 2011) [37].

تتورط الكثير من الأسباب في مقدمة الارتعاج لكن الفيزيولوجيا المرضية ما تزال غير محددة بدقة. إن النسيج المشيمي وليس الجنين هو العامل الأساسي لحدوثها, تزداد نسبة حدوث مقدمة الإرتعاج عند النساء اللواتي يتعرضن للزغابات المشيمية للمرة الأولى أو اللواتي يتعرضن لكم كبير من الزغابات (الحمل المتعدد– داء السكري– الحمل الرحوي).

أظهرت دراسات العلاقة بين مقدمة الارتعاج وتغير تركيز العديد من العوامل في دم الأم ومن بينها الصفيحات التي تلعب دوراً هاماً في سير مرض مقدمة الارتعاج؛ حيث أن الصفيحات الدموية متواجدة بشكل طبيعي في الدم بصورة غير فعالة وتتفعل بشكل مباشر عند التماس مع جدار البطانة المفعل أو المعطل (Holthe MR et al., 2004) [38].

يتوافق حجم الصفيحات مع فعاليتها, وتكون الصفيحات الأكبر حجماً أكثر فعالية انزيمياً واستقلابياً ولديها قدرة تخثرية أعلى من الصفيحات الدموية الأصغر حجماً (Ranjith MP et al., 2009) [39].

يؤدي استهلاك الصفيحات الدموية بشكل متزايد إلى نقص تعدادها وهو علامة هامة في مقدمة الإرتعاج الشديد (McCrae KR. 2010) [40].

عندما تتفعل الصفيحات الدموية فإنها تبدأ بالزيادة بالحجم مما يسبب زيادة في قيمة حجم الصفيحات الوسطي MPV ومعدل توزع الصفيحات PDW لذلك فإن مؤشرات الصفيحات تعطي فكرة عن فعالية الصفيحات (Vagdatli E *et al*., 2010) [19].

تكون مشعرات الصفيحات مرتفعة في مقدمة الإرتعاج، وهي من العلامات التي تتطور حتى ما قبل ملاحظة ارتفاع الضغط والبيلة البروتينة لدى المريضة (Dadhich S et al., 2012) [41].

المواد والطرائق:

نموذج الدراسة:

الدراسة مقطعية مستقطعة من نمط حالة شاهد Cross- sectional case control.

مكان الدراسة:

قسم المخاض والحوامل في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي.

مدة الدراسة:

27-4-2016 إلى 8-1-2017 م .

عينة الدراسة:

اشتملت الدراسة (377) سيدة من المقبولات في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة، وتوزعن بالنسبة للدراسة كما يلي:

- مجموعة أولى: هي مجموعة حوامل لديهن مقدمة إرتعاج خفيف ويحققن شروط الإدخال والاستبعاد (132 سيدة).
- مجموعة ثانية: وهي مجموعة حوامل مع مقدمة إرتعاج شديد (82).
- مجموعة الشاهد: مجموعة حوامل طبيعيات دون إختلاطات سويات الضغط الشرياني (163 سيدات).

معايير الانتقاء:

- سن الحمل أكثر من 20 أسبوع حملي حسب آخر دورة طمثية منتظمة موثوقة مع تأكيد صدوي لذلك.
- مجموعة الحالات: وضع تشخيص مقدمة الإرتعاج.
- بالنسبة لمجموعة الشاهد: سيدات مع حمل ذو سير طبيعي.

معايير الاستبعاد:

- ارتفاع ضغط مزمن
- قصة سكري
- أمراض انتانية عرضية
- أمراض كلوية

- أمراض مزمنة (الربو,أمراض المناعه)
- (الحمل التوأمي – الحمل الرحوي – انسمام درقي)
- متلازمة HELLP مشخصة.

تعاريف الدراسة:

❖ **مقدمة الارتعاج الخفيف:** يحدد بضغط دموي انقباضي 140 ملم ز او أكثر أو ضغط دموي انبساطي 90 ملم ز أو أكثر مقاس مرتين بفاصل 6 ساعات, مع بيلة بروتينية0,3 غ/ل في بول 24 ساعة أو +1 dipstick مأخوذة من عينتين عشوائيتين مجموعتين بفاصل 4 ساعات أو بروتين/كرياتينين البول في عينه عشوائيه >0,3 mg/dLوذلك بعد الإسبوع 20 من الحمل

❖ **مقدمة الارتعاج الشديد:** يحدد بواحد أو أكثر من المعايير التالية:

- ضغط دموي يساوي أو أكثر من 110/160 ملم ز مقاس مرتين على الأقل بفاصل ست ساعات.
- بيلة بروتينية تساوي أكثر من 5 غ/ل في بول 24 ساعة أو +3 dipstick.
- شح بول اقل من 500 مل/ 24ساعة.
- تشوش رؤيا.
- ألم شرسوفي في الربع العلوي الأيمن.
- ارتفاع خمائر الكبد.
- نقص الصفيحات.
- تأخر نمو الجنين داخل الرحم.

- **PDW:** مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم, يدل على انتظام وتماثل حجم الصفيحات, وهو الفرق بين أكبر أقطار الصفيحات وأصغرها, ويعطي فكرة عن كمية الصفيحات الفعالة المتحررة في الدم. القيمة الطبيعية للـ PDW 9 – 14 FL عند النساء
- **MPV:** مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم يدل على متوسط حجم الصفيحات وبالتالي فعاليتها ووظيفتها التي تزداد مع زيادة حجم الصفيحات. القيمة الطبيعية للـ MPV 8.2 – 12.6 FL عند النساء

مراحل الدراسة:

تم تقسيم المريضات إلى المجموعات التالية:

المجموعة الأولى: تشمل السيدات اللاتي لديهن حالة مقدمة إرتعاج خفيف.

المجموعة الثانية: تشمل السيدات اللاتي لديهن حالة مقدمة إرتعاج شديد.

المجموعة الثالثة: تشمل سيدات حوامل طبيعيات دون إختلاطات حققن شروط الدراسة.

تسجيل البيانات المتعلقة بكل سيدة وفق استبيان الدراسة. إجراء التصوير الصدوي.

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

تسجيل قيم كل من عدد الصفيحات، MPV, PDW

تبويب البيانات حاسوبياً وتحليلها واستخراج النتائج التي ستظهر على شكل المتوسط الحسابي± الانحراف المعياري، والنسبة المئوية، مع اعتبار المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة P< 0.05 حسب الاختبار المُجرى.

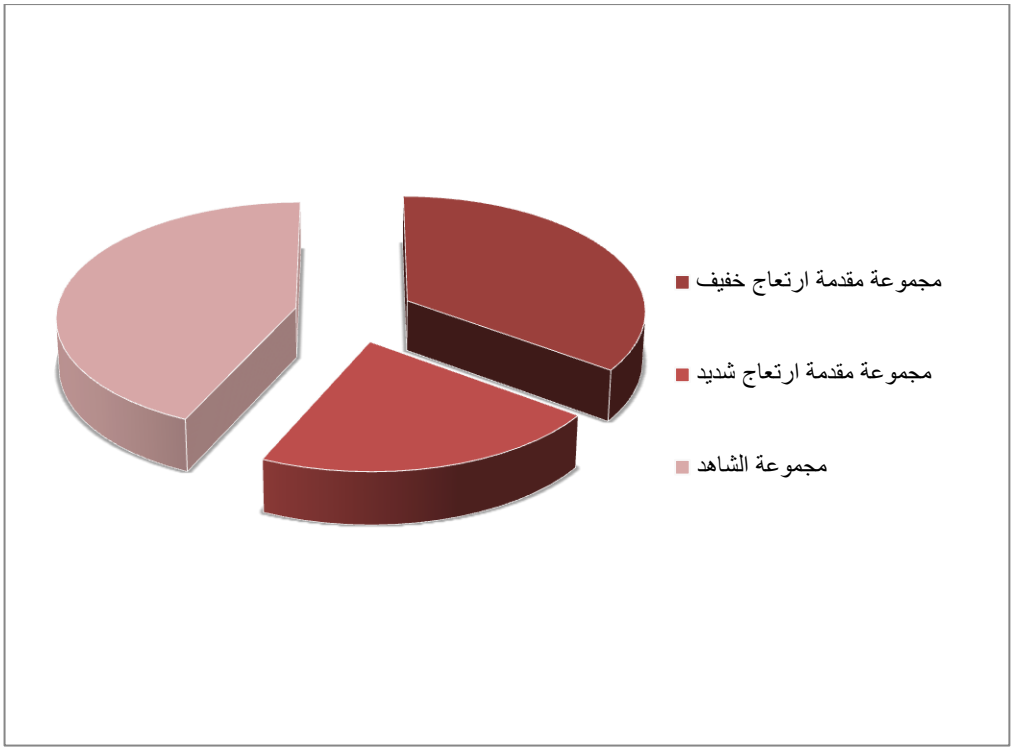
عرض النتائـــج

توزع عينة الدراسة:

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

الجدول (1) توزع عينة الدراسة وفق المجموعة المدروستة

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة مقدمة ارتعاج خفيف	132	%35.01
مجموعة مقدمة ارتعاج شديد	82	%21.75
مجموعة الشاهد	163	%43.24
عينة الدراسة	377	%100



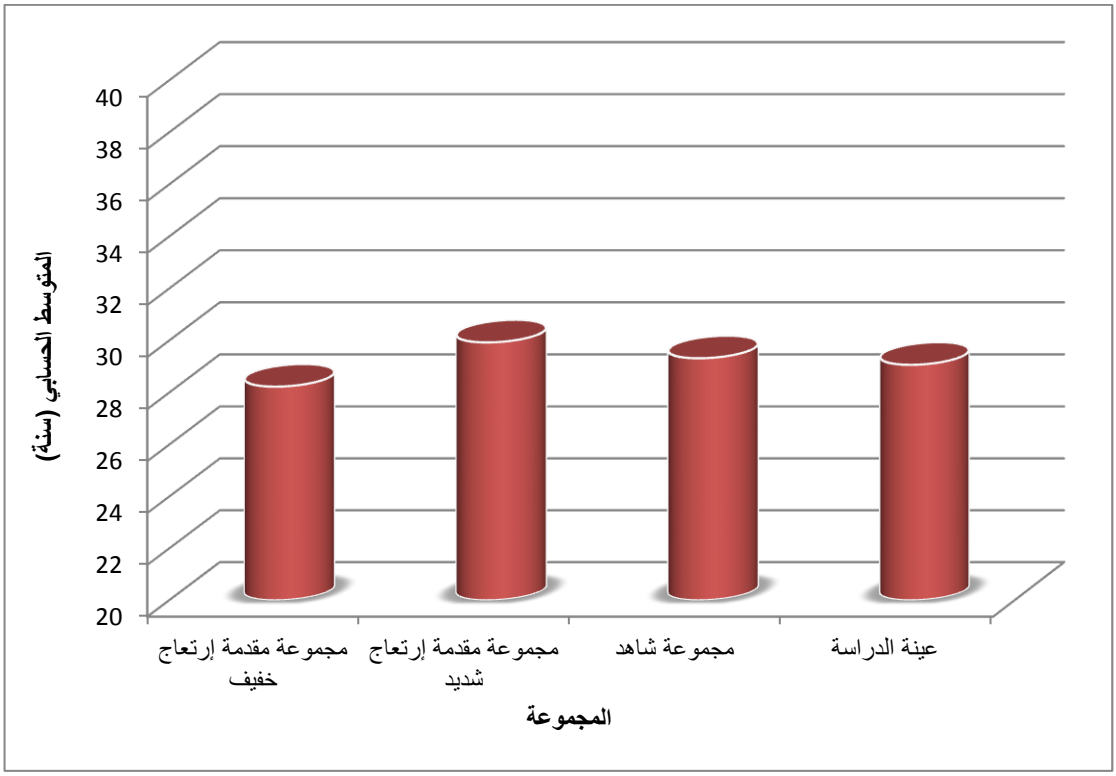
مخطط رقم (1) النسبة المئوية لتوزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتوسط الحسابي لأعمار السيدات (بالسنوات):

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار الحوامل في مجموعة مقدمة الإرتعاج 28.88 ± 4.8 سنة، أما في المجموعة الشاهدة فقد كان 29.32 ± 5.1 سنة. ولم يكن للفرق بين المتوسطين أهمية ذات دلالة. وتظهر النتائج في الجدول رقم (2) ويبيّنها المخطط رقم (2).

جدول رقم (2) خصائص عمر السيدات في عينة الدراسة

المجموعة المدروسة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة مقدمة الارتعاج الخفيف	132	16	40	28.23	4.8
مجموعة مقدمة الارتعاج الشديد	82	16	40	29.93	4.9
المجموعة الشاهدة	163	17	39	29.32	5.1
عينة الدراسة كاملةً	377	16	40	29.07	5.0



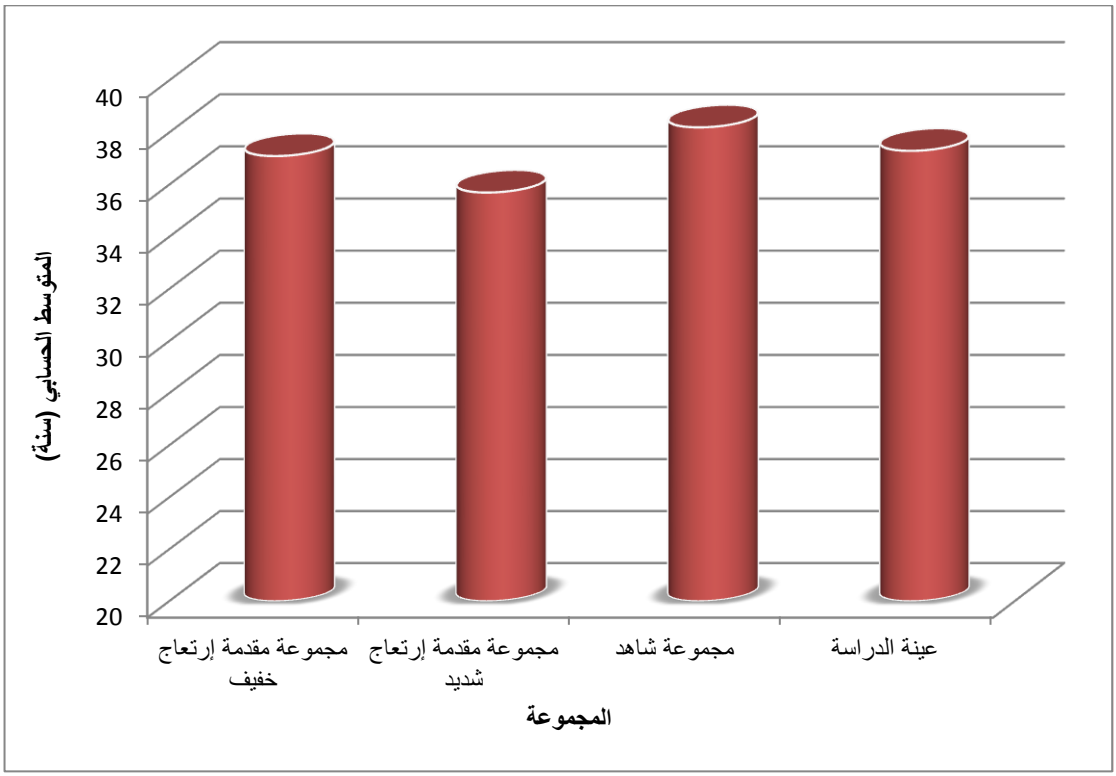
مخطط رقم (2) مقارنة المتوسط الحسابي لأعمار الحوامل (بالسنوات) في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتوسط الحسابي للعمر الحملي عند الإدخال في الدراسة:

يعرض الجدول (3) خصائص العمر الحملي للسيدات في عينة الدراسة عند الإدخال. كان المتوسط الحسابي للعمر الحملي متقارباً دون وجود فارق هام بين المتوسطين (قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05)، حيث بلغ 36.6 ± 2.5 أسبوع في مجموعة مقدمة الارتعاج، وبلغ 38.2 ± 2.8 أسبوعاً في مجموعة الشاهد.

جدول رقم (3) خصائص العمر الحملي (بالأسابيع) لدى السيدات في عينة الدراسة

المجموعة المدروسة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مجموعة مقدمة الارتعاج الخفيف	132	28	40.5	37.1	2.5
مجموعة مقدمة الارتعاج الشديد	82	30	40	35.7	2.4
المجموعة الشاهدة	163	28	41	38.2	2.8
عينة الدراسة كاملةً	377	28	41	37.3	2.5



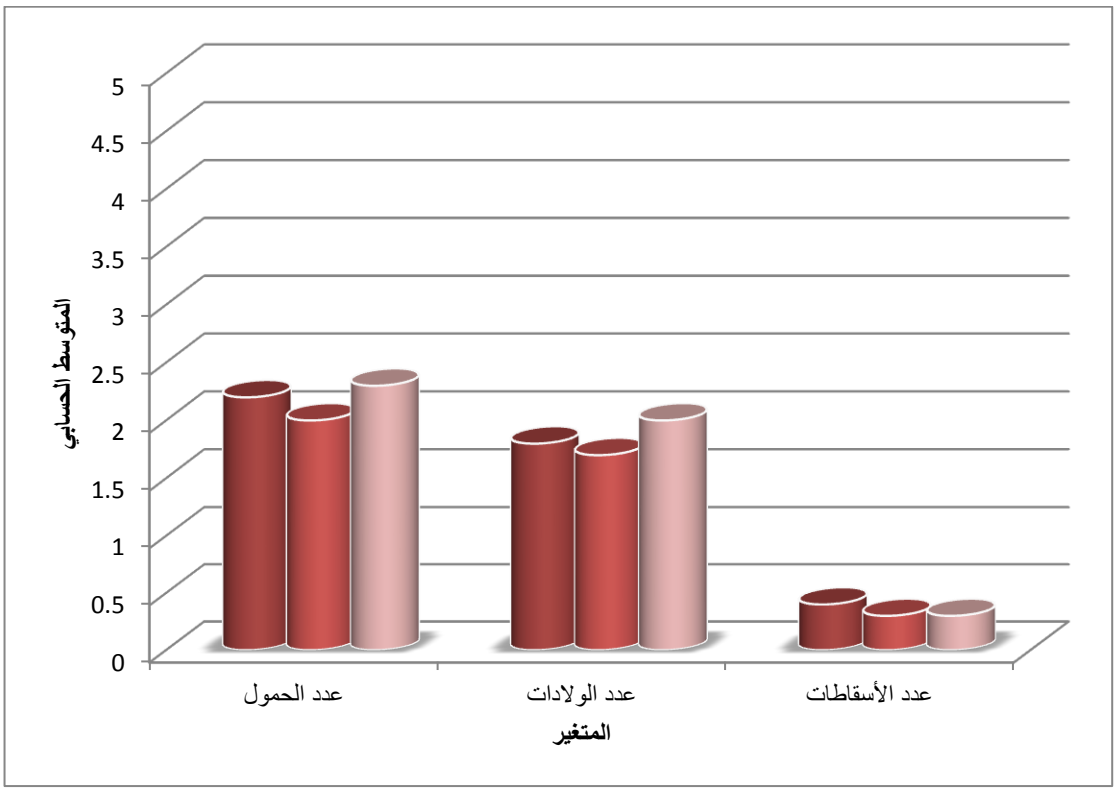
مخطط رقم (3) المتوسط الحسابي للعمر الحملي (بالأسابيع) في عينة الدراسة.

القصة التوليدية:

يعرض الجدول (4) نتائج القصة التوليدية لدى السيدات في عينة الدراسة، ولم يكن هناك فروق هامة بين المجموعات بالنسبة للمتغيرات.

الجدول (4) نتائج الاستقصاء عن القصة التوليدية لدى السيدات في عينة الدراسة

المتغير	مقدمة ارتعاج خفيف	مقدمة ارتعاج شديد	مجموعة الشاهد
عدد الحمول	0.8±2.2 (7–0)	0.7±2 (7–0)	0.8±2.3 (8–0)
عدد الولادات	0.6±1.8 (5–0)	0.4±1.7 (7–0)	0.5±2 (7–0)
عدد الإسقاطات	0.3±0.4 (2–0)	0.3±0.3 (2–0)	0.3±0.3 (3–0)



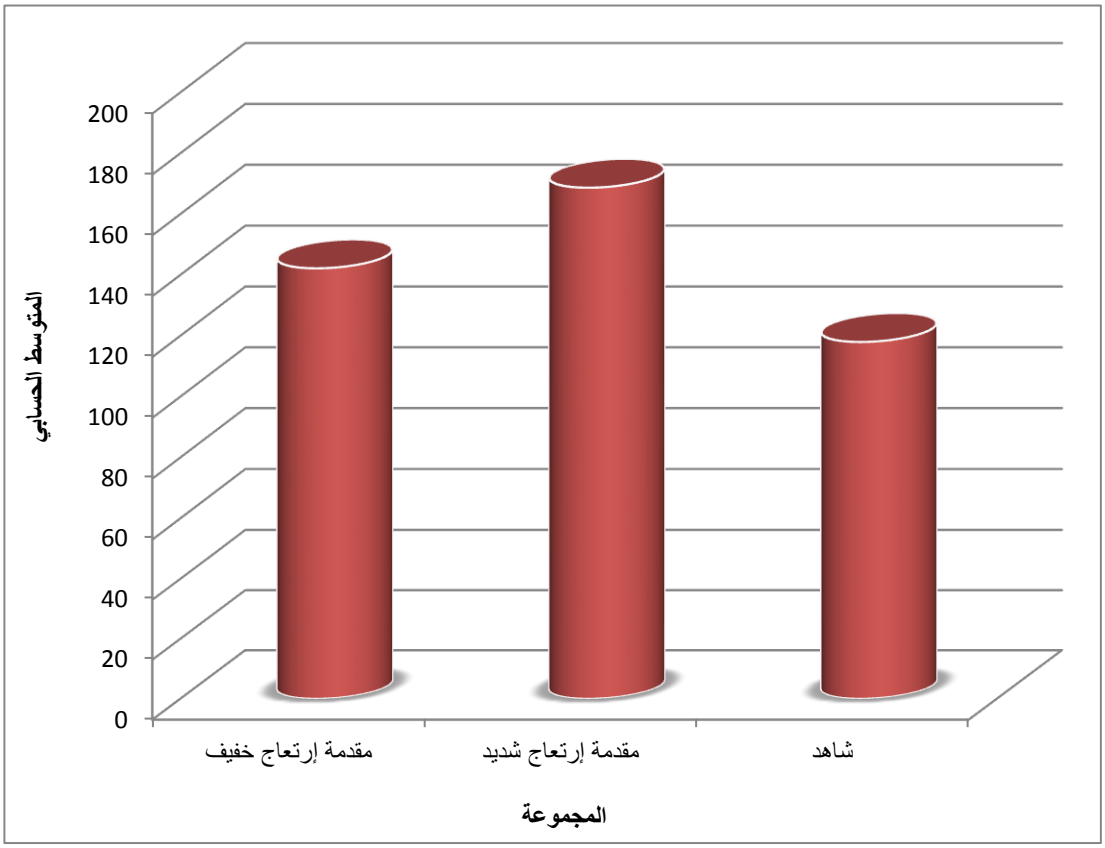
المخطط (4) مقارنة المتوسطات الحسابية لمتغيرات القصة التوليدية لدى السيدات في عينة الدراسة

قيم الضغط الشرياني:

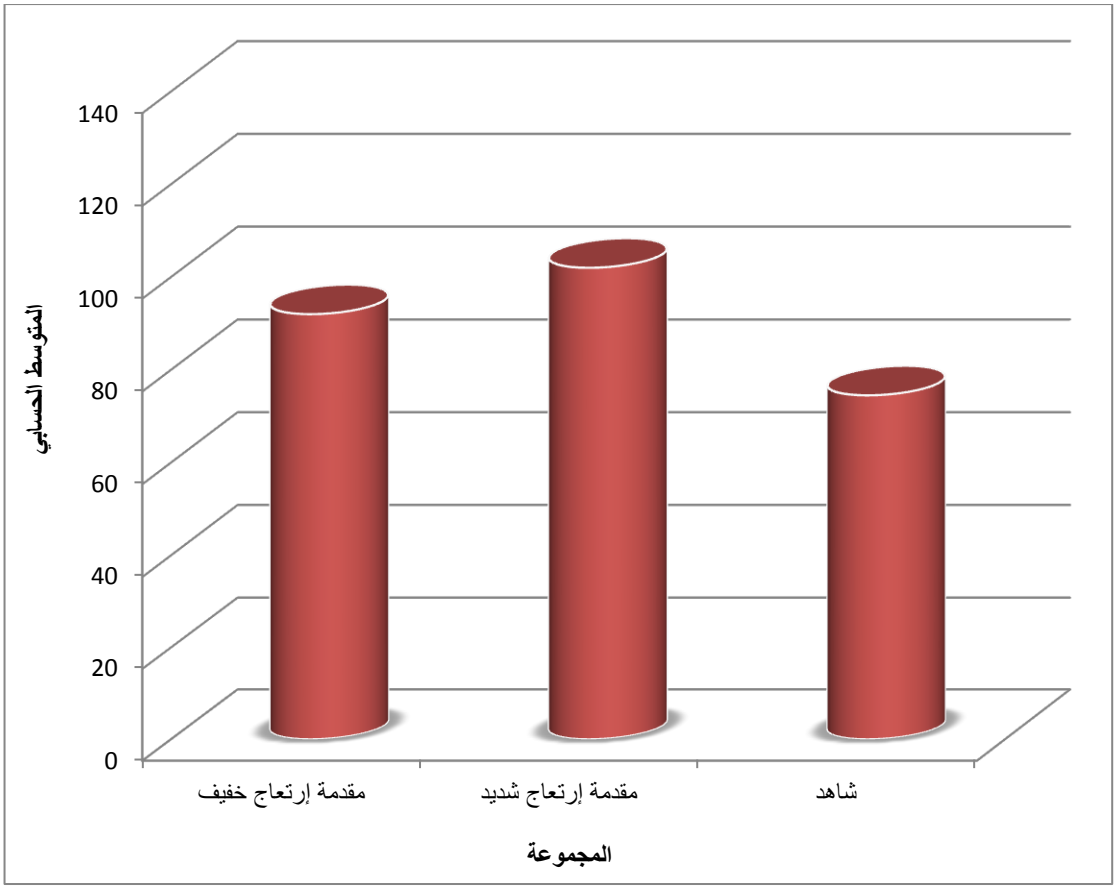
يعرض الجدول (5) خصائص قيم الضغط الشرياني لدى السيدات في عينة الدراسة.

الجدول (5) نتائج الاستقصاء عن قيم الضغط الشرياني الانقباضي لدى السيدات في عينة الدراسة

المتغير	المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الضغط الانقباضي	مقدمة الارتعاج الخفيف	132	140	160	***142.2***	8.5
	مقدمة الارتعاج الشديد	82	140	220	***168.7***	17.4
	مجموعة الشاهد	163	95	140	***118***	10.3
الضغط الانبساطي	مقدمة الارتعاج الخفيف	132	90	100	***92***	4.4
	مقدمة الارتعاج الشديد	82	90	130	***102***	10.2
	مجموعة الشاهد	163	60	85	***74.5***	5.9



مخطط رقم (5) مقارنة المتوسطات الحسابية لقيم الضغط الشرياني الانقباضي في مجموعات الدراسة.



مخطط رقم (6) مقارنة المتوسطات الحسابية لقيم الضغط الشرياني الانبساطي في مجموعات الدراسة.

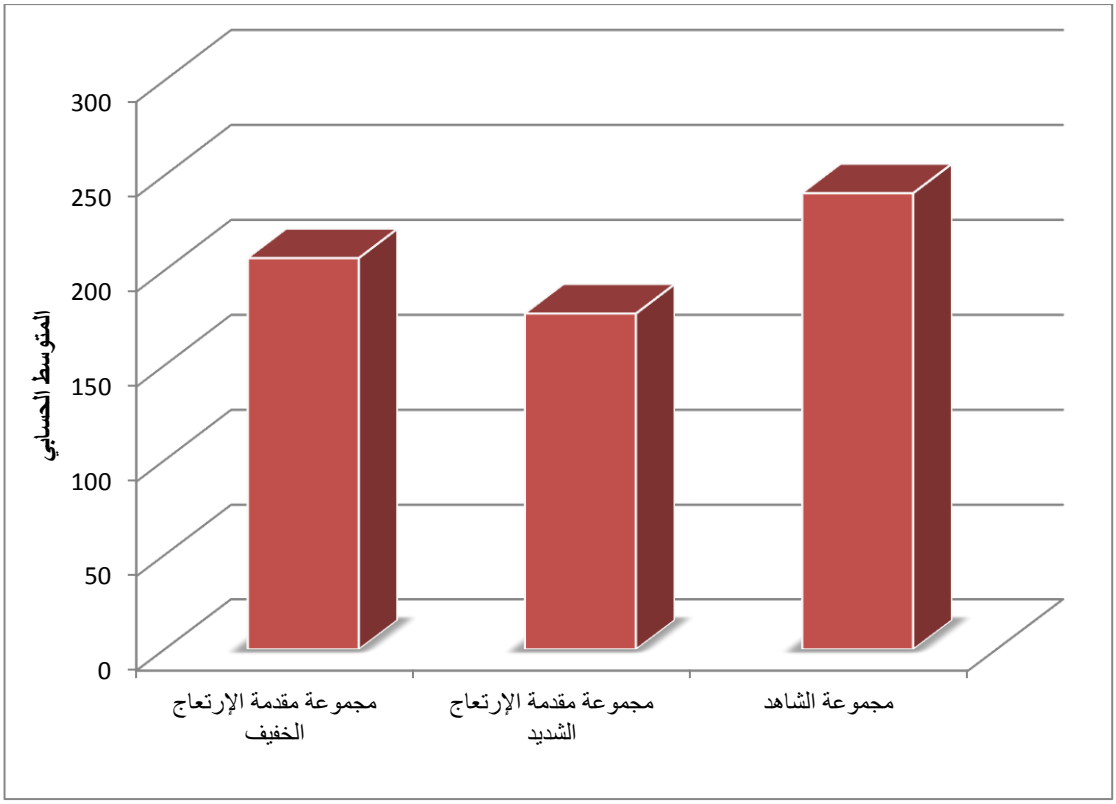
المتوسط الحسابي لعدد الصفيحات لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم حساب المتوسط الحسابي لعدد الصفيحات لدى السيدات في عينة الدراسة وتبويب خصائص عدد الصفيحات في الجدول (6).

كانت الفروق في متوسطات عدد الصفيحات ذات أهمية مع قيمة أقل من 0.05 لمستوى الدلالة وفق الاختبار الإحصائي المجرىTستيودنت.

الجدول (6) خصائص عدد الصفيحات في مجموعات الدراسة

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى دلالة
مجموعة مقدمة الإرتعاج الخفيف	106	352	206.4	54.4	**0.02**
مجموعة مقدمة الإرتعاج الشديد	108	250	177.2	48.2	**0.00**
مجموعة الشاهد	132	384	240.6	58.5	

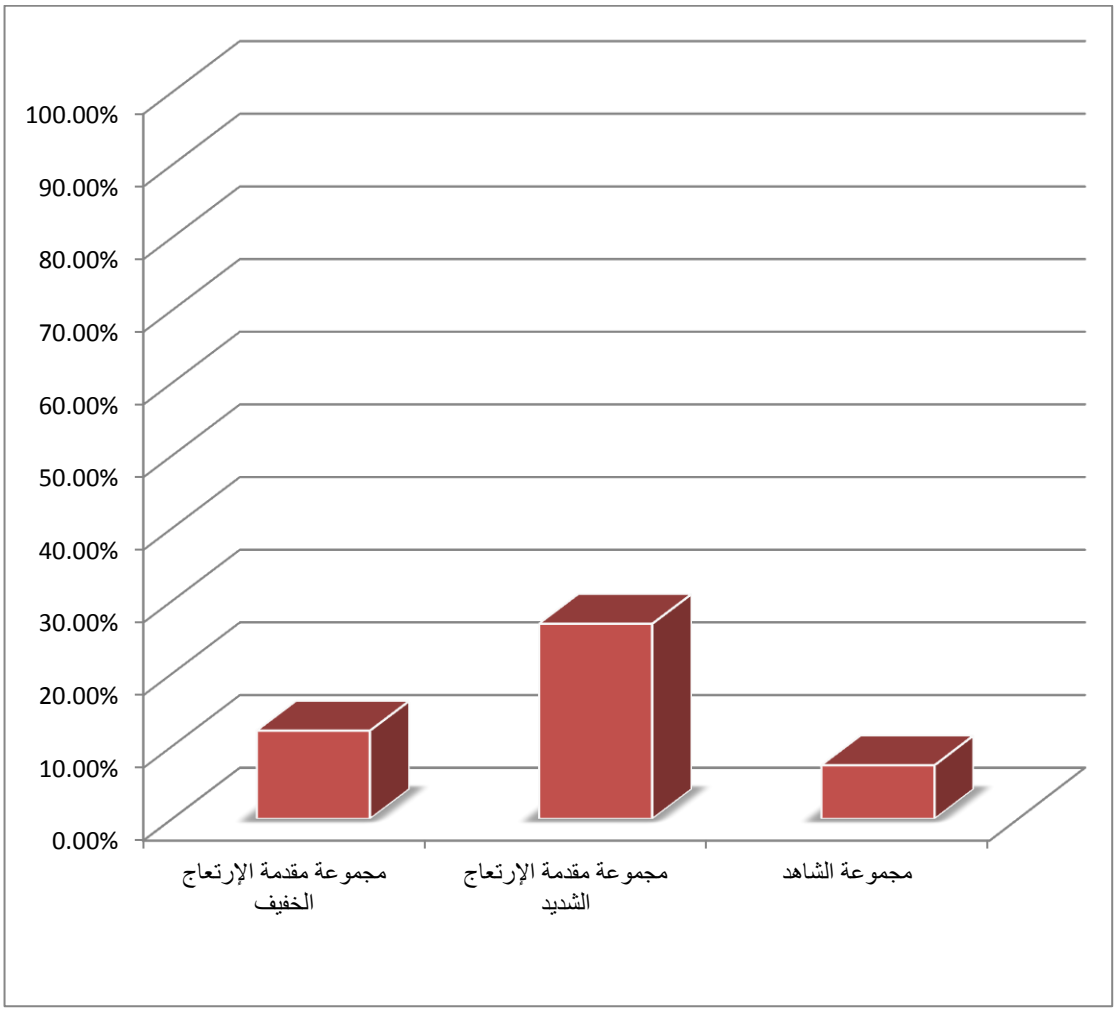


المخطط (7) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم عدد الصفيحات بين المجموعات في عينة الدراسة

تم حساب النسبة المئوية للسيدات مع عدد صفيحات أقل من الطبيعي ضمن مجموعات الدراسة، وفق الجدول (7).

الجدول (7) النسبة المئوية لنقص الصفيحات في مجموعات الدراسة

المجموعة المدروسة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة مقدمة الإرتعاج الخفيف	16	12.12%
مجموعة مقدمة الإرتعاج الشديد	22	26.83%
مجموعة الشاهد	12	7.36%



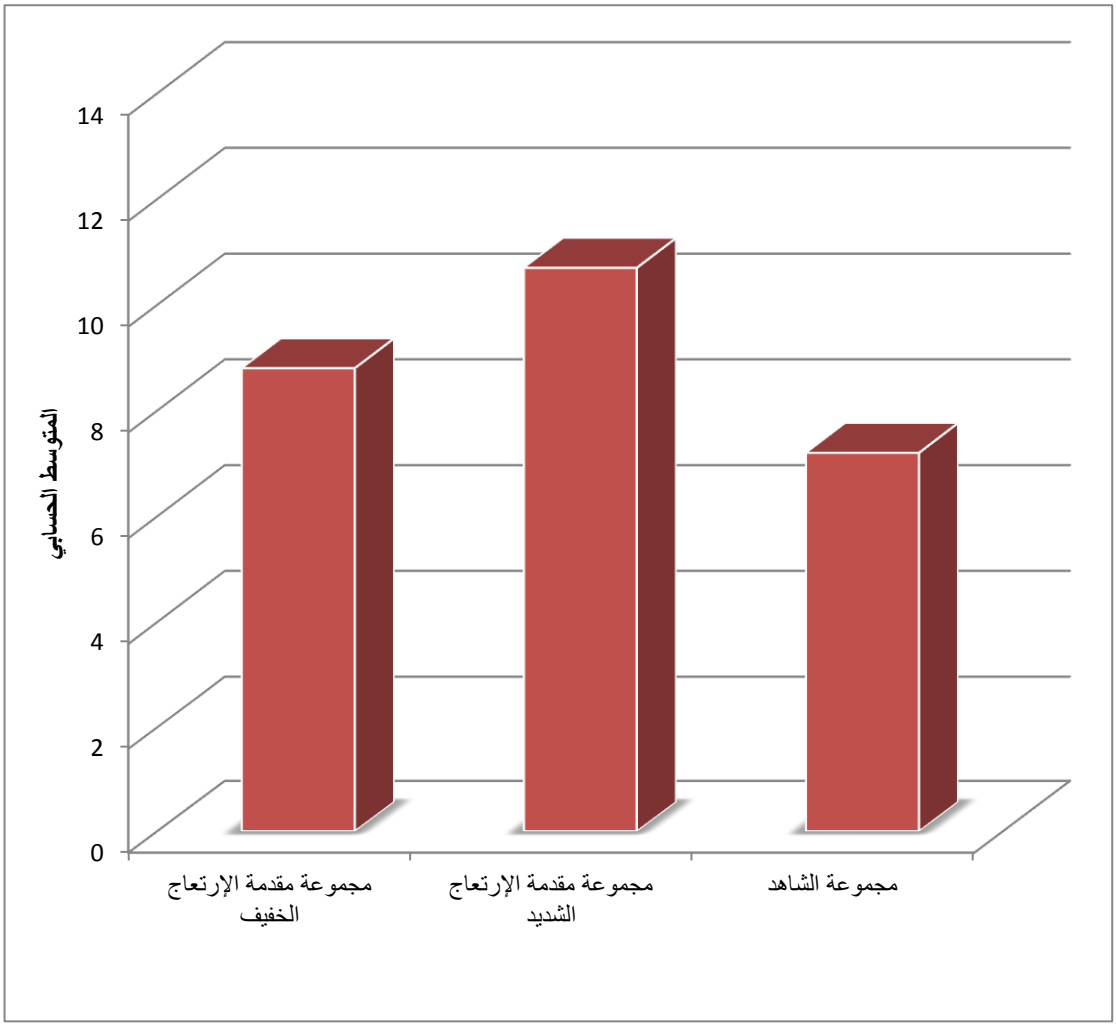
المخطط (8) مقارنة النسب المئوية لنقص عدد الصفيحات بين المجموعات في عينة الدراسة

المتوسط الحسابي لقيم MPV لدى السيدات في عينة الدراسة:

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

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

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى دلالة
مجموعة مقدمة الارتعاج الخفيف	7.3	12.2	8.8	1.2	**0.04**
مجموعة مقدمة الارتعاج الشديد	8.2	14.4	10.7	1.4	**0.00**
مجموعة الشاهد	6.4	10.2	7.2	1.2	



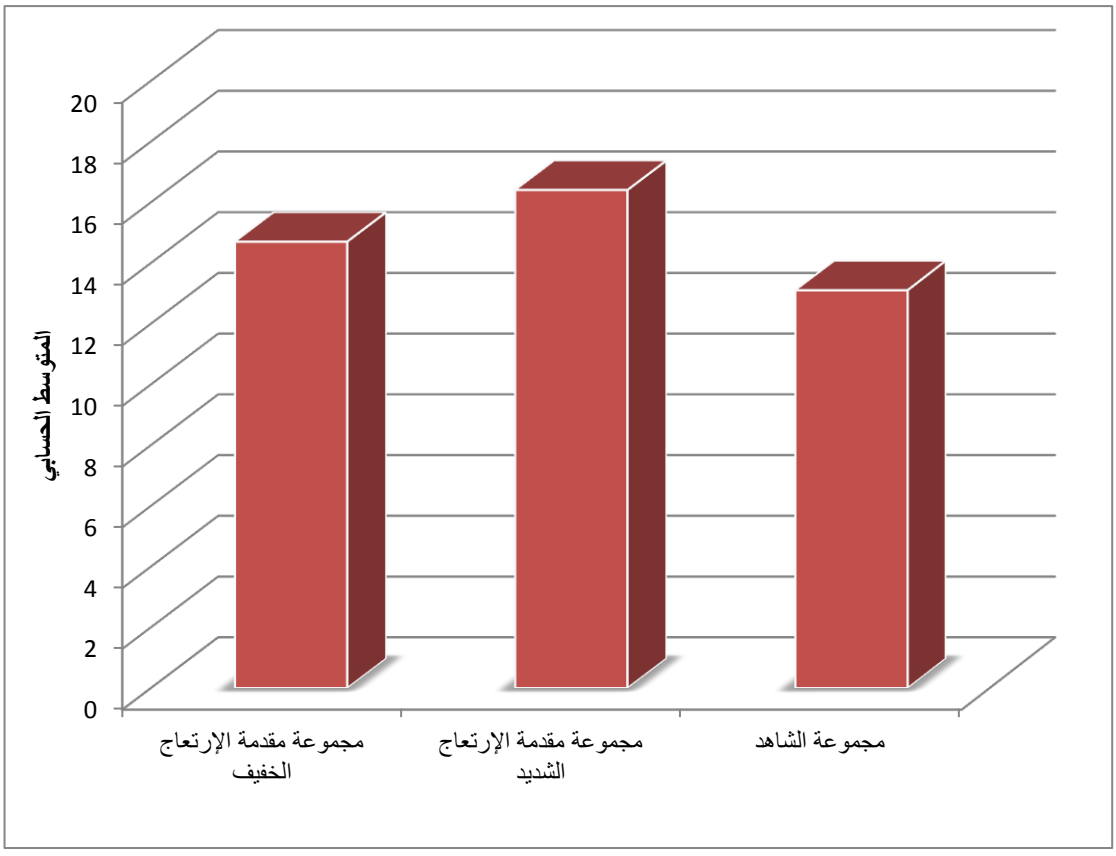
المخطط (9) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم MPV بين مجموعات الدراسة

المتوسط الحسابي لقيم PDW لدى السيدات في عينة الدراسة:

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

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

المجموعة المدروسة	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى دلالة
مجموعة مقدمة الارتعاج الخفيف	9	17.8	14.7	1.6	**0.04**
مجموعة مقدمة الارتعاج الشديد	10.2	20.2	16.4	1.6	**0.00**
مجموعة الشاهد	9	16.2	13.1	1.5	



المخطط (10) مقارنة المتوسط الحسابي لقيم PDW بين مجموعات الدراسة

الاستقصاء عن قيمة حدية للـ MPV في حالات مقدمة الإرتعاج الشديد:

لحساب أفضل قيمة يمكن أن تفيد في تحديد مقدمة الإرتعاج الشديد تم حساب القيم التنبؤية لقيم محددة للـ MPV لدى السيدات في مجموعة مقدمة الإرتعاج وفق الجدول (10) باستخدام اختبار ROC.

جدول (10) القيم التنبؤية لحدوث مقدمة إرتعاج شديد وفق قيم MPV في مجموعة مقدمة إرتعاج

حدوث مقدمة ارتعاج شديدعندما يكون مستوى MPV يساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
7.5	1	0.06	0.4	1
8	1	0.16	0.42	1
8.5	0.94	0.34	0.47	0.9
9	0.7	0.64	0.55	0.77
9.5	0.63	0.77	0.63	0.77
10	**0.57**	**0.91**	**0.8**	**0.77**
10.5	0.37	0.91	0.71	0.7
11	0.12	0.94	0.56	0.63
11.5	0.06	0.97	0.56	0.62
12	0.06	0.97	0.56	0.62
12.5	0.06	1	1	0.63
13	0.06	1	1	0.63
13.5	0.06	1	1	0.63
14	0.06	1	1	0.63
14.5	0	1		

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة 10 فمتولتر، مع وجود قيمة تنبؤية إيجابية وسلبية مقبولة، وبالتالي يمكن تحديد هذه القيمة كقيمة معيارية لمستوى MPV كإنذار لحدوث مقدمة ارتعاج شديد في مجموعة مقدمة الارتعاج.

الاستقصاء عن قيمة حدية للـ PDW في حالات مقدمة الإرتعاج الشديد:

لحساب أفضل قيمة يمكن أن تفيد في تحديد التنبؤ بحدوث مقدمة ارتعاج شديد في حالات مقدمة الارتعاج تم حساب القيم التنبؤية لقيم محددة للـ PDW لدى السيدات في مجموعة مقدمة الارتعاج وفق الجدول (11).

جدول (11) نتائج حساب القيم التنبؤية لحدوث مقدمة ارتعاج شديد وفقاً لبعض قيم PDW في مجموعة مقدمة الارتعاج

حدوث مقدمة ارتعاج شديد مستوى PDW يساوي أو أكبر من:	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
9.5	1	0.01	0.38	1
10	1	0.03	0.39	1
10.5	0.99	0.05	0.39	0.86
11	0.99	0.07	0.4	0.9
11.5	0.99	0.1	0.41	0.93
12	0.99	0.11	0.41	0.93
12.5	0.99	0.14	0.42	0.95
13	0.99	0.21	0.44	0.97
13.5	0.94	0.21	0.43	0.85
14	0.85	0.21	0.4	0.7
14.5	0.8	0.38	0.45	0.76
15	0.77	0.47	0.47	0.77
15.5	0.74	0.62	0.55	0.8
16	0.67	0.65	0.54	0.76

0.72	0.63	0.82	0.49	16.5
0.72	0.67	0.86	0.48	17
0.71	**0.94**	**0.98**	**0.37**	**17.5**
0.7	1	1	0.28	18
0.64	1	1	0.11	18.5
0.64	1	1	0.11	19
0.63	1	1	0.04	19.5
0.63	1	1	0.04	20

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين القيم التنبؤية كان عند القيمة 17.5 فمتولتر، وبالتالي يمكن تحديد هذه القيمة كقيمة معيارية لمستوى PDW كإنذار لحدوث مقدمة ارتعاج شديد في مجموعة مقدمة الارتعاج.

مقارنه مع دراسات سابقه

كان متوسط عدد الصفيحات في مجموعة مقدمة الإرتعاج أخفض من مجموعة الشاهد وكان في الحالات الشديدة منها أخفض بشكل هام (P<0.05)، وهو ما يتوافق مع دراسات سابقة [36.33.22]. "الجدول 12".

الجدول (12) مقارنة نتائج الدراسة مع دراسات سابقة بالنسبة لعدد الصفيحات

الدراسة	عام	متوسط عدد الصفيحات		أهمية الفروق إحصائياً
		الشاهد	مقدمة الإرتعاج خفيف	
الحالية	2017	240.6	206.4	هام
AlSheeha	2016	259	236.5	هام
Yang	2014	228	211	هام

أما مشعرات الصفيحات "MPV, PDW" فقد كانت قيمها أعلى في مجموعة مقدمة الإرتعاج، وكانت تزداد أكثر في الشكل الشديد من المتلازمة، وكانت الفروق بين المجموعات ذات دلالة (P<0.05). تتوافق هذه النتائج مع نتائج سابقة منشورة سواء حول أهمية MPV [22.21] أو أهمية PDW [22.19]. ولكنها لم تتوافق مع دراسة AlSheeha ورفاقها عام 2016م [36]. "الجدولان 13، 14"

الجدول (13) مقارنة نتائج الدراسة مع دراسات سابقة بالنسبة لمتوسط قيم MPV

الدراسة	عام	متوسط قيم MPV		أهمية الفروق إحصائياً
		الشاهد	مقدمة الإرتعاج	
الحالية	2017	7.2	8.8	هام
AlSheeha	2016	10	10.1	غير هام
Yang	2014	10	10.8	هام

الجدول (14) مقارنة نتائج الدراسة مع دراسات سابقة بالنسبة لمتوسط قيم PDW

الدراسة	عام	متوسط قيم PDW		أهمية الفروق إحصائياً
		الشاهد	مقدمة الإرتعاج	
الحالية	2017	13.1	14.7	هام
AlSheeha	2016	12.7	13.2	غير هام
Yang	2014	11.6	13	هام

مناقشة النتائج

تشكّل مقدمة الإرتعاج سبباً رئيساً للوفيات والمراضة الوالدية والجنينية، وهي متلازمة متعددة الأعضاء مع سببية مجهولة. يعتقد أن تحوّل الوظيفة التخثرية بين الصفيحات وخلايا البطانة الوعائية تلعب دوراً هامّاً في المرضية، يظهر نقص الصفيحات والتفعيل غير المضبوط لها ولوظيفتها كعلامات هامة تدل على تدهور المتلازمة واشتدادها.

تزداد مخاطر هذه المتلازمة بازدياد شدتها وإن التداخل المبكر في هذه الحالات قد يكون منقذاً لكل من الام والجنين، ولذلك درست عدة اختبارات للتنبؤ بخطر تطور هذه المتلازمة ولكن مع نتائج متباينة ومتضاربة. درس دور الصفيحات ووظيفتها في تطور المتلازمة اعتماداً على الفرضية السببية المقترحة.

ضمت هذه الدراسة 377 سيدة حامل، 214 سيدة لديها مقدمة ارتعاج، وتحقق شروط الاشتمال في الدراسة. وكانت 163 سيدة مع حالة حمل صحيح سوية الضغط الشرياني "مجموعة الشاهد".

كانت المجموعات متقاربة من حيث عمر السيدة الحامل، ومتوسط عمر الحمل عند الدخول في الدراسة، وخصائص السوابق التوليدية.

كان متوسط عدد الصفيحات في مجموعة مقدمة الإرتعاج أخفض من مجموعة الشاهد وكان في الحالات الشديدة منها أخفض بشكل هام ($P<0.05$).

أما مشعرات الصفيحات "MPV, PDW" فقد كانت قيمها أعلى في مجموعة مقدمة الإرتعاج، وكانت تزداد أكثر في الشكل الشديد من المتلازمة، وكانت الفروق بين المجموعات ذات دلالة ($P<0.05$).

إن هذه الدراسة في مشفانا حددت الدور الهام لكل من MPV, PDW في تطور مقدمة الإرتعاج وخاصة النمط الشديد منها باستخدام تحليل سهل الإجراء ومنخفض التكلفة.

إن ما يحدد هذه الدراسة هو إجراء المعايرات في مرحلة متأخرة من الحمل حيث تكون الحدثية المرضية في المتلازمة قد أصبحت واضحة، وخاصة مع اقتراح أن تبدلات مشعرات الصفيحات قد تسبق التظاهرات التشخيصية للمتلازمة [41].

إن هذه النتائج تقترح أن اختبارات وظيفة الصفيحات بواسطة تعداد الدم الكامل يمكن أن تكون مفيدة في تحديد الدرجة التي وصل إليها اضطراب الوظيفة التخثرية، والذي يرتبط مع تطور متلازمة مقدمة الارتعاج ونمطها الشديد، مما يفتح المجال على آفاق مستقبلية لإدخال هذه المقايسات في الممارسة السريرية كعوامل خطر تنبؤية.

التوصيات

- ✓ يوصى بدراسة قيم MPV, PDW كعامل خطورة في حالات مقدمة الارتعاج
- ✓ يوصى بدراسة العلاقة بين مشعرات الصفيحات ونقص الصفيحات في مرضى ما قبل الإرجاج.
- ✓ يوصى بدراسة الدور التنبؤي لمعايرة مشعرات الصفيحات في الثلث الأول من الحمل في التطور اللاحق لمقدمة الارتعاج.
- ✓ إجراء دراسة واسعة لتحديد أهمية مشعرات الصفيحات في التنبؤ بحدوث مقدمة الارتعاج الشديد.

المراجع

1. Aagaard-Tillery K, Belfort M. Eclampsia: morbidity, mortality, and management, Clin Obstet Gynecol; 48 (1): 12-23, 2005.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, et al. Births: final data for 2006. National vital statistics reports. Vol57.Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.1–104, 2009
3. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of severe pre-eclampsia. RCOG Guideline 10A:1, 2006
4. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 175(5):1365, 1996.
5. Redman CW, Sargent IL, Taylor RN. Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
6. Fisher S, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
7. Madazli R, Budak E, Calay Z, et al. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 107:514, 2000.
8. McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, et al. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. Am J Obstet Gynecol 10:66.e1, 2014.

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

10. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol 31:387, 2013

11. Ward K, Taylor RN. Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014

12. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. Williams Obstetrics, 22nd Ed. New York: McGraw-Hill. 2005

13. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. Health Technology Assessment. 12: 6, 2008

14. Smyth SS, Whiteheart S, Italiano Jr. JE, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry, and function, in Williams Hematology, chapter 114, pp. 1735–1814, 2010.

15. Harrison P, Keeling D. Platelet assays and platelet dysfunction, in Laboratory Hematology Practice, chapter 37, pp. 480– 491, 2012.

16. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity, International Journal of Laboratory Hematology, 35(3):254–261, 2013.

17. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thrombosis and Haemostasis. 102(2):248–257,2009.

18. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV. Platelet parameters. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. S Afr Med J; 73: 36-9, 1988

19. Vagdatli E, Gounari E, Lazardou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia; 14:28-32, 2010

20. Eroglu M, Keskin U, Yildirim AO, Saygi IA, Gun I, Topuz S. Can mean platelet volume predict abortion?. Med Glas (Zenica); 10(2): 283-287. 2013.

21. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, Atay V, Mungen E. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. PrenatDiagn; 28:1052-1056, 2008.

22. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 175:107-11, 2014.

23. Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA. The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. Hypertens Pregnancy 28(2):127, 2009.

24. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clin Appl Thromb Hemost. 13: 285, 2007.

25. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al. Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 79:14, 1992.

26. Sameer MA, Meshram DP, Deshpande SA, Sadhu D, Pandit S. Role of Platelet count as important prognostic marker in Pregnancy Induced Hypertension. IOSR-JDMS. 13(4):39-43, 2014.

27. Kenny L, McCrae K, Cunningham FG. Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014

28. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhaidilis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. Curr Pharm Des 17:47-58, 2011.

29. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 7(2): 157-161, 1996.

30. Yuvanc U, Cicek D, Yesilbursa D, Karaagac K, Senturk T, Sigirli D, Cordan J. The effect of mean platelet volume on one year survival and the need for revascularization in myocardial infarction. MN Cardiology 11: 416-420, 2004.

31. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in normal state and in various clinical disorders. Yonsei Med J 27:219-26, 1986.

32. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. Ultrasound ObstetGynecol 19: 443-448, 2002.

33. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioglu C, İdil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? Hypertens Pregnancy. 34(4):434-442, 2015.

34. Farias MG, Schunck EG, Dal Bo S, de Castro SM. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. ClinChem Lab Med 48: 255-257, 2010.

35. Bozkurt N, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, HimmetogluO.The mean platelet volume in gestational diabetes. J Thromb Thrombolysis. 22(1): 51-54, 2006.

36. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. Vascular Health and Risk Management. 12, 477–480, 2016.

37. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening', Journal of Pregnancy, Article ID 481095. 2011

38. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women, Am J Obstet Gynecol. 190:1128-34, 2004.

39. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, Raj RK, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease', J Clin Pathol.; 62:830–833, 2009.

40. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy, Hematology, 379-402, 2010

41. Dadhich S, Agrawal S, Soni M, Choudhary R, Jain R, Sharma S, Saini SL. Predictive value of platelet indices in development of preeclampsia' J South Asian Feder Obst Gynae. 4(1):17-21, 2012

الملاحق

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

موافقة مطلعة مسبقة

عنوان الدراسة: أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر خطورة في مقدمة الارتعاج

سيدتي سنقوم بدراسة العلاقة بين مشعرات الصفيحات مع شدة مقدمة الارتعاج في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق, وسيتم سحب دم منك من أجل عيار قيمة الصفيحات. ولذلك يهمنا مشاركتك في الدراسة والحصول على بعض البيانات التي لن تشتمل على ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت, وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط والتي قد تفيد في تشخيص مثل هذه الحالات لدى مراجعات المستشفى, إن هذه الدراسة لا تشتمل على أي تدخل من شأنه التأثير في سير الحمل, ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.

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

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الإطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً, والأجابة على أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة

الباحث

طالب الدراسات العليا محمد مرتضى

استمارة استبيان بحث طالب الدراسات العليا محمد مرتضى

العنوان : أهمية مشعرات الصفيحات كمؤشر خطورة في مقدمة الارتعاج.

مجموعة المريضة:

- ✓ حالة : **مقدمة ارتعاج خفيف**

  مقدمة ارتعاج شديد

- ✓ **شاهد**

رقم المريضة: التاريخ:

اسم السيدة : العمر :

قصة الحمل الحالي:

تاريخ أخر دورة طمثية:

القصة التوليدية

عدد الحمول: ولادات تمام الحمل: ولادات باكرة: املاص – إسقاط:

الفحص السريري

الوزن: الطول: حجم الرحم:

الفحص النسائي

التصوير الصدوي

قيمة: PLT MPV PDW

المتابعة