



# الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

المؤلفون

مايكل ج. بايداس، نازلي حسين، طاهر إس. شمسي،  
مارك إيه روجر، جينز لانجهوف روس، تشارلز ج. لوكود.

ترجمة

د. نيرفانا مصطفى بيومي

أستاذ مساعد - قسم علم وظائف الأعضاء - كلية الطب  
جامعة الملك سعود

النشر العلمي - جامعة الملك سعود

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ - المملكة العربية السعودية



ح  
جامعة الملك سعود، ١٤٣٥ هـ (٢٠١٤ م)

هذه ترجمة عربية مصرح بها من مركز الترجمة بالجامعة لكتاب :

Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics & Gynecology

By: Michael J. Paidas, Nazli Hossain, Tahir S. Shamsi, Marc A. Rodger, Jens Langhoff-Roos, Charles J. Lockwood

©Wiley-Blackwell, 2011

### فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

ج. بايداس ، مايكل

الارقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة . / مايكل ج. بايداس ؛ نيرفانا مصطفى بيومي - الرياض ،

١٤٣٤هـ

٣١٤ ص ؛ ٢١ سم × ٢٨ سم

ردمك : ٩ - ١٩٤ - ٥٠٧ - ٦٠٣ - ٩٧٨

١-الأمراض النسائية ٢-طب النساء ٣- الولادة أ- بيومي ، نيرفانا مصطفى (مترجم) ب- العنوان

١٤٣٤/١٠٣٨٧

ديوي ، ٨٠١.٩٥

رقم الإيداع : ١٤٣٤/١٠٣٨٧

ردمك : ٩ - ١٩٤ - ٥٠٧ - ٦٠٣ - ٩٧٨

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة ، وقد وافق المجلس العلمي على نشره في اجتماعه الحادي العشرين للعام الدراسي

١٤٣٣/١٤٣٤ هـ ، المعقود بتاريخ ١٤٣٤/٧/٣٠ هـ ، الموافق ٢٠١٣/٦/٩ م .

تعتذر الإدارة العامة للنشر العلمي والمطابع عن عدم وضوح بعض صور وأشكال الكتاب بسبب عدم وضوحها من المصدر .

النشر العلمي والمطابع ١٤٣٥ هـ .



## مقدمة المترجمه

الإرقاء و إضطراباته و التى تشمل النزف و التجلط هي من أهم الأسباب التى تؤثر فى حياة الإنسان. و تشكل خطورة عالمية حيث إنها بمقدمة أسباب الأمراض و الوفاة. كما أنها تمثل عبء كبير جداً على النظام الصحى بكافة الدول. و تظهر أهمية اضطرابات النزف و التجلط بصفة خاصة عند النساء بسبب علاقة هذه الاضطرابات بالقدرة على الإنجاب و عديد من المضاعفات أثناء الحمل و الولادة و فترة النفاس.

يحظى الإرقاء و إضطراباته عند النساء بإهتمام عالمى كبير و خاصة فى الفترة الأخيرة. ولا عجب ، فإنه وعلى الرغم من التقدم الكبير الذي حقق في العناية بصحة المرأة و الجنين فلا يزال النزف المصاحب للولادة سبباً رئيساً لوفيات الأمهات في كل من الدول المتقدمة و الدول النامية ، وقد عانيت منه شخصياً. كما أن الجملطات الرئوية و الأمراض الوراثية المعرضة لزيادة التخثر تشكل خطراً حقيقياً على صحة الأم و قدرتها على الإنجاب.

ويوفر هذا الكتاب "الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة" شرحاً وافياً لفسيولوجيا الدم والتخثر بالإضافة إلى وضع إطار لتقييم وإدارة اضطرابات الإرقاء في النساء وهو مكتوب من قبل فريق دولي ، كما يوفر أيضاً المبادئ و التوجيهات التي تطبق على الصعيد العالمي فى حالات أمراض الدم مع أمراض النساء و الولادة. يستفيد من هذا المرجع كل من أطباء النساء و الولادة و أمراض الدم و بنك الدم و كل العاملين بهذا المجال. كذلك يعتمد عليه المتخصصين في فسيولوجيا الدم.

كما يكتسب هذا المرجع أهمية خاصة بالمملكة العربية السعودية و الدول العربية حيث إن هناك نسبة كبيرة من النساء بسن الإنجاب و أن هذه الاضطرابات و مضاعفاتها لها تأثير بالغ جداً عليهن وعلى أسرهن و على المجتمع كافة .

د. نيرفانا مصطفى



## مقدمة الكتاب

إن اهتمامنا بالإرقاء التناسلي يتطور بين مقدمي الرعاية ، والعلوم الأساسية والمترجمين الباحثين من خلال مجموعة متنوعة من القواعد المعرفية. هذا الحدث ، كما يبدو ، ليس تطوراً إقليمياً ، قطرياً أو حتى قارياً ، ولكنه في الواقع ذو إستجابة عالمية. وهناك عدة عوامل قد أسهمت في خلق البيئة الملائمة و لاقت قبولاً واستحساناً واسع الانتشار. إن اللقاءات الدولية الخاصة بالتخصصات الأولية تشجع على التحوار مع أعضاء الأنظمة الأخرى ، وذلك لمعالجة المشاكل السريرية والعلمية الشائعة الخاصة بصحة المرأة. إن الاتفاق في البنية الأساسية يعد أمراً ضرورياً في العديد من المراكز الأكاديمية العليا. كما أصبح من الواضح لكل شخص أن الاتصال بالزملاء الذين تفصلهم مسافات طويلة لم يعد صعباً كما كان الحال في الماضي. وأن عديد من البرامج تم وضعها في مكانها الصحيح ، وذلك لدعم التفاعل بين الدول المتقدمة والدول النامية. وأخيراً ، فإن المحاولات العالمية بلا شك ، تسعى لتوضيح التداخل بين الحاضر والمستقبل عن طريق الأدوية وعلوم الأحياء والتي تمثل تحديات عالمية.

إن هدفنا من هذا الكتاب هو توفير طرق دولية ، ومعاصرة ، ومتعددة الاختصاصات ، وتقديم معلومات شاملة ، بطريقة مبسطة للقضايا المتعلقة بطب الولادة ، وطب النساء وأمراض الدم ،. لقد وُضع هذا الكتاب من أجل المتدربين من الأطباء متضمناً الأطباء المقيمين ، وأطباء الزمالة ، ومقدمي الرعاية ذوي الخبرة ، وأخصائيي النساء والتوليد ، اختصاصي أمراض الدم ، ومقدمي الرعاية الأولية ، والاستشاريين والطلاب. وقد قمنا بمحاولات مدروسة لتوجيه الاهتمام في الدول المتقدمة والدول النامية. و تم تقسيم الفصول وفقاً للظروف السريرية وثيقة الصلة بالموضوع. وقد عزمنا على أن يكون هذا الكتاب مرجع "جيبى" مفيد للأطباء المقيمين ، وأطباء الزمالة ومقدمي الرعاية الذين قد لا يكون لديهم إمكانية الوصول الفوري لشبكة الإنترنت وذلك للبحث عن إجابة سريعة لسؤال معين. يوفر هذا الكتاب إرشادات ثابتة وجازمة لاختصاصيي الولادة في كيفية التعامل مع النساء الحوامل أثناء الولادة وأجنحة التوليد.

لقد استمتعنا بكتابة هذا الكتاب ونأمل أن يحث على المزيد من الأبحاث والمناقشات التعاونية والتي تهدف لفهم أفضل للقضايا المتعلقة بالإرقاء الدموي وتحث الدم في علم الولادة.

مايكل ج. بايداس

نازلي حسين



## شكر وإهداء

هناك القليل من الأشخاص الذين يستحقون ذكرًا خاصًا؛ لأنهم أثروا في مسار حياتي المتداخل مع علم التوليد وعلم أمراض النساء والعلوم التناسلية وعلم الدم. حيث إنني أدين بالفضل للطبيب/ مايكل ج. هاوت الذي غرس في الإهتمام بالاضطرابات الدموية والأمومية والجنينية أثناء فترة عملي كطبيب مقيم في مستشفى بنسلفانيا. فقد قمنا معًا بدراسة جوانب من اضطرابات الصفائح وقام بتشجيعي على مواصلة التقييم في وظيفة الصفائح الجنينية في الرحم. وقد كنت دائمًا مُعجبًا بالطبيب/ فريناند ديفوس باعتباره رائدًا في الكثير من جوانب علم الطب الجنيني كما أنني أُقدّر تشجيعه المبكر في مجرى حياتي. وقد قام الطبيب/ ريتشارد إل. بيركاويتز بتعليمي الكثير من الأشياء لكن هناك بوجه خاص درسين كان لهما صدى كبيرًا على طوال مجرى حياتي العملية. فقد أكد الطبيب/ بيركاويتز على أننا كأطباء يجب أن نكرس أنفسنا لتزويد مرضانا الذين يضعون أرواحهم بين أيدينا بأفضل عناية ممكنة. فهم لا يستحقون أقل من ١٠٠٪ من أفضل جهودنا. ثانيًا فقد قام بتزويدي بالكثير من البصيرة والتوجيه مع مساهمته في تحديد إدارة قلة الصفائح الخاصة بمنع المستضد الخفي قبل الولادة. لقد تعلمت من الدكتورة/ ماري دالتون أكثر من أي شخص آخر الإصرار على المضي في القيام بتجارب سريرية جيدة في علم التوليد لإجراء خطوط إرشادية خاصة بإدارة الممارسة. ولعدة سنوات قام الطبيب/ يال اس. أركيل والطبيب/ واين كو. بتعزيز جهود أبحاثنا السريرية التي تركز على نظام بروتين سى وتشويشات المرقى المرتبطة بمضاعفات الحمل. فكلالهما قد علمني الكثير جدًا حول الإرقاء وطب المختبرات. وفي النهاية، إنني أدين بالكثير لمعلمي ورفيقي وزميلي طبيب إدارة الصحة النفسية الطبيب/ تشارلز ج. لوكوود الذي التقيت به أول مرة منذ أكثر من ٢٥ عامًا لإسهامه في رعايتي على مدى هذه الفترة الطويلة.

وعلى مر السنوات، كان مرضاي بمثابة مصدر إلهام يومي لي. فقد أثرت جرأتهم وعزمهم الشديد في شخصيتي، كما أتمنى أن أشكرهم جميعًا لإتاحتهم لي فرصة مشاركتهم في بعض نواحي الحياة التي يعيشونها. وأتمنى أيضًا أن أشكر والداي، أنجيلا ونيكولاس بايداس، اللذان ضحيا بأوقات كثيرة من حياتهم من أجل أبنائهم.

وفي النهاية أود أن أشكر عائلتي، آن ماري ونيكولاس ولورين على ما أولوه لي من صبرٍ وحبٍ جارفٍ ودعمٍ غير محدود، والذي من دونه لم أكن لأتمكن من تكريس وقتي وطاقتي لهذا المسعى ولمهنتي على وجه العموم.

إن هذا الكتاب هو إهداء للطبيبة/ ديانا إس بيرداسلي، الحاصلة على درجة الدكتوراه ومدير مركز يال لعلاج الهموفيليا. لقد كانت د/ بيرداسلي لمدة ٢٤ عاماً من ١٩٨٦ - ٢٠١٠ بارزة في مجال الإرقاء بطب الأطفال في يال. كما كانت طبيبة رائعة وعالمة متقدمة الذكاء ومؤيدة دءوبة وناصحة مخلصه لرفاقها خلال العقود الثلاثة الماضية. لقد كانت ديانا محبوبه من مرضاها وزملائها وطلابها. وهذا الكتاب تقدير لتراثها.



دينا إس بيرداسلي، طبيبة من ٨ ديسمبر ١٩٤٧ إلى ٣٠ مارس ٢٠١٠، وحاصلة على دكتوراه في الطب.  
مايكل ج بايداس، طبيب بشري

نود أن نتوجه بالشكر والتقدير لوالدينا وعائلاتنا الذين قدموا يد المساعدة لنا للسعي في هذا المنحى؛ كما نهدي هذا الكتاب إلى الأمهات اللاتي عانوا الأمرين من الجهل بأمراضهم وعلمونا كيفية إدارة الإضطرابات الدموية في المرأة.

نازلي حسين

طاهر إس. شمس

مارك إيه رودجر

جينز لانجهوف - روس

من أجل نانسي وسارة وجون وييلي

تشارلز ج. لوكوود

## المحتويات

### الصفحة

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| مقدمة المترجم.....                                                     | هـ  |
| مقدمة الكتاب .....                                                     | ز   |
| شكر وإهداء المؤلف .....                                                | ط   |
| الفصل الأول : التغيرات الدموية أثناء الحمل .....                       | ١   |
| الفصل الثاني : اضطرابات خلايا الدم الحمراء .....                       | ١٥  |
| الفصل الثالث : داء انحلال الدم الوليدي .....                           | ٣١  |
| الفصل الرابع : نقص الصفائح الدموية عند الأم والجنين .....              | ٤٧  |
| الفصل الخامس : أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد .....         | ٧٧  |
| الفصل السادس : علاج تخثر الدم في أمراض النساء و أثناء فترة الحمل ..... | ١٢٣ |
| الفصل السابع : اضطرابات النزيف الوراثية في طب الولادة (التوليد) .....  | ١٦٩ |
| الفصل الثامن : اضطرابات النزيف الوراثية في أمراض النساء .....          | ١٧٩ |
| الفصل التاسع : نزف ما بعد الولادة .....                                | ١٨٧ |
| الفصل العاشر : تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية .....                    | ٢٠٣ |
| الفصل الحادى عشر : نقل الدم ومشتقاته في طب الولادة (التوليد) .....     | ٢١٩ |
| قاموس المصطلحات .....                                                  | ٢٤٣ |
| ثبت المصطلحات .....                                                    | ٢٤٥ |
| عربي - إنجليزي .....                                                   | ٢٤٥ |
| إنجليزي - عربي .....                                                   | ٢٧٨ |
| كشاف الموضوعات .....                                                   | ٣٠٩ |



## التغيرات الدموية أثناء الحمل Hematological Changes in Pregnancy

مايكل .ج. بايداس و نازلي حسين

### مقدمة

يتصف الحمل الطبيعي بتغيرات كبيرة في كل نظام عضوي تقريباً ليلائم مطالب الوحدة الجنينية- المشيمية. ويستعرض هذا الفصل التغيرات الدموية للأم لملاءمة حالة الحمل. وأهم التغيرات الدموية هي فقر الدم الفسيولوجي، وكثرة الخلايا البيضاء المتعادلة، ونقص بسيط بالصفائح الدموية، وزيادة عوامل محفزات التخثر، و قلة انحلال الفيبرين.

كما يستعرض هذا الفصل التغيرات المصاحبة للحمل في حجم البلازما، و كريات الدم الحمراء، و كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية، وعوامل التخثر.

### حجم البلازما

#### Plasma Volume

يزداد حجم البلازما بنسبة من ١٠ إلى ١٥٪ في الحمل في الفترة من ٦ - ١٢ أسبوع [١-٣]، وتكون الزيادة سريعة حتى الفترة من ٣٠ إلى ٣٤ أسبوع، ومن بعد ذلك بسيطة. ويبلغ معدل زيادة حجم البلازما عند اكتمال الحمل من ١١٠٠ إلى ١٦٠٠ مل و يؤدي إلى زيادة في حجم البلازما يبلغ من ٤٧٠٠ إلى ٥٢٠٠ مل، بزيادة ٣٠ إلى ٥٠٪ أعلى مما عند المرأة الغير الحامل [٤-١]. وينقص حجم البلازما بعد الوضع مباشرة، ثم يزداد مرة أخرى في الفترة من ٢- ٥ أيام بعد الولادة، ربما يكون ذلك بسبب الارتفاع المتزامن في إفراز هرمون الألدوستيرون. ثم ينقص حجم البلازما، ولكنه يظل أعلى بنسبة من ١٠ إلى ١٥٪ فوق معدلاته لغير الحامل لفترة ثلاثة أسابيع بعد الولادة، إلا أنه عادة يكون في المعدلات الطبيعية لغير الحامل بعد ستة أسابيع من الولادة.

و يزداد، عادة، نشاط الرنين (بروتين الكلى) بالبلازما، أثناء الحمل وتقل، بعض الشيء، معدلات الببتيد الأذينية المدرة للصوديوم، مما يوحي بأن زيادة معدلات البلازما تمثل "حشوة ناقصة"؛ نظراً لتوسع الأوعية الجهازية والزيادة التالية في سعة الأوعية الدموية، أكثر من التوسع في حجم الدم الحقيقي، الذي قد ينتج عن عكس الصورة الهرمونية (نشاط رنين بلازما منخفض، وببتيد أذيني مدر للصوديوم مرتفع) [٥.٦] علاوة على ذلك، تنتظم درجة ثبات الصوديوم فسيولوجياً، حيث إن زيادة امتصاص الصوديوم لا يؤدي إلى المزيد من التوسع في حجم البلازما [١٧].

### كريات الدم الحمراء

#### Red Blood Cells

تبدأ كتلة كريات الدم الحمراء في الزيادة في الفترة من ٨ إلى ١٠ أسابيع من الحمل، وتزداد بثبات بنسبة من ٢٠ إلى ٣٠٪ (٢٥٠ - ٤٥٠ مل) فوق المعدلات الطبيعية للمرأة غير الحامل بنهاية الحمل في النساء اللاتي يتلقين مكملات الحديد [٨.٤ - ١١]. و قد تزداد كتلة كريات الدم الحمراء بنسبة من ١٥ إلى ٢٠٪، بين النساء اللاتي لا يتلقين مكملات الحديد [١٢]. كما يقل مدى عمر الكريات الحمراء بعض الشيء أثناء الحمل الطبيعي [١٣]. هذا و يزداد الإريثروبويتين بنسبة ٥٠٪ في الحمل الطبيعي وتتفاوت النسبة مع وجود مضاعفات في الحمل [١٤]. وتؤدي زيادة الإريثروبويتين بالبلازما إلى الزيادة في حجم كريات الدم الحمراء، التي تدعم جزئياً متطلبات الأيض الأعلى للأكسجين أثناء الحمل [١٥]. كما يقل متوسط الحجم الجسمي أثناء الحمل و يبلغ معدله من ٨٠ إلى ٨٤ فيمتولتر سائلة في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل [١٦].

### فقر الدم

#### Anemia

يعتبر التوسع الكبير في حجم البلازما بالمقارنة إلى الزيادة في كتلة الهيموجلوبين وحجم الكريات الحمراء هو المسئول عن الانخفاض الضئيل في معدلات الهيموجلوبين (على سبيل المثال، فقر الدم الفسيولوجي أو التمديدي في الحمل) كما هو ملاحظ بالنساء في حالات الحمل الطبيعي. كما يظهر عدم التناسب الأكبر بين المعدلات التي يتم فيها إضافة البلازما والكريات الحمراء إلى الدورة الدموية للأم أثناء الفترة الأخيرة من الثلث الثاني إلى بداية الثلث الثالث للحمل (عادة يقاس أدنى معدل للهيماتوكريت "حجم الكريات الحمراء المكدوسة" في الفترة من ٢٨ إلى ٣٦ أسبوعاً [١٦]) و يزداد تركيز الهيموجلوبين عند اقتراب موعد الوضع؛ نظراً إلى توقف زيادة حجم البلازما وكذلك الزيادة المستمرة في كتلة الهيموجلوبين. وبالعكس، فإن غياب فقر الدم الفسيولوجي يظهر كعامل خطر بالنسبة لوفيات الأجنة [١٧].

إن وضع تعريف جيد ودقيق لفقر الدم في المرأة الحامل مسألة ليست بسيطة نظراً للتغيرات المصاحبة للحمل في حجم البلازما وكتلة كريات الدم الحمراء، والاختلافات الطبيعية في تركيز الهيموجلوبين بين المرأة والرجل، والاختلاف العرقي بين المرأة البيضاء والسوداء، والاستخدام المتكرر لمكملات الحديد في الحمل. وقد قامت مراكز مكافحة والوقاية من الأمراض بتعريف فقر الدم بانخفاض معدلات الهيموجلوبين لأقل من ١١ جرام/ديسيلتر (معدل الهيماتوكريت "حجم الكريات الحمراء المكدوسة" أقل من ٣٣٪) بالثلث الأول والثالث من الحمل وأقل من ١٠,٥ جرام/ديسيلتر (معدل الهيماتوكريت أقل من ٣٢٪) بالثلث الثاني من الحمل [١٨].

وبما أن معدلات الهيموجلوبين و الهيماتوكريت للبالغين أقل في الأمريكان من أصل أفريقي، يوصي معهد الطب بخفض معدل الهيموجلوبين الأدنى بنسبة ٠,٨ جرام لكل ١٠٠ مل لهؤلاء السكان [١٩].  
و تعدُّ النساء اللائي يتدنّى معدل الهيموجلوبين لديهن إلى أقل من هذه المعدلات مصابات بفقر الدم وينبغي أن يخضعن لتقييم معياري [٢٠]. و يصاب من ستة عشر إلى تسعة وعشرين في المائة من النساء الحوامل بفقر الدم في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل [٢١].

إن فقر الدم الشديد مع نسبة الهيموجلوبين في الأم أقل من ٦ جرام/ديسيلتر يصاحبه انخفاض في حجم السائل الأمنيوسي، واتساع بالأوعية الدموية الدماغية للجنين، وأنماط غير مطمئنة لمعدل ضربات قلب الجنين [٢٢]. وقد ذكر أيضاً مخاطر متزايدة من الابتسار، و الإجهاض التلقائي، ووزن منخفض عند الولادة، وقصور في النمو، ووفاة الأجنة [٢٣]. ويحتاج استخدام اللاكتوفيرين لمعالجة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد في الحمل إلى المزيد من البحث حيث يقوم اللاكتوفيرين بتكوين مركب خطافي مع أيونا الحديد، وإنقاص الإنترولكين-٦، وبهذه الطريقة ينقص بروتين تنظيم الحديد في الجسم "hepcidin" ويزيد التعبير الجيني للفيروبورتين.

### الاحتياجات من الحديد

#### Iron Requirements

إن متوسط الاحتياجات من الحديد للحامل، في حمل وحيد الجنين تقريباً ١٠٠٠ مليجرام على مدار فترة الحمل: ٣٠٠ مج تقريباً للجنين والمشيمة و ٥٠٠ مج تقريباً، إذا كان متوفرًا، للتوسع في كتلة الهيموجلوبين للحامل و يفقد مائتين مليجرام عبر الأمعاء، والبول، والجلد. ونظراً لأن معظم النساء ليس لديهن مخزون كافٍ من الحديد لتغطية مطالب الحمل، فجرت العادة لوصف الحديد إما ضمن فيتامينات قبل الولادة المتعددة وما كمكمل منفصل. وبشكل عام، فإن السيدات اللاتي يأخذن مكملات حديد لديهن متوسط تركيز هيموجلوبين أعلى واحد جرام لكل ١٠٠ مليلتر من السيدات اللاتي لا يأخذن مكملات. ويوضح الجدول رقم (١.١). نسب الحديد الطبيعية للحمل.

### الاحتياجات من الفولات (حمض الفوليك)

#### Folate Requirements

تستلزم الزيادة في كتلة كرات الدم الحمراء احتياجات متزايدة من حمض الفوليك. ففي السيدات غير الحوامل، تكون احتياجات حمض الفوليك اليومية من ٥٠ إلى ١٠٠ مج/ يومياً. ولكن نظراً لأن نقص الفولات يصاحبه عيوب بالأنبوب العصبي (وربما عيوب خلقية أخرى) فضلاً عن فقر الدم كبيرالكريات، فتُنصَح جميع السيدات اللاتي في سن الإنجاب باستهلاك ٠,٤ مج من حمض الفوليك يومياً [٢٤].

الجدول رقم (١٠١). نسب مؤشرات الحديد الطبيعية أثناء الحمل

|                                                         |                           |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| حديد البلازما                                           | ٤٠-١٧٥ ميكروجرام/ديسيلتر  |
| سعة مجموع البلازما الملزم للحديد                        | ٢١٦-٤٠٠ ميكروجرام/ديسيلتر |
| تشبع الترنسفيرين "بيتاغلوبولين ينقل الحديد في البلازما" | ١٦-٦٠ %                   |
| فرتين الدم                                              | ١٠ ميكروجرام/ديسيلتر      |

### عدد الصفائح الدموية

#### Platelet Count

على الرغم من أن عدد الصفائح الدموية في معظم النساء الحوامل أثناء مراحل الحمل غير المصحوب بمضاعفات يظل في النطاق الطبيعي غير الحامل [٢٥]، إلا أن متوسط عدد الصفائح الدموية للنساء الحوامل ربما يكون أقل بقليل منه في النساء الأصحاء الغير حوامل [٢٦]. وفي حالة تعداد الصفائح الدموية المتسلسل أثناء مراحل الحمل غير المعقدة قد ينخفض عدد الصفائح الدموية [٢٧] أو لا ينخفض [٢٨]، لكن القيم المتوسطة في هذه المجموعات لا تعكس بالضرورة كلاً من الزيادات والانخفاضات في المرأة الفردية [٢٩]. وقد تم تسجيل الحد الأدنى من العدد الطبيعي للصفائح الدموية في الحمل ليكون ١٠٦,٠٠٠ - ١٢٠,٠٠٠ صفيحات/ ميكرو لتر.

### نقص الصفائح الدموية

#### Thrombocytopenia

ومن أهم الاعتبارات المتعلقة بفسولوجيا صفائح الدم أثناء الحمل والولادة هي نقص صفائح الدم، والتي قد تكون مصاحبة لمضاعفات الحمل (على سبيل المثال، مقدمة الارتعاج الشديد، ومتلازمة "HELLP")، أو اضطرابات طيبة (على سبيل المثال، فرقية قلة الصفائح المجهولة السبب، ومتلازمة فرقية قلة الصفائح الانحلالية الخثارية البولية)، أو مصاحبة للحمل. ويوصف نقص صفائح الدم الحملي أو العرضي بنقص بسيط

بالصفيحات الدموية في الثلث الثالث من الحمل وبدون أي أعراض وبدون أن يكون هناك تاريخ سابق لنقص صفيحات الدم (بخلاف الموجود في حمل سابق). ولا يصاحب هذه الحالة عقابيل أمومية، جنينية، أو وليدية و تختفي بعد الولادة تلقائياً [٣٠-٣٢]. وعادة ما يكون عدد الصفيحات الدموية أكبر من ٧٠,٠٠٠ / ميكرو لتر.

### كريات الدم البيضاء

#### White Blood Cells

يصاحب الحمل ارتفاع في كريات الدم البيضاء، والتي ترتبط بشكل أساسي بزيادة دورة العدلات. يبدأ عدد العدلات في الزيادة في الشهر الثاني من الحمل ويصل للذروة في الثلث الثاني و الثالث من الحمل حيث يتراوح العدد الكلي لكريات الدم البيضاء في هذين الثلثين من ٩٠٠٠ إلى ١٥,٠٠٠ كريات / ميكرو لتر [٣٣]. كما يبلغ متوسط تعداد كريات الدم البيضاء عند الحوامل بناء على تقارير من سلسلتين لتعداد هذه الكريات من ١٠,٠٠٠ إلى ١٦,٠٠٠ كريات / ميكرو لتر أثناء الولادة، وقد يصل إلى مستوى عالٍ يبلغ ٢٩,٠٠٠ كريات / ميكرو لتر [٣٤-٣٥]، ويزداد متوسط التعداد طويلاً مع المدة المتبقية للولادة [٣٥]. ينخفض عدد كريات الدم البيضاء إلى المدى الطبيعي لغير الحامل بحلول اليوم السادس بعد الولادة. ويعد وجود أجسام "دول" (جسيمات سيتوبلازمية زرقاء في الخلايا الحبيبية) أمر طبيعي في المرأة الحامل.

وبالنسبة للمرأة التي تتمتع بالصحة في مراحل الحمل، لا توجد تغييرات في العدد المطلق للخلايا الليمفاوية ولا توجد تغييرات كبيرة في الأعداد النسبية للخلايا الليمفاوية T و B [٣٦]. ويكون تعداد الكريات وحيدة النواة ثابت بشكل عام، في حين قد ينخفض قليلاً تعداد القعدة (خلية تتلون بالملونات القاعدية) وقد يزيد قليلاً تعداد الحمضة (خلية تتلون بالملونات الحمضية). كما يمكن أن يوجد عدد قليل من الخلايا النخاعية أو من الخلايا النخاعية المتبدلة بالدورة الدموية لدى المرأة الحامل.

### التخثر

#### Coagulation

الحمل الطبيعي هو حالة تتصف بزيادة معدل عوامل التخثر [٣٧-٤٦] حيث تتغير مستويات عديد من عوامل التخثر بالدورة الدموية أثناء الحمل (الجدول رقم ١,٢):

- ينخفض نشاط بروتين إس (S) و كمية بروتين اس S الحر؛ نظراً لزيادة الإستروجين المحرصة لزيادة بروتين "ربط المتممة 4b" وربما نظراً لآلية أخرى مرتبطة بالتغيرات الهرمونية للحمل.
- تزيد المقاومة لبروتين سى (C) النشط في الثلثين الثاني والثالث.

- يزيد الفيبرينوجين والعوامل ٢، ٧، ٨، ١٠ بنسب تتراوح من ٢٠ إلى ٢٠٠٪ [٤٧]، ويزيد أيضاً عامل فون وليبراند (الاستعداد الخلقي للنزف).
  - يزداد نشاط مثبطات حال الفايبرين، ومثبط ثرومبين حال الفايبرين المنشط (TAFI)، و PA1-1، و PA1-2.
  - يظل عاملي التخثر الخامس والتاسع بدون تغير وينخفض مستوى العامل ١١ بنسبة ٣٠٪ [٤٧].
- إن التأثير الإجمالي لهذه التغييرات هو زيادة الاتجاه نحو التكوين، والتوسع، والاستقرار الخثري. وتختلف هذه العوامل فيما بينها من حيث العودة إلى معدلاتها الطبيعية، إلا أن جميعها يجب أن يصل إلى المستوى الطبيعي خلال ٨ أسابيع بعد الولادة.

الجدول رقم (١.٢). التغييرات المرفقة في الحمل .

| المتغير (متوسط $\pm$ الانحراف المعياري)   | الثلث الأول* | الثلث الثاني* | الثلث الثالث* | المدى الطبيعي |
|-------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| صفحة (x 10 <sup>9</sup> l <sup>-1</sup> ) | ٦٤±٢٧٥       | ٤٩±٢٥٦        | ٥٢±٢٤٤        | ٤٠٠-١٥٠       |
| فيبرينوجين (g/L)                          | ٠,٦±٣,٧      | ١,٢±٤,٤       | ٠,٨±٥,٤       | ٤,٢-٢,١       |
| مركب بروثرومبين (%)                       | ٢٧±١٢٠       | ٢٧±١٤٠        | ٢٧±١٣٠        | ٣٠-٧٠         |
| مضاد الثرومبين (U/mL)                     | ٠,١٠±١,٠٢    | ٠,١٤±١,٠٧     | ٠,١١±١,٠٧     | ١,٢٥-٠,٨٥     |
| بروتين C (U/mL)                           | ٠,١٣±٠,٩٢    | ٠,١٧±١,٠٦     | ٠,٢±٠,٩٤      | ١,٢٥-٠,٦٨     |
| بروتين S، الكلي (U/mL)                    | ٠,١١±٠,٨٣    | ٠,١١±٠,٧٣     | ٠,١٠±٠,٧٧     | ١,٧٠-٠,٧٠     |
| بروتين S، الحر (U/mL)                     | ٠,٠٧±٠,٢٦    | ٠,٠٤±٠,١٧     | ٠,٠٤±٠,١٤     | ٠,٥٠-٠,٢٠     |
| الفايبرين المذاب (nmol/L)                 | ٨,٦±٩,٢      | ٧,٧±١١,٨      | ٥,٢±١٣,٤      | ١٥>           |
| ثرومبين-مضاد الثرومبين (μg/L)             | ١,٤±٣,١      | ٢,٦±٥,٩       | ٢,٤±٧,١       | ٢,٧>          |
| ديمر D (μg/L)                             | ٢٤±٩١        | ٤٩±١٢٨        | ٥٩±١٩٨        | ٨٠>           |
| مثبط منشط البلازمينوجين ١- (AU-mL)        | ٤,٩±٧,٤      | ٥,٢±١٤,٩      | ١٩,٤±٣٧,٨     | ١٥>           |
| مثبط منشط البلازمينوجين ٢- (μg/L)         | ١٤±٣١        | ١٦±٨٤         | ٣١±١٦٠        | ٥>            |
| موجب مضادات كريدوليبيين                   | ٢٥/٢         | ٢٥/٢          | ٢٣/٣          | ٠             |
| بروتين Z (μg mL <sup>-1</sup> ) *         | ٠,٧٦±٢,٠١    | ٠,٤٥±١,٤٧     | ٠,٤٨±١,٥٥     |               |
| بروتين S (%) \$                           |              | ١١,٨±٣٤,٤     | ٨,٤±٢٧,٥      |               |

(\*) الثلث الأول: من ١٢ إلى ١٥ أسبوع؛ الثلث الثاني: في الأسبوع ٢٤؛ و الثلث الثالث: في الأسبوع ٣٥.

(\$) الثلث الأول: من الأسبوع الأول إلى الأسبوع ١٤، و الثلث الثاني: من الأسبوع ١٤ إلى الأسبوع ٢٧، و الثلث الثالث: من الأسبوع ٢٧ إلى نهاية الحمل.

مقتبس بترخيص من بريم [٤٦]، جدول ٣، صفحة ١٥٧ و بايداس واخرون [٥١].

### بروتين إس (Protein S)

بروتين إس هو بروتين سكري يعتمد على فيتامين K ذي وظائف عديدة مضادة للتخثر [٤٩]. في وجود بروتين إس، يُعطّل بروتين سي المنشط العامل الخامس النشط والعامل الثامن النشط، مما يؤدي إلى خفض إنتاج الثرومبين. ويعمل أيضا بروتين إس بمثابة عامل مساعد لتعزيز دور بروتين سي في إخلال الفايبرين. كما أن بروتين إس له أيضا تأثير مضاد للتخثر مباشر و مستقل عن وظيفته كعامل مساعد لبروتين سي المنشط. فهو يمنع ارتباط الفسفوليبيد السطحي مع عوامل التجلط مثل: العامل الخامس النشط، والعامل العاشر النشط، والعامل الثامن النشط، وبهذه الطريقة يُقلّل تنشيط عوامل التجلط.

يُصاحب الحمل مستويات مُخفضة من نشاط بروتين إس وبروتين إس الخالي المستضد [٤٤، ٥٠]. ولم يتم تقييم أهمية ودرجة الانخفاض في مستويات بروتين إس التي عادة ما نراها في الحمل بدرجة كبيرة. ولتناول هذا السؤال، قمنا بمقارنة مستويات بروتين إس بالثلثين الثاني والثالث من الحمل في ٥١ امرأة صحيحة ونتيجة حملهن طبيعية مع ٥١ امرأة صحيحة كانت نتيجة حملهن غير طبيعية [٥١]. ووجد أن مستويات بروتين إس أقل بشكل كبير في الثلثين الثاني والثالث من بين الحوامل اللاتي يعانين من نتيجة سلبية للحمل بالمقارنة مع الحوامل اللاتي كانت نتيجة حملهن طبيعية (في الثلث الثاني  $34.4 \pm 11.8\%$  مقابل  $38.9 \pm 10.3\%$ ، على التوالي، وفي الثلث الثالث  $27.5 \pm 8.4\%$  مقابل  $31.2 \pm 7.4\%$  على التوالي).

### مقاومة بروتين سي المنشط

#### Resistance to Activated Protein C (APC)

تكتسب المرأة العادية أثناء الحمل، قدرًا من المقاومة لبروتين سي المنشط (APC)، عند قياسه بقياسات واختبارات الجيل الأول العالمية و الاختبارات التي تقيس الثرومبين الداخلي المحتمل [٤٥، ٥٢، ٥٣].

### العامل العاشر

#### Factor X

يعتبر العامل العاشر، وتنشيطه إلى العامل العاشر المنشط FXa ومشاركته في تنشيط البروثرومبين، عنصر أساسي في إنتاج الثرومبين [٥٤]. ومن الممكن أن يساهم الخلل في التحكم بالعامل العاشر المنشط FXa في نتائج زيادة التخثر الضارة في الحمل.

### بروتين Z

بروتين Z ، بروتين بالبلازما ذا وزن ٦٢ كيلودالتون ويعتمد في تكوينه على فيتامين K و يعمل بمثابة عامل مساعد لمثبط بروتياز العامل العاشر المنشط والمعتمد على بروتين Z (ZPI) [٥٥ ، ٥٦]. وهو يعدُّ عنصر في تنظيم نشاط العامل العاشر المنشط ، بالإضافة إلى أنه مثبط لمسار عامل الأنسجة [٥٧-٥٩]. ويزيد نقص بروتين Z من النمط الظاهري للتخثر مع مرضى العامل الخامس لايدن (Factor V Leiden) وقد ارتبط بروتين Z بمضاعفات سريرية مختلفة [٦٠-٦٣].

- هناك تقارير أفادت شيوع نقص بروتين Z في المرضى الذين يعانون من حالات فقدان الجنين المبكرة وغير المبكرة (١٠-١٩ أسبوعاً من الحمل) وغيرها من نتائج الحمل السلبية [٥١ ، ٦٤-٦٧]. على سبيل المثال:
- أشارت إحدى الدراسات إلى أن نسبة الأرجحية لفقدان الجنين المصاحبة لنقص بروتين Z بلغت ٦.٧ % (٩٥٪ فاصل ثقة ٣.١ - ١٤.٨) ، ومن الملاحظ أن الحوامل اللائي يعانين من فقدان الجنين في وقت متأخر والإجهاض المتكرر لديهم أقل مستويات من بروتين Z [٦٥].
- وأشارت دراسة أخرى إلى أن النساء اللائي لديهن نتائج حمل سلبية متنوعة (على سبيل المثال ، تقييد النمو داخل الرحم ، ومقدمة الارتجاع ، والولادة المبكرة ، والنزف قبل الوضع) تكون مستويات بروتين Z أقل بشكل واضح في كل ثلث من الحمل عن النساء ذوات نتائج حمل طبيعية [٥١]. وتصاحب مستويات بروتين Z عند الشريحة المثوية العشرين (١.٣٠ ميكروجرام / مل) زيادة خطر النتيجة السلبية للحمل (نسبة انحراف ٤.٢٥٪ ، فاصل ثقة ١.٥ - ١١.٨ ، حساسية ٩٣٪ ، نوعية ٢٣٪).
- تم تحديد وجود ترابط عكسي بين مستويات مضاد بروتين Z IgM المضاد للأجسام وتركيزات بروتين Z في الدم (احتمالية = -٠.٤٣) في الحوامل اللائي يعانين من حالات فقدان الجنين المتكررة ونقص بروتين Z [٦٦]. ومع ذلك ، فإن العلاقة بين مضاد بروتين Z IgM ومستويات بروتين Z ليست بسيطة. وليس هناك علاقة بين مستويات مضاد بروتين Z IgG ومضاد بروتين Z IgM مع مستويات بروتين Z في كامل مجموعة الحوامل اللائي يعانين من نتائج طبيعية أو غير طبيعية. وتتطلب الاستجابة المناعية لعوامل التخثر في الحمل المزيد من التحقيق. وحديثاً تم عمل تحليل متعمق لعدد ٢٨ دراسة حالة مقارنة (٣٣ مجموعة من المرضى) ، تتضمن ٤٢١٨ حالة من المرضى الذين يعانون من أمراض الخثاري و ٤٧٧٨ حالات مراقبة [٦٨]. وصاحبت مستويات بروتين Z المنخفضة زيادة خطر الخثار (نسبة الانحراف ٢.٩٠ ، ٩٥ ٪ فاصل الثقة ٢.٠٥ - ٤.١٢ ؛ احتمالية أقل من ٠.٠٠٠٠١). وقد وجد ارتباط كبير بين انخفاض مستويات بروتين Z وأمراض الأوعية الدموية الشريانية (نسبة الانحراف ٢.٦٧ ، ٩٥ ٪ فاصل الثقة ١.٦٠ - ٤.٤٨ ؛ احتمالية = ٠.٠٠٠٢) ، ومضاعفات الحمل (نسبة

الانحراف ٤,١٧ ، ٩٥٪ فاصل الثقة ٢,٣١ - ٧,٥٢ ؛ احتمالية أقل من ٠,٠٠٠٠١) والأمراض التجلطية الوريدية (نسبة الانحراف ٢,١٨ ، ٩٥٪ فاصل الثقة ١,١٩ - ٤,٠٠ ؛ احتمالية = ٠,٠١). وعليه ، يبدو أن نقص بروتين Z يقوم بدور في أمراض الخثار ، بما في ذلك التخرثر الشرياني ومضاعفات الحمل والأمراض التجلطية الوريدية.

### مؤشرات التنشيط

#### Activation Markers

غالبًا ما تزداد مؤشرات التنشيط في الحمل. ويصاحب الحمل الطبيعي زيادة كل من نشاط الثرومبين ومستوى الفيبرين الذائب (٩، ٢-٤، ١٣ نانومول / لتر)، ومركبات الثرومبين ومضاد الثرومبين (١، ٣-١، ٧ ميكروجرام / لتر)، وانحلال الفيبرين كما يتضح من مستويات الفيبرين D-dimer الزائدة (٩١-١٩٨ ميكروجرام / لتر) [٦٩].

### الملخص والنقاط الرئيسية

- التغيرات الدموية الرئيسية أثناء الحمل هي: فقر الدم الفسيولوجي ، وكثرة العدلات ، و نقص بسيط بالصفائح الدموية ، وزيادة عوامل محفزات التخرثر ، و قلة انحلال الفيبرين.
- يزداد حجم البلازما بنسبة ١٠ - ١٥٪ عند الأسابيع من السادس إلى الثاني عشر من الحمل ، ومن ثم تمتد بسرعة حتى ٣٠-٣٤ أسبوعاً ، وبعد ذلك تكون هذه الزيادة في حجم البلازما قليلة.
- تبدأ كتلة خلايا الدم الحمراء في الزيادة من الأسبوع الثامن إلى الأسبوع العاشر من الحمل ثم تزيد بشكل مطرد بنسبة ٢٠-٣٠٪ (٢٥٠-٤٥٠ مل) فوق مستويات غير الحوامل بنهاية الحمل.
- نسبة التمدد الأكبر لحجم البلازما إلى الزيادة في كتلة الهيموجلوبين وحجم كرات الدم الحمراء هو المسئول عن النقص الضئيل في مستويات الهيموجلوبين (فقر الدم الفسيولوجي أو التمددي في الحمل) الملحوظ في النساء الحوامل الأصحاء.
- وضعت "مراكز السيطرة على الأمراض و الوقاية في الولايات المتحدة" تعريف لفقر الدم على أنه مستويات خضاب الدم التي أقل من ١١ جرام/ ديسيلتر في الثلثين الأول والثالث والتي أقل من ١٠,٥ جرام/ ديسيلتر في الثلث الثاني.
- قد يكون متوسط عدد الصفائح الدموية في النساء الحوامل أقل بقليل من النساء غير الحوامل الأصحاء.
- يبدأ عدد العدلات في الزيادة في الشهر الثاني من الحمل وتستقر في الربع الثاني أو الثالث ، في الوقت الذي يتراوح إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء من ٩٠٠٠ إلى ١٥٠٠٠ خلية/ ديسيلتر.
- لا يوجد أي تغيير في العدد المطلق للخلايا للمفاوية.

- تتغير مستويات بعض عوامل التخثر أثناء الحمل ويساهم ذلك في التغيرات الداعمة للتخثر والمضادة لانهلال الفايبرين المصاحب للحمل.

### المراجع

1. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98:394-403.
2. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:669-72.
3. Whittaker PG, Lind T. The intravascular mass of albumin during human pregnancy: a serial study in normal and diabetic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:587-92.
4. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthe-siology* 1965; 26:393-9.
5. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2) [published erratum appears in. *N Engl J Med* 1988 Oct 27;319(17):112734. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1989 Mar 9;320(10):676.
6. Nadel AS, Ballermann BJ, Anderson S, Brenner BM. Interrelationships among atrial peptides, renin, and blood volume in pregnant rats. *Am J Physiol* 1988; 254:R793-800.
7. Lindheimer MD, Katz AI. Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med* 1973; 288:891-4.
8. Metcalfe J, Stock MK, Barron DH. Maternal physiology during gestation. In: K Kno-bil and L Ewing (eds), *The Physiology of Reproduction*, 1988. New York, Raven Press. p. 2145.
9. McLennan CE. Plasma volume late in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 662-6.
10. Campbell DM, MacGillivray I. Comparison of maternal response in first and second pregnancies in relation to baby weight. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79:684-93.
11. Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:671-7.
12. Hytten FE, Lind T. (1973) Indices of cardiovascular function. In: FE Hytten, T Lind (eds). *Diagnostic Indices in Pregnancy*. Documenta Geigy, Basel.
13. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93:185-92.
14. Harstad TW, Mason RA, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol* 1992; 9:233-5.
15. Milman N, Graudal N, Nielsen OJ, Agger AO. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 1997; 66:159-68.
16. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996; 88:33-9.
17. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284:2611-7.
18. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Repl* 1989; 38:400-4.
19. Institute of Medicine. (1993) Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among US children and women of childbearing age. Washington, DC.
20. ACOG Practice Bulletin No.95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112:201-7.
21. Bailit JL, Doty E, Todia W. Repeated hematocrit measurements in low-risk pregnant women. *J Reprod Med* 2007; 52:619-22.
22. Carles G, Tobal N, Raynal P, *etal*. Doppler assessment of the fetal cerebral hemody-namic response to moderate or severe maternal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:794-9.
23. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:125- 36.
24. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 44, July 2003. (Replaces Committee Opinion Number 252, March 2001). *Obstet Gynecol* 2003; 102:203-13.

25. Giles C, Inglis TCM. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:1115-9.
26. Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, *et al*. Pregnancy-associated thrombocytopenia: definition, incidence and natural history. *Acta Haematol* 1990; 84:24-9.
27. Verdy E, Bessous V, Dreyfus M, *et al*. Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1997; 77:806-7.
28. Ahmed Y, Van Iddekinge B, Paul C, *et al*. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:216-20.
29. Minakami H, Kuwata T, Sato I. Gestational thrombocytopenia: is it new? [letter]. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1676-7.
30. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329:1463-6.
31. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 573-6.
32. George JN, Woolf SH, Raskob GE, *et al*. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
33. Kuvin SF, Brecher G. Differential neutrophil counts in pregnancy. *N Engl J Med* 1962; 266:877-8.
34. Molberg P, Johnson C, Brown TS. Leukocytosis in labor: what are its implications? *Fam Pract Res J* 1994; 14:229-36.
35. Acker D, Johnson MP, Sachs BP, Friedman EA. The leukocyte count in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:737-9.
36. Kuhnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:147-51.
37. Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2004; 31:783—805.
38. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynaecology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:403-30.
39. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353:1258-65.
40. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94:595-9.
41. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, *et al*. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium—an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Ada Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 170-3.
42. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *I. Normal condition Gynecol Obstet Invest* 1981; 12:141-54.
43. Stirling Y, Woolf L, North WR, *et al*. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52:176-82.
44. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68:881-5.
45. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, *et al*. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995; 90:725-7.
46. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:153-68.
47. Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993; 70:29-35.
48. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, Lockwood CJ. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. *Thromb Haemost* 2003; 90:1074-9.
49. Dahlback B. Protein S and C4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost* 1991; 66:49-61.
50. Paidas M, Ku DW, Arkel Y, *et al*. Normal pregnancy is associated with the development of Protein S and Protein Z antibodies, independent of PS and PZ level. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:S491.
51. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, *et al*. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3:497-501.
52. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114:409-14.

53. Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T. Detection of decreased response to activated protein C during pregnancy by an endogenous thrombin potential-based assay. *Semin Thromb Hemost*1999; 25:497-502.
54. Prager NA, Abendschein DR, McKenzie CR, Eisenberg PR. Role of thrombin compared with factor Xa in the procoagulant activity of whole blood clots. *Circulation* 1995; 92:962-7.
55. Han X, Fiehler R, Broze GJ Jr. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood* 2000; 96:3049-55.
56. Kemkes-Matthes B, Matthes KJ. Protein Z. *Semin Thromb Hemost* 2001; 5:551-6.
57. Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost*2001; 86:8-13.
58. Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY, et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 357:933-4.
59. Han X, Huang ZF, Fiehler R, Broze GJ Jr. The protein Z-dependent protease inhibitor is a serpin. *Biochemistry*1999; 38:11073-8.
60. Kemkes-Matthes B, Nees M, Kuhnel G, Matzdorff A, Matthes KJ. Protein Z influences the prothrombotic phenotype in factor V Leiden patients. *Thromb Res*2002; 106:183-5.
61. McCoil MD, Deans A, Maclean P, Tait RC, Greer IA, Walker ID. Plasma protein Z deficiency is common in women with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2003; 120:913-4.
62. Steffano B, Forastiero R, Martinuzzo M, Kordich L. Low plasma protein Z levels in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:411-2.
63. Gamba G, Bertolino G, Montani N, et al. Bleeding tendency of unknown origin and protein Z levels. *Thromb Res*1998; 90:291-5.
64. Gris JC, Quere I, Dechaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffet M, Vasse M, Mares P. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood*2002; 99:2606-8.
65. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*2004; 103:3695-9.
66. Gris JC, Amadio C, Mercier E, Lavigne-Lissalde G, Dechaud H, Hoffet M, Quere I, Amiral J, Dauzat M, Mares P. Anti- protein Z antibodies in women with pathologic pregnancies. *Blood*2003; 101:4850-2.
67. Bretelle F, Arnoux D, Shojai R, et al. Protein Z in patients with pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*2005; 193:1698-702.
68. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Broze G Jr, Fedi S. A meta-analysis of potential risks of low levels of protein Z for diseases related to vascular thrombosis. *Thromb Haemost*2010; 103(4):749-56.
69. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*1992; 80:132-7.

### اضطرابات خلايا الدم الحمراء

#### Red Cell Disorders

طاهر. اس. شمسي

##### مقدمة

يعد فقر الدم خلال فترة الحمل عامل خطورة معروف لكل من الأم والجنين [١]. وتتضمن العواقب الواقعة على الجنين مخاطر تأخر النمو داخل الرحم، والولادة المبكرة، وموت الجنين داخل الرحم، أو التمزق المبكر للأغشية المحيطة بالجنين وكذلك العدوى [٢]. ويترتب على إصابة الأم بفقر الدم نتائج تشمل اضطرابات القلب، والأوعية الدموية، وهبوط الأداء البدني والعقلي، وانخفاض وظائف الجهاز المناعي، والشعور بالإعياء، ونقص احتياطي الدم في فترة الولادة، وأخيراً زيادة خطورة النزف بعد الولادة والحاجة لنقل الدم خلال فترة ما بعد الولادة [٣] - [٤]. ويرتبط فقر الدم الحاد بتزايد عدد المواليد من ذوي الوزن المنخفض، ومعدلات التحفيز على الولادة، والولادات الجراحية، والولادات المبكرة والولادات التي تمتد طويلاً [٥-٨].

##### فقر الدم

يبلغ عدد السيدات الحوامل اللائي يعانين من فقر الدم نحو ٦٠ مليون سيدة حول العالم، يقطن ٤ ملايين منهن في الدول الصناعية [١]. وتتراوح نسبة الانتشار حول العالم ما بين ٢٥ و ٥٠٪، بما يعكس العرق، العوامل الاقتصادية الاجتماعية، والعادات الغذائية، والرعاية الطبية، والملاريا والأمراض الطفيلية الأخرى، في حين تتراوح في الدول النامية ما بين ٣٥ و ٧٥٪. بينما تكون أقل في الدول المتقدمة بما يقدر ما بين ١٨-٢٠٪. بينما تزداد نسبة انتشار نقص الحديد دون فقر الدم (والذي يسمى بنقص الحديد الكامن). حيث يكون أكثر انتشاراً وشيوعاً بين السيدات الحوامل والرضع والأطفال وخاصة في المجموعات الأدنى اقتصادياً واجتماعياً، وكذلك بين غير المتعلمين [٣-٩]. ويحدث فقر الدم؛ نتيجة لنظام غذائي غير مناسب (غالباً يكون به نقص الحديد ولكن أيضاً نقص حمض الفوليك وفيتامين ب ١٢)، أو خلل في الامتصاص، أو فقد الدم الناتج عن النزيف أو الديدان الطفيلية، وعند السيدات؛ بسبب الطمث

أو الولادة أو الحمل المتكرر. أما حالات فقر الدم الأخرى لغير سوء التغذية فقد تنتج عن الثلاسيميا والاضطرابات الأخرى مثل الملاريا وداء التمنجلي. ونادراً ما يحدث سرطان الدم وفقر الدم اللاتنسجية خلال الحمل.

### الفسيولوجيا المرضية أثناء فترة الحمل

يحدث ما يقرب من نسبة خمسين بالمائة من فقر الدم الناتج عن نقص الحديد بعد الأسبوع الخامس والعشرين من فترة الحمل؛ وهي قليلة الحدوث خلال الأشهر الثلاثة الأولى وتزيد هذه النسبة خلال الأشهر الثلاثة التالية حيث يشكل الحمل والإرضاع ضغطاً على توازن الحديد. يتمدد حجم بلازما الأم مع بداية الأسبوع السادس من الحمل بما يقرب من ٥٠٪، خلال الأشهر الثلاثة الأولى والثانية، في حين تكون الزيادات المقابلة في كتلة كريات الدم الحمراء ما بين ٢٠-٣٠٪ فقط. وعليه يحدث فقر الدم التمددي، بحيث يقدر الحد الأدنى من تركيز الهيموجلوبين الطبيعي بنسبة ١٠.٥ جرام/ديسيلتر فيما بين الأسبوع ١٦ و ٤٠ من فترة الحمل. وتأتي الزيادة في كتلة كريات الدم الحمراء؛ نتيجة لنقل الحديد إلى الجنين، وهو الأمر الذي يحدث بشكل كبير خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة، وكذلك لفقد الدم أثناء الولادة، حيث يشكلان معاً الحاجة إلى ما يقرب من ٨٠٠ - ١٠٠٠ ملليجرام من الحديد، ولذلك عادة ما يحدث نقص الحديد عند الأمهات ممن كان الحديد لديهن طبيعياً أو منخفضاً إذا لم يتم معالجته بمكملات الحديد. وعادة ما تظهر هذه الحالة أو تتفاقم بسبب الحمل. ففي الظروف الطبيعية، يتم امتصاص ما بين ١٠ - ١٥٪ من الإحتياجات الغذائية من عنصر الحديد في الأمعاء. أما العوامل الرئيسة التي تؤثر في الامتصاص المعوي أثناء الحمل هي إحتياجات الحديد لتجمع الدم عند الأم وللجنين وللمشيمة. ويتم إطلاق ما يصل إلى ٣٠٪ من عنصر الحديد المنقول إلى مستقبلات المشيمة. وهناك آلية تغذية مرتدة إيجابية بين إحتياجات المشيمة من الحديد وبين امتصاص الأمعاء له بحيث يصل إلى أقصى معدل له بحد ٥ ملليجرام من عنصر الحديد يومياً. وفي المقابل، تقدر إحتياجات عنصر الحديد خلال الحمل بما يقرب من ٦-٧ ملليجرام يومياً (متوسط الإحتياج يبلغ ٤.٦ ملليجرام/يوم) أو ٨٠٠-١٢٠٠ ملليجرام لفترة الحمل بأكملها. ونتيجة لذلك، يلزم ما يصل إلى ١٠ سنوات من التغذية الطبيعية للتعويض عن فقد الحديد الذي يحدث مع كل حمل. كما يلزم وجود مخزون حديد أكثر من ٥٠٠ ملليجرام، وهو الذي يتوفر لدى ٢٠٪ فقط من النساء الحاضنات، لتجنب حدوث نقص الحديد خلال فترة الحمل. ولذلك يتزايد حدوث نقص الحديد على الرغم من زيادة امتصاصه. وإذا كانت كمية مخزون الحديد قليلة من قبل الحمل، فمن المؤكد سيؤدي التوازن السلبي في الحديد إلى نقص الحديد وفي النهاية حدوث فقر الدم الناتج عن نقص الحديد.

يحدث فقر الدم كنتيجة نهائية لنقص الحديد. وفي الغالب لا يتم إكتشاف مراحل الكمون وما قبلها من نقص الحديد، والتي تؤدي إلى تكون كريات الدم الحمراء غير الفعال وكذلك إلى خلل في تركيب سلسلة الهيم. ويرتبط امتصاص الحديد بتركيز الفيريتين لدى الأم، بينما يكون تأثير مخزون الحديد لديها محدوداً. ويؤدي النقص في تركيز الفيريتين بنسبة ١٠ ملليجرام / لتر إلى زيادة امتصاص الحديد بنسبة ١,٥٪. وتكون لدى السيدات اللواتي يعانين من نقص الحديد خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل، القدرة على زيادة نسبة امتصاص الحديد بأكثر من ٢٠-٢٥٪. تتراوح نسبة الحديد المدججة بكرات الدم الحمراء بين ٧٦٪ و ٩٢٪ اعتماداً على إعطاء مكملات الحديد من عدمه.

الجدول رقم (٢,١). فقر الدم الناتج عن نقص الحديد أثناء الحمل.

تسلسل الأحداث المؤدية لفقر الدم الناتج عن نقص الحديد

- نضوب مخازن الحديد
- تكوين كريات الدم الحمراء القليلة الحديد
- فقر الدم الناتج عن نقص الحديد
- آثار نقص الحديد على الأنسجة

أسباب نقص الحديد

- النظام الغذائي
- زيادة المتطلبات الفسيولوجية من الحديد
- فقدان الدم
- سوء الامتصاص

الوسائل التشخيصية لفحص عملية تمثيل الحديد

قياسات متعددة لحالة الحديد

(أ) مخزون الحديد

الفيريتين بالسيرم

(ب) تزويد الخلايا بالحديد

الحديد بالسيرم و تشبع الترانسفيرين

مستقبل الترانسفيرين بالسيرم

(ج) وظيفة الحديد

تركيز الهيموجلوبين

متوسط حجم الخلية ومتوسط كتلة الهيموجلوبين بخلية الدم الحمراء

تشير الدراسات الحديثة إلى أن فقر الدم الناتج عن نقص الحديد عند الأم قد يرتبط باكتئاب ما بعد الولادة والأداء الضعيف للذرية بالاختبارات العقلية و النفسية الحركية [٦ و ٨].

### الأسباب

من المفهوم أن أسباب فقر الدم بفترة الحمل متنوعة ؛ ويمكن تلخيص التشخيصات الأكثر أهمية لها على النحو التالي :

- فقر الدم الناتج عن نقص الحديد والمراحل السابقة المتجاهلة عادة لنضوب الحديد
- فقر الدم المصحوب بتضخم الأورمات (نقص حمض الفوليك وفيتامين ب ١٢)
- الأمراض المتعلقة بالهيموجلوبين (الألفا والبيتا ثلاثيميا وفقر دم الخلايا المنجلية وهيموجلوبين الدلتا وهيموجلوبين "د" و "هـ" وما إلى ذلك)
- الأمراض الطفيلية وفقر الدم المصاحب للعدوى
- فقر الدم المصاحب لأمراض الكلى (على سبيل المثال : في حال المرأة الحامل المصابة بقصور كلوي أو المجرى لها عملية زراعة الكلى).
- أنواع سرطان الدم وفقر الدم اللاتنسجي.

### فقر الدم الناتج عن نقص الحديد

يصف الجدول رقم (٢،١) أسباب ووسائل التشخيص لفحص أيض الحديد.

يعد نقص الحديد السبب الرئيس للإصابة بفقر الدم خلال فترة الحمل وهو متعلق بقلة إحتياطي الحديد و يعرف بانخفاض إجمالي مجموع الحديد إلى حد استنفاد مخازن الحديد بالكامل مع نقص الحديد الجزئي بالأنسجة. إن المكون الأكبر لمجموع الحديد يتمثل في أشكال الهيموجلوبين والميوجلوبين والمتبقي متمثل في بروتينات التخزين ؛ الفيريتين والهيموسيديرين ، حيث توجد أساساً في الخلايا الشبكية البطانية بالكبد ، والطحال ، ونخاع العظام ، وخلايا الكبد المتنية (التي تكتسب أغلب الحديد بها من الترانسفيرين). ويعتمد امتصاص الحديد على كمية الحديد الموجودة بالغذاء و على التوافر البيولوجي للحديد واحتياجات الجسم منه ؛ علماً بأن ما يوفره النظام الغذائي الطبيعي من الحديد هو ١٥ ملليجرام يوميا ومن ذلك تطلق عملية الهضم بالامعاء نصف الكمية بصورة مذابة. ومن ذلك تأخذ الخلايا المخاطية ٣ ملليجرام ؛ في حين يتم نقل ١ ملليجرام تقريبا للدم البابي بجسم الإنسان المعافى. يتأثر امتصاص الحديد بمراحله المختلفة بعدد من العوامل هي :

- العوامل الغذائية وعوامل الأمعاء
- العوامل المخاطية: الجوانب الجزيئية لامتصاص الحديد وتنظيمه ؛ على الرغم ؛ من زيادة امتصاص الحديد استجابة لنقص الحديد. في سياق الحمل الطبيعي ، كثيرا ما يتم تثبيط الامتصاص نظرا لارتفاع كمية حمض الفيتات بعديد من الأنظمة الغذائية القائمة على تناول الحبوب بالمناطق الإستوائية. تساهم الأمراض التي تصيب الأمعاء: كالمرض الباطني ، والإسهال الاستوائي ، والأمراض المعوية الطفيلية ، والاعتلال المعوي ؛ نتيجة لعدوى فيروس نقص المناعة البشرية في حدوث مزيد من المشاكل بعملية الامتصاص ، هذا ويتم تنظيم امتصاص الحديد بمرحلي الاستيعاب المخاطي والنقل إلى الدم.
- يلاحظ الدور المباشر للهرمون الهيبسيدين (نتاج جين *HAMP*) في تنظيم الحديد.
- يتم التعبير عن هرمون الهيبسيدين بالكبد ويتم ترشيده حال انخفاض محتوى مخازن الحديد وكذلك ارتفاعه حال زيادة المخزون أو نتيجة لالتهاب.
- منظم سلبي سائد لامتصاص الحديد من خلال ارتباطه بالفيروبروتين والمسبب لتدميره
- تنظيم بروتين ترسب الأصبغة الدموية البشرية [HEF] ومستقبل الترانسفيرين [TFR2] و الهيموجيوفيلين [hemojuvelin] لتصنيع الهيبسيدين [hepcidin].
- إستيعاب الخلايا المائلة للاحمرار للحديد بمساعدة مستقبلات الترانسفيرين.
- يتم تحويل نسبة ٨٠ إلى ٩٠ ٪ من الحديد المتضمن بالخلايا البدائية الدموية إلى هيم في غضون ساعة ؛ و أي حديد يتم استيعابه بما يزيد عن حاجة تركيب الهيم ، يتم دمجه بمركب الفيريتين [٩].

### فقر الدم ضخّم الأورمات

#### Megaloblastic Anemia

#### نقص حمض الفوليك

في الغالب يكون فقر الدم الكبير الكريات في فترة الحمل ضخّم الأورمات و في معظم الحالات يكون ؛ نتيجة لنقص حمض الفوليك [١٠]. تزداد متطلبات حمض الفوليك خلال فترة الحمل (تزيد متطلبات حمض الفوليك خلال فترة الحمل ؛ نتيجة لزيادة استهلاكه في تكوين الحمض النووي عند الأم والجنين) أو خلال انحلال الدم كما هو الحال في عدوى الملاريا ، هذا وبالإضافة إلى أن الأنظمة الغذائية لعديد من النساء الحوامل تكون غير كافية للوفاء بالحاجة المتزايدة لحمض الفوليك.

وفي دراسة من غرب أفريقيا ، انخفض معدل حالات الأورمات الضخمة في النساء الحوامل للمرة الأولى بنسبة ٥٠ ٪ وذلك بعد تناول العقاقير الوقائية من الملاريا ، في حين اختفت تماماً مع إضافة مكمل حمض الفوليك.

وبدراسة بنبروبي، وجد أن فقر الدم ضخّم الأورومات المرتبط بالمalaria هي الأكثر شيوعاً من نقص الحديد كما تم تشخيصه بناء على رشف النخاع العظمي. في حال وجود نقصاً بالحديد، لا يظهر نقص حمض الفوليك بفحص الدم على الشريحة وعلماً بارتباط نقص حمض الفوليك بتشوه الأنبوب العصبي الجنيني والشق الحنكي و حدوث هذه العيوب في مراحل مبكرة جداً من تطور الجنين بفترة طويلة قبل اكتشاف فقر الدم الضخم الأورومات الواضح [١٠-١٦] ومن ناحية أخرى، ملاحظة ثمة ارتباطاً إيجابياً بين البول البكتيري ونقص حمض الفوليك أثناء الحمل، لذلك، فإن تناول ٥ ملليجرام من حمض الفوليك أثناء فترة الحمل يقلل من حدوث فقر الدم ضخّم الأورومات ويخفض من خطر تشوه الأنبوب العصبي.

### نقص فيتامين ب ١٢

فقر الدم الخبيث الحقيقي الناتج عن نقص العامل الجوهري ونقص فيتامين ب ١٢ يحدث بالمرضى الحوامل، ويرتبط نقص فيتامين ب ١٢ بالعقم. كما تم وصف نقص فيتامين ب ١٢ بفترة الحمل بالهند [٢ و ٤]. ونتيجة للأسباب الاقتصادية والمرفوضات الغذائية، فإن النظام الغذائي للنساء الحوامل بعيد من الدول النامية يتميز كليا تقريبا بالطابع النباتي؛ الأمر الذي يتطلب إضافة حقن فيتامين ب ١٢ للعلاج.

## الأمراض المتعلقة بالهيموجلوبين

### Hemoglobinopathies

#### الثلاسيميا Thalassaemia

الثلاسيميا هي عبارة عن فقر دم وراثي ناتج عن حدوث خلل في إنتاج الهيموجلوبين؛ نتيجة لنقص أو عدم تكوين سلاسل الجلوبيين. تتمثل الأشكال ذات الصلة سريريا الأكثر شيوعاً خلال فترة الحمل بالثلاسيميا الألفا والبيتا الصغرى؛ علماً بأن السمة المميزة لجميع أمراض الثلاسيميا تظهر في فقر الدم ناقص الصبغ صغير الكريات. عادة يكون لدى النساء حاملات اللاقحة المغايرة للثلاسيميا فقر دم معتدل المستوى في بداية الحمل بما يتميز بمتوسط حجم خلية الدم الحمراء الواحدة (MCV) (أقل من ٧٥ فيمتولتر) ومتوسط كتلة الهيموجلوبين بخلية الدم الحمراء الواحدة (MCH) (أقل من ٢٥ بيكوجرام) المنخفضين بشكل واضح. قد يكون متوسط حجم الخلية الواحدة المنخفضة/ خلايا الدم الحمراء المرتفعة إلى جانب مدى طبيعي من عرض توزيع الخلايا الحمراء (RWD) أمراً نافعاً عند الفحص للثلاسيميا بالمرأة الحامل؛ علماً بزيادة نسبة خلايا الدم ناقصة الصبغ (HRBC) بشكل ملحوظ عن القيم المرتفعة أصلاً بفقر الدم الناتج عن نقص الحديد؛ أي بما يصل إلى ٥٠٪ أو أكثر. إن المرضى الذين يعانون من ثلاسيميا الألفا لديهم رحلان كهربائي طبيعي للهيموجلوبين، و بالإضافة إلى هذا، يُجرى التشخيص عن طريق استبعاد الأسباب الأخرى لفقر الدم صغير الكريات ومن خلال التاريخ الإيجابي لفقر الدم للعائلة و للشخص.

يتسنى إجراء التشخيص الفعلي فقط مع تحليل الحامض النووي. ويتم إجراء تشخيص ثلاثيميا البيتة الصغرى إما من خلال تحليل الهيموجلوبين الكهربائي وإما من خلال تحليل الكروماتوجرافى للهيموجلوبين وذلك لتحديد نسبة سلاسل الألفا-٢ والتي تزيد للتعويض عن عدم وجود سلاسل البيتة (٣.٥-٧.٠٪). علما بأنه قد يتم زيادة هيموجلوبين - ق، ومن جانب مشابه يجب استبعاد أنواع أخرى غير طبيعية من الهيموجلوبين (كهيموجلوبين ه - وهيموجلوبين د)؛ ولذلك كثيرا ما يتواجد كلا النوعين من الهيموجلوبين مع ثلاثيميا الألفا أو البيتة بجنوب شرق وجنوب آسيا؛ علما بأن ثلاثيميا بيتة الصغرى تنتج هيموجلوبين بمستوى ~ ٢ جرام / ديسيلتر أقل من المستوى الطبيعي، بل وينخفض الهيموجلوبين في الظروف شديدة الإرهاق، كالحمل لمستويات تعد خارج النسبة. تتراوح نسبة حدوث ثلاثيميا البيتة من ٥ إلى ١٠ ٪ بناء على القطر.

إن ثلاثيميا البيتة ذات هيمجلوبين - هـ (Hb-E) هي أكثر أشكال الثلاثيميا الخطيرة شيوعا بجنوب شرق آسيا وبأجزاء من شبه القارة الهندية؛ وذلك نظرا لإختلاف التغيرات العلاجية والمتعلقة بالدم. ودائما ما يكون هناك تضخم بالطحال وفقر دم شديد يصحبهما تغيرات الثلاثيميا للعظام على الرغم من عدم الاعتماد الدائم على نقل الدم فإن قيم الهيموجلوبين تراوح بين ٤-٩ جرام / ديسيلتر بمتوسط ٦-٧ جرام / ديسيلتر [١٤، ١].

#### فقر دم الخلية المنجلية Sickle Cell Anemia

مرض فقر دم الخلية المنجلية هو عبارة عن فقر دم انحلاى مزمن وراثي يتميز بأزمات عظمية مؤلمة؛ وذلك بسبب ميل هيمجلوبين-ق (Hb-S) للبلورة وتشويه خلايا الدم الحمراء بتحويلها للشكل المنجلي المميز. تحدث هذه الخاصية؛ نتيجة تغير نوكلويتيد وحيد بسلسلة الجلوبيين بيتا حيث يحل الجلوماتين محل الفالين بموضع ٦ من تسلسل الحمض الأميني. هذا، ويطرسب هيمجلوبين-ق عند نزاع الأكسجين منه حيث تنشأ من خلاله نماذج الخلية المنجلية المميزة للكريات الحمراء. وتتجلط الخلايا المنجلية بأوعية وشعيرات الدم الصغيرة حيث حدوث انخفاض التشبع بالأكسجين والجفاف المؤدى للحماض. قد تظهر الخلية المنجلية باعتبارها "صفة" بوضع متغير الجينات (هيموجلوبين - أ ق Hb-AS) باعتبارها "مرض" في شكل متماثل (هيموجلوبين - ق ق Hb-SS) وباعتبارها أشكال مختلطة متحدة مع اضطرابات (قصور) أخرى بتكوين الجلوبيين (على سبيل المثال: الخلية المنجلية / الثلاثيميا).

قد يظهر مرض الخلية المنجلية كمتغايرة الجينات المزدوجة مصحوبا بثلاثيميا البيتة وهيمجلوبين-ج (Hb-C) إلخ؛ فمن الناحية السريرية، يكون هؤلاء المرضى الذين يعانون من هذا النوع من المرض فيما بين فقر الدم المتوسط وفقر الدم الشديد. ثمة اختلاف مهم يتعلق بمرض الخلية المنجلية يظهر في شبه القارة الهندية عن النوع الأفريقي يتمثل في ظهور مستويات مرتفعة من هيمجلوبين-و، من ثم فإن هذا الاختلاف يجعل المرض أمراً معتدلاً نوعاً ما من الناحية السريرية. إن المظهر الأكثر شيوعاً يتمثل في الألم العظمي الشديد وأعراض بالصدر وقرح الساقين. وفيما

يتعلق بمرض الخلية المنجلية متماثلة الجينات ، يحدث الاحتشاء الطحالي التلقائي في سن خمس سنوات تقريباً ، في حين دائماً ما يكون الطحال في مرض الخلية المنجلية متغيرة الجينات المزدوجة / ثلاثية الجينات الصغيرة متضخماً. إذا تم تحديد نوع فقر الدم المنجلي ، وفي الحالات المصحوبة بالثلاسيميا ، ينبغي فحص شريك المرأة أيضاً ، وفي حالة عدم التأثر ، يراعى إجراء تشخيص ما قبل الولادة ؛ علماً بأنه دائماً ما تكون مؤشرات خلية الدم الحمراء في مرض الخلية المنجلية سوية الكريات والصبغ ؛ إذ تظهر الخلايا الحمراء تعدد الصباغ وعديد من الخلايا المنجلية وقليل من الخلايا الهدفية وبعض الخلايا الحمراء المنوّاة ؛ الأمر الذي يمكن تشخيصه عن طريق الكشف عن هيمجلوبين - ق إما من خلال الفصل الكهربائي وإما من خلال الكروماتوجرافيا ، هذا وتعد الخلايا المنجلية والخلايا الهدفية والخلايا الحمراء صغيرة الكريات وقليلة الصباغ هي الخلايا السائدة لثلاسيميا البيتا ذات الخلايا المنجلية.

أظهرت دراستان مراقبتان من الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة حول المرأة الأفرو- كاريبية الحامل المصابة بمرض الخلية المنجلية وجود حالتين لوفاة الأمهات ؛ حيث كان معدل الوفيات لكل حالة في فترة ما حول الولادة ٦٠/١٠٠٠ ؛ فضلاً عن حدوث المضاعفات المنجلية قبل الولادة بنسبة ٤٦,٢ ٪ بالحمل وتقل إلى ٧,٧ بعد الولادة. أوضحت هاتان الدراستان أن النساء الحوامل المصابات بمرض الخلايا المنجلية هن أكثر احتمالية للإصابة بفقر الدم وحدوث ولادة مبكرة وارتفاع ضغط الدم المصحوب بروتين في البول وقلّة وزن المولود إلى المستوى المثوي العاشر فضلاً عن التوليد القيصري كإجراء طارئ مقارنة بالمجموعة المقارنة. وتحدث المضاعفات المنجلية البالغة بشكل أكثر شيوعاً في آخر ثلاثة شهور من الحمل ، كما توجد بعض الأدلة حول تقليل برنامج نقل الدم الوقائي لخطر هذه المضاعفات ؛ علماً بأن النقل الوقائي لا يعمل على تحسين ؛ نتيجة التوليد مقارنة بالنساء الحوامل اللاتي لم يخضعن له. لذا ، نصح المؤلفون باللجوء لسياسة النقل التبادلي لجميع النساء المصابات بمرض الخلية المنجلية متماثلة الجينات (هيمجلوبين ق ق) بدءاً من الأسبوع الثامن والعشرين من الحمل وذلك بغرض تجنب المخاطر الناتجة عن الأمومة [١٥ ، ١٦].

تتطلب إدارة الحمل نهجاً جماعياً يجمع أخصائي أمراض الدم وطبيب التوليد ؛ نظراً لهبوط مستوى الهيموجلوبين مستقر الحال في مرض الخلية المنجلية أثناء فترة الحمل ؛ الأمر المشابه تماماً للهبوط الملاحظ لمستوى الهيموجلوبين في الفترة ذاتها. هذا ، ويزيد نقص حمض الفوليك الأمر سوءاً من حيث الإصابة بفقر الدم ، لذا ينبغي إعطاء المكملات أيضاً أثناء فترة الحمل ، ويكون شائعاً حدوث أزمات مرضية مصحوبة بآلام في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل. و ما تحتاجه هذه الحالات هو نقل الدم للحفاظ على مستوى هيمجلوبين - ق Hb-S دون نسبة ٥٠ ٪ ، بالإضافة إلى حمض الفوليك والنظام الغذائي المتوازن والصحة العامة والوقاية من العدوى [١٥].

### المرض الطفيلي

تتسبب الملاريا في فترة الحمل في الإصابة بفقر الدم الانحلالي، كما إنها تسرع من وتيرة نقص حمض الفوليك. وقد تمت ملاحظة زيادة في معدلات تطفل الدم في فترة الحمل؛ الأمر الذي يعد أكثر ظهوراً في النساء والوالدات لأول مرة. ويتضح أن الانخفاض الناجح في نقل الملاريا يؤدي إلى ارتفاع في متوسط مستويات الهيموجلوبين. هذا، وتظهر عدوى الدودة الشصية بواسطة الأنكلوستوما الاثنى عشر في شبه القارة الهندية علماً باعتماد تطور فقر الدم الناتج عن نقص الحديد بسبب الإصابة بالدودة الشصية على محتوى الحديد وتوافره البيولوجي بالنظام الغذائي وحجم مخازن الحديد بالجسم فضلاً عن كثافة العدوى ومدتها [٢، ٤]. وفي الولايات المتحدة، فإن أكثر أنواع الديدان الطفيلية شيوعاً هي الديدان الخيطية (المسودة)؛ متضمنة الدودة الشصية بنسبة (١,٥ %) والدودة المسلكة الشعرية الذيل بنسبة (١,٢ %) والصفر الخراطيني (الأسكاريس) بنسبة (٠,٨ %) [١٧]. على الرغم من عدم شيوع هذه الديدان مقارنة بالدول النامية، تظل الدودة الشصية سبباً مهماً في حدوث فقدان الدم المزمن ولا ينبغي إغفالها باعتبارها سبب فقر الدم صغير الكريات.

### فقر الدم المصاحب العدوى

غالباً ما يتم الاستهانة بالدور السببي لكل من العدوى/الالتهاب الحاد والمزمن؛ فقر الدم المرتبط بالعدوى، متمثل في أمراض كالدرن والبروسيلة والأميبات والتهابات المسالك البولية لا يعد بالأمر غير شائعة الحدوث في فترة الحمل، ويرتبط باضطرابات ذات علاقة بالدم. وقد تم وصف مجموعة متنوعة من تلك الاضطرابات المرتبطة بالإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. تزداد حالات الإصابة بفقر الدم بزيادة عدد مرات تكرار الإصابة المصحوبة بتدهور مناعي وتقدم المرض؛ ولكن قد تكون الكريات القليلة المنعزلة هي المظهر الحاضر للإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية غير المرتبطة بتدهور المناعة. قد يؤدي تثبيط تكون الكريات الحمراء وعدم دمج الحديد بالأرومات الحمراء إلى فقر دم سوي الكريات أو سوي الصباغ أو صغير الكريات ناقص الصباغ. هذا، وينشأ التوافر المنخفض للحديد من حصر الحديد بنظام الشبكي البطاني (النظام الذي تشغله تفاعلات مناعية خلوية)، ومن ثمّ فلن يكون متوافراً لتركيب الهيموجلوبين. يكون تركيب الكريات الحمراء أقل قوة داخل الجسم وذلك عن طريق إصدار السيتوكين موفراً بذلك آلية محتملة للملاحظة السريرية لمكونات الكريات الحمراء المنخفضة. يبنى التشخيص على الاكتشاف السريري للعدوى ومستويات الفيريتين سواء أكانت بالمعدل الطبيعي أم المرتفع إلى جانب بروتين ج التفاعلي المرتفع. للمرضى المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية، الذين كثيراً ما يعانون من العدوى المزمنة، ينبغي وضع إمكانية تفاقم فقر الدم؛ نتيجة لاستخدام عقاقير كعقار ريتروفير (AZT) في الحسبان؛ إذ قد تجعل مثل هذه العقاقير علاج فقر الدم أمراً أكثر صعوبة [١].

### فقر الدم المصاحب لأمراض الكلى

يحدث فقر الدم خلال فترة الحمل للنساء المصابات بالقصور الكلوي المزمن وللنساء اللاتي خضعن لزراعة الكلى على وجه الخصوص. إن هؤلاء النسوة دائماً ما يكون لديهن نقص بالبروتين مكونة الحمر (أرثروبوتين) داخلي المنشأ للكريات الحمراء و المسبب لفقر دم سوي الصباغ وسوي الكريات. ويتمثل علاج الاختيار أثناء الحمل وبعده في المكون البشري المؤتلف للكريات الحمراء بغرض استبدال مكون الكريات الحمراء باطني النمو. لذا، يتطلب الاستخدام الناجح لهذا المكون البشري مخزوناً كافياً من الحديد؛ الأمر الذي يمكن توفيره باستخدام علاج الحديد. يتم رصد علاج مكون الكريات الحمراء بشكل أفضل من خلال تحديد عدد الخلايا الشبكية، بل ينبغي أن تتم متابعة هذا المكون بانتظام [١٨].

### اضطرابات غشاء الخلية الحمراء

تعدُّ كثرة الكريات الحمراء الكروية والكريات الأهليلية الوراثية اضطرابات بغشاء الخلية الحمراء التي تتميز بفقر دم إنحلالي ومرحلة ما قبل اليرقان الكبدي وتكون حصوات صبغية في المرارة الصفراوية. تتمتع هذه الأمراض بتعبير ظاهري متغير؛ فالخلايا الحمراء ليست بالخلايا اللينة حيث إنها تتمزق؛ نتيجة لمرورها بالجيوب الطحالية؛ علماً بأن الهيموجلوبين قد يهبط بشكل مفاجئ تحت تأثير الضغط العصبي، خلال فترتي الإصابة والحمل. لذا، تكون هناك حاجة لمكملات حمض الفوليك بشكل منتظم.

علاوة على ذلك، فإن حدوث فقر الدم الإنحلالي ذاتي المناعة خلال فترة الحمل يعد عادةً أمراً بالغاً ومقاوماً للعلاج. وقد يتم ملاحظة فقر الدم الناجم عن إعتلال الأوعية الدقيقة / الاعتلال التخثري المنتشر داخل الأوعية في الإصابة بتسمم الحمل أو توقف مشيمي مفاجئ تالٍ أو موت داخل الرحم. وعلى الرغم من ندرة عرض إنحلال الدم وإنزيمات الكبد المرتفعة والصفائح المنخفضة، فإنه من الأسباب الخطيرة للإصابة بفقر الدم. ولهذا، تتكون الإدارة خلال أغلب فترة الحمل من الرعاية المدعمة، ومن ثم فإنه يجب تحديد أسباب الإصابة بفقر الدم من خلال التقييم الدقيق إذا كان لدى المرأة الحامل مستوى هيموجلوبين أقل من ١٠ جرام / ديسيلتر [٥].

### الأمراض الدموية الخبيثة

#### Hematological Malignancies

نادراً، ما تتعدى مراحل الحمل بتشخيص الأمراض الدموية الخبيثة مثل ابيضاض الدم النقوي المزمن (CML) أو ابيضاض الدم الحاد. ابيضاض الدم النقوي المزمن (CML) يكون عادة مصاحباً له تضخم جسيم في الطحال مع تعداد مرتفع جداً من مجموع الخلايا البيضاء مع زيادة في النوع معتدل الصبغة ووذروة الخلايا النقوية والخلايا قاعدية

الصبغة. إن الرحم الحامل والطحال المتضخم من شأنهم أن يسفروا عن انتفاخ البطن، الذي لا يتناسب مع عمر الحمل. من الممكن أن يتأكد التشخيص عن طريق وجود صبغة فيلادلفيا في الخلايا الخبيثة. ويعدُّ قرار العلاج صعباً؛ لأنه ينطوي على إما عقار سام للخلايا مثل هيدروكسي يوريا (دواء مضاد للأورام) وإما مثبطات التيروسين كيناز Tyrosine kinase inhibitors (اماتينيب ميسليت - imatinib mesylate) الذي لا يوجد له أي بيانات سلامة متاحة لاستخدامه في الحمل. فباستثناء آثاره على زيادة اللزوجة في الدم والميل إلى ركود كريات الدم البيضاء (leukostasis) والاضطرابات البطنية، فالمرحلة المزمنة لايبضااض الدم النقوي المزمن، لا تحتوي على تهديد مباشر على الحياة. من الصعب علاج إيبضااض الدم الحاد (إيبضااض الدم النقوي الحاد والايبضااض الليمفاوي) المهدد للحياة أثناء الحمل. إذا تم تشخيصه مبكراً، فقرار إنهاء الحمل الذي يعقبه معالجة كيميائية من شأنه أن يحافظ على الحياة. يتطلب تشخيص ايضااض الدم الحاد في الجزء الأخير من الحمل رعاية داعمة حتى يمكن ولادة الجنين بأمان. سيتطلب إنهاء الحمل (مبكراً أو متأخراً) نقل دم وصفائح لتجنب النزف بعد الوضع.

### فقر الدم اللاتنسجي

#### Aplastic Anemia

فقر الدم اللاتنسجي هو اضطراب نادر جداً في نصف الكرة الغربي لكنه أكثر شيوعاً بنسبة تتراوح من ٤ إلى ٧ مرات في آسيا. وهو يتصف بقلّة الكريات العام المصحوبة بنقص تنسج النخاع العظمي في غياب ضخامة الأحشاء، أو عسر التنسج، أو تليف النخاع، أو الارتشاح. من النادر جداً، تشخيص فقر الدم اللاتنسجي أثناء الحمل. ففي شكله الشديد، يكون مميت بدون العلاج. ستتضمن المعالجة الداعمة نقل دم منتظم للحفاظ على معدلات تركيز الهيموجلوبين حول ١٠ جم/ديسيلتر، ونقل صفائح للحفاظ على تعداد الصفيحة فوق  $10 \times 10^9$  / لتر أو عندما ينزف المريض. ستتطلب العدوى تغطية كبيرة وعاجلة بمضاد حيوي. لقد تم رصد حالات الحمل التي يصاحبها فقر دم لاتنسجي و يتطلب إنهاء الحمل (مبكراً أو متأخراً) نقل دم وصفائح لتجنب نزف الدم بعد الوضع.

### التشخيص

من الممارسات الشائعة في البلدان التي تعاني من الموارد المحدودة، أن يتم الفحص لفقر الدم الذي يُجرى للحامل في عيادات الفحص قبل الولادة من خلال قياس تركيز الهيموجلوبين فقط. وهو الفحص الأكثر شيوعاً؛ نظراً لانخفاض تكلفته وسهولة وسرعة أدائه، غير أن مستويات الهيموجلوبين تتأثر بعوامل أخرى بخلاف نقص

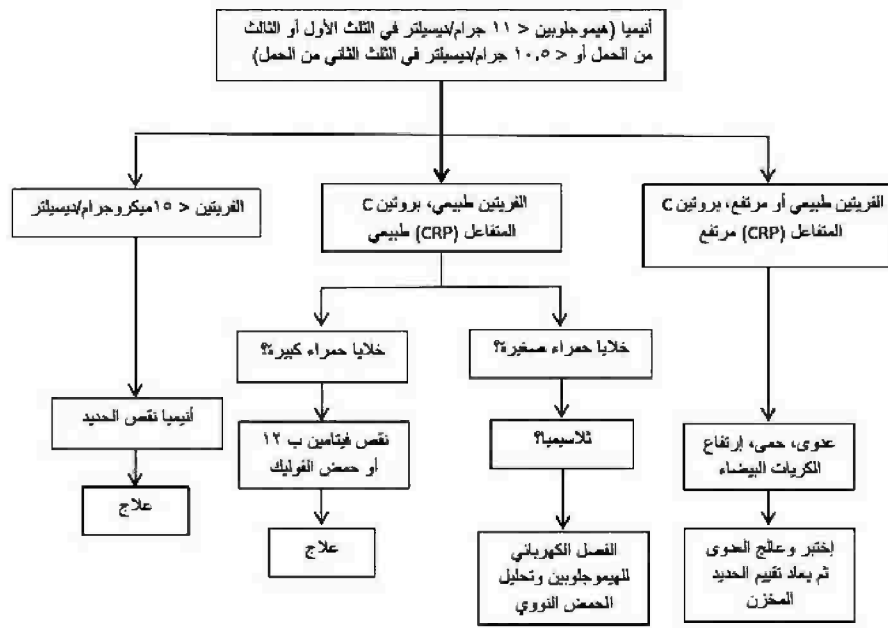
الحديد؛ لأن وظيفة الهيموجلوبين تتأثر بإنتاج وتكسير خلايا الدم الحمراء. إن قيمة الهيموجلوبين تتسم بحساسية وخصوصية منخفضة بالنسبة لتصنيف أنواع فقر الدم وحالة الحديد. وعلاوة على ذلك، فإن النقص البسيط في الحديد قد لا يؤثر في مستويات الهيموجلوبين. فإذا افترضنا أن نسبة الهيموجلوبين أقل من ١٠,٥ جرام/ديسيلتر فقد يكون ذلك مؤشراً لوجود فقر دم وينبغي أن يتم توضيحه من خلال تاريخ حالة المريض مع إجراء فحص طبي كامل.

### فقر الدم الناتج عن نقص الحديد

يُوصف فقر الدم الناتج عن نقص الحديد تقليدياً بأنه فقر دم كريات الدم الصغيرة، حيث يتضمن التشخيص التفريقي لفقر دم كريات الدم الصغيرة، فقر الدم الناتج عن نقص الحديد و الثلاسيميا و فقر الدم ذي الأرومات الحديدية وفقر الدم المصاحب لمرض مزمن والتسمم بالرصاص الذي نادراً ما يصيب البالغين [١٨]. تتضمن المعايير الشائعة لتشخيص فقر الدم صورة دم كاملة مع مؤشرات كريات الدم مثل الكريات الحمراء صغيرة الحجم ناقصة الصباغ ومتوسط حجم الكريات وعدد كريات الدم الحمراء وتوزيعها العرضي وفحص شريحة للدم لتحديد شكل الخلايا الذي لا يزال المعيار الذهبي [١٩-٢٢]. من الضروري حساب عدد الخلايا الشبكية، صورة الحديد التي تتضمن الفيريتين وحديد مصل الدم و تشبع الترانسفيرين قبل الحصول على العلاج الذي حدده الطبيب [٢٣]. يعمل الفيريتين بمثابة بروتين لتخزين الحديد وعند انخفاض نسب الفيريتين يكون التشخيص واضح في معظم الحالات. غير أنه عندما تكون نسبة الفيريتين طبيعية يكون من الضروري إجراء عديد من الفحوصات. ولا يمكن البدء في العلاج إلا بعد التشخيص الصحيح للحالة. ويعتبر فقر الدم الناتج عن نقص الحديد المرحلة الأخيرة من نقص الحديد. يوضح الشكل رقم (٢.١) الخوارزمية المقترحة للفحص التشخيصي لفقر الدم أثناء الحمل. من الصعب اكتشاف المراحل الأولى من نقص الحديد، أي عندما يكون نقص الحديد كامناً وقبل ذلك أيضاً، ويمكن أن يحدث ذلك بالفعل في حالة ما إذا كان تكون الكريات الحمراء غير فعال. ولكن في بعض الحالات مثل حالات العدوى الكامنة يكون الفيريتين بلا قيمة؛ لأنه من متفاعلي المراحل الحرجة ويظهر نتائج طبيعية خاطئة، على سبيل المثال، في فترة ما بعد الولادة. يظهر الفيريتين أثناء الحمل ارتباط ضعيف بمعاملات الحديد الأخرى و بدرجة حدة فقر الدم وعليه يكون من المهم إجراء المزيد من الفحوصات وفي حالة ارتفاع مستوى بروتين سي التفاعلي من الممكن استخدام تركيز مستقبلات الترانسفيرين الذاتية لعدم ارتفاعهم عند الإصابة بالتهابات.

يتم إطلاق خلايا الدم الحمراء قليلة الصباغ إلى الدم في حالات فقر الدم الحاد على سبيل المثال، نقص الحديد أو خلال نقص الحديد الوظيفي مثل، إجهاد مكون كريات الدم الحمراء مع عدم كفاية الإمداد بالحديد.

باستخدام أنظمة جهاز تحليل الدم الأوتوماتيكي الحديث يصبح من الممكن قياس كمية خلايا الدم قليلة الصباغ ونسبتها من مجموع كريات الدم الحمراء. وهي مفيدة في تحديد مدى خطورة نقص الحديد للتشخيصات المختلفة لفقر الدم (على سبيل المثال، الثلاسيميا في مقابل نقص الحديد) ولتقييم نقص الحديد الوظيفي (على سبيل المثال أثناء العلاج بمكون الخلايا الحمراء المؤتلف وفي رصد العلاج وأثره خاصة نقص قلة الصباغ؛ بسبب كفاءة تناول الحديد).



الشكل رقم (٢,١). الطريقة الرئيسية للكشف عن فقر الدم الناتج عن نقص الحديد باستخدام القيم الصحيحة للهيموجلوبين والفرطيتين.

وهناك اختبار معلمي آخر جديد ومهم وهو مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان، والذي صار مستخدماً بشكل متزايد ولكنه اختبار باهظ الثمن. إن كافة الخلايا التي تحتوي على الحديد يغطي سطحها مستقبلات ترانسفيرين والتي تتحد بالترانسفيرين بالدم. ويمكن قياس مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان عن طريق المقايسة المناعية الإشعاعية حيث تكون في توازن ديناميكي مع المستقبلات المرتبطة [١٨]. وتزداد مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان عندما يكون هناك نقص في الحديد أو عند ازدياد الاحتياج الخلوي من الحديد. ويبدو أن سبب التركيزات الضعيفة من مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان في بداية فترة الحمل سببها انخفاض تكون كريات الدم الحمراء، بينما تعكس الزيادة من بداية فترة الحمل وحتى نهايتها ازدياد تكونها أو، كما هو الأمر في حالة نقص الحديد، نقص الحديد في الأنسجة. وكما هو الحال في خلايا الدم الحمراء القليلة الصباغ، لا يشير ارتفاع مستويات مصطلح الترانسفيرين إلى نقص الحديد الوظيفي فحسب، ولكن أيضاً إلى زيادة تكون كريات الدم الحمراء وكذلك

زيادة احتياجات الجسم من عنصر الحديد. ويبدو أن مستقبلات الترانسفيرين لم تتأثر بالعدوى، مما يجعلها بديلاً جيداً أو مكماً ثابتاً للفيريتين. وقد لا يعكس مصل الفيريتين مخازن الحديد خلال فترة الحمل؛ نتيجة لالتهاب كامن أو عدوى موجودة في الوقت نفسه. وهناك علاقة إيجابية بين تركيز مستقبلات الترانسفيرين القابلة للذوبان وخطورة نقص الحديد عند النساء اللاتي يكون لديهن مستوى الفيريتين أقل من ١٥ ملليجرام/ لتر عند الولادة.

### الثلاسيميا (فقر دم البحر الأبيض المتوسط)

#### Thalassemia

إن التشخيص المخبري لاعتلال الهيموجلوبين (اعتلال خضابي) المتضمن للثلاسيميا، له أهمية متنامية خصوصاً؛ نظراً للطلب المتزايد على التشخيص قبل الولادة للإضطرابات المهمة في تركيب سلسلة الجلوبيين. ففحص شريحة الدم إضافة إلى التعداد الدموي يعدا مفيدين عند الاشتباه في الثلاسيميا أو مرض فقر الدم المنجلي. كما إن الفصل الكهربائي للهيموجلوبين على أسيتات السليولوز في درجة قلوية قدرها (٨,٦ - ٨,٢) يمكن التعرف المؤقت للهيموجلوبين أ، و، ق/د/ز، أ٢/ج/ح/س، ز [A, F, S/D/G, A2/C/E/O, H] و عدد من متغيرات الهيموجلوبين الأقل شيوعاً [١٨]. يجب أن تكون النسبة المئوية للهيموجلوبين أ٢ بين ٣,٥-٧٪ لتشخيص خلة الثلاسيميا بيتا من خلال معرفة الهيموجلوبين، ومناسيب الكريات الحمراء وشكل تركيب الكريات الحمراء [١]. ومع ذلك، فنقص الحديد معروف بخفض مستويات الهيموجلوبين أ٢. إذا تم الاشتباه في خلة الثلاسيميا بيتا فينبغي فحص الزوج وعمل تحليل كامل للتعداد الكامل لعناصر الدم وفحص فيلم الدم ونسب الهيموجلوبين أ٢ المئوية. إذا كان هو حاملاً للثلاسيميا أيضاً، فيجب عرض تشخيص قبل الولادة على الزوجين عن طريق القيام بأخذ عينات من الزغابة المشيمائية في الثلث الأول، وتحليل الحامض النووي لاكتشاف الثلاسيميا في الجنين. ويمكن في الثلث الثاني، القيام بتشخيص قبل الولادة من خلال البزل الأميوني. ويوضح الشكل ٢,٢ حساب مقترح لاجراءات تشخيص فقر الدم صغير الكريات في الحمل.

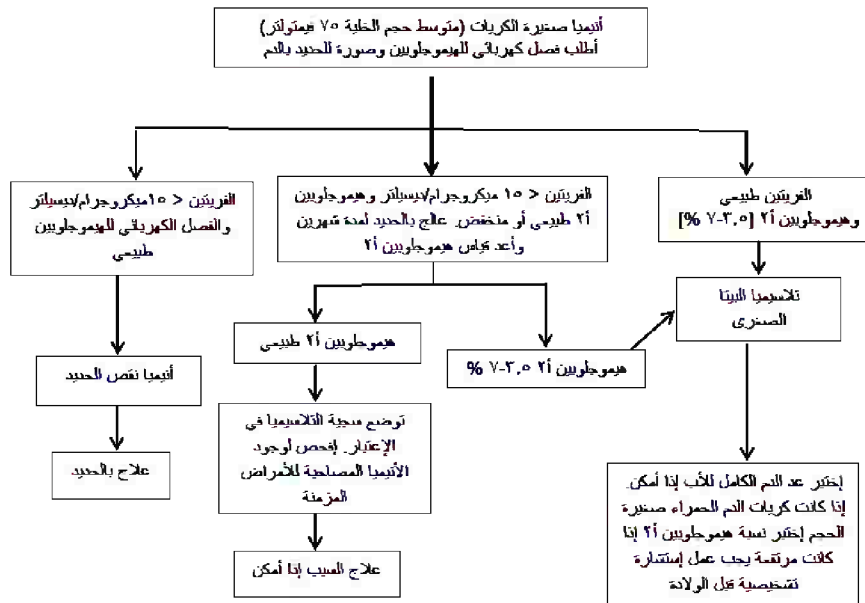
يجب التحري عن متغيرات الهيموجلوبين للمرأة الحامل في جميع المجموعات العرقية و يمكن إجراء الفصل الكهربائي للهيموجلوبين على أسيتات السليولوز عند درجة قلوية. و يجب الاشتباه في هيموجلوبين ه إذا كان مستوى الهيموجلوبين أ٢ < ١٠٪، والذي يكون غير طبيعي في حاملي الثلاسيميا. يوضح الفصل الكهربائي للهيموجلوبين على أسيتات السليولوز في درجة قلوية أن هيموجلوبين ه لديه نفس القابلية للحركة مثل هيموجلوبين ج، س و أ٢. يمكن فصل هيموجلوبين ه بسهولة من هيموجلوبين أ و ج عند الاستشراب بالسائل الرقيق الإنجاز، ولكن يتحد لفصل هيموجلوبين ليبور (Hb Lepore) و هيموجلوبين أ٢. وبالمثل عندما يتم استخدام الفصل الكهربائي للهيموجلوبين كأسلوب أساسي فيتطلب اكتشاف متغيرات الهيموجلوبين مع قابلية هيموجلوبين

ق على التحرك يتطلب اختبار ذوبان منجلي أو مقايضة مناعية لتأكيد وجود هيموجلوبين ق. يجب إجراء المزيد من الاختبارات للتفريق بين هيموجلوبين د (بنجاب)، و هيموجلوبين ز (فيلا دلفيا)، عن طريق الفصل الكهربائي عند درجة حمضية، أو تركيز كهرساوي (IEF) أو اختبار الاستشراب بالسائل الرفيع الإنجاز (HPLC). فحص الأقران يكون ضروريا عندما يتم اكتشاف متغيرات الهيموجلوبين أو الثلاسيميا [١٤].

### فقر الدم ضخم الأرومات

#### Megaloblastic anemia

على الرغم من أن فقر الدم الناتج عن نقص الحديد بالفعل هو الأكثر شيوعاً، ونقص حمض الفوليك ليس بنفس درجة ذلك الشيع، إلا أنه قد تم اكتشاف أن المرأة الحامل التي تعاني من فقر في الفولات لديها مستويات هيموجلوبين قدرها ٦-٩ جرام / ديسيلتر. وهكذا، تكون معدلات الهيموجلوبين غير كافية لتصنيف أنواع فقر الدم، على سبيل المثال، صغير الكريات ناقص الصباغ، و كبير الكريات، سوي الصباغ سوي الحجم، ليرشد إلى الإدارة المناسبة. ويظهر تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات على التعداد الكامل لعناصر الدم وتُظهر شريحة الدم زيادة في متوسط حجم الكريات، وكثرة الكريات البضاوية الكبيرة، وزيادة الكريات البيضاء معتدلة الصبغات كثيرة تقسيم النواة مع أو بدون نقص صفائح الدم. وقد يكون الترقط القاعدي حاضراً. يجب القيام بقياس فولات المصل/الكريات الحمراء ومستويات مصل فيتامين ب ١٢ للتفريق بين فولات/ب ١٢ أو النقص المتدمج [١١]، [١٢]. فالأخير نادر في الحمل ويمكن التفريق على أسس سريرية، وخاصة بناءً على التاريخ الغذائي شديد الحرص. يمكن إجراء اختبار نخاع العظم في حال وجود أي شك [١٣].



الشكل رقم (٢, ٢). حساب التحقق من فقر الدم صغير الكريات أثناء الحمل.

### تشخيص الحالات الأخرى لفقر الدم

ويستند تشخيص فقر الدم من الأمراض المزمنة والعدوى الطفيلية واضطراب الغشاء وسرطان الدم على إجراء اختبار صورة الدم الكاملة وعلى فحص شريحة صورة الدم وعلى اختبار الكشف عن عدد الخلايا الشبكية وعلى اختبارات وظائف الكلى. كما يعطي اختبار شريحة الدم مؤشرا إلى علم الأمراض الكامنة التي تؤدي إلى فقر الدم. بالإضافة إلى ذلك، سوف تساعد الاختبارات الثانوية على التمييز بين الأسباب المختلفة التي تؤدي إلى فقر الدم.

### معالجة فقر الدم خلال فترة الحمل

تُشكل المعالجة بمركبات الحديد أساسا لفقر الدم الناتج عن نقص الحديد. وطوال فترة الحمل، يجب تناول جرعة تتراوح ما بين ٦٠-١٢٠ ملليجرام من عنصر الحديد (كبريتات الحديدوز، فيومارات، جلوكونات، إلخ) مقسمة إلى ٢-٣ جرعات. كما تعمل المعدة الخالية من الطعام على زيادة نسبة امتصاص الحديد ولكنها تكون مصحوبة باضطرابات في المعدة [٢٤-٢٨]. عندما يتم تناول عنصر الحديد مع أو بعد تناول الوجبات، تكون نسبة الامتصاص معتدلة والآثار الجانبية أقل واستجابة المريض تكون أفضل. وإذا كانت المرأة لا تزال تعاني من فقر الدم في بداية الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل على الرغم من تناول أقراص الحديد عن طريق الفم، حينئذ يكون إعطاء سكروز الحديد في الوريد كبديل آمن وفعال [٢٩]. وتكون الاستجابة لمستحضرات الحديد بطيئة الإطلاق بصورة أفضل ولكن تظل اضطرابات المعدة هي السبب الرئيس في عدم امتصاص عنصر الحديد. وقد أظهرت الدراسات أن عملية إضافة فيتامين سي تعمل على تحسين امتصاص الحديد. وينبغي إعطاء النصائح الغذائية حول تناول الأغذية الغنية في محتواها بعنصر الحديد.

وإذا كان هناك شك أو تشخيص بحدوث نقص في حمض الفوليك، يتم علاج المسبب الرئيس له مع إعطاء ١-٥ ملليجرام من حمض الفوليك يوميا حيث يساعد في التغلب على فقر الدم. وتتناول عديد من النساء مكملات حمض الفوليك خلال الحمل لتستوفي احتياجاتها المتزايدة. ويستلزم نقص فيتامين ب ١٢ إعطاء حقن عضلي بمقدار ١٠٠٠ ميكروجرام يوميا لمدة أسبوع ثم بعد ذلك مرة واحدة أسبوعياً لفترة تستمر لستة أسابيع وبعد ذلك كل شهر. ويتفادى أسلوب الحقن مشكلة امتصاص فيتامين ب ١٢ [٢٨].

ومن الصعب علاج حاملات الاعتلال الهيموجلوبيني أو داء الثلاسيميا التَّمنُّجَلِيّ خلال فترة الحمل. فقد تنخفض نسبة الهيموجلوبين إلى ٥ جرام / ديسيلتر خلال الأشهر الثلاثة الثانية دون وجود أي دليل على النزيف أو نقص الحديد. وفي بعض الحالات يحدث تضخم بسيط بالطحال. وقد يظهر لدى الأفراد المصابين بيتا الثلاسيميا الصغرى نقص الحديد كأى شخص آخر. ويؤدي وجودهما معاً إلى حدوث فقر دم أكثر خطورة من المتوقع حدوثه فى حالة الإصابة بأي منهما. ويجب أن يتم اختبار مخازن الحديد لدى هؤلاء النساء لمعرفة مدى نقص الحديد. ويثبط نقص الحديد مستوى الهيموجلوبين أ٢ إلى المستوى الطبيعي مما يؤدي إلى حجب تأثير البيتة ثلاسيميا الصغرى

الكامنة. ويؤدي ذلك إلى زيادة صعوبة التشخيص قبل الولادة للبيتا ثلاثيسيميا الصغرى المصحوبة بنقص الحديد. وفي مثل هذه الحالات، يفضل إعطاء بديل الحديد لمدة تتراوح بين ٦-٨ أسابيع قبل إعادة فحص الهيموجلوبين أ<sub>٢</sub>. وهناك طريقة أخرى لعلاج فقر الدم الناتج عن نقص الحديد خلال الحمل تستحق الذكر وتستحق إجراء أبحاث إضافية. وقد تم تقييم حقن ١٠٠ من النساء الحوامل اللاتي يعانين من فقر الدم الناتج عن نقص الحديد بلاكتوفيرين الأبقار في تجربة عشوائية محكمة مزدوجة التعمية. حيث تم إعطاؤهن كبسولة من لاكتوفيرين الأبقار ١٠٠ ملليجرام بطريق الفم مرتين يومياً، وكان تأثيرها مماثلاً لتأثير كبريتات الحديدوز في استعادة مخزون الحديد في النساء اللاتي يخضعن للعلاج، كما كانت الآثار الجانبية على المعدة والأمعاء بنسبة أقل [٣٠].

### النقاط الرئيسية

- تظل مشكلة فقر الدم خلال فترة الحمل مشكلة خطيرة ولها تأثيرات سلبية كبيرة في الدول النامية بالنسبة للأم والطفل على حد سواء.
- يؤدي التشخيص الصحيح ووصف العلاج المناسب إلى تحسين النتائج في مرحلة ما قبل الولادة لدى المرأة.
- يجب أن تتم مراجعة وتفسير الأرقام القياسية لكريات الدم الحمراء التي يظهرها جهاز تحليل الدم، حيث يمكن أن تساعد ثوابت جديدة مثل نسبة خلايا الدم ناقصة الصباغ (HRBC) و مستقبل الترانسفيرين في تصحيح التشخيصات المختلفة ومراقبة العلاج.
- يجب أن يتم تناول عنصر الحديد للعلاج عن طريق الفم مرتين أو ثلاث مرات يومياً.
- يؤدي نقص الحديد لدى السيدات اللواتي يعانين من ناقلات الاعتلال الهيموجلوبيني إلى فقر دم حاد وتكون نتائج العلاج أقل من المستوى المطلوب.
- في الدول التي ينتشر فيها مرض الثلاسيميا، يجب أن يتم تحديد جميع السيدات اللاتي يحملن المرض بشكل مبكر؛ كما يجب أن يتم فحص أزواجهن أيضاً. وإذا ما وجد أن كلا منهم يحمل مرض بيتا الثلاثيسيميا فيجب إجراء توعية وراثية وكذلك إجراء فحص قبل الولادة.

### المراجع

1. Borhany M, Shamsi TS, Farzana T. Pitfalls in the diagnosis and management of anaemia in pregnancy. In: MB Agarwal (ed.), *Haematology Today*. Dr. Reddy's Laboratories, Mumbai, 2008, pp. 234-8.
2. Sinha M, Panigrahi I, Shukla J, Khanna A, Saxena R. Spectrum of anemia in pregnant Indian women and importance of antenatal screening. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49:373-5.
3. Breymann C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29:506-516.
4. Broek N. Anaemia in pregnancy in developing countries. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:385-90.
5. Sifakis S, Parmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sc* 2000; 900, 125-36.

6. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2007; 71(Suppl.):1280-84.
7. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(5):985-8.
8. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79(2):93-100.
9. Baker W. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:1061-77.
10. Baker WF, Lee R. Iron, folate and vitamin B12 deficiency. In: RL Bick, EP Frenkel, WF Baker and R Sarode (eds), *Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy and Gynecology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2006, pp. 269-309.
11. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350:101-103.
12. Frenkel EP, Yardley DA. Clinical and laboratory features and sequelae of deficiency of folic acid (folate) and vitamin B12 (cobalamin) in pregnancy and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:1079-1100 viii.
13. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. *Postgraduate Haematology*, 5th edn. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2005, pp. 85-118.
14. Ahmed S, Petrou M, Saleem M. Molecular genetics of beta-thalassaemia in Pakistan: a basis for prenatal diagnosis. *Br J Haematol* 1996; 94(3):476-82.
15. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:947-51.
16. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, et al. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996; 87:199-204.
17. Kappus KD, Lundgren RG Jr, Juranek DD, Roberts JM, Spencer HC. Intestinal parasitism in the United States: update on a continuing problem. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:705-713.
18. Lewis SM, Bain BJ, Bates I. *Practical Haematology*, 10th edn. Elsevier, K'dlington, UK, 2006, pp. 131-55, 271-310.
19. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(Suppl.):1218S-22S.
20. Cook JD. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 8:319-32.
21. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Iron Deficiency Anemia—Including Iron Supplementation for Children and Pregnant Women*, 2006, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf06/ironsc/ironrs.htm>
22. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007; 75:671-8.
23. Mei Z, Cogswell ME, Parvanta I, et al. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomised controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 135:1974-80.
24. Mahomed K. Withdrawn: iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD001135.
25. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev* 2002; 13:1-29.
26. Sloan NL, Jordan E, Winikoff B. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy. *Res Pract* 2002; 92:288-93.
27. Cogswell ME; Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anaemia, and birth weight: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:773-81.
28. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001; 75:823-5.
29. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron sucrose complex. *Br J Nutr* 2002; 88:3-10.
30. Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. *Acta Obstet - Gynecol Scand* 2009; 88(9):1031-5

## الفصل الثالث

### داء انحلال الدم الوليدي

[Hemolytic Disease of the Newborn]

طاهر. اس. شمسي، نازلي حسين و مايكل ج. بايدس

يتصف داء انحلال الدم عند الأجنة وحديثي الولادة (HDN) بفقر الدم الجنيني والذي يؤدي تراكمه إلى حدوث استسقاء وزيادة بيليروبين الدم. و ينتج ذلك عند وجود أجسام مضادة (IgG) في البلازما لدى الأم ضد كريات الدم الحمراء والتي تمر من خلال المشيمة وترتبط بكريات الدم الحمراء الخاصة بالجنين الحاملة للمولد المضاد المتطابق عند ولادته [١، ٢]. وعادةً ما تقتزن الأجسام المضادة لفصائل الدم ABO من فئة IgG (Immunoglobulin G) و الأجسام المضادة لمجموعة فصائل الدم الخاصة بـ Rh (Rhesus) (مضاد D الأكثر شيوعاً يليه مضاد C ثم مضاد Kell) مضاد K) بداء انحلال الدم عند حديثي الولادة (HDN). وتتحطم كريات الدم الحمراء الخاصة بالجنين و المقترنة بشكل كافٍ بالأجسام المضادة المستمدة من الأم في الجهاز الشبكي البطاني، مما يؤدي إلى انحلال دموي خارج الأوعية وفقر الدم الجنيني بدرجات مختلفة [٩]. في الحالات الخطيرة، من الممكن أن يتوفى الطفل داخل الرحم؛ نتيجة حدوث فشل في القلب (استسقاء جنيني) [٩]. في حال ظل الجنين على قيد الحياة بعد ولادته، فسريراً ما يظهر عليه اليرقان ويتطور ويكون هناك خطورة لحدوث ضرر بالجهاز العصبي؛ نتيجة لارتفاع معدل البيليروبين.

تتفاوت نسبة حدوث داء انحلال الدم الوليدي بين المجموعات العرقية المختلفة، وذلك اعتماداً على معدل وجود فصائل الدم المختلفة في قطاع معين من السكان، فعلى سبيل المثال؛ فإن ١٥٪ من القوقازيين سلبيين لمعامل رايسس D، بينما أقل من ١٪ من الصينيين هم سلبيين لمعامل رايسس D [٤، ١٠-١٤]. وهذا ما يجعل حدوث داء انحلال الدم الوليدي نادراً بين سكان الصين. كما إن ٤-٨٪ من سكان شبه القارة الهندية سلبيين لمعامل رايسس D [١١، ١٠]. وعلى نحو مماثل، فإن فصائل الدم الأخرى تتفاوت؛ تبعاً لاختلاف المجموعات العرقية.

إن الإحصائيات الدقيقة لمعدل حدوث المرض غير متاحة بالنسبة لمعظم دول العالم النامي. كل عام يتم الإعلان عن ٤٠٠-٥٠٠ حالة جديدة في إنجلترا وويلز، ويظل مضاد D من الأجسام المضادة السائدة والمزعجة، يتبعه مضاد c، مضاد K، مضاد E ومضاد Fy. و نتيجة لداء انحلال الدم الوليدي يتوفى ٢٥-٣٠ طفل سنوياً، وتحدث ٢٠ حالة إجهاض تلقائية، و يوجد ٤٥ - ٥٠ طفل لديهم مشكلات دائمة في مراحل النمو [١٢].

إن ظهور الأجسام المضادة لكريات الدم الحمراء لدى الأم من الممكن أن يحدث إما نتيجة مرات الحمل السابقة ؛ (لأن دم الجنين والذي يظهر مولد المضاد لكريات الدم الحمراء التي من الممكن أن تكون مورثة من الأب كثيراً ما تدخل الدورة الدموية الخاصة بالأم أثناء الحمل) وإما نتيجة عمليات نقل دم سابقة [٩،٢] من النادر أن يؤثر التمنيع الإسوي في الحمل الأول على الرغم من أنه يزيد من حساسية الأم لذلك فإن الأجنة الموجبة لمعامل رايسس D في مرات الحمل اللاحقة ينتج عنها أجساما مضادة تزداد تدريجياً، واضعة حالات الحمل اللاحقة تحت خطورة زيادة إصابتها بداء انحلال الدم الوليدي. قلل حجم العائلات الصغيرة وإعطاء الجلوبيولين المناعي ل RhD كعامل وقائي من خطورة حدوث مثل هذه الحالات [١٦،١٥].

وتختلف أشكال ومدى خطورة داء الانحلال الدموي الجنيني بين المرضى معتمدة على نوع الجسم المضاد، كنوع، معيار، وجود أو غياب تنافر الزمر الدموية المرتبطة ABO في الزوجين [٢-٦]. نتيجة مضاد K الذي يثبط تكوين كريات الدم الحمراء عند الجنين. وذلك نتيجة ارتباط مضاد K بالخلايا السالفة لكريات الدم الحمراء، وعادة ما يكون فقر الدم شديد الخطورة في مثل هذه الحالات بينما يكون اليرقان في أقل معدلاته [٣].

#### داء انحلال الدم للفصائل ABO

وجود الأجسام المضادة للفصائل الدموية ABO لدى الأم التي تحمل فصيلة الدم O ومع الوجود الطبيعي للمضاد A والمضاد B من فصيلة الجلوبيولين المناعي G والتي بإمكانها أن تعبر المشيمة هو السبب في حدوث الشكل الأكثر شيوعاً لداء الانحلال الدموي الوليدي. ويحدث داء الانحلال الدموي الوليدي الناتج عن تنافر الزمر الدموية ABO عندما تحمل الأم ذات فصيلة الدم O مع وجود مضاد A ومضاد B من فصيلة الجلوبيولين المناعي G جنيناً لديه فصيلة الدم A أو فصيلة الدم B على التوالي [٥-١٠]. اليرقان (زيادة بيليروبين الدم الغير مقترن) هو المظهر الأكثر شيوعاً لهذا المرض. وعند إجراء اختبار مضاد الجلوبيولين المباشر عادةً ما تكون النتيجة إيجابية. فقر الدم الشديد في حالة داء الانحلال الدموي الوليدي الناتج عن مضاد A ومضاد B الأوموية غير شائعة عند القوقازيين في المملكة المتحدة، ولكنها أكثر شيوعاً في بعض المجموعات العرقية الأخرى، خاصةً بين السيدات من أصل أفريقي أو كاريبي [١٠].

إذا تم نقل دم يحتوي على فصائل A أو B للأطفال حديثي الولادة الذين لديهم مضاد A أو مضاد B الموروثة عن الأم في البلازما من الممكن أن يتحول إلى موجب اختبار مضاد الجلوبيولين المباشر DAT مما ينتج عنه انحلال دموي. وذلك نتيجة زيادة ظهور مولد مضادات A أو B في الخلايا البالغة لهذه المجموعات. يجب أن تستخدم في عملية نقل الدم فصيلة الدم O، المتوافقة مع بلازما الأم، إذا كانت عملية تبديل الدم مطلوبة في حديثي الولادة الذين يعانون من داء الانحلال الدموي للفصائل ABO، فلا بد أن تتم باستخدام خلايا الدم الحمراء من فصيلة الدم O والتي تحتوي على معدلات أقل من مضاد A ومضاد B، أو باستخدام خلايا الدم الحمراء من فصيلة الدم O المضافة إلى بلازما فصيلة الدم AB [١٧].

الأفراد ذوي فصائل الدم A و B لديهم على الأرجح مضاد A ومضاد B من نوع الجلوبيولين المناعي M. بعض الأفراد ذوي فصائل الدم O يمتلكون أجساماً مضادة لمضاد A ومضاد B من كلا النوعين الجلوبيولين المناعي G والجلوبيولين المناعي M. المعالجة المطلوبة لحديثي الولادة الذين يعانون من داء الانحلال الدموي لفصائل ABO قليلة جداً [١٠-١٧]. ونادراً ما يطلب تبديل الدم ( واحد لكل ٣٠٠٠ رضيع).

إن داء الانحلال الدموي الوليدي لفصائل ABO كثيراً ما يحدث في الحمل الأول ونفس الشيء في الحمل الأخير. ومن الممكن أن لا تتأثر مرات الحمل التالية بداء الانحلال الدموي الوليدي لفصائل ABO بعد أول طفل مصاب. ومع ذلك فإن المواليد المصابين بالمرض بشدة من المحتمل أن تتبعهم ولادة أطفال مصابين بمرض شديد. التواجد الكثيف لمولد مضاد A و B من الممكن أن يعادل الأجسام المضادة المماثلة من النوع الجلوبيولين المناعي G [١٠، ١٧].

### داء انحلال الدم الريسوسي

#### [Rhesus Hemolytic Disease]

تقريباً ٠,٥ - ٠,٧٥ من إجمالي المواليد قد يصابوا بداء الانحلال الدموي الوليدي الريسوسي [١٨، ٤٤]. ويتسبب مضاد D في نسبة تصل إلى أكثر من ٩٠٪ من إجمالي الحالات. ويكون المرض الذي يتسبب فيه مضاد D الأشد خطورة. عشرة إلى عشرين بالمائة من الحالات يموتون داخل الرحم أو عقب الولادة مباشرة؛ وذلك نتيجة إصابتهم بداء الانحلال الدموي الوليدي الريسوسي. أكثر من ٥٠٪ من الحالات تحتاج إلى معالجة خلال الدورة الوليدية. لذلك فإن الاكتشاف المبكر للأجسام المضادة الأمومية المختلفة ضروري أثناء فترة الحمل. لا يظهر تمنيع مضاد D الإسوي أثناء الحمل الأول. وإذا ظهر، وهذا نادراً ما يحدث، لا يمكن اكتشافه قبل ٢٨ أسبوعاً، من الممكن اكتشاف مضاد D مبكراً أثناء الحمل وذلك عند النساء اللاتي لديهن مرات حمل سابقة أو بعد عمليات نقل الدم. أما بالنسبة للنساء السالبات لمعامل ريسوس D ولم يُجرى لهن عمليات نقل دم سابقة ولا يوجد مرات حمل سالفة فلا بد من الحصول على معدل تواجد مضاد D في أول زيارة لها قبل الولادة وبعد مرور ٢٨ أسبوعاً من الحمل [١٥-١٨]. أما النساء السالبات لمعامل ريسوس والذي زادت الحساسية له في مرات الحمل السابقة، أو أجري لهن عمليات نقل دم سابقة، لا بد من حساب معدل وجود الأجسام المضادة المتسببة شهرياً وذلك ابتداءً من أول زيارة للطبيب قبل الولادة. لا بد من إعطاء جلوبيولين مناعي مضاد لمعامل ريسوس كعامل وقائي للنساء اللاتي ليس لديهن حساسية عند الأسبوع الثامن عشر، عند الولادة إذا ولد الجنين حاملاً موجباً لمعامل ريسوس، وعند حدوث نزيف غير مفهوم السبب أثناء الحمل [٢١-١٨، ١٥]. يجب ألا يعطى الجلوبيولين المناعي RhD عند حدوث حساسية. لذلك، ينصح بالحصول على معدل وجود الجسم المضاد قبل إعطاء الجلوبيولين المناعي RhD. على أية حال، فإن مردودية التكلفة المادية للسياسة الخاصة باستخدام جسم مضاد وقائي قبل إعطاء الجلوبيولين المناعي

RhD عند الأسبوع ٢٨ لم تحدد بعد ، وعليه فإن الجمعية الأمريكية لأطباء النساء والتوليد قد تركت هذه الدراسة وفقاً لما يراه الطبيب المعالج [١٥]. الحالات شديدة الإصابة ينتج عنها فقر دم شديد داخل الرحم مما يؤدي عنها استسقاء جنيني في أي وقت بداية من الأسبوع ١٨ من الحمل. نتائج البحث المعملية تتضمن :

- الأم سالبة لمعامل ريسوس أو تحمل فصيلة الدم O
- الطفل موجب لمعامل ريسوس أو يحمل فصيلة الدم A أو B
- فقر دم
- تعدد التلون وخلايا الدم الحمراء المنواة (NRBC)
- كريات الدم الحمراء الكروية (في حالة داء انحلال الدم الوليدي ABO)
- اختبار مضاد الجلوبيولين المباشر موجب
- تراص ذاتي لخلايا الدم الحمراء ( في داء الانحلال الدموي الوليدي للفصائل الدموية ABO)

#### المنع

#### الوقاية

الحوامل اللاتئي ليس لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD

- عند الأسبوع ٢٨
- في الألوان الطبيعي للمخاض
- جرعة من الجلوبيولين المناعي المضاد Rh(D) (٣٠٠ ميكروجرام)
- إذا ثبت وجود نزيف شديد خلال المشيمة ، لابد من إعطاء الجرعة بكمية أعلى

الحوامل اللاتئي لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD :

- يرتبط مستوى مضاد D تقريباً بشدة داء الانحلال الدموي الوليدي
- إذا كان مستوى مضاد D أقل من المعدل ١ : ٨ فهذا يتطلب المراقبة فقط
- إذا وصل مستوى مضاد D إلى المعدل الحرج ( معدل مضاد D من ١ : ٨ إلى ١ : ٣٢ معتمداً على المركز) ، فيوصى بالتدخل ، ويفضل إجراء تقييم دوبلر ؛ وذلك لمعرفة ذروة السرعة الانقباضية للشريان الدماغى الأوسط. وبالتعاقب من الممكن إجراء اختبار البزل السلى (بزل للسائل المحيط بالجنين). إذا كانت الخبرة في الموجات فوق الصوتية متاحة ، فإن تقييم الدوبلر المحدود هو الطريقة المفضلة.
- اختبار البزل السلى وتحليل السائل السلوي
- اتخاذ عينة من دم الجنين ونقل الدم داخل الرحم
- استبدال بلازما الأم قبل الولادة

- ولادة قبل الأوان
- تقدير مدى الخطورة عند حديثي الولادة
- اختبار مضاد الجلوبيولين المباشر (DAT)
- قياس الهيموجلوبين في دم الحبل السري
- إستبدال الدم

الحوامل اللاتي من المحتمل إصابتهن بداء الانحلال الدموي الوليدي لابد من الاعتناء بهن من قبل فرق متخصصة مع وجود التسهيلات اللازمة للفحص المبكر، نقل الدم داخل الرحم وتوفير الدعم اللازم لحديثي الولادة ذوي الحالات الحرجة [٢١-١٨، ١٥]. يكون الجنين معرض لخطورة الإصابة بالمرض فقط إذا أظهرت كريات الدم الحمراء الخاصة به مولد المضاد الموجه إليه الجسم المضاد (بمعنى: إذا كانت المرأة سالبة لمعامل ريسوس وتحمل مضاد D وتحمل جنيناً موجباً لمعامل ريسوس فهناك خطورة لإصابة هذا الجنين بالمرض، لكن إذا كان الجنين سالباً لمعامل ريسوس D فلن توجد أية خطورة للإصابة بداء الانحلال الدموي الوليدي). من الأسباب الأخرى الأكثر شهرة للإصابة الشديدة بداء الانحلال الدموي الوليدي هو الجسم الريسوسي المضاد لمضاد c- أو الجسم المضاد Kell (مضاد K) (الجدول رقم ٣، ١). نتيجة وجود مضاد Kell، في داء الانحلال الدموي الوليدي، فإن الجسم المضاد أيضاً يقلل من إنتاج كريات الدم الحمراء الخاصة بالجنين [١٨]. وذلك نتيجة لارتباط مضاد K بالخلايا السالفة لكريات الدم الحمراء، وفي مثل هذه الحالات غالباً ما يكون فقر الدم شديد الخطورة بينما يكون اليرقان في أقل معدلاته [١٨].

الجدول رقم (٣، ١). الأجسام المضادة غير الريسوسية D وأمراض انحلال الدم المتعلقة بها عند الأجنة وحديثي الولادة.

| النظام المستضد            | المستضد النوعي                                                |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| كثيراً ما ترتبط بمرض شديد |                                                               |
| كيل (Kell)                | -K (KI)                                                       |
| رايسس Rhesus              | -c                                                            |
| قليلاً ما ترتبط بمرض شديد |                                                               |
| كولتون (Colton)           | -Co <sup>3</sup> ، -Co <sup>a</sup>                           |
| ديجو (Diego)              | -ELO                                                          |
|                           | -Di <sup>b</sup> ، -Di <sup>a</sup>                           |
|                           | Wrb، -Wra                                                     |
| دافي (Duffy)              | -Fy <sup>a</sup>                                              |
| كيل Kell                  | -Js <sup>a</sup> ، -Js <sup>b</sup>                           |
|                           | -k(K2)، -Kp <sup>a</sup> ، -Kp <sup>b</sup> ، -K11، -K22، -Ku |

تابع الجدول رقم (١, ٣).

| النظام المستضد       | المستضد النوعي                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Kidd كيد             | -U <sup>a</sup>                                                             |
| MNS                  | -Jk <sup>a</sup>                                                            |
|                      | -En <sup>a</sup>                                                            |
|                      | -Far                                                                        |
|                      | -Hil, -Hut                                                                  |
|                      | -M, -Mi <sup>a</sup> , -Mit, -Mt <sup>a</sup> , -MUT, -Mur, -M <sup>v</sup> |
|                      | -s, -s <sup>D</sup> , -S                                                    |
|                      | -U                                                                          |
|                      | -Vw                                                                         |
| Rhesus ريسوس         | -Be <sup>a</sup>                                                            |
|                      | -C, -Ce, -C <sup>w</sup> , -C <sup>x</sup> , -ce                            |
|                      | -D <sup>w</sup>                                                             |
|                      | -E, E <sup>w</sup> , -Evans, -e                                             |
|                      | -G, Go <sup>a</sup>                                                         |
|                      | -Hr, -Hr <sup>o</sup>                                                       |
|                      | -JAL                                                                        |
|                      | -HOFM                                                                       |
|                      | -LOCR                                                                       |
|                      | -Riv, Rh29, -Rh32, -Rh42, -Rh46                                             |
|                      | -STEM                                                                       |
|                      | -Tar                                                                        |
| مستضدات أخرى         | -HJK                                                                        |
|                      | -JFV                                                                        |
|                      | -JONES                                                                      |
|                      | -Kg                                                                         |
|                      | -MAM                                                                        |
|                      | -REIT                                                                       |
|                      | -Rd                                                                         |
| مرتبط بشدة عرض متوسط | -Do <sup>a</sup>                                                            |
| ديمبرك Dombrock      | Gy <sup>a</sup>                                                             |
|                      | Hy                                                                          |
|                      | Jo <sup>a</sup>                                                             |

تابع الجدول رقم (١، ٣).

| النظام المستضد | المستضد النوعي                                          |
|----------------|---------------------------------------------------------|
| Duffy دافي     | Fyb, - Fya <sup>3</sup>                                 |
| Gerbich جريش   | Ge <sup>2</sup> , - Ce <sup>3</sup> , - Ge <sup>4</sup> |
| Kidd كيد       | Ls <sup>a</sup>                                         |
| Scianna سيانا  | JK <sup>b</sup> , -JKa <sup>3</sup>                     |
| أخري           | Sc 2                                                    |
|                | Vel                                                     |
|                | Lan                                                     |
|                | At <sup>a</sup>                                         |
|                | Jr <sup>a</sup>                                         |

بتصريح لإعادة النشر من موسى Moise [٢٢].

### الجلوبيولين المناعي المضاد RhD (مضاد D)

#### Anti-RhD Immunoglobulin (anti-D)

يُحضّر الجلوبيولين المناعي مضاد D من المتبرعين الذين لديهم معدلات كبيرة من مضاد D في البلازما؛ نتيجة للتعرض للخلايا الريسوسية D الموجبة التابعة للحمل أو بالتحصين المتعمد. منتجات مضاد D تحتوي على مستويات محددة من مضاد D متاحة للتعاطي عن طريق الحقن العضلي أو الوريدي. يتم إعطاء مضاد D للمرأة السالبة لمعامل ريسوسي D والتي من الممكن أن تكون تعرضت لكريات الدم الحمراء لجنين موجباً لمعامل ريسوس D والتي دخلت الدورة الدموية للأم. يقوم مضاد D بتدمير كريات الدم الحمراء الموجبة لمعامل ريسوس D ويمنع التحصين النشط، وعليه يمنع إنتاج الأجسام المضادة RhD. الجرعة المعيارية للجلوبيولين المناعي RhD هي ٣٠٠ ميكروجرام. يوصى باستخدام جرعة أقل تصل إلى ٥٠ ميكروجرام في الأوضاع السريرية المحتملة في أول ١٣ أسبوعاً من الحمل، ولكن هذه الجرعة لا يتم تطبيقها نموذجياً في معظم مستشفيات الولايات المتحدة والتكلفة مماثلة للجرعة المعيارية ٣٠٠ ميكروجرام. أما في المملكة المتحدة، فإن الجرعة المعيارية للجلوبيولين المناعي RhD هي ١٠٠ ميكروجرام.

### الأسباب المؤدية إلى حدوث حساسية أثناء الحمل

بأى من الأحوال التي من الممكن أن تتسبب في نزيف جنيني أمومي و تتسبب في ظهور مضاد D لدى الأم، لابد من تلقيهن مضاد D بعد إجراء اختبار يحدد كمية الخلايا الحمراء الجنينية في الدورة الدموية للأم (اختبار كلايهاور أو ما يعادله)، حيث إنه من الضروري إعطاء جرعة أكبر من مضاد D إذا وجد أن أكثر من ٤ ملل من خلايا الجنين دخلت إلى الدورة الدموية للأم [١٨، ١٥-٢١]. سيكون مطلوب جرعة إضافية ١٢٥ وحدة دولية لكل

ملل من الخلايا الحمراء. إذا حدث نزيف متكرر قبل الوضع (APH) أثناء الحمل ، فلا بد من إعطاء جرعات أكثر من مضاد D عند ٦ أسابيع ، لو أنه لا يوجد دليل على وجود حساسية أولاً يوجد دلالة على الجلوبيولين المناعي. أما بالنسبة للمرضى اللاتى من المحتمل أن يكون لديهن أسباب مؤدية للحساسية فلا بد من حضورهن إلى أقسام الحالات الحرجة في المستشفى أو إلى الطبيب المعالج الخاص بهن. إنه من الأهمية أن يكون القائمين على الرعاية على علم بالمخاطر التي تسببها الحساسية لذلك لا بد من تلقي المرضى مضاد D عندما يوصى بذلك. بعض الأحداث المؤدية إلى ظهور الحساسية أثناء الحمل :

• العلاج عن طريق إنهاء الحمل :

- جميع النساء السالبات لمعامل ريسوس وليس لديهن حساسية يتم معالجتهم بإنهاء الحمل طبيياً أو جراحياً بغض النظر عن الحمل.

• الحمل المهدد :

- في أي لحظة أثناء الحمل .

- عند استمرار النزيف بصورة متقطعة ، لابد من إعطاء مضاد D كل ٦ أسابيع.

• الإجهاض التلقائي :

- في أي وقت خلال الحمل.

- في أي وقت أثناء الحمل يتطلب استعمال أدوات (على سبيل المثال ، التوسيع والكشط).

• حالات أخرى تزيد من احتمالية التحسس (PSE) :

- التشخيص الباضع قبل الولادة (على سبيل المثال ، أخذ عينة زغابة من المشيمة ، والبزل السلى).

- إجراءات أخرى داخل الرحم.

- نزف قبل الوضع.

- تحويل رأسي خارجي.

- إصابة / رض بطني مغلق.

- حمل خارج الرحم.

- موت داخل الرحم.

### وقاية ضد المستضد D قبل الولادة

أوصى المعهد القومي للتفوق السريري ، في المملكة المتحدة بتقديم الوقاية ضد المستضد D قبل الولادة لجميع السيدات الحوامل غير المحسسات والسالبات لمعامل ريسوس D في الأسابيع ٢٨ و ٣٤ من الحمل. وهذا للحد من العدد

المتبقي من الأمهات اللاتي في خطر (حوالي ١,٥٪) اللاتي ستطور أجسامهن أجسام مضادة ضد المستضد D أثناء الحمل. تظهر تقريباً الأحداث التي تؤدي إلى التحسيس أثناء الحمل في الوقت الذي ينبغي فيه الوقاية ضد المستضد D قبل الولادة عن طريق إختبار كلايهاور (لكشف الهيموجلوبين الجنيني) (أو ما يعادله) ويتم الإشارة إلى جرعات إضافية من ضد المستضد D [١٥ ، ١٨]، يتم استخدام صبغة كلايهاور بيتك أو صبغة الخلية الجنينية والقياس بواسطة جهاز التدفق الخلوي لكي يتم حساب "RhD" المطلوب في حالات النزف الجنيني الأمومي الشديد. تتضاعف الخلية الدموية الجنينية بعامل من ٥٠ لتقييم الحجم الدموي الجنيني في النزف الجنيني الأمومي. ينبغي عدم إعطاء أكثر من خمسة جرعات معيارية (٣٠٠ ميكروجرام) داخل العضل في فترة ٢٤ ساعة (الجرعة الإجمالية ١٥٠٠ ميكروجرام ، ٢,٥ مل). إذا كان هناك حاجة إلى جرعة كبيرة من الجلوبيولين المناعي "RhD" ، فبدلاً من ذلك ، يمكن إعطاء الجرعة في الوريد ، إذا كان متوفرًا ، بجرعة قدرها ٦٠٠ ميكروجرام (٣٠٠٠ وحدة) كل ستة ساعات.

### الكشف عن HDN "المرض الانحلالي لحديثي الولادة" في الحمل

ينبغي على كل امرأة حامل في وقت التسجيل (الوقت الأمثل من ١٢ إلى ١٦ أسبوعاً) ، أخذ عينة دم وإرسالها لتحديد الزمرة ABO و RhD الدموية وفحص أصداد خلايا الدم الحمراء الخفيفة التي قد يتم توجيهها ضد مستضدات الزمرة الدموية الأبوية. عندما يكون هناك مستضد سريري معتد قادر على إحداث HDN "مرض انحلال الدم الوليدي" ، فيظهر بشكل بارز ضد المستضد D ، أو ضد المستضد c أو ضد المستضد كيل ، في العينة الأمومية ، فتحديد نمط الأب الظاهري يقدم معلومات مفيدة للتنبؤ بإحتمال حمل الجنيني مستضد الكرية الحمراء المناسب [١٢]. يجب الإقرار بتعقيد الإختبار الأبوي واحتمال عدم التعرف على الأب. ينبغي على المرضى قبل الولادة ذوي ضد المستضد D ، أو ضد المستضد c أو ضد المستضد كيل القيام بتكرار الإختبار بانتظام طوال الثلث الثاني من الحمل لرصد تركيز الجسم المضاد.

حيث يشكل المرضى غير المسجلين ، الشائعين تماماً في البلدان النامية تحدياً عندما يظهروا في حمل لاحق أو في الأجل القريب. في حال عدم تحسسهم بعد ، فينبغي تقديم الوقاية قبل الولادة وإجراء إختبار لاحق كما في مراحل الحمل المسجلة الأخرى.

### ينبغي إعادة إختبار جميع المرضى الآخرين في الفترة من ٢٨ إلى ٣٠ أسبوع

وذلك قبل القيام ببرنامج ضد المستضد D ، (أو حتى الأسبوع ٣٤ للمرضى الموجبين لمعامل RhD وبدون أجسام مضادة) حيث قد يحدث تكوين للأجسام المضادة لاحقاً ، أو زيادة تركيز الجسم المضاد. ويجب طلب نصيحة الاختصاصي لضمان التوقيت الأمثل للاختبار والتدخل اللاحق إذا تم اكتشاف أجسام مضادة بشكل تحليلي في الحمل.

### دواعي استخدام الجلوبيولين المناعي ضد المستضد D في الأم السالبة لمعامل "RhD"

- للوقاية قبل الولادة أثناء الأسبوع ٢٨ و الأسبوع ٤٠ إذا لم تتم الولادة بعد (إذا قد مر أكثر من ١٢ أسبوعاً بعد الحقن بالجلوبيولين المناعي Rh بالأسبوع ٢٨).
- ولادة رضيع موجبا للمعامل "RhD".
- الإنهاء العلاجي للحمل :
- جميع السيدات الغير محسسات والسالبات للمعامل "RhD" اللاتي ينهين الحمل علاجياً أو جراحياً بغض النظر عن الحمل.
- الإجهاض المهدد :
- في أي وقت أثناء الحمل.
- عند استمرار النزف في فترات متقطعة ، فيجب إعطاء ضد المستضد D كل ٦ أسابيع ، في حال عدم وجود دليل على تحسس وعدم وجود جلوبيولين مناعي Rh
- الإجهاض العفوي :
- في أي عمر
- أي عمر يتطلب إستعمال أدوات ( على سبيل المثال ، التوسيع والكشط )
- أحداث التحسس المحتملة الأخرى
- إجراءات التشخيص الباضع قبل الولادة (على سبيل المثال ، أخذ عينة زغابة مشيمائية ، والبزل السلي)
- الإجراءات الأخرى داخل الرحم
- نزف الدم قبل الوضع
- التحويل الرأسي الأبدى
- إصابة / رض بطني مغلق
- حمل خارج الرحم
- موت داخل الرحم

### نظام الجرعة لضد المستضد D (المبادئ التوجيهية بالمملكة المتحدة)

- للوقاية ضد المستضد D قبل الولادة: ٥٠٠ ميكروجرام في الأسبوع ٢٨ و ٣٤. (يُنصح بجرعة أعلى في أجزاء أخرى من العالم ، مثل ، كندا.) الجرعة القياسية في الولايات المتحدة الأمريكية ، هي ٣٠٠ ميكروجرام .
- عقب ولادة رضيع موجبا لمعامل "RhD" : ٥٠٠ وحدة دولية في أسرع وقت ممكن وليس بعد ٧٢ ساعة.
- فحص عينة أمومية لباقي الخلايا الدموية الجنينية (اختبار كلايهاور أ وما يعادله) أولاً ، وإعطاء المزيد من ضد المستضد D إذا تم الإشارة إلى ذلك.

• الأحداث التي تؤدي إلى التحسس في الحمل: ينبغي إعطاء ضد المستضد D في أسرع وقت ممكن (في غضون ٧٢ ساعة) إذا كانت المرأة لا تعاني من مرض الجلوبيولين المناعي المضاد "RhD" ولم تقم فعلاً بتكوين ضد المستضد D.

• تكون الوقاية أقل فاعلية إذا تم إعطاؤها لاحقاً لكنها تظل ذات قيمة بعض الشيء إذا تم إعطاؤها حتى ١٠ أيام بعد الحدث.

• تقدير الجرعات للأحداث التي تؤدي إلى تحسس في الحمل:

• ٢٥٠ - ٥٠٠ وحدة دولية للأحداث التي تظهر قبل الأسبوع ٢٠.

• ٥٠٠ - ١٥٠٠ وحدة دولية بعد الأسبوع ٢٠ (هذه الجرعة سوف تنظف حتى ٤ مل من الكريات الدموية الجنينية من الدورة الدموية الأمومية)

#### علاج HDN "مرض الانحلال الوليدي"

ينبغي إحالة الحوامل اللاتي يعانين من HDN "المرض الانحلال الوليدي" الشديد إلى وحدة اختصاصية للرصد والإدارة {١٥، و ١٩-٢١}. كما ينبغي القيام بالإحالة بطريقة مثالية بمجرد حدوث الحمل (قبل الأسبوع ٢٠)، ولا سيما لهؤلاء السيدات اللاتي أصبن الوليد في الماضي. ينبغي أن تتم ولادة الأطفال حديثي الولادة المصابين في مركز حيث يمكن الوصول إلى خبرة الموجات فوق الصوتية، والمعالجة المتخصصة المكثفة، والخبرة بداخل الرحم وتبديل الدم. يجب أيضاً تنسيق خطط الولادة مع اختصاصي الدمويات المحلي وقسم بنك الدم للسماح لهم بتقديم الدعم المناسب.

#### تقييم دوبلر بالموجات فوق الصوتية لسرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV)

بالنسبة للمرضى اللاتي سبق لهن إنجاب جنين أو وليد مصاب بشدة، أي أن الطفل يحتاج نقل الدم داخل الرحم أو نقل الدم بعد الولادة، إذن يجب أن يعتمد رصد حالة حمل لاحقة أكثر على تقييم دوبلر غير باضع لتشخيص فقر دم الجنين. وفي هذه الحالة من وجود طفل مصاب بشدة سابقاً، عيار الجسم المضاد الأمومي للمستضد المتسبب ليس مفيداً عامة في تحديد متى يحدث فقر دم الجنين. وقد أحدث تقييم سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) ثورة في التعامل مع مثل هذه الحالات. والأساس المنطقي لسرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) هو أن فقر دم الأجنة يؤدي إلى زيادة سرعات الدم، ويرجع ذلك إلى انخفاض لزوجة الدم وزيادة النتاج القلبي. وتقييم سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) في الواقع أكثر حساسية في التنبؤ بفقر دم الجنين من مقياس OD ٤٥٠ دلتا [٢٣]. ويتم أداء تقنية تقييم دوبلر سرعة الجريان

الانقباضي (MCA) أولاً لتحديد للشريان المخي المتوسط الجنين، وكثيراً مع دوبلر ملون. ثم يتم قياس سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (PSV)، في مكان معين، بالذات بعد أنشعبه من الشريان السباتي الداخلي. تزداد سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) في الحمل الطبيعي، مع عمر الحمل. ولذلك، يتم تحويل نتائج سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) (يظهر بـ سم / ثانية) إلى متعدد الناصف (MOM). وتُشير قيمة ١,٥ MOM إلى فقر الدم الشديد، ويتطلب التدخل، عادة لأخذ عينات دم الجنين داخل الرحم، ونقل الجنين إذا تطلب الأمر. ويوضح الجدول ٣-٢ درجات قطعية في سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (PSV) في مختلف أعمار الحمل [٢٤]. ويمكن الوصول إلى الموقع على الإنترنت لتقديم متعدد الناصف (MOM) المقابل لسرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) ([www.perinatology.com](http://www.perinatology.com)). ويمكن إجراء تقييم سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) عند ١٨ أسبوعاً من الحمل. وفي حالة حمل الجنين لمستضد مسيء في الحمل ذي الخطورة، وعادة ما يتم إجراء سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) على أساس أسبوعي. ومع ذلك، يمكن إطالة الفترة الزمنية الفاصلة بين التقييمات إذا لم تثبت النتائج وجود اتجاه نحو فقر دم الجنين. ويكون سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV) غير مفيد بعد ٣٥ أسبوعاً؛ بسبب معدل إيجابي كاذب أعلى، من المحتمل بسبب تسارع دقات قلب الجنين.

الجدول رقم (٣,٢). سرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط (MCA-PSV)

| عمر الحمل (بالأسابيع) | MOM ١.٥٠ (سم / ثانية)* |
|-----------------------|------------------------|
| ١٨                    | ٣٤,٨                   |
| ٢٠                    | ٣٨,٢                   |
| ٢٢                    | ٤١,٩                   |
| ٢٤                    | ٤٦,٠                   |
| ٢٦                    | ٥٠,٤                   |
| ٢٨                    | ٥٥,٤                   |
| ٣٠                    | ٦٠,٧                   |
| ٣٢                    | ٦٦,٦                   |
| ٣٤                    | ٧٣,١                   |
| ٣٦                    | ٨٠,٢                   |
| ٣٨                    | ٨٨,٠                   |
| ٤٠                    | ٩٦,٦                   |

\* يُصاحب MOM ١,٥٠ فقر الدم الحاد.

MOM، متعدد الناصف.

مقتبس من ماري ومساعدتي البحث [٢٤]، جميع الحقوق محفوظة © [٢٠٠٠]

الجمعية الطبية بماساتشوستس. جميع الحقوق محفوظة.

## نقل الدم داخل الرحم

### المؤشرات والأهداف

- لا يتم إجراء نقل الدم داخل الرحم إلا في وحدات متخصصة. وتتم الإشارة إلى نقل الخلايا الحمراء داخل الرحم لتصحيح فقر الدم الناجم عن ردود فعل نقل الخلايا الحمراء. ويهدف النقل داخل الرحم إلى:
- منع أو علاج استسقاء الجنين قبل أن تتم ولادته
- إمكانية تقديم عمر الحمل مما يضمن بقاء الوليد (من الناحية العملية، يصل إلى ٣٤-٣٧ أسبوعاً) للإجراءات الباضعة قدر الإمكان (بسبب خطر فقدان الجنين). ومن الناحية المثالية، ينبغي أن يتم نقل الدم داخل الرحم قبل أن يتطور الاستسقاء.
- زيادة الفترات الفاصلة بين عمليات نقل الدم، وذلك بنقل أكبر حجم خلايا الدم الحمراء يعدّ آمناً. وينبغي أن يكون عدد الكريات متاحاً بالقرب من عينات الجنين أو نقل الدم ليوفر على الفور الهيماتوكريت/خضاب الدم أو الصفيحات الدموية.

### المكونات ومواصفات الإجراء

- يجب وضع تحضيرات خلايا الدم الحمراء لنقل الدم داخل الرحم في درجة حرارة الغرفة وتكون:
- ١- مجمعة O خلايا الدم الحمراء معبأة (حالة دموية عيار منخفض) أو فئات الدم ABO متطابقة مع الجنين (إذا كانت معروفة)، و AB بلازما مجمدة طازجة سالبة الريسوس.
  - ٢- يُنصح بدم Kell سلبي للحد من مخاطر إضافية لتطوير أجسام مضادة ضد أنواع معينة في دم الأم.
  - ٣- مرحلة اختبار غير مباشر مضاد للجلوبولين اختيار متوافق مع مصل الأم.
  - ٤- تم حفظ الدم لأقل من ٥ أيام.
  - ٥- في تخثر سترات الدكستروز الفوسفات (CPD).
  - ٦- سلبية الفيروسية المضخمة للخلايا (CMV).
  - ٧- معرضة للإشعاع.
  - ٨- يجب أن تملك الهيماتوكريت (حجم خلية معبأة، حجم الكريات المكدوسة PCV) تصل إلى ٠.٧٥ ولكن ليس أكثر من ذلك.

### النقاط الرئيسية

- انخفاض معدل الإصابة بفقر الدم الانحلالي الوليدي لمعامل ريسوس D منذ بدء برنامج العلاج الوقائي المضاد D.

- فقر الدم الانحلالي HDN و مرض الجلوبيولين المناعي المضاد (RHD) غير شائعين نسبيا في بلدان مثل الصين والهند وباكستان وبنجلاديش حيث يعيش ٥٠٪ من سكان العالم ؛ وذلك بسبب ارتفاع حالة RH - D إيجابيا.
- فقر الدم الانحلالي HDN الناجم عن Kell مضاد ؛ يصاحبه فقر الدم الشديد ، بسبب عدم تكوّن الكريات الحمر.
- يجب أن يكون تقييم دوبلر سرعة الجريان الانقباضي (MCA) دوبلر velocimetry ، إن وجد ، الاختيار أولا لمتابعة الحمل لكشف المبكر عن التحسس.
- يجب أن تتم معالجة حالات الحمل المتضررة في مراكز متخصصة حيث وحدات الرعاية الخاصة لمتابعة المرضى ودعم الدم.

### المراجع

1. Bowman JM, Pollock JM, Pension LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. Vox Sang 1986; 51 (2): 117-21.
2. Lubanko A, Contreras M, Rodeck CH, Nicolini U, Savage J, Chana H. Transplacental IgG subclass concentrations in pregnancies at risk of haemolytic disease of the newborn. Vox Sang 1994; 67(3):291-8.
3. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and haemolysis in Kell haemolytic anemia. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:547-51.
4. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh haemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA 1991; 265:3270-74.
5. Grunbacher FJ. The etiology of ABO hemolytic disease of the newborn. Transfusion 1980; 20:563-8.
6. Vengelen-Tayer V. The serological investigation of hemolytic disease of the newborn caused by antibodies other than anti-D. In: G. Gararatty (ed.), Hemolytic Disease of the Newborn, (1984) America Association of Blood Banks, Arlington VA; p. 145.
7. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14-40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1370-76.
8. McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. Obstet Gynecol 1999; 93:667-73.
9. Hadely AG, Kumpel BM. The role of Rh antibodies in haemolytic disease of the newborn. Baillieres Clin Haematol 1993; 6:423-44.
10. Bucher KA, Patterson AM Jr., Elston RC, Jones CA, Kirkman HN Jr. Racial difference in incidence of ABO hemolytic disease. Am J Public Health 1976; 66:854-8.
11. Lee CK, Ma ES, Tang M, Lam CC, Lin CK, Chan LC. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy - a review of cases from 1997 to 2001. Transfus Med 2003; 13:227-31.
12. Narang A, Jain N. Haemolytic disease of the newborn. Indian J Pediatr 2001; 68:167-72.
13. Ghosh S, Murphy W. Implementation of the Rhesus prevention programme: a prospective study. Obstet Gynecol Surv 1995; 50:432-3.
14. Furqan E, Sharnsi TS. Prevalence of Rhesus phenotype among Pakistani population. JPakMedAssoc 1998; 48(9):278-9.
15. ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999. Clinical management guidelines for obstetricians - gynecologists. American college of obstetrics and gynecology. Int J Gynecol Obstet 1999; 66:63-70.

16. Moncharmont P, Duparaz F, Vignal M, Rigal D, Meyer F, Debeaux P. Haemolytic - disease of the newborn infant. Long term efficiency of the screening and the prevention of alloimmunization in the mother: thirty years of experience. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 248:175-80.
17. Transfusion guidelines for neonates and older children. BCSH transfusion task force. *Br J Haematol* 2004; 124:433-53.
18. Contreras M. Antenatal tests in the diagnosis and assessment of severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 1994; 67(Suppl. 3):207-10.
19. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:600-611.
20. Harkness UF, Spinnato JA. Prevention and management of Rh D isoimmunization. *Clin Perinatol* 2004; 31 (4):721-42.
21. Bowman J. The management of haemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997; 21:39-44.
22. Moise KJ. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: RK Creasy, R Resnick, J Iams, (eds). *Maternal-Fetal Medicine*, 6th edn, 2009. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 477-503.
23. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(2):156-64.
24. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342(1):9-14.



### نقص الصفائح الدموية عند الأم والجنين

مايكل ج. بايداس و نازلي حسين

#### نقص الصفائح الدموية المرتبطة بالحمل

يعاني ٥٪ تقريباً من النساء الحوامل من نقص الصفائح الدموية الحُملي في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل ولا يكون مرتبطاً بعواقب أمومية، جنينية أو وليدية [٢٠، ٢١]. على الرغم من أن الحد الأدنى الطبيعي لعدد الصفائح الدموية في الحمل يقدر بـ  $106 - 120 \times 10^3$  / ميكرو لتر، إلا أنه من المعروف جيداً أن عدد الصفائح الدموية قد ينخفض إلى ما هو أقل من ذلك، إلى حد يصل إلى  $70 \times 10^3$  / ميكرو لتر، ويتصف نقص الصفائح الدموية الحُملي بالآتي: نقص طفيف في الصفائح الدموية غير مصحوب بأعراض، لا يوجد تاريخ سابق للإصابة بنقص الصفائح الدموية بخلاف مرات الحمل الفاتئة (خطورة حدوث تكرار للمرض ١٨٪)، يبدأ في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل، تُحل تلقائياً وتعود لطبيعتها بعد الولادة [٣]. إذا لم تنطبق هذه الصفات على المريض، لابد من البحث وبشدة عن المسببات الأخرى لنقص الصفائح الدموية. يوصى باتخاذ التدابير التوليدية الروتينية للمريض، الجنين/الوليد أثناء الولادة.

#### تسمم الحمل أو مقدمة الارتجاج [Pre-eclampsia] متلازمة HELLP

يحدث تسمم الحمل إلى نسبة تُقدَّر بـ ٥-٧٪ من إجمالي الحوامل وعادةً ما يكون مقترناً بنقص الصفائح الدموية. إن سبعة عشر بالمائة من النساء اللاتي أُصِبنَ بتسمم حمل شديد لديهن نقص في الصفائح الدموية [٤]. كما أنه في معظم الحالات يكون عدد الصفائح أكبر من  $50 \times 10^3$  / ميكرو لتر، ومع ذلك فإن حوالي ٥٪ من الحالات من الممكن أن يكون فيها نقص الصفائح لدى الأم شديد،  $> 50 \times 10^3$  / ميكرو لتر. في معظم القواعد البحثية غالباً ما يعتبر وصول عدد الصفائح الدموية إلى أقل من  $100 \times 10^3$  / ميكرو لتر نقطة اقتراب للتوليد. في الحالات بالغة الخطورة، من الممكن أن ينطبق على المريض متلازمة HELLP (انحلال الدم، ارتفاع في وظائف الكبد LFT's، انخفاض عدد الصفائح الدموية) والتي تعرف عن طريق التغيرات المعملية المهمة. وفي مثل هذه الحالات يوصى بإجراء ولادة سريعة للجنين والمشيمة.

## طبيا

## الفرقية (بقع جلدية حمراء) قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب

## Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

الفرقية قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب (ITP)، (وأيضاً تسمى فرقية التمنيع الإسوي قليلة الصفيحات الدموية) هي عبارة عن خلل في المناعة الذاتية. تقوم الأجسام المضادة الخاصة بالجهاز الشبكي البطاني المضادة للصفيحات والتي تسمى الأجسام المضادة IgG بالبداية في عملية تكسير الصفيحات. يعدُّ طحال الأم هو المركز الرئيس لإنتاج الأجسام المضادة ويليه نخاع العظام. يؤدي تكسير الصفيحات إلى نقص الصفيحات الدموية عند الأم. بالإضافة إلى ذلك، من الممكن أن تعبر الأجسام المضادة IgG المضادة للصفيحات خلال المشيمة مسببة نقص الصفيحات الدموية لدى الجنين. عند اكتشاف بداية نقص الصفيحات الدموية أثناء الحمل، فإن تشخيص ITP يتم عن طريق التشخيص بالاستبعاد، وذلك بعد استبعاد جميع المسببات الأخرى لحدوث نقص الصفيحات الدموية. إن الأدلة على الإصابة ب ITP تتضمن: نقص الصفيحات الدموية، بينما عدد كريات الدم الحمراء والبيضاء يكون طبيعياً، عند اتخاذ مسحة من الدم يتبين لنا زيادة نسبة الصفيحات الكبيرة الحجم، ونتائج طبيعية لاختبارات تجلط الدم، وعند اتخاذ خزعة من نخاع العظام يتبين لنا زيادة في حجم وعدد الخلايا كبيرة النواة (وهي التي تنتج الصفيحات الدموية)، ولا يوجد أية أسباب معروفة أخرى لنقص الصفيحات الدموية.

إن ١٠٪ تقريباً من الأجنة معرضين لخطورة الإصابة بالنقص الشديد في الصفيحات الدموية (عدد الصفيحات أقل من  $50 \times 10^3$  /ميكرو لتر). قد يحدث نزيف داخل الجمجمة لنسبة أقل من ١٪ من الحالات مما يؤدي إلى خطورة الإصابة بحالة مرضية خطيرة [٦]. إن اثنين لكل ١٠٠,٠٠٠ من المواليد كنسبة تقريبية معرضين للإصابة بنزيف داخل القحف نتيجة ل ITP. و حالياً، لا يوجد طرق كافية للتنبؤ بالنقص الشديد للصفيحات الدموية عند الجنين. إن العلاقة بين عدد الصفيحات الدموية الخاصة بالأم والجنين غير قوية، علاوة على ذلك فإن العلاقة بين الأجسام المضادة الجائلة للصفيحات IgG الخاصة بالأم، والأجسام المضادة المرتبطة للصفيحات وعدد الصفيحات عند الجنين ضعيفة. نظراً لندرة الآثار التي تترتب على نقص الصفيحات الدموية الناتجة عن ITP، فإنه من المناسب إجراء التدابير التوليدية الروتينية في معظم الحالات سواء أكانت بداية جديدة للإصابة ب ITP أم إصابة مزمنة ب ITP [٧، ٩].

يوصى باتباع أساليب أكثر شدة أثناء المخاض وعملية الولادة وذلك في بعض الحالات المصابة ب ITP (الأشقاء المصابين سابقاً بنقص شديد في الصفيحات الدموية ونزيف داخل القحف). في هذه الحالات النادرة، يجب اتخاذ عينة من دم الجنين، لحساب عدد الصفيحات عند الجنين، وذلك لتحديد الطريقة التي ستم بها الولادة. فإذا لوحظ وصول نقص الصفيحات الدموية في العينة المأخوذة من دم الجنين إلى حد معين (عدد الصفيحات  $< 50 \times 10^3$  /لتر)، فإن هناك خيارات متاحة مثل نقل الصفيحات داخل الرحم و/أو إجراء ولادة قيصرية.

تتوقف التدابير الخاصة بـ ITP قبل الولادة على عدة عوامل ، تتضمن مدى خبرة المريض بـ ITP ، وجود شروط طبية أخرى متعلقة بالموضوع ، مدى تصلب وشدة نقص الصفيحات الدموية ، و العمر الحملي الذي يحدث عنده الإصابة. عند اكتشافه مبكراً أثناء الحمل ، ينصح بمعالجة نقص الصفيحات الدموية إذا كان عدد الصفيحات عند الأم أقل من المتوسط بين  $10 \times 30^3$  /ميكرو لتر -  $10 \times 50^3$  /ميكرو لتر أو إذا كان مصحوباً بأعراض.

إن إعطاء الأدوية السترويدية هو الخط الأول في العلاج (بريدنيزولون ١ مجم/كجم في اليوم). يعدُّ العلاج النبضي باستخدام ديكساميثازون هو أحدث طرق العلاج ، وعلى النقيض للبريدنيزولون فإن الديكساميثازون هو العلاج السترويدي الأولي المفضل ، حيث إن الحقيقة المعطاة هو أنه يكون مصحوباً بسرعة زيادة في عدد الصفيحات ، بالنسبة للمرضى غير الحوامل. و التجارب العشوائية مطلوبة بشكل كافٍ لتفسير هذه المسألة. هناك خيارات أخرى لعلاج النقص الشديد للصفيحات الدموية يتضمن الحقن الوريدي باستخدام جاما جلوبيولين (IVIG) بجرعات علاجية منتظمة تتراوح نسبتها من  $400$  مجم/كجم/يوم لمدة ٣ أيام إلى جرعات أعلى ( $1$  جم/كجم/يوم). و أيضاً يعتبر الجلوبيولين المناعي Rh (WinRho) خياراً علاجياً لمرضى ITP ذوي عامل ريسوس موجب [١٠]. يعدُّ فقر الدم المتوسط من الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج. لا بد من التحفظ عند استئصال الطحال في معظم الحالات المستعصية وذلك نتيجة للمخاطر التي ستواجه الأم والجنين عند استئصاله جراحياً. على الرغم من أن استئصال الطحال مبدئياً يحسن من حالة الأم المصابة بنقص الصفيحات الدموية ، إلا أن نقص الصفيحات من الممكن أن يعاود مرة أخرى.

إن الخطورة الرئيسية التي تواجهها الأم عند الولادة هي النزيف. يعدُّ عدد الصفيحات الأمومية  $10 \times 50^3$  /ميكرو لتر أمناً للولادة المهبلية أو الولادة القيصرية. بالنسبة للتخدير المخواري (المتعلق بالجهاز العصبي المركزي)، فإن عدد الصفيحات  $10 \times 80^3$  /ميكرو لتر يعتبر كافياً لوضع قسرة [١١]. يعتبر نقل الصفيحات هو الخيار العلاجي الفوري لعلاج نقص الصفيحات الدموية أثناء الولادة. بعد الوضع ، يجب تجنب الأدوية العلاجية المصحوبة بخطر زيادة النزيف (على سبيل المثال العوامل غير الستيرويدية المضادة للالتهاب).

عند حدوث نقص في الصفيحات الدموية حديثي الولادة لأم تعاني من ITP ، فإنه يجب إجراء تعداد متسلسل للصفيحات الخاصة حديث الولادة. يرتبط نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة بالأم التي أجري لها استئصال طحال سابقاً ، عدد الصفيحات عند الأم  $< 10 \times 50^3$  /ميكرو لتر ، ونقص الصفيحات عند حديثي الولادة الأشقاء. يتطلب نقص الصفيحات الدموية الشديد لدى حديثي الولادة (النسبة  $< 10 \times 20^3$  /ميكرو لتر) تصحيحاً عاجلاً. يعدُّ نقل الصفيحات هي الكيفية الأسرع لتصحيح نقص الصفيحات الدموية.

### الفرفرية القليلة الصفيحات الخثرية ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية (المصابين بتسمم بولي) (TTP)

#### Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome

الفرفرية القليلة الصفيحات الخثرية (TTP) ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي (HUS) هي أمراض خثرية ناتجة عن اعتلال الشعيرات الدموية الدقيقة حيث يحدث تكدس للصفيحات داخل الأوعية مسبباً نقص أكسجين موضعي [١٢]. مؤقت والتي تشبه تلك التي تحدث في حالات تسمم الحمل ومتلازمة HELLP أثناء الحمل. وتتسم هذه الأمراض بنقص الصفيحات الدموية وفقر الدم الانحلالي. وغالباً ما تسبب فشل في أعضاء الجسم كما أنها تحدث بمعدل حالة واحدة لكل ٢٥,٠٠٠ حالة من الحوامل. وتتميز الفرفرية الخثرية القليلة الصفيحات بخمس صفات وهي: حمى، فقر الدم الانحلالي، ونقص الصفيحات الدموية، وأعراض عصبية، وخلل في وظائف الكلى. نادراً ما يرتفع نيتروجين يوريا الدم (BUN) والكرياتينين إلى معدلات أعلى من ١٠٠ و٣مجم/ديسيلتر، على التوالي. يكون TTP أكثر شيوعاً عند النساء في العقد الثاني والثالث من أعمارهن. يتميز HUS عن TTP بأنه يكون مصحوباً بقصور أخطر في وظائف الكلى، ارتفاع في الضغط، كما أن له أعراض عصبية أقل وهو مرض يصيب الأطفال في المقام الأول. في العقد الأخير، تم تفسير الخصائص الفسيولوجية المرضية المهمة الخاصة بـ TTP. لقد ثبت أن المرضى المصابين بـ TTP الوراثي لديهم نقص شديد في ADAMST13 [١٤، ١٣]. ADAMST13 هو عبارة عن ديستجرين (ببتيدات غنية بالحمض الأميني سستين) وميتابروتينيز (إنزيمات حالة للبروتين يدخل المعدن في آليتها التحفيزية) مع ثرومبوسبوندين من النوع ١ (بروتين يعمل على زيادة نمو الأوعية الدموية الجديدة) والذي يدخل في تنظيم حجم العامل فون ويليليراند vWF. والأخير هو المنظم الرئيس لآلية التصاق وتكدس الصفيحات داخل الشعيرات الدموية. يعمل نقص ADAMST13 على حدوث خلل أو ضعف في انقسام vWF، مما يؤدي إلى تكوين جلطات غنية بالصفيحات الدموية في الشعيرات الدموية وحدوث أعراض نقص الأكسجين الموضعي في الأعضاء الطرفية. يوجد طرق معملية وسريية متنوعة لتوضيح الحالات المصابة بـ TTP المكتسب. إن معدلات ADAMST13 الموجودة في البلازما بالنسبة للحالات المصابة بـ TTP قد تم توثيقها. على أية حال فإنه في حالات TTP المكتسبة، يجب القيام بدراسات أكثر لمعرفة مدى جدوى معدلات ADAMST13 الموجودة في البلازما في التنبؤ بتخفيف حالة المريض أو تحديد نسبة الوفيات. إن ٣٧٪ من المرضى الذين يعانون من نقص شديد في ADAMST13 يظهر لديهم انتكاسات بالمقارنة إلى ٦٪ من هؤلاء الذين لا يوجد لديهم نقص شديد في ADAMST13 (عند قياس معدلات ADAMST13 في الحالات الحادة). أثناء الإشتفاء، من نوبة الإصابة الحادة بـ TTP، فإن المعدلات غير الملحوظة من ADAMST13 في المرضى الذين يعانون من نقص شديد في ADAMST13 تكون باستمرار مرتبطة بنسبة ٣٨٪ احتمال خطورة حدوث انتكاسة، مقارنة بنسبة ٥٪ من الخطورة التي تمثلها المعدلات الملحوظة. لقد ثبت أن وجود الأجسام المضادة ضد ADAMST13 تنبئ بحدوث انتكاسة كما هو الحال في حالة وجود معدلات قليلة من ADAMST13 الموجودة في

البلازما والتي يعدُّ مُنبئٌ لحدوث انتكاسة. إن القيمة التنبؤية السالبة يعدُّ أعلى من القيمة التنبؤية الموجبة الخاصة بمعدلات وجود ADAMST13 في البلازما وذلك فيما يتعلق بخطورة حدوث انتكاسة في الحالات المعافاة (٩٥٪ مقابل ٢٥٪) [١٥].

عادة ما يرتبط TTP إلى حد بعيد بالحمل، حيث يؤثر حدوثه عند النساء في فترة إنجاب الأطفال (١٢ - ٢٥٪ من الحالات التشخيصية متعلقة بالحمل)، حيث يتم تشخيص ٧٥٪ من الحالات عند إقتراب موعد الولادة. إن الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل وفترة ما بعد الولادة هي الفترات المحتملة لظهور TTP. غالباً ما تكون الصورة السريرية للمرض أثناء الحمل غامضة. وكثيراً ما يتضمن التشخيص التفريقي TTP، HUS، تسمم حملي شديد ومتلازمة HELLP. مؤخراً، تم اكتشاف ظهور خصائص وسمات مشيمية تسمى علامة رجل الجليد snowman "sign" وذلك في مشيمات المرضى الذين يعانون من TTP. وهي تشير إلى وجود مناطق يحدث فيها تعاقب لانقباض الأوعية وانسائها [١٦].

لقد ثبت من خلال التقارير المسجلة لعدد ١٩ من النساء اللاتي حملن ٣٠ مرة بعد معافاتهم من TTP/HUS أن ٥ من ١٩ سيدها عاودهن المرض في مرات الحمل اللاحقة (لكن ٢ من الممكن أن يكون لديهن تسمم حمل شديد). كما أنه ثبت أيضاً في هذه التقارير حدوث مضاعفات أثناء الحمل عبارة عن نقص في وزن الجنين، تسمم حمل ومتلازمة HELLP. إنه من الجدير بالاهتمام أن نذكر أن نقص ADAMST13 يتسبب في حدوث متلازمة خلقية موروثية تسمى متلازمة أبشو- شولمان Upshaw- Schulman، والتي تتميز بنقص متوسط في الإنزيمات الموروثة. ويحدث هذا النقص في مراحل الطفولة.

إن الطرق المختلفة لعلاج TTP متاحة أثناء الحمل، كلٍ له مخاطره ومنافعه. يعدُّ رحلان البلازما (فصل ومعالجة ثم إعادة مكونات البلازما إلى الدورة الدموية) ونقل الدم التبادلي من طرق العلاج القياسية المستخدمة والتي تصاحبها مخاطر عدوائية (مسببة للعدوى) وخطارية، خاصة أنها تصل عن طريق الدخول من خلال الأوردة. هنالك طرق علاج متنوعة أخرى تتضمن السترويدات، إعطاء جاما جلوبيولين عن طريق الحقن الوريدي واستبدال بعض مكونات الدم. يعتبر Rituximab دواء معتمد من قبل إدارة الأدوية والطعام (FDA) وهو عبارة عن أجسام مضادة من فأر/إنسان مركبة بالهندسة الوراثية والخاصة بمولد المضاد CD20 في الخلايا الليمفاوية B الطبيعية والخبيثة. وهو عبارة عن عقار من الدرجة C. كما أن إخراج العقار عن طريق لبن الأم غير معروف السبب. لقد أثبتت الأبحاث المجرأة على الحيوانات حدوث آثار عكسية تتضمن قلة خلايا B وتثبيط المناعة. إن العلاج الكيميائي والعوامل المضادة للصفائح لن تكون ضمن الخيار الأول، كلما أمكن ذلك. ومع ذلك، فإنه عند حدوث انتكاسة مهددة للحياة، ولا تستجيب للخط العلاجي الأول، فلا بد من التفكير في العوامل غير المستحبة.

عادة ما يتقدم ويتطور مرض HUS عند وجود مرض معوي سابق. في حالة الإصابة بـ TTP يكون نقص الصفائح الدموية والنزيف أكثر شدة. فصادة البلازما هي الطريقة التي تعالج بها متلازمة الانحلال الدموي اليوريمي. تتدهور حالة المرضى الذين يعانون من مرض TTP تدريجياً مما يجعله مرضاً مميتاً (تقريباً ٩٠٪ من الحالات) ما لم يعالج. من الممكن أن يحدث كلا المرضين TTP و HUS بعد الحمل الطبيعي أو بعد الإصابة بتسمم الحمل. وعلى عكس تسمم الحمل فإن التوليد لا يرتبط بالحل.

### العدوى

إن نقص الصفائح الدموية لدى الأم، من الممكن أن ينتج عن وجود عدوى فيروسية أو بكتيرية والتي لا علاقة لها بالحمل. فيروس نقص المناعة عند الإنسان (HIV)، الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، Epstein Barr، وفيروسات الكبد الوبائية B و C جميعها عدوات فيروسية من الممكن أن تتسبب في نقص مؤقت للصفائح الدموية. نقص الصفائح الدموية هو أول ما يكتشف سريريا عند ١٠٪ من المرضى المصابين بفيروس HIV، على الرغم من وجوده في أي وقت خلال فترة المرض. تتفاوت شدة نقص الصفائح، في ٥٪ من الحالات التي يصل معدل نقص الصفائح فيها إلى أقل من  $100 \times 10^9 / \text{L}$ . لابد من إجراء اختبارات روتينية لفيروس HIV عند الأفراد الذين تم تشخيص نقص الصفائح الدموية حديثاً لديهم.

### دوائياً

يوجد عدد لا حصر له من الأدوية العلاجية تحت تصرفنا والتي من الممكن أن ينتج عنها نقص الصفائح الدموية. إن الأدوية المحفزة لزيادة نقص الصفائح الدموية هي بوساطة المناعة عند معظم الحالات. من الأدوية الشائعة والمستخدمة أثناء الحمل هيبارين، أسيتامينوفين وتراي ميثوبريم- سلفاميثوكسازول. بسبب الاستخدام واسع الانتشار للهيبارين أثناء فترة الحمل، أصبح نقص الصفائح الدموية الناتج عن العلاج بالهيبارين هو الأكثر شيوعاً في مجالنا. وهذا يحدث عادة بعد مرور ٤-١٠ أيام من بداية العلاج [١٩]. وهناك نوعان، النوع ١ هو نقص الصفائح الدموية المتوسط والذي يتميز بأنه يحدث مبكراً (خلال يومين) ويظل طبيعياً مع الاستخدام المستمر للهيبارين. ويعتقد أن جزيئات الهيبارين تعمل على التنشيط المباشر للصفائح. النوع ٢ وهو الأكثر شدة حيث يعتقد وجود خلل مناعي متوسط، نتيجة تكوين مركبات معقدة مكونة من عامل صفائح ٤ والهيبارين. حيث يرتبط الجلوبيولين المناعي بهذه المركبات المعقدة ثم تقوم بتنشيط الصفائح مما ينتج عنه تجميع لهذه الصفائح وفي النهاية، نزع سابق لأوانه من الدورة الدموية الطرفية. من الممكن أن يستدل على النوع ٢ HIT وذلك بواسطة تحليل السريبتونين المنطلق، تحليل الهيبارين المحفز لتجميع الصفائح، قياس التدفق الخلوي،

التحليل المناعي للطور الصلب. على الرغم من ارتباط حدوث نقص في الصفيحات الدموية، وحدوث جلطات شريانية ووريدية بهذه الحالة، فإن الأسباب تظل غير معروفة. ١٠-٢٠٪ كنسبة تقريبية من المرضى سوف يعانون من انخفاض ملحوظ في عدد الصفيحات أثناء استخدامهم الهيبارين، ومع ذلك فإن ٣-٠.٣٪ فقط ينتمون إلى النوع ٢. لا يرتبط الهيبارين ذو الوزن الجزيئي القليل بقوة بحدوث نقص في الصفيحات الدموية مثل ما يحدث في حالة الهيبارين غير المجزأ [٢٠]. يتم علاج معظم الحالات التي تعاني من النوع ٢، عن طريق وقف استخدام الهيبارين. ومع ذلك، ونظراً للخطورة التي تسببها الجلطات فإنه يجب البحث عن مضاد بديل للتجلط. إذا لم يوجد دليل على وجود جلطة فعلية لدى المريض، فإنه يوصى بإعطاء Fondaparinux كجرعة وقائية، بينما عند وجود جلطة قائمة، فإنه يوصى بأخذ Fondaparinux كجرعة علاجية، يعدُّ Fondaparinux دواء من الدرجة B، ولا يعبر المشيمة، ولكنه لم يجاز من قبل FDA للاستعمال أثناء الحمل.

إن التشخيص التفريقي لنقص الصفيحات الدموية واسع وطرق معالجته متفاوتة جداً حسب المسبب لكل حالة [الجدول رقم ٤، ١]. بعض الإجراءات يجب أن تأخذ الاهتمام الحذر لأفضل معالجة لهؤلاء المرضى مثل الانتباه بعناية إلى تاريخ المريض، الكشف السريري، والدراسات المعملية.

### نقص الصفيحات الدموية الجنينية

يعرف نقص الصفيحات الدموية والجنينية، بأن عدد الصفيحات يكون أقل من ١٥٠,٠٠٠ / ميكرو لتر، وهو غير شائع نسبياً، ويوجد عند ١٪ من الحالات [١١]. في عدد كبير من العينات المتسلسلة المأخوذة من دم الجنين (عدد = ٥٢١٥) والتي أظهرت دلالات مختلفة، أثبتت مجموعة دافوس Dafoe's أن ٢٤٧ من الأجنة لديهم عدد صفيحات  $\geq 150 \times 10^3$  / ميكرو لتر [٢١]. لقد وجد القائمون على الدراسة أن عينات الدم المأخوذة في الفترة ما بين ١٧-٤١ أسبوع تبين أن متوسط عدد الصفيحات الجنينية  $245 \pm 65 \times 10^3$  / ميكرو لتر. إذا كان عدد الصفيحات أعلى من ٥٠,٠٠٠ / ميكرو لتر فإنه ليس محتملاً أن تسبب نتائج أو أعراض جسيمة. ومع ذلك، فإنه عند انخفاض عدد الصفيحات الجنينية إلى ما هو أقل من ذلك قد تظهر نتائج جسيمة، أخطرها هو حدوث نزيف تلقائي داخل القحف (الجمجمة). يوجد عدد كبير من الأسباب المختلفة المسببة لنقص الصفيحات الدموية منها خلل مناعي، عدوى جنينية، وأسباب وراثية. يعدُّ نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد المخالف (AIT) هي أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث نقص شديد في الصفيحات الدموية؛ وذلك لأن النقص الشديد في الصفيحات الدموية الجنينية/الوليدية يكون مرتبطاً بآثار عكسية جسيمة، خاصة AIT، ولقد قمنا بوضع الخطوط العامة لفهم هذه الأمراض.

الجدول رقم (٤, ١). خصائص نقص الصفائح الدموية عند الحامل.

| العلاج                                                                      | مدى شدة الإصابة بنقص الصفائح الدموية | الصفات السريرية                                                                                                                                                         | الموعد الذي يتم فيه التشخيص                   |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| معالجة توقعية                                                               | متوسط                                | عادة غير مصحوب بأعراض                                                                                                                                                   | الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل                 | نقص الصفائح الدموية المتعلق بالحمل            |
| العلاج بإنهاء الحمل                                                         | خفيفة إلى شديدة                      | ارتفاع في ضغط الدم، خلل في وظائف الكلى<br>ربما خلل في مكونات الدم أو وظائف الكبد.<br>من الممكن أن يحدث صداع، تغيرات في الرؤية، عدم إرتياح في المعدة، بروتين في البول    | من الثلاثة أشهر الوسطى إلى الأخيرة من الحمل   | تسمم الحمل                                    |
| العلاج بإنهاء الحمل                                                         | خفيفة إلى شديدة                      | خلل في وظائف الكبد وإنحلال دموي.<br>من الممكن أن يحمل أعراض تسمم الحمل                                                                                                  | من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل | متلازمة HELLP                                 |
| كورتيكوستيرويد<br>الحقن الوريدي<br>باستخدام IgG<br>إستئصال الطحال           | شديدة                                | عادة غير مصحوبة بأعراض<br>عادة ما يكون المريض له تاريخ للإصابة بـ ITP<br>يمكن أن يكون مصحوبا بكدمات غير عادية                                                           | متغيرة                                        | نقص الصفائح الدموية مجهولة السبب              |
| فصل وإستبدال البلازما                                                       | شديدة                                | إضطراب عصبي، حمى، فقر دم ناتج عن إنحلال الدم                                                                                                                            | من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل | فرقية نقص الصفائح الدموية الخثارية (ITP)      |
| فصل وإستبدال البلازما                                                       | شديدة                                | ارتفاع في ضغط الدم، خلل في وظائف الكلى، فقر الدم الناتج عن إنحلال الدم<br>من الممكن أن يحدث أعراض عصبية وحمى<br>تسببه عدوى معوية                                        | من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل | متلازمة إنحلال الدم البوريمي                  |
| علاج متوقع ضد الفيروس القهقري (Retrovirus)                                  | عادة خفيفة                           | من الممكن أن تكون غير مصحوبة بأعراض وقد يعاني المريض من وعكة صحية أو ارتفاع طفيف في درجة الحرارة<br>من الممكن أن تكون مصحوبة بفقر دم متوسط وقلّة عدد كريات الدم البيضاء | متغيرة                                        | عدوى نقص المناعة الفيروسية (HIV)              |
| توقف الهيبارين<br>علاج بديل بإستخدام مضاد للتجلط وذلك لعلاج الجلطات الناتجة | خفيفة إلى متوسطة                     | عادة ما تحدث بعد أسبوعين من إستخدام الهيبارين<br>جلطات وريدية وشرائية                                                                                                   | متغيرة                                        | نقص الصفائح الدموية الناتجة عن تحفز الهيبارين |

### نقص الصفائح الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة

يشير نقص الصفائح الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة (NAIT) إلى وجود خلل حيث تحتوي الصفائح الجنينية على مولد المضاد الموروث من الأب والذي تفتقده الأم [٢٢]. تعبر هذه الأجسام المضادة خلال المشيمة وترتبط بالصفائح الجنينية. يحدث نقص الصفائح الدموية الجنينية والوليدية؛ نتيجة للتخلص من الصفائح المرتبطة بالأجسام المضادة، ولا تظهر أية أعراض على الأم.

توجه الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح HPA-Ia (كان يسمى في الماضي PLA-I) تفسر سبب إصابة أكثر من ٨٠٪ من القوقازيين بNAIT [٢٣]. ٩٨٪ تقريباً من القوقازيين تظهر لديهم HPA-Ia وحوالي ٢٪ من النساء HPA-Ia سالب (HPA-Ib متماثل الزيجوت). تتكون الأجسام المضادة للجلوبيولين المناعي (IgG) ضد مولدات المضاد (الأبوية) الغربية وذلك عند ١٠٪ من النساء الحوامل اللاتي لديهن HPA-Ia سالب [٢٤].

يعدُّ مولد المضاد HPA-5b (سابقاً كان يسمى مولد المضاد Br) هو ثاني أكثر مولدات المضاد شيوعاً والمسببة لNAIT عند القوقازيين. أما عند الآسيويين، فيعتبر HPA4 (سابقاً كان يسمى Pen أو Ytk) هو أكثر المسببات المألوفة لحدوث NAIT. أكثر من إثني عشر من مولدات المضاد الأخرى للصفائح مرتبطة بحدوث NAIT. إن انتشار مولدات المضاد تتفاوت بين المجموعات العرقية المختلفة، بعض مولدات المضاد تكون نادرة [٢٥].

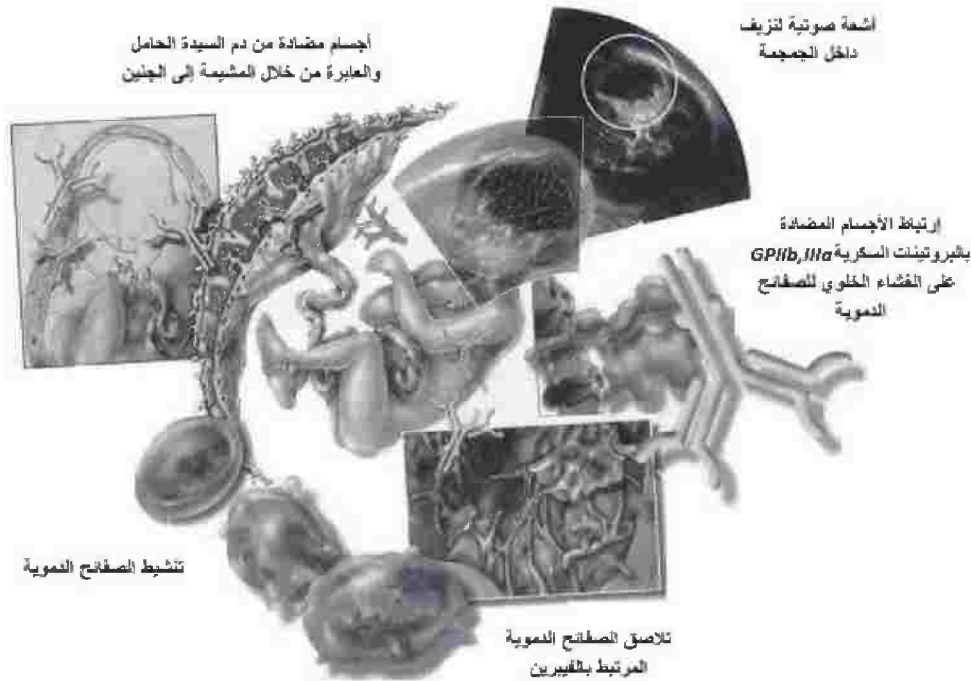
تختلف شدة الإصابة بNAIT اعتماداً على نوع مولد المضاد الموجود؛ فمثلاً يتسبب HPA-Ia في الإصابة بمرض شديد [٢٣]. بعض العوامل الأخرى، مثل النوع HLA، من الممكن أن تتحكم أو تغير من شدة المرض في الأطفال. وجود خلل وعائي بطاني من الممكن أن يتسبب أيضاً في الإصابة بNAIT [٢٦، ٢٧].

يمتد نطاق المرض في الأجنة/ حديثي الولادة ليشمل الأنواع الآتية، نقص الصفائح الدموية غير المصحوبة بأعراض إلى نقص متوسط في الصفائح الدموية مصحوباً أو غير مصحوباً بحبرة (تجمعات دموية تحت الجلد) وكدمات إلى النقص الشديد في الصفائح الدموية مصحوباً بحدوث نزيف تلقائي داخل القحف (الجمجمة) عند الجنين أو الوليد [الشكل رقم ١، ٤]. يعدُّ النزيف داخل القحف هو المسئول عن نسبة الحالات المرضية ونسبة الوفيات في هذه الحالة، حيث يحدث في ٧-٢٠٪ من الحالات، ٧٥٪ من هذه الحالات تصاب مبكراً في الثلاثة أشهر الوسطى من الحمل [٢٨، ٢٩-٣٠].

على النقيض من التمنيع الخيفي Rh، فإن NAIT عادة ما يظهر في الحمل الأول لزوجين معرضين للخطورة ومن الممكن أن يتسبب في حدوث نزيف داخل القحف في الحمل الأول المصاب. ومن الممكن أيضاً أن تسوء حالة نقص الصفائح الدموية كلما تقدم الحمل؛ فيهبط عدد الصفائح إلى ما هو أكثر من  $10 \times 10^3$  /ميكرو لتر كل أسبوع [٢٨]. كلما تعرض الحمل اللاحق للإصابة، فإن نقص الصفائح الدموية يحدث في فترة مبكرة من الحمل كما أنه يكون أشد خطورة في كل مرة لاحقة. إن تاريخ حدوث نزيف داخل القحف عند الأشقاء قبل الولادة هو مُنبئ لحدوث مرض مبكر، شديد الخطورة في الأطفال اللاحقة.

لا بد من الاشتباه في وجود NAIT متى لوحظ بالأشعة حدوث نزيف داخل القحف عند الجنين أو وجود نقص في الصفائح الدموية الجنينية. يتم تشخيص حالات الرضع الذين يعانون من نقص الصفائح الدموية وذلك عندما يتبين لنا من خلال تصنيف الصفائح الأمومية والأبوية أن الأب يحتوي على مولد مضاد للصفائح والتي تفتقدها الأم وأن الأم تحتوي على أجسام مضادة ملحوظة لهذا مولد المضاد.

إن معظم الحالات تكون ناتجة عن أم لديها HPAIb/Ib مع مضاد HPA-Ia وأب لديه HPAIa أو Ia/IB. حوالي ٧٥٪ تقريباً من القوقازيين الذكور لديهم مولد المضاد HPAIa متماثل الزيجوت ، وذلك بالإضافة إلى وجود HPA-Ia و b، 4a، و b5a، لقد أجريت إختبارات معملية مرجعية لعدد مختلف من مولدات المضاد غير الشائعة، ولكنه لا يمكن إجراء اختبارات لكل مولدات المضاد الخاصة بالصفائح. وعليه فإنه من الصعوبة إمكانية التعرف على مولدات المضاد الغير شائعة. ولكن إجراء إختبار على مصل الأم ضد الصفائح الأبوية يساعد على التعرف على مثل هذه الحالات [٣١]. على النقيض من التمنيع الخيفي Rh، فإن معدلات وجود الأجسام المضادة ضد الصفائح الأمومية ليست منبئاً لدرجة الإصابة بنقص الصفائح الدموية الجنينية.



الشكل رقم (٤، ١). تعبر الأجسام المضادة المستمدة من الأم من فصائل دم معينة عبر المشيمة تهاجم الصفائح الدموية الجنينية، لينجم عن ذلك نقصاً في الصفائح الدموية الجنينية. كما أن أكثر الفصائل الدموية شيوعاً المتسببة في نقص صفائح الدم المنيع للمستضد الخيفي هي فصيلة صفيحة الدم HPA-1a، الموجودة في البروتين السكري IIb/IIIa. هذا ويمكن اكتشاف النزف الدموي داخل الجمجمة، وهو التأثير الأكثر تدميراً لنقص صفائح الدم الجنينية الحاد، من خلال إجراء تخطيط الأمواج فوق الصوتية عالي الدقة قبل الولادة. تم منح إذن الاستخدام مع هذا النص والعنوان فقط. حقوق الطبع والنشر والتأليف © محفوظة لصالح كيفين آيه سمرفيل، CMI.

### تقييم شدة الإصابة بنقص الصفائح الدموية للاختلاف المناعي قبل الولادة.

#### النساء اللاتي ليس لديهن تاريخ شخصي أو عائلي للإصابة ب-NAIT

تصنيف الصفائح لا يعتبر إختبار فحص روتيني، وخاصة عند تحديد النساء اللاتي لا يحملن معظم مولدات المضاد الشائعة المسببة NAIT، مثل HPA-Ia، استناداً إلى المعلومات الواردة عن أحدث الفحوصات، فقد لوحظ أن ١٠٠٪ من الحوامل معرضات لخطورة الإصابة ب-NAIT، بينما يتم اكتشاف ١٥٪ فقط من الحالات عندما يتم فحص الحوامل اللاتي لديهن عوامل خطورة مسببة للمرض [٣٢].

إنه من المعترف به أن فحص جميع النساء الحوامل، وذلك لتحديد هؤلاء المعرضات لخطورة الإصابة NAIT؛ نتيجة عدم توافق HPAIa الأمومي - الجنيني مكلف والتحكم الأمثل في عدد هؤلاء النساء غير معروف. لذلك، فإن إجراء الفحوصات الروتينية ل-HPAIa عند النساء الحوامل لا يتم في الوقت الحاضر. وبناءً عليه فإن الجدول حول إجراء الفحوصات العالمية مفضل وبقوة وذلك عندما نعلم أن إجراء مثل هذه الفحوصات يكون فعالاً سريرياً واقتصادياً كما توجد إستراتيجيه الوقاية/العلاج؛ وذلك لمنع المرض أو لتحسين حالته. وهناك تقدم قائم حول هذا الهدف.

عموماً، لم يعد الفحص ذو فاعلية مكلفة [٣٣، ٣٤]، ولكن يوجد خلاف حول هذا الموضوع. علاوة على ذلك، فإنه لا توجد آراء مجمعة حول إمكانية التحكم في نتيجة الفحص الإيجابية للحوامل. عند القيام بدراسة علم الوبائيات التقديرية الخاصة بالفحص وجد أن تكلفة الكشف عن وجود إصابة شديدة ب-NAIT تصل إلى ما يقرب من ١٠٠,٠٠٠ دولار بينما الوقاية من حدوث إصابة بنزيف داخل القحف سوف يتكلف ٢ مليون دولار، مع الأخذ في الاعتبار أن الإكتشاف المبكر يسمح بمحاولات تدخل ناجحة [٣٣].

#### وجود تاريخ شخصي أو عائلي يشير إلى الإصابة ب-NAIT

يوصى بتصنيف مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأمومية وذلك عند إصابة الشقيقة من الأم ب-NAIT أثناء الحمل. أيضاً يوصى بتصنيف مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأمومية إذا وجد لدى الأم أو شقيقتها تاريخ توليدي يشير إلى وجود هذا التشخيص بمعنى: وفاة الجنين؛ نتيجة الإصابة بنزيف داخل القحف، نقص الصفائح الدموية الجنينية دون سبب محدد، أو جميع حالات نقص الصفائح الدموية الجنينية التي يكون فيها عدد الصفائح أقل من  $50 \times 10^3$  /ميكرو لتر [٣]، بصرف النظر عن السبب. إجراء اختبارات متطابقة على مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأبوية والأمومية يجب أن تتم في وقت واحد، بحثاً عن احتمال عدم توافق مولد المضاد HPA-Ia.b، ولكن من الممكن إجراء اختبارات على مولدات مضاد أخرى مختلفة نادرة الوجود.

بالإضافة إلى تحديد ما إذا كانت مولدات المضاد للصفائح غير متطابقة في الزوجين ، فإنه يجب فحص مصل الدم الخاص بالأم ؛ وذلك لتحديد ما إذا كان سيظهر أجسام مضادة ضد مولدات المضاد المزعجة التي تفتقدها الأم في الصفائح الخاصة بها ، ولكنها موجودة في الصفائح الخاصة لزوجها. تتفاوت نتيجة الأبحاث العملية المرجعية حسب عدد مولدات المضاد المختلفة للصفائح المجرى عليها البحث. غالباً ، وأثناء فحص مصل الدم الخاص بالأم للبحث عن أجسام مضادة للصفائح ، سوف يتم التعرف على الأجسام المضادة ضد مولدات المضاد لكريات الدم البيضاء HLA أو مولدات المضاد ABO. ولا يعتقد أن تتسبب الأجسام المضادة هذه في الإصابة بNAIT. أحياناً ، يتم التعرف على نقص الصفائح الدموية الجنينية فقط في حالة وجود الأجسام المضادة HLA النوع I. لذلك إذا كان هناك احتمال عدم توافق الأجسام المضادة HPA عند الزوجين ، فإنه من المقترح عمل تقييم متسلسل للأجسام المضادة HPA كل ثلاثة أشهر من الحمل ، حيث إن الأجسام المضادة HPA من الممكن أن تظهر في الشهور المتأخرة من الحمل ؛ نتيجة للاستجابة الإدكارية.

إن الاختبارات العملية المرجعية شائعة الاستخدام هي عبارة عن مزيج متماثل بين مصل الأم والبروتين السكري (جليكوبروتين) للصفائح الأبوية (GPIIb/IIIa) ، الذي هو مصدر لمعظم مولدات المضاد HPA المسببة لNAIT. هذا الاختبار لا يكشف عن وجود الأجسام المضادة النادرة متعددة الأشكال والتي لا توجد في المركبات الأبوية IIB/GPa. هناك اختبار شائع آخر وهو التقاط مولد المضاد المعدل (MACE) ، وذلك بمقاييس المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم (Elisa) ، وهو عبارة عن إجراء مكون من خطوتين يقوموا بالكشف عن وجود الأجسام المضادة في مصل الأم ضد مركبات البروتين السكري للصفائح الأبوية.

تتضمن الدراسة التي أجريت لفحص HPA أكثر من ٢٤,٠٠٠ حالة حمل متعاقبة وقد وُجد أن ٢,٥٪ من النساء متماثلتي الزيجوت ل HPA-Ib و ١٢٪ من هؤلاء النساء لديهن أجسام مضادة ضد HPA-Ia [٣٦]. إن جميعهن عدا واحداً من مولدات الجسم المضاد يكون موجب HLA DRB3 0101. إن غياب HLA DRB3 0101 يعطي تنبؤاً سالباً بنسبة ٩٩,٦٪ للتمنع الذاتي المتنبأ به ، بينما وجوده يمثل تنبؤاً موجباً بنسبة ٣٥٪ فقط [٣٦]. إن فحص الأم الحامل من أجل DRB3 0101 من الممكن أن يكون مفيداً في تحديد وضع الأم الحالي. فعلى سبيل المثال ، لو أن لها أختاً موجبة DRB3 0101 والتي لديها طفلاً مصاباً بNAIT ، فمن الممكن إجراء الفحص للمريض من أجل وجود DRB3 0101 ؛ وذلك لتحديد احتمالية ظهور استجابة للجسم المضاد HPA-Ia في دلالة (مؤشر الحمل).

#### الحوامل المعرضات لخطورة الإصابة بNAIT

عند إثبات حدوث خطورة إصابة بNAIT بعد تصنيف الصفائح الأبوية والأمومية ، فإنه لا بد من عمل تصنيف جيني لمولدات المضاد للصفائح الأبوية ؛ وذلك لتحديد مدى خطورة تعرض الجنين للإصابة [٣٧]. على

سبيل المثال، لو أن المستلفت (الحالة التي تلفت النظر لوجود المرض) أصيب بـ NAIT نتيجة HPA-Ia، فإن التصنيف الجيني للأم يكون HPA-Ia. حوالي ٢٥٪ من الآباء سوف يكونوا مختلفي الزيجوت HPAIa/Ib، و ٥٠٪ من النسل سيكون أيضاً HPAIa/Ib كما أنهم سيتعرضون لخطورة الإصابة بـ NAIT. ٧٥٪ المتبقية من الآباء سيكونوا متماثلي الزيجوت HPAIa/Ia، و ١٠٠٪ من النسل سيكون HPAIa/Ib ومعرضين لخطورة الإصابة. ومع ذلك، وبعد اكتشاف الحالة الدالة على وجود المرض، أكثر من ٨٥٪ من الأجنة اللاحقة للزوجين سوف تحمل مولد المضاد المزعج للصفائح وستكون معرضة للإصابة بـ NAIT.

**التدابير اللازمة قبل الولادة للحوامل المعرضين لخطورة الإصابة بنقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي (المخالف) الخاصة بحديثي الولادة NAIT.**

#### تحديد نمط الصفائح الدموية عند الجنين

إذا كان الأب يحمل HPAIa/Ib مختلف الزيجوت، فإنه يمكن تحديد حالة HPA الجينية وذلك بتصنيف مولدات المضاد للصفائح عن طريق تحليل الـ DNA الخاص بالجنين باستخدام تفاعلات سلسلة البوليميراز (إنزيم). ومن الممكن اتخاذ عينة من المشيمة الزغابية أو البزل السلى وذلك للحصول على خلايا DNA الجينية لاستخدامها في التنميط، وليس من الضروري أخذ عينة من دم الجنين [٣٨-٣٩]. ومن كلا الطريقتين، يفضل البزل السلى حيث إن اتخاذ عينة من المشيمة الزغابية، نظرياً يكون مصحوباً بزيادة تعرض الأم لخطورة الإصابة بحساسية في حالات الأجنة المصابة.

#### التدخلات الطبية

عند غياب أي تدخل، فإن نقص الصفائح الدموية في الطفل الثاني المصاب دائماً ما تكون أكثر شدة من الطفل السابق [٤٠، ٢٣]. و حدوث نزيف داخل القحف هو المسئول عن معظم الحالات المرضية ونسبة الوفيات في هذه الحالة، والتي تحدث في ٧-٢٠٪ من الحالات [٢٨، ٢٣]، وأكثر من ٧٥٪ من هذا يحدث قبل الولادة [٣٠، ٢٩]. إن النسبة المرتفعة لحدوث نزيف قبل الولادة هي الأساس للبدء في المعالجة وذلك لرفع عدد الصفائح عند الجنين قبل الولادة، وذلك بدلاً من الانتظار حتى الولادة ومعالجة الوليد. ومع ذلك فإنه لا توجد معلومات كافية من خلال التجارب العشوائية المراقبة التي أجريت لتحديد التدابير المثلى الواجب اتخاذها قبل الولادة في حالة نقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي [٤١].

لا بد من متابعة هؤلاء الحوامل عن طريق متخصصين في الطب الأمومي - الجنيني. إن الحقن الوريدي الأسبوعي للأم باستخدام الحقن الوريدي للجاما جلوبيولين (IVIG) هو أكثر طرق الوقاية قبولاً وأوسعها انتشاراً في الولايات المتحدة. ويبدأ تطبيق هذا الأمر عند ٢٠ أسبوعاً من الحمل، ولكن يعتمد على توقيت وجود الطفل

المصاب سابقاً وشدة الإصابة بNAIT عند هذا الطفل. لقد وُجدَ حديثاً أن من أهم أخطر العوامل لتقدير مدى خطورة إصابة الجنين بنقص الصفائح الدموية هي وجود تاريخ للإصابة بنزيف داخل القحف عند الأشقاء المصابين سابقاً. ودرجة الإصابة بنقص الصفائح الدموية تحدد بإجراء اختبار على عينة الدم المأخوذة من الحبل السري (Cordocentesis) عند  $\leq 20$  أسبوعاً. إن وجود تاريخ لهذه العوامل الخطرة يكون مصحوباً بأعلى درجات شدة المرض أثناء الحمل وهي حدوث نزيف داخل القحف قبل الولادة، يتبعه حدوث نزيف داخل القحف في فترة ما بعد الولادة. عندما يكون عدد الصفائح الجنينية أقل من  $20 \times 10^3$  /ميكرو لتر والذي تم معرفته من خلال عينة الدم المأخوذة من الحبل السري عند  $\geq 20$  أسبوع من الحمل فإنه من المحتمل أن يكون أقل استجابة ل IVIG ١ جم/كجم/أسبوع [٤٢]. باختصار، وجود تاريخ لهذه العوامل الخطرة مع عدد الصفائح الجنينية القليل جداً أثناء الحمل أقل من  $20 \times 10^3$  /ميكرو لتر) يعدُّ مؤشر إلى أن العلاج فقط باستخدام IVIG ١ جم/كجم/أسبوع من الممكن أن يكون غير كاف. ومن الضروري أثناء الحمل استخدام جرعة أكبر ٢ جم/كجم/أسبوع و/أو استخدام علاج إضافي (بريدنيزولون ١ ملليجرام/كجم يومياً). على الرغم من أن استخدام جلو كوكورتيكويد أثناء الحمل يكون مصحوباً بزيادة احتمال خطورة حدوث تمزق لأغشية الجنين قبل إتمام مدة الحمل، فإن هذا لم يتم وصفه في المقالات الخاصة بالحوامل المصابات بNAIT.

أظهرت الدراسات المستقبلية أن IVIG يكون فعالاً في الإقلال من مخاطر النزف داخل الجمجمة بالمقارنة مع حالات الحمل السابقة غير المعالجة. و عند استخدام IVIG في متابعة العلاج لفترة أطول للنسل الباقي على قيد الحياة بعد معالجتهم قبل الولادة من الإصابة ب NAIT لا يظهر أية آثار عكسية على الصحة العامة أو أية تطورات عصبية ناتجة، ولكن هذه المعلومات محدودة [٤٦، ٤٧]. أظهرت دراسة واحدة تحسن التطورات العصبية الناتجة في الأشقاء المعالجين، على الرغم من ولادتهم في عمر مبكر من الحمل وقلة وزنهم عند الولادة [٤٧].

لا يوجد إجماع في الآراء حول الطريقة المثلى المستخدمة للتحكم في IVIG بعد البدء في استخدامه في العلاج. من الممكن أن يعطى IVIG مع أو بدون أدوية أخرى، مثل إعطاء سترويد عن طريق الفم، والمسمى بريدنيزولون ١ مجم/كجم/أسبوع. في واحدة من التجارب العشوائية المراقبة والتي تتضمن ٥٥ مريضاً، وجد أنه في ٧٨٪ من الحالات يزداد عدد الصفائح بشكل ملحوظ بسبب IVIG (١ جم/كجم/أسبوع)، في ٥٠٪ من الحالات غير المستجيبة تحسن وضع الحالات عند إضافة البريدنيزولون (٦٠ مجم/اليوم) [٣٠]. عند إجراء دراسة شاملة وجد أن متوسط عدد الصفائح يزداد ٣ مرات في الفترة ما بين بداية العلاج والولادة (من حوالي  $34 \times 10^3$  /ميكرو لتر إلى  $100 \times 10^3$  /ميكرو لتر) ولا يحدث نزيف داخل القحف. عادة ما يحتاج المرضى الذين عندهم عدد الصفائح الأولي أقل من  $20 \times 10^3$  /مليلتر<sup>٣</sup> إلى إضافة البريدنيزولون لتكون إستجابة الصفائح كافية بعكس المرضى

الذين يكون عندهم عدد الصفائح المبدئي لديهم أعلى من هذا المعدل (٥٧ مقابل ٧٪). استخدام الديكساميثازون غير فعال.

عند القيام بدراستين متوازيتين، عشوائيتين، متماثلتين [randomized multicenter studies]، تم تعريض ٧٨ مريضاً في ٧٩ حالة حمل إلى خطين مختلفين من العلاج معتمدة على وجود نزيف داخل القحف قبل الولادة في الأشقاء المصابين سابقاً و/أو عدد الصفائح المبدئي في عينة الدم المأخوذة من الحبل السري عند ك ٢٠ أسبوع [٤٥]. وجد أن ٤٠ سيدة من اللاتي لديهن أطفال مصابين سابقاً بنزيف قبل الولادة أو اللاتي يكون عدد الصفائح المبدئي عند أجنهن أقل من ٢٠,٠٠٠/ميكرو لتر (المجموعة الأكثر عرضة للخطر) من الممكن أن يتم إعطاؤهن IVIG + بريدنيزيلون أو إعطاء الـ IVIG منفرداً. وأن إعطاء العلاج متحداً يكون مصحوباً بزيادة أعلى في متوسط الصفائح الجنينية وذلك بعد ٣ إلى ٨ أسابيع من بداية العلاج (٦٧١٠٠ / ميكرو لتر مقابل ١٧٣٠٠ / ميكرو لتر). ٣٩ حالة من المرضى والذين لديهم طفل مصاب سابقاً ولكن لا يعاني من حدوث نزيف داخل القحف وعدد الصفائح الأولية لديه أكثر من ٢٠,٠٠٠ / ميكرو لتر من الممكن أن يتم إعطائهم IVIG منفرداً أو بريدنيزيلون منفرداً (مجموعة معرضة لخطورة معتدلة). إن متوسط الزيادة في عدد الصفائح عند استخدام IVIG منفرداً ٣٠٦٠٠ / ميكرو لتر مقارنة ب ٢٥٧٠٠ / ميكرو لتر، والتي لا تمثل فرق كبير. هناك أبحاث مسجلة كثيرة، أساسها في Leiden، لنقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي الخاصة بمحدثي الولادة، والتي تهدف إلى تقييم الخبرة الدولية المستخدمة في علاج هذا المرض قبل الولادة، تم توقيف الحالات المتطوعة في الوقت الحالي.

(www.medscinet.com/noich; lead investigator, Dick Oepkes, MD, Ph.D).

يوجد احتمال تعرض الأم لخطورة مصطحبة أثناء معالجة NAIT. وتتضمن الآثار الجانبية الناتجة عن إعطاء الإسترويد هشاشة العظام، وضعف تحمل الجلوكوز، وداء البول السكري المصاحب للحمل، وضعف المناعة، وتقلبات في الحالة المزاجية، والتهاب معوي. كما تتضمن الآثار الجانبية الناتجة عن الحقن الوريدي بالجلوبيولين المناعي IVIG، وتفاعل موضعي في مكان حقن الدواء، وحمى، طفح جلدي، وتغير في المناعة، وانتقال العوامل المعدية.

هناك خيارات علاجية أخرى مثل نقل متعاقب للصفائح الجنينية. هذه الطريقة غير مفضلة بسبب خطورة تعرض الجنين لحالة مرضية بسبب تكرار هذه العمليات الصعبة والمسائل المتعلقة بطرق الحصول على ونقل الصفائح المناسبة [٤٨]. ولكنها من الممكن أن تستخدم كمحاولة أخيرة إذا كان العلاج الطبي غير فعال.

إن العينة المأخوذة من دم الجنين [FBS] لتحديد عدد الصفائح الجنينية عادة ما تستخدم للتحكم في الحمل المصاب بNAIT. تؤخذ العينة من دم الجنين قبل البدء في العلاج باستخدام IVIG، وبعد عدة أسابيع من العلاج وذلك لتقييم مدى الاستجابة، وقبل الولادة لتحديد ما إذا كان يجب تجنب الولادة الطبيعية. معرفة الطبيب بعدد الصفائح يسمح له بتجنب استخدام IVIG والذي يكون مكلفاً في حالة عدم إصابة الجنين بنقص شديد في

الصفائح الدموية. فضلاً عن ذلك، فإن هذه المعلومات تمكن من ضبط الجرعات العلاجية في حالة عدم الإستجابة المثلى للصفائح. من ناحية أخرى، فإن أخذ العينة من الممكن تجنبه أو التقليل منه في حالة المرضى المتطوعين للعلاج التجريبي.

عند استخدام FBS في التحكم في NAIT، يجب أن تؤخذ العينة عن طريق متخصصين ذوي خبرة في الطب الجنيني الأمومي. في حالة وجود نقص كبير في عدد الصفائح أقل من  $(10 \times 10^9 / \text{ميكرو لتر})$  فيجب أن يكون هناك صفائح متوافقة متاحة لنقلها مباشرة وفي الحال للجنين. في الماضي، كانت تستخدم الصفائح المستخلصة من الأم، ولكن لم يعد يوصى باستخدام هذه الطريقة، على الرغم من إنه لا يوجد حد مطلق لنقل الصفائح، إلا أننا نقترح إبقاء عدد الصفائح أعلى من  $(10 \times 10^9 / \text{ميكرو لتر})$  لمنع حدوث أي نزيف من الحبل السري أثناء اتخاذ العينة.

إن القيام بأخذ عينة من دم الجنين FBS لها مخاطر: حيث يوجد تقريباً ١٪ خطورة فقدان الجنين. وتزايد الخطورة الفعلية عند الإصابة بNAIT [٤٩]، حيث تزايد النسبة لتصل إلى ٨٪ لكل حمل [٤٨]؛ وذلك نتيجة ازدياد خطورة الاستنزاف من الوخزة الموجودة في الحبل السري. بعض الخبراء المتخصصين يؤيدون عدم استخدام FBS ومعالجة الحوامل المعرضات للخطورة بتجربة IVIG، معطياً بذلك نسبة عالية لحدوث عودة الإصابة بNAIT والمخاطر المتعلقة بFBS [٥١، ٥٠، ٤٦، ٤٠، ٢٥]. هاتان الطريقتان العلاج التجريبي مقابل العلاج المعتمد على عدد الصفائح الجنينية، لم يتم مقارنتهما في التجارب العشوائية. القرار التحليلي تضمن أن العلاج التجريبي يجب أن يزيد من نسبة المواليد الأحياء ويجعلهم يتمتعون بجميع المميزات الحياتية كما يجب أن يكون ذو تكلفة مقبولة [٥٢].

طريقة أخرى يتم إجراؤها لتقليل عدد الطرق الصعبة المستخدمة؛ وذلك باستبعاد FBS الأولي لتحديد عدد الصفائح الجنينية السابقة للعلاج. يعد إجراء FBS الأولي، عند ٢٠ أسبوع من الحمل، هي الأخطر ما لم يعالج الجنين. يتم الحصول على FBS في شهور الحمل المتأخرة (منتصف الثلاثة أشهر الأخيرة)، بعد البدء في العلاج التجريبي ب IVIG. بما أن العلاج باستخدام IVIG يكون ناجحاً في زيادة عدد الصفائح في الأجنة المصابة، فإن هذه الطريقة تقلل من كلا من عدد الطرق المستخدمة في FBS واحتمال الإصابة بنقص شديد في الصفائح الدموية أثناء القيام بFBS، وبذلك يتم تقليل خطورة حدوث نزيف جنيني متعلق بإجراء هذه الطريقة، كما يقلل من أي أعراض أخرى. إذا لم يفلح IVIG منفرداً في الوصول إلى عدد الصفائح الكافية فمن الممكن أن تظل المرأة الحامل تحت الفحص قبل الولادة ولا بد من إجراء التدخلات المناسبة. يستخدم البريدنيزيلون الفموي (١) ملليجرام/كجم/يومياً) كعلاج إنقاذي لغير المستجيبين [٣٠].

يمكن التعرف على مدى الاستجابة للعلاج عن طريق :

١ - زيادة عدد الصفيحات مقارنة بالنسبة الأولى التي حصل عليها من إجراء عملية بذل في الحبل السري (CORDOCENTESIS) (إذا أجريت) ويكون فيها عدد الصفيحات أعلى من  $10 \times 10^3$  / ميكرو لتر.

٢ - انخفاض في عدد الصفيحات بنسبة ليست أكثر من  $10 \times 10^3$  / ميكرو لتر من النسبة الأولى المعروفة من إجراء بذل في الحبل السري (إذا أجريت) ويكون عدد الصفيحات الجنينية  $40 \times 10^3$  / ميكرو لتر.

إن المعايير التي بناءً عليها يتم اختيار الحوامل لإجراء علاج تجريبي عليهن ليست محددة. معظم المتخصصين يقومون بعلاج المرأة تجريبياً لو أن المرأة المعنية بالعلاج لديها خطورة قياسية (بمعنى لا يوجد تاريخ للإصابة قبل الولادة أو بعدها بنزيف داخل القحف في الأشقاء المصابين سابقاً). أثبتت التجارب العشوائية المتعددة مدى أمان هذه الطريقة [٥٣].

إن المرضى الذين لديهم طفل سابق مصاب والذي عاني من نزيف داخل القحف قبل الولادة أو بعدها تكون الأطفال اللاحقة لديهم معرضة للإصابة بأمراض أشد خطورة، وتكون لديهم استجابة غير كافية ل IVIG المستخدم منفرداً في العلاج. في هذه الحالة، نقوم بتقييم عدد الصفيحات روتينياً باستخدام طريقة البزل من الحبل السري. في سلسلة واحدة صغيرة، هؤلاء المرضى المعرضين لخطورة عالية تم معالجتهم بنجاح باستخدام الطرق التجريبية غير الجراحية، ومع ذلك، يوصى بإجراء أبحاث أكثر قبل إجراء هذه الطريقة [٥١].

مع النزوع إلى احتمال حدوث نزيف في حالات الأجنة المصابة بنقص الصفيحات الدموية، فلا بد من إجراء ولادة قيصرية في مثل هذه الحالات. أما إذا كان عدد الصفيحات الجنينية السابقة للولادة أكثر من  $50 \times 10^3$  / ميكرو لتر فإنه لا بد من إجراء محاولة للولادة المهبلية [٣١]. لا يوجد إجماع رأي حول المعايير التي بناءً عليها يتم معرفة الأجنة المعرضة للإصابة بأعراض أقل خطورة بعد الولادة المهبلية [٥٤].

إن الهدف من تحديد الموعد المناسب للولادة هو تقليل مخاطر الابتسار فيما بعد الولادة وأيضا خطورة التعرض للإصابة بنزيف. هناك ميل للولادة المبكرة في حالات المرض الشديد، وللولادة المتأخرة مع حالات المرض المتوسط الشدة [٥١]. لا بد من تأكيد تمام نضج الرئة، إذا أمكن، قبل توقيت الولادة قبل ٣٧ أسبوعاً.

هناك احتمال لوجود تقدم بحثي خارق والذي يتضمن التهجين، حيث إن ظهور أجسام مضادة مماثلة للأجسام المضادة البشرية تعمل على إعاقة ارتباط الأجسام المضادة الأمومية HPA-Ia بالصفائح الجنينية HPA-Ib. في الفأر على سبيل المثال، استخدام هذا الجسم المضاد المعيق يمنع تكسير الصفائح في الداخل [٥٥]. هذا التقدم يشير إلى اقتراب مستقبل واعد من الممكن أن يؤدي أخيراً إلى محاولات سريرية لعلاج نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخفي.

إن الاستراتيجية المثلى للوقاية من أو معالجة نقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي الخاصة بحديثي الولادة مثيرة للجدل، هذا التقدم في طرق الوقاية والعلاج لهذا المرض يحدث؛ نتيجة المحاولات السريرية المتخصصة لتحديد الاستراتيجيات المثلى للتحكم في المرض. من الممكن التقليل من الطرق المستخدمة في إتخاذ عينة من دم الجنين و المخاطر المتعلقة بها، والحوامل المعرضات لخطورة الإصابة بNAIT من الممكن أن يتم تصنيفهن حسب نوع الخطورة قليلة أم مرتفعة، لذلك فإن التحكم في المرض من الممكن أن يُفصل طبقاً لمدى خطورة الإصابة بحدوث نزيف داخل القحف داخل الرحم. بسبب النتائج الخطيرة المحتملة لهذا الخلل النادر، لابد من الاعتناء بهؤلاء المرضى بواسطة متخصصين ذوي خبرة ومعرفة بالخيارات العلاجية المتاحة في الطب الأمومي الجنيني.

لقد أظهرت أحدث المعلومات الآتي: أنه بإعادة النظر للحالات المجرى عليها البحث والتي تشمل ١٧٦,٠٨٤ من النساء وجدوا أن ٤٠ من كل ١٠٠,٠٠٠ حالة حمل يحدث لها نقص مناعي شديد في الصفائح الدموية، وعلى الرغم من التدخل فإن ٣ أو ٤ أطفال لكل ١٠٠,٠٠٠ حالة حمل معرضون لإصابة شديدة بنزيف داخل القحف [٥٦]. وعلى الرغم من ذلك، فإنه لم يتم العثور على الدراسات الكبيرة بدون تدخل، والتي تشير إلى أن حدوث نزيف داخل القحف يكون بنسبة أعلى في السكان الذين لم يجرَ عليهم البحث. هؤلاء القائمين على الدراسة يقومون بدراسات على نطاق أوسع. بمقارنة تدخلات كثيرة. بتطبيق العلاج على الحالات المرضية وجد أن استخدام IVIG يكون ناجحاً [٥٧]. ومع ذلك فإن التنقيط الوريدي المباشر لجاما جلوبيولين داخل الجنين لرفع عدد الصفائح الجنينية ليس فعالاً ولا يجب استخدامه في علاج هذا المرض [٥٨].

ملخص للتقييم والتحكم في الحوامل المعرضات لخطورة الإصابة بنقص الصفائح الدموية الجنينية للمستضد الخيفي.

١- إجراء تصنيف لمولدات المضاد للصفائح الأبوية والأمومية، وأيضاً إجراء تقييم للأجسام المضادة ضد مولد المضاد الأمومي وذلك عند وجود تاريخ توليدي لدى الأم وشقيقتها دال على هذا التشخيص (بمعنى وجود وفاة لجنين نتيجة إصابته بنزيف داخل القحف، نقص الصفائح الدموية عند حديثي الولادة دون سبب معروف). إجراء تصنيف جيني لمولدات المضاد للصفائح الأبوية في حالة تعرض الجنين لخطورة الإصابة بNAIT.

٢- فحص الأم للاستدلال على وجود DRB3 0101 يكون مفيداً عموماً. على سبيل المثال لو أن شقيقة المريضة تحمل DRB3 0101 والتي لديها طفل مصاب بNAIT فلا بد من إجراء فحوصات للاستدلال على وجود DRB3 0101، وذلك لتحديد مدى الاستجابة لتكوين أجسام مضادة HPAIa.

٣- لو أن الأب HPA Ia/Ib مختلف الزيجوت لابد من تحديد حالة HPA الجنينية وذلك عن طريق تصنيف DNA الجنيني لمعرفة مولدات المضادة للصفائح بواسطة سلسلة تفاعلات بوليميريز.

٤ - الخيارات العلاجية لدى المرضى لابد أن تعتمد على مدى خطورة الإصابة. حيث يوصى بالمعالجة قبل الولادة في حالة الأم التي تحمل جنين معرض لخطورة عودة الإصابة بالمرض.

٥ - القرارات المقترحة للتقسيم الطبقي حسب درجات خطورة الإصابة بNAIT

[Suggested decision tree for NAIT risk stratification]

أ) الخطورة الطبيعية (القياسية) - لو أن الطفل المصاب سابقاً يعاني من نقص في الصفائح الدموية غير

مصحوبة بحدوث نزيف داخل القحف فإن العلاج المناسب هو ١ جـم /كجم /أسبوع أو

بريدنيزيلون ٠,٥ مجم /كجم /اليوم ، ويبدأ العلاج عند ٢٠ أسبوعاً من الحمل.

ب) الخطورة المرتفعة - إذا كان الطفل المصاب سابقاً لديه نزيف داخل القحف بعد الولادة (في الفترة أكثر من

٣٦ أسبوعاً أو في الأسابيع القليلة الأولى بعد الولادة)، أو في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل ، لابد من

اتخاذ إستراتيجيات وقائية شديدة. الخيار العلاجي المناسب في هذه الحالة هو ١ جـم /كجم /أسبوع

ابتداءً من ١٢ أسبوعاً وتترايد الجرعة إلى ٢ جـم /كجم /أسبوعاً في الأسبوع ٢٨-٣٢. يمكن إضافة

البريدنيزيلون ١ مجم /كجم /اليوم ، عند ٢٠-٢٦ أسبوع كحد أقصى.

ج) الخطورة الشديدة - لو أن الطفل المصاب سابقاً لديه نزيف داخل القحف في فترة ما قبل الولادة

(<٢٨ اسبوعاً أو <٣٦ أسبوعاً) ، يجب اتخاذ استراتيجيات أشد للوقاية . إن الخيارات العلاجية المناسبة في

هذه الحالة هي ٢ جـم /كجم /أسبوع ابتداءً من الأسبوع ١٢ للحمل. عند ٢٠-٢٦ أسبوعاً كحد

أقصى يمكن إضافة بريدنيزولون ١ مجم /كجم /اليوم.

اتخاذ عينة من دم الجنين لها بعض المخاطر ولكنها تمدنا بمعلومات قيمة ، مثل أننا نعرف من خلالها الخط

القاعدي لعدد الصفائح الجنينية ومدى الاستجابة للعلاج. لابد من موازنة المخاطر والفوائد الخاصة

بهذه الطريقة عند كل مريض. عند ٣٢ أسبوعاً ، لابد من إتخاذ عينة من دم الجنين ؛ وذلك لتحديد ما إذا

كان هناك حاجة إلى علاج إضافي أو لولادة مبكرة. لابد من نقل الصفائح إلى الجنين داخل الرحم في

نفس التوقيت الذي أخذت فيه العينة وذلك إذا ثبت أن عدد الصفائح الجنينية أقل من ١٠ x ٥٠

٣ /ميكرو لتر؛ وذلك لتجنب حدوث نزيف حتى الموت من المكان الذي أخذت منه العينة.

٦ - لابد من إجراء ولادة قيصرية مع الأخذ في الاعتبار الولادة المهبلية فقط إذا بلغ عدد الصفائح

الجنينية السابقة للولادة أكثر من ١٠ x ٥٠ ٣ /ميكرو لتر.

### المسببات المناعية الأخرى لحدوث نقص في الصفائح الدموية لدى الجنين

إن نقص الصفائح الدموية أثناء الحمل والفرغرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب (ITP) هي حالات أمومية والتي نادراً ما تكون مصحوبة بنتائج عكسية لدى الجنين؛ نتيجة لنقص الصفائح لديه. حوالي ١٢٪ من الحوامل يعانون من نقص الصفائح الدموية الحملي والتي يكون فيها عدد الصفائح الأمومية أقل من ١٥٠٠٠٠ / ميكرو لتر وعادة لا يتطلب أي علاج أثناء الحمل. وإحتمال خطورة إصابة الجنين بنقص الصفائح الدموية يكون أقل من ١٪ ولا يتطلب علاج لكلاً من الأم والجنين.

إن الفرغرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب (ITP) هي عبارة عن خلل في المناعة الذاتية ناتج عن الأجسام المضادة ضد الصفائح والتي ينتج عنها تكسير في الصفائح. على العكس من نقص الصفائح الدموية الحملي، فإن ITP من المحتمل أن ينتج عنها نقص في الصفائح، والذي يحدث في حوالي ١٠٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن احتمال خطورة حدوث نزيف داخل القحف أقل من ١٪ من إجمالي الحالات المصابة ب ITP أثناء الحمل. في الماضي، كانت تستخدم العينات المأخوذة من دم الجنين لتحديد عدد الصفائح الجنينية السابقة للولادة. ومع ذلك، ونظراً لندرة النتائج العكسية المعطاة، والمخاطر الخاصة بإجراء FBS، فإن هذه الطريقة لم يعد معتد بها. وتحديد الولادة القيصرية يكون فقط مقتصرًا على التوجيهات التوليدية. يستخدم العلاج للتحكم في ضبط عدد الصفائح الأمومية. يرتبط نقص الصفائح الدموية عند الوليد باستئصال الطحال سابقاً عند الأم، وعدد الصفائح الأمومية أقل من  $50 \times 10^3$  / ميكرو لتر، ووجود نقص في الصفائح الدموية عند الأشقاء. يتطلب النقص الشديد في الصفائح الدموية لدى حديثي الولادة تصحيحاً فورياً (عدد الصفائح أقل من  $20 \times 10^3$  / ميكرو لتر). يعد نقل الصفائح للجنين هي الكيفية الأسرع لتصحيح نقص الصفائح الدموية.

### المسببات الخمجية لحدوث نقص الصفائح الدموية لدى الجنين

على الرغم من أن نقص الصفائح الدموية يكون نادراً، إلا أن الإصابة بعدوى فيروسية قبل الولادة قد ينتج عنه نقص في الصفائح الدموية الجنينية أو الوليدية. الفيروس المضخم للخلايا وفيروس الحصبة الألمانية من المسببات المعروفة لنقص الصفائح الدموية في الأطفال المصابين بالعدوى خلقياً.

تبين حديثاً، الإصابة بعدوى الحمى الصغيرة B19 قبل الولادة تكون مصحوبة بنقص الصفائح الدموية. عادة ما تكون الإصابة بعدوى الحمى الصغيرة B19 شائعة في الطفولة ونادراً ما تتسبب في أمراضاً مهمة عند الأفراد الأصحاء. المرأة الحامل التي لم تتعرض للإصابة في الماضي ولا يوجد لديها أجساماً مضادة وقائية يمكن أن تتعرض فجأة للعدوى. إن النساء اللاتي يتعاملن مع الأطفال في سن الالتحاق بالمدرسة أكثر عرضة لخطورة الإصابة

بالعدوى. إن الفيروسات الصغيرة تكون مصحوبة بنتائج جنينية ضعيفة. يصيب هذا الفيروس المعدي الخلايا سريعة التكاثر ويكون هذا التأثير أكثر وضوحاً في كريات الدم الحمراء السالفة. ينتج عن فقر الدم الجنيني فشل في القلب، استسقاء واحتمال حدوث وفاة، ومع ذلك، قد ينتج عن الغالبية العظمى من الحالات حمل غير مصحوب بمضاعفات. يقترح المتخصصون عمل دراسات متكررة وذلك من خلال إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية ودوبلر خاص بالشريان المخي الأوسط، بالنسبة للنساء المشتبه في إصابتهن بالعدوى أثناء الحمل، والقيام بأخذ عينة من دم الجنين ونقل الدم لهؤلاء المعرضون لخطورة الإصابة بفقر الدم.

ترجح المعلومات الحالية أن نقص الصفائح الدموية من الممكن أن يكون نتيجة إصابة بعدوى الحمى الصغيرة B19 قبل الولادة. علماً بأن الدراسات محدودة ومدى التأثير على الصفائح غير معروف، حيث إنه من الممكن أن يكون أكثر من ٨٠٪ من حالات الحمل مصحوباً بالاستسقاء سابقاً. لحسن الحظ، أن الفيروسات الصغيرة ليست مصحوبة بحالة مرضية طويلة الأمد. على العكس من فقر الدم الجنيني الذي يتم تقديره عن طريق الموجات فوق الصوتية، يوجد فقط طرق جراحية للتعرف على نقص الصفائح الدموية. لا يوجد إجماع حول ما إذا كان يجب تقييم الحوامل المصابات بعدوى الفيروسات الصغيرة روتينياً للتعرف على نقص الصفائح الدموية. ومع ذلك، فإن وجود نقص الصفائح الدموية الشديدة في نفس توقيت أخذ العينة من دم الجنين في الحالات المصابة بعدوى الفيروسات الصغيرة حيث يتم أخذ عينة الدم الجنينية [٥٩]. لذلك، يجب أن يكون نقل الصفائح الدموية داخل الرحم متوفراً عند أخذ العينة من دم الجنين إذا وجد نقص شديد في الصفائح الدموية؛ وذلك لمنع النزيف حتى الموت من المكان التي أخذت منه العينة.

### الإضطرابات الجنينية المصاحبة لنقص الصفائح الدموية لدى الجنين

يوجد عدد كبير من الحالات الجنينية النادرة بدرجات خطورة متفاوتة والتي تحدث نتيجة نقص الصفائح الدموية. حقيقة إن، أول حالة تسجل حدوث استنزاف جنيني مصاحب لاختاذ العينة من دم الجنين قد حدثت في مريضة لديها جنين يعاني من ضعف الصفائح لغلانزمان [٦٠] (الجدول رقم ٢،٤). متلازمة (TAR) عبارة عن اضطرابات صبغية جسمية متنحية والتي تتصف بنقص شديد في الصفائح الدموية وعدم اكتمال تكوين عظمة الكعبرة.

الجدول رقم (٤,٢). خصائص الحالات المصاحبة لنقص الصفائح الدموية الجنينية.

| الحالات                                 | الصفات                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AIT                                     | تحدث في ١ لكل ١٠٠٠ حالة من المواليد<br>تصيب الوليد الأول<br>من الممكن أن يحدث نزيف داخل القحف/الجمجمة (ICH) في ٧-٢٠٪ من الحالات<br>إحتمال خطورة حدوث عودة للمرض<br>العلاج ب IVIG هو العلاج الأكثر استخداماً<br>لابد من إجراء أخذ عينة من دم الجنين في الحالات المصابة وذلك بواسطة خبراء متخصصين<br>عادة ما يتم إجراء ولادة قيصرية           |
| ITP                                     | نقص ملموس في الصفائح الدموية ١٠٪<br>نادراً ما يحدث نزيف داخل القحف (ICH) بنسبة أقل من ١٪<br>لا يوجد حاجة لتغيير الإجراءات التوليدية في معظم الحالات                                                                                                                                                                                         |
| نقص الصفائح الدموية المتعلق<br>بالحمل   | حميد<br>خطورة الإصابة بنقص ملموس في الصفائح الدموية أقل من ١٪<br>لا يوجد ضرورة للعلاج                                                                                                                                                                                                                                                       |
| عدوى الحماة الصغيرة<br>(Parvovirus b19) | حدوث نقص في الصفائح الدموية عند الأجنة مصحوباً بإستسقاء<br>نقل دم داخل الرحم عند ظهور فقر الدم<br>نقل الصفائح في حالات النقص الشديد في الصفائح الدموية                                                                                                                                                                                      |
| وجود عدوى أخرى قبل الولادة              | الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، فيروس الحصبة الألماني، المجموعة B من Streptococcus،<br>Escherichia coli، Haemophilus influenza                                                                                                                                                                                                                |
| اضطرابات جينية                          | تحديد أو تقييم الصورة السريرية الشاملة<br>عادة ما تصطبح بوجود مرض يعالج وفقاً لذلك<br>فقر الدم (Fanconi): نادراً ما يحدث، اضطرابات صبغية جسمية متنحية، عيوب خلقية متعددة<br>TAR: عند إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية قبل الولادة يوجد إكتشافات في القلب والأطراف<br>متلازمات (مجموعة أعراض) أخرى: عادة ما يحدث خلل في وظائف الصفائح الدموية |

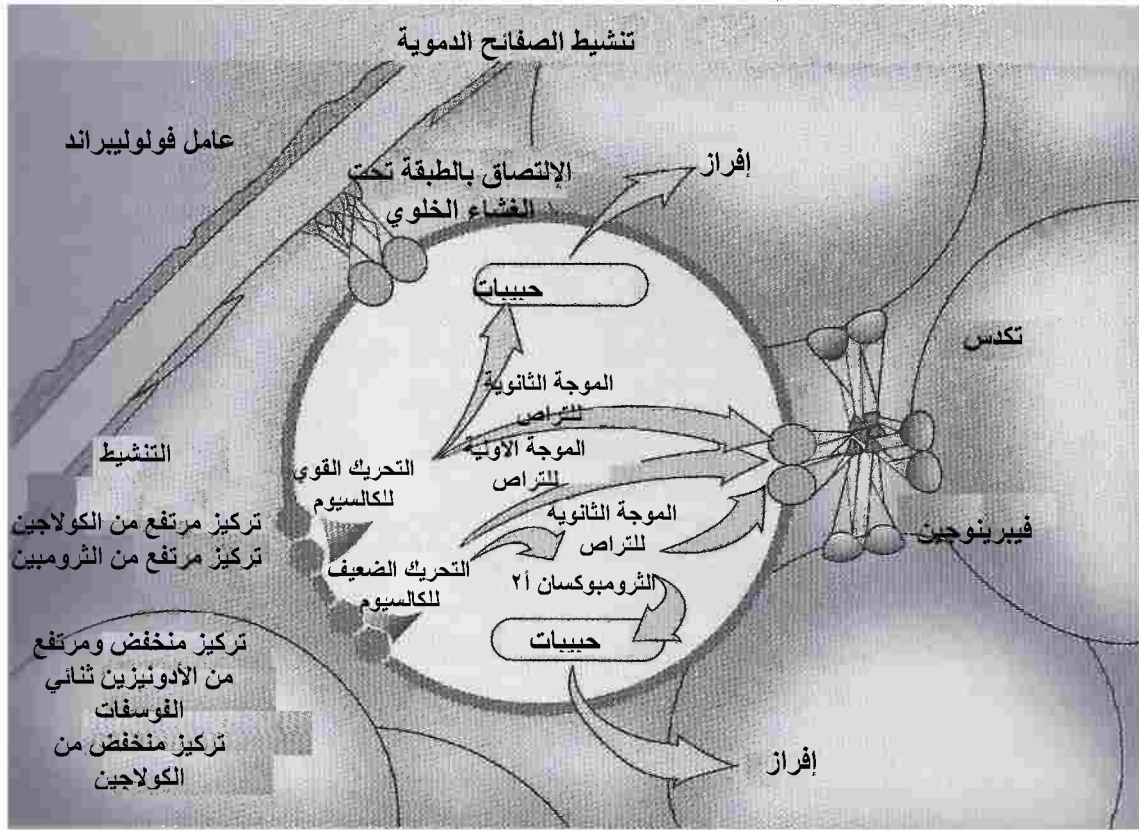
كما توجد أيضاً اضطرابات إضافية شائعة والتي تتضمن عادة الأطراف والقلب. إيقاف التمايز الخاص بالخلايا كبيرة النواة هو السبب في حدوث نقص شديد في الصفائح الدموية وعادة ما يتم التعرف عليه عند الولادة. يتم التشخيص قبل الولادة بإجراء أخذ العينة من دم الجنين؛ وذلك لتأكيد العدد القليل للصفائح في الحالات التي يشتبه في إصابتها بعد إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية. وكما هو الحال في نقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخفي، فإن نسبة البقاء ومعدل الوفيات يرتبط بوجود نزيف داخل القحف. وفي النهاية فإن نقصاً الصفائح الدموية تنتهي بعد مرور عام من العمر.

إن فقر الدم من نوع (Fanconi) الناتج عن اضطرابات صبغية جسدية متنحية تتسبب في حدوث نقص في الصفائح الدموية نتيجة حدوث فشل في نخاع العظام. وعادة ما يبدو واضحاً في الطفولة، ومع ذلك، فإن الحالات يتم التعرف عليها عند الولادة، هناك عديد من التشوهات الخلقية التي تصيب ٦٠-٧٠٪ من الأطفال المصابين والتي تشمل الجلد، والعظم، والقلب، والجهاز البولي التناسلي.

إن نقص الصفائح الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا الكبيرة النواة هو عبارة عن اضطرابات نادرة صبغية جسدية متنحية والتي ينتج عنها نقص شديد في الصفائح الدموية الوليدية وغياب الخلايا الكبيرة النواة من نخاع العظام [٦١]. هذا ينتج عنه حدوث متقدم لقلة الكريات الشاملة في الدم وعدم قدرتها على التنسج خلال ٣-٥ سنوات. على عكس الحالتين السابقتين، لا يوجد أي عيوب خلقية مصطحبة. يحدث هذا الاضطراب؛ نتيجة حدوث طفرات في جينات مستقبل للثرموبوبويتين c-mpl وربما هذا هو التفسير لسبب ارتفاع معدلات هرمون الثرموبوبويتين عند هؤلاء المرضى. و العلاج الوحيد الفعال في هذه الحالة هو عملية زرع النخاع [٦١].

توجد بعض الحالات الجينية الأخرى التي تؤدي إلى نقص الصفائح الدموية، ولكنها ليست شديدة. هذا يتضمن: متلازمة Wiskott-Aldrich، والخلل المعروف باسم May Hegglin، متلازمة Bernard Soulier، ومتلازمة Alport. يتم تقييم وظائف الصفائح الدموية بواسطة الصفائح الجينية الموجودة في العينة المأخوذة من دم الجنين داخل الرحم لتشخيص الاضطرابات التي تعيق الصفائح عن القيام بوظيفتها [٦٠]. لقد اكتشف دافوس Daffos ورفاقه أن الجليكوبروتين GPIIb/IIIa الخارج من غشاء الصفائح وبعض مولدات المضاد الأخرى تظهر بكميات طبيعية في بداية مبكرة من الحمل، في الفترة ما بين ١٦-١٨ أسبوعاً [٦٢]. لقد قام Daffos بدراسة وظائف الصفائح في الأجنة التي يتراوح عمرها الحملي بين ١٨-٢٩ أسبوعاً. فقد إكتشفت المجموعة أن هناك تباطؤ في الاستجابة للكولاجين Collagen، ولا يوجد تكس للصفائح مع الأدرينالين. أيضاً قام نيكوليني Nicolini ورفاقه بتنشيط الصفائح داخلياً (داخل الكائنات الحية) تحت ظروف قاعدية محكمة وداخل المختبر بعد إثارتها بواسطة أدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP) و u466169، المادة المنشطة الضعيفة والقوية على التوالي [٦٣]. و وجدوا أن الأجنة لديهم صفائح أقل فاعلية مقارنة بأمهاتهم وذلك بعد إضافة كلا العاملين المنشطين للصفائح بجميع التركيزات. قام Paidas, Haut بدراسة وظائف الصفائح الجينية باستخدام طرق قياس التكس التقليدية للصفائح في ٢٤ جنيناً ممن إجتازوا اختبار العينة المأخوذة من دم الجنين، ويتراوح عمرهم الحملي ٢٠-٣٤ أسبوع، في وجود دواعي للبذل من الحبل السري والتي عبارة عن حساسية Rh (n=9)، عدم توافق مولد المضاد مع فصائل الدم الأخرى (n=6)، تحليل الكروموسوم (NAIT (n=1)، ITP (n=1). لقد استطعنا إنتاج الخط الأول والثاني من تكس الصفائح (الشكل رقم ٤.٢). عند تحليل معلوماتنا المتعلقة بمقارنة المواد المنشطة ADP ( $2 \times 10^{-4} M$ ) وكولاجين (٢ مجم/مليتر) مقابل العمر الحملي، وجد أن هناك علاقة إحصائية مهمة ( $r=0.52$ ,  $p=0.008$ ) بين الاستجابة لADP والعمر الحملي. وطبقاً لمعلوماتنا فإن وظائف الصفائح تزيد كلما تقدم العمر الحملي، وتصل إلى الاستجابات الطبيعية للبالغين في الثلاثة شهور الأخيرة. على الرغم من أن الاستجابة للكولاجين تتزايد بتقدم

العمر الحمل، إلا أنه لم يعد مستخدماً بطريقة ملحوظة. هناك مثالان لإجراء اختبارات وظائف الصفائح المأخوذة من عينة دم الجنين موضحة في الأشكال أرقام (٤.٣، ٤.٤). إذا وجد مريض له تاريخ تسمم حمل ويأخذ يومياً جرعة أقل من الأسبرين يتم أخذ العينة عند ٢٨ أسبوعاً من الحمل، وأظهرت الدراسات الخاصة بتكدس الصفائح حدوث خلل عند استخدام الأدوية الشبيهة بالأسبرين.

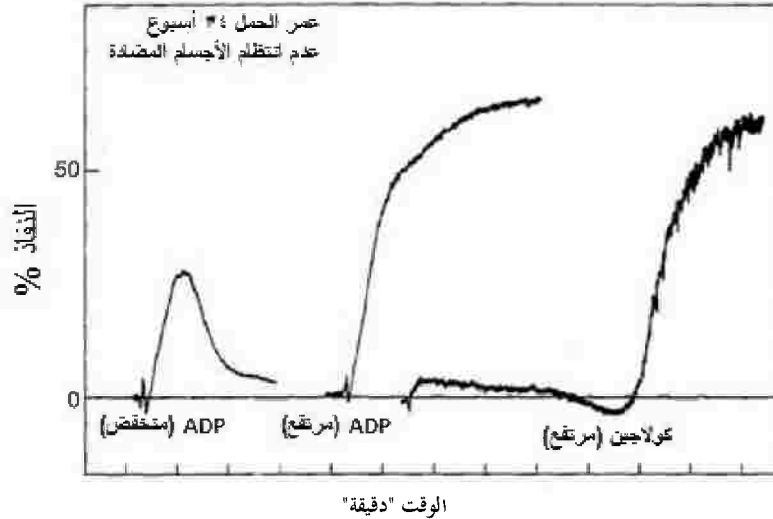


الشكل رقم (٤.٢). رسم تخطيطي لتنشيط الصفائح.

يبدأ قطع البطانة الداخلية للوعاء الدموي في تسلسل من الأحداث المؤدية إلى تكوين سدادة تتكون من الصفائح والفبرين. في بادئ الأمر، تكون الصفائح الدموية الغير منشطة قرصية الشكل تلازم عناصر الكولاجين والعناصر الليفية للبطانة الفرعية المكشوفة إما مباشرة أو من خلال عامل فون ويليراند. ويتم تنشيط الصفائح المتلازمة فيما بعد لتكوين كرات شوكية لاتناظرية مزودة بقدم كاذبة مكونة طبقة أحادية أعلى البطانة الفرعية المكشوفة، كما يتم تحفيزها بغرض إصدار أدينوسين ثنائي الفوسفات [ADP] ومواد أخرى صادرة من الحبيبات وغرض تشكيل الثرومبوكسان أ<sub>٢</sub> [thromboxane A<sub>2</sub>] من حمض الأراكيدونيك المتحرر من الشحوم الفسفورية الغشائية. يحدث الأدينوسين ثنائي الفوسفات والثرومبوكسان إطرءاً مزيداً من التغيير بالشكل وتلازم الصفائح لبعضها ببعض وللصفائح المتلتصقة بالبطانة الفرعية. يعدُّ تكدس الصفائح اختباراً معملياً يعمل على دراسة استجابة الصفائح

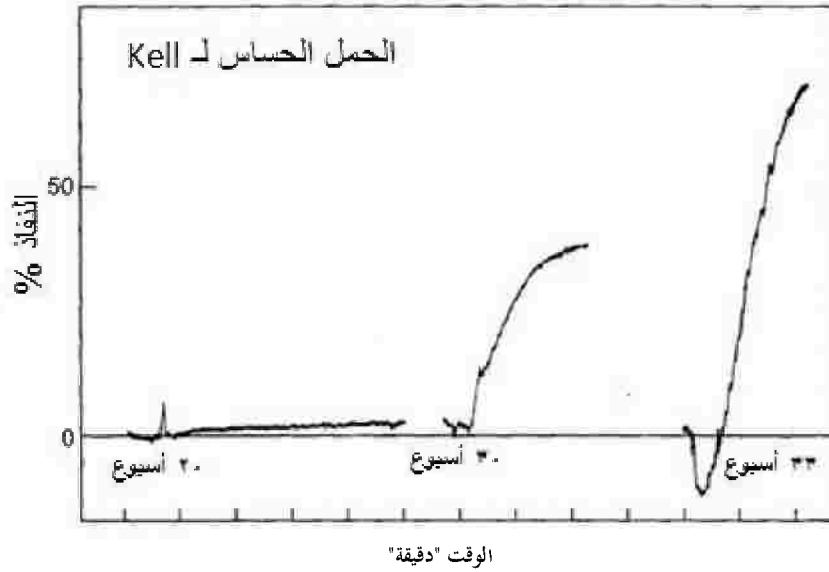
ومحرضاتها. بالتركيزات المنخفضة، يعمل الأدينوسين ثنائي الفوسفات على تكديس الصفائح على نحو منقلب وذلك نظرا لانكماش هذا المركب إلى جانب متلقي غشاء الصفائح، الأمر الذي يسبب تغييرا بالشكل وكشفا لمواقع ربط الفيبرينوجين. يتم ربط الفيبرينوجين بهذه المتلقيات وبشكل اللجائن المعتمدة على الكالسيوم وذلك بين جزئيات الفيبرينوجين مسببة تجمع الصفائح. أما في التركيزات المرتفعة لمركب الأدينوسين ثنائي الفوسفات، يتم تركيب الثرومبوكسان بل ويسبب إصدار حبيبات كثيفة الصفائح وحبيبات الألفا بما يؤدي إلى موجة ثانوية غير منقلبة للتكدس. يعمل الكولاجين على تجمع الصفائح بعد حدوث تأخر ما خلال وقت تلازم الصفائح لليفيات الكولاجين. علاوة على ذلك، وبالتركيزات المرتفعة، يحث الكولاجين على إجراء التكدس من خلال المسار غير المعتمد على الثرومبوكسان، مسار الفسفوانوسيتايد إينوزيتول. يشبه الإينفرين مركب الأدبوسين ثنائي الفوسفات وذلك في إحداث تجمع انعكاسي بالتركيز المنخفض؛ في حين يكون غير الانعكاسي بالتركيز المرتفع وذلك من خلال الثرومبوكسان ٢، هذا وعلى الرغم من عدم تحفيز الإينفرين لتغيير الشكل. تلازم الصفائح في بادئ الأمر البطانة الفرعية بل وتتم بتغيير في الشكل تحرك محرضات الصفائح الضعيفة كميات صغيرة من الكالسيوم بل وتؤدي إلى موجة أولية انعكاسية للتجمع فضلا عن إصدار محدد للحبيبات؛ في حين تحرك المحرضات الأكثر قوة مزيد من الكالسيوم بما يؤدي إلى التجمع غير الانعكاسي لموجة ثانوية ومزيد من إصدار الحبيبات. يحدث تكون الجلطة عند ربط الصفائح المنشطة بالفيبرينوجين في وجود الكالسيوم.

تكتل: استجابة طبيعية



الشكل رقم (٤,٣). هو مثال على شكل الإستجابة " الطبيعية " للمنشط في الجنين في كينونة الثلث الثالث: ولقد تم الحصول على عينات من دم أجنة عمرها ٣٤ أسبوعاً من عمر الحمل من أجل توضيح التميعن الإسوي غير الريبوسوي. وتم تصوير المنحنى الطبيعي لتكدس صفائح الدم إستجابةً للتركيز المرتفع والمنخفض لثنائي فوسفات الأدينوزين (ADP) والتركيز المرتفع لمادة الكولاجين.

تكتل: إستجابة متزايدة مع GA



الشكل رقم (٤, ٤). هو مثال على استجابة تكديس صفيحات الدم المتزايد إلى ثاني فوسفات الأدينوزين مع تقدم العمر الجنيني في المريض الذي أخذت منه عينات دم الجنين المتسلسلة؛ وذلك بسبب كيل التوعية جاليوم

kell sensitization . GA

### النقاط الرئيسية

يعد التعرف على نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات أثناء مدة الحمل مشكلة من المشكلات العويصة، وتقدر حال حدوثها بما يقرب نحو ٥٪ من جملة النساء الحوامل، وعادة ما يعرف على أنه نقص في عددالصفيحات الدموية  $10 \times 10^9 / \text{ميكرو لتر}$ . وتعد أسباب نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات مختلفة ومتنوعة أثناء مدة الحمل، العديد منها لا يتسق اتساقاً وثيقاً بحالة الحمل. وعلى خلاف ما قد ورد فإن علم أسباب مرض نقص الصفيحات الدموية لدى الجنين من الممكن أن يتشعب أمره، فإنه من الأهمية بمكان أن نتعرف على الجنين وحديثي الولادة المعرضين لخطر الإصابة بنقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي نتيجة التمنيع المخالف والإضطرابات الوراثية الأخرى المرتبطة بنقص الصفيحات الدموية لدى الجنين أو وظائف الصفيحات الدموية المتغيرة لدى الجنين. ومن ثم يعد نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي في الدم عند الوليد (NATT) هو اضطراب تكون فيه الصفيحات الدموية لدى الجنين محتوية على مولد مضاد قد ورثه الابن من الأب وتفتقده الأم. ومن الممكن أن يحدث نزيف داخل الجمجمة قبل الولادة هذا النزيف يكون هو المسئول الأول عن غالبية الأمراض والوفيات لصاحب هذه الحالة. ويتعين على الطبيب الذي تم إستدعائه لتقييم نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات والأجنة أن يكون مدركاً وذلك بأن يضع نصب عينيه كلا من حالات الحمل وغير الحمل غير المتصلة

بأسباب نقص الصفيحات الدموية. وفي أغلب الظروف، يلزم اتباع نهج متعدد التخصصات بمساهمة من أطباء التوليد، أخصائيي الدم، وأخصائيي الطب المعملية على أن يتغلبوا على حالات المرضى الحوامل والأجنة وحديثي الولادة المعقدة الذين يعانون من اضطرابات نقص الصفيحات الدموية.

### المراجع

1. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *NEngl J Med* 1993 Nov 11; 329(20):1463-6.
2. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Sep; 179(3 Pt 1):573-6.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996 Jul 1; 88(1):3-40.
4. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984 Sep; 64(3):319-25.
5. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002 Mar 28; 346(13):995-1008. Review. No abstract available.
6. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993 Dec; 48(12):781-8.
7. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Aug; 173(2):479-82.
8. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000 Jul; 37(3):275-89.
9. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul; 177(1):149-55.
10. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Dec* 15; 102(13):4306-11.
11. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003.
12. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Jun; 42(2):360-7.
13. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-1584.
14. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 Nov 26; 339(22): 1585-94.
15. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al; French Clinical and Biological Network on Adult Thrombotic Microangiopathies. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007 Apr 1; 109(7):2815-22.
16. Jamshed S, Kouides P, Sham R, Cramer S. Pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura in the placenta, with emphasis on the snowman sign. *Pediatr Dev Pathol* 2007 Nov-Dec; 10(6):455-62.
17. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004 Aug; 44(8): 1149-58.
18. Galli M, Musiccio M, Gervasoni C, et al. No evidence of a higher risk of progression to AIDS in patients with HIV-1-related severe thrombocytopenia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12:268-75.
19. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3 Suppl):311S-37S.

20. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, *et al*; French Heparin-induced Thrombocytopenia Study Group. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003 Jun; 121(5):786-92.
21. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994 Sep 15; 84(6): 1851-6.
22. Paidas MJ, Haut MJ, Lockwood CJ. Platelet disorders in pregnancy: Implications for mother and fetus. *Mt Sinai J Med* 1994; 61(5):389-403.
23. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337:22.
24. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, *et al*. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110:833.
25. Yinon Y, Spira M, Solomon O, *et al*. Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1153.
26. Althaus J, Weir EG, Askin F, *et al*. Chronic villitis in untreated neonatal. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1100.
27. Kay HH, Hage ML, Kurtzberg J, *et al*. Alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:110.
28. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, *et al*. 348 casts of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; 1:303.
29. Herman JH, Jumbelic ML, Ancona RJ, Kickler TS. In utero cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:3 12.
30. Bussel JBF, Berkowitz RL, Lynch L, *et al*. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1414.
31. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia; state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:907.
32. Tiller H, Killie MK, Skogen B, *et al*. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG* 2009; 116:594.
33. Turner ML, Bessos H, Fagge T, *et al*. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-Ia. *Transfusion* 2005; 45:1945.
34. Durand-Zaleski I, Schlegel N, Rlnm-Roisgard C. *et al* Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Am J Perinatol* 1996; 13:423.
35. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk, A, *et al*. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *EJOG* 2007; 114:588.
36. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, *et al*. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-Ia (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998; 92:2280.
37. Lipitz S, Ryan G, Murphy MF, *et al*. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-PIA1 (anti-HPA-Ia): importance of paternal and fetal platelet typing for assessment of fetal risk. *Prenat Diagn* 1992; 12:955.
38. Ohto H, Kato K, Tohyama Y, *et al*. Prenatal determination of human platelet antigen type 4 by DNA amplification of amniotic fluid cells. *Transfus Sci* 1997; 18:85.
39. Quintanar A, Jallu V, Legros Y, Kaplan C. Human platelet antigen genotyping using a fluorescent SSCP technique with an automatic sequencer. *Br J Haematol* 1998; 103:437.
40. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003; 122:275.
41. Raynient R, Brunskill S, Stanworth S, *et al*. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004226.
42. Gaddipati S, Berkowitz RL, Lembedt AA, Lapinski R, McFarland JG, Bussel JB. Initial platelet counts predict the response to intravenous gamma globulin therapy in fetuses that are affected by PIA1 incompatibility. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 107:91.
43. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, *et al*. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1992; 80:67.

44. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, *et al.* Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988; 319:1374.
45. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, *etal.* Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:91.
46. Radder CM, de Haan MJ, Brand A, *et al.* Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2004; 80:65.
47. Ward MJ, Pauliny J, Lipper EG, Bussel JB. Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children. *Am J Perinatol* 2006; 23:487.
48. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, *et al.* Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:826.
49. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, *et al.* Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:475.
50. Kanhai HH, Van Den Akker ES, Walther, FJ, Brand, A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21:55.
51. Van Den Akker E, Oepkes D, Lopriore E, *et al.* Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007; 114:469.
52. Thung SF, Grobman WA. The cost effectiveness of empiric intravenous immunoglobulin for the antepartum treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1094.
53. Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG, *et al.* Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:249.
54. Van Den Akker E, Oepkes D, Brand A, Kanhai HH. Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG* 2006; 113:781.
55. Ghevaert C, Wilcox DA, Fang J, *et al.* Developing recombinant HPA-1a-specific antibodies with abrogated Fcγ receptor binding for the treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2008; 118:2929.
56. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, van der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010 Jul 8.
57. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, Tsaor FW, Macfarland JG. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010 May 20. [Epub ahead of print]
58. Giers G, Wenzel F, Riethmacher R, Lorenz H, Tutschek B. Repeated intrauterine IgG infusions in foetal alloimmune thrombocytopenia do not increase foetal platelet counts. *Vox Sang* 2010 Jul 6.
59. Segata M, Chaoui R, Khalek N, Bahado-Singh R, Paidas MJ, Mari G. Fetal thrombocytopenia secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jan; 196(1):61.el-4.
60. Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Apr; 158(4):939-46.
61. Ballmaier M, Gemeshausen M, Schulze H. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97:139-146.
62. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986; 68(2):488-92.
63. Nicolini U, Guarneri D, Gianotti GA, Campagnoli C, Crosignani PG, Gatti L. Maternal and fetal platelet activation in normal pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83(1):65-9.



### أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

مايكل ج بايداس، وكريستينا إس هان، ونازلي حسين، وتشارلز ج لوكوود

#### مقدمة

تُمثل أهبة التخثر قصة متطورة في التوليد الحديث لا تزال تُثير الجدل لمقدمي الرعاية والمرضى وعائلاتهم ونظام الرعاية الصحية العالمي بوجه عام. ويجب النظر في موضوع أهبة التخثر في سياق الإرقاء والحمل بشكل أوسع. ويضع حمل الإنسان تحديات فريدة من نوعها لنظام التخثر ربما أكثر من أي أنواع الثدييات الأخرى. أولاً، يجب أن يكون العضو المضيف الأمومي، وهو الرحم، مستعداً لقبول المضغة من المنظور المناعي، ثم يسمح بزرع المضغة، ووضعها في بطانة الرحم ثم أعمق في عضل الرحم.

وخلال تكون المشيمة المبكر، تخترق الأرومة الغازية المخلاوية وعاء رحم الأم لتأسيس الدورة البدائية للرحم والمشيمة. ولاحقاً، فإن الأرومة الغازية المخلاوية داخل الأوعية وخارج الزغابات تغزو الشرايين الحلزونية الساقطية والسطحية وتحول شكل هذه الأوعية لتحقيق الحجم الكبير وانخفاض مقاومة تدفق الدم داخل المسافات بين الزغابات. الأرومة الغازية المخلاوية داخل الأوعية وخارج الزغابات "تعيد تَبْطُن" (اندمال البطانة) الشريان الرحمي الحلزوني والعضلي. وتشمل هذه العملية الغازية مخاطرة كبيرة لنزف الأم، وفي نهاية المطاف يجب أن تُنشئ المشيمة وصلات مع الدورة الأمومية بحيث يتلقى الجنين المطور المغذيات اللازمة للنمو والتطور. ولا تتحمل الأم / المضيفة وحدها مسؤولية الشروع في تغييرات الأمومة، على العكس، فإن الجنين ليس مجرد مشارك سلبي في عملية الزرع. وقد تم التعرف على بُتيد مشتق من جنين صغير، ويُسمى بعامل سابق الزرع، مما يُعزز عملية الزرع، وينظم المناعة، ويُقوي الالتصاق الساقلي للجنين، ويتحكم في عمليات الاستماتة المبرمجة [١].

إن تأسيس غزو مشيمي سليم يكون أكثر تقديراً عندما يتم النظر إلى مضاعفات التوليد المصاحبة لغزو مشيمي معيب. على سبيل المثال، يصاحب تسمم الحمل الذي يتسم بارتفاع ضغط الدم والبروتين في البول وتضيق الأوعية الدموية المعممة، غزو مشيمي متضائل. يعدُّ تسمم الحمل مكون من متلازمات المشيمة، مع مكونات أخرى تُسبب تقييد نمو الجنين، وولادة جنين ميت، وولادة مبكرة، وإنفصال [٢]. تُنتج خلايا أنسجة الرحم، تحت تأثير

هرمون الإستروجين والبروجسترون، في عملية تسمى التحتانية [decidualization]، التي تنتج عامل الأنسجة، وعليه تُمثل عنصراً رئيساً في السيطرة على الإرقاء الرحمي خلال إنشاء الحمل [٣]. ويظهر في الشكل رقم (٥،١) لمحة عامة عن عامل الأنسجة ذات الصلة المصاحب لمسارات مرقئ وحال للفيرين [٤].

وفي الطرف الآخر من حمل الإنسان، فإن أصعب تحدي لمخاطر المرقئ للمرأة الحامل هو النزف المفرط المصاحب للولادة؛ نظراً إلى تكون المشيمة الدموية وحقيقة أن طبقتين فقط (السلي المشيمي) يفصلان المضيف الأمومي والطعم الخيفي الجنيني. ولهذا السبب، فإن تغييرات مرقئ (التخثر أساساً، ومضاد انحلال الفيرين) تُنتج أثناء الحمل استعداداً لنهايتها، وهي ولادة الجنين والمشيمة. وبالإضافة إلى ذلك، فإن آثار هرمونات الحمل، وبشكل خاص هرمون البروجسترون، يُسبب توسع الأوعية وتوفير بيئة حيث تجمع الدم في الأطراف السفلية. ويضع هذا المريضة الحامل تحت خطر الجلطات الدموية. كما يُمكن أن ترى في الجدول رقم (٥،١)، إن أهبة التخثر تمثل عامل خطر للجلطات الدموية المصاحبة للحمل [٥]. ولا يزال يتم التعرف على العلاقة بين أهبة التخثر الموروثة ومضاعفات المشيمة [٦]. ويظهر ملخص المخاوف بشأن المشاركة المفترضة بين أهبة التخثر والمضاعفات بواسطة المشيمة في الجدول رقم (٥،٢) [٧]. ويُمكن تقسيم أهبة التخثر إلى الاضطرابات المكتسبة والموروثة.

### أهبة التخثر المكتسبة

#### Acquired Thrombophilia

إن أهبة التخثر الأكثر شيوعاً هي متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد (APAS). و يتعرض حوالي ٢ ٪ من مرضى متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد للتخثر الدموي الوريدي في الحمل، وتمثل حوالي ١٤ ٪ من أحداث التخثر الدموي الوريدي في فترة الحمل. وفي الوقت الحاضر، يتطلب تشخيص متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد معيار سريري واحد ومخبري واحد، على النحو المحدد في المؤتمر الدولي لاتفاق الآراء عام ٢٠٠٦ [٨]. تظهر معايير متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد في الجدول رقم (٥،٣).

إن متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد هي اضطراب مخثر المناعة الذاتية التي تنشأ من استهداف البروتينات المرتبطة بالفوسفوليبيد الأنثوني السطحي على أغشية الخلايا البطانية، مثل كارديولين وفسفاتيديل. و في أكثر من نصف مرضى متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد، تنشأ الأجسام المضادة المسئولة؛ نتيجة للاضطرابات الكامنة مثل الذئبة الحمامية المجموعية (SLE). والأمراض مثل الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) تُسبب كشف الفوسفوليبيد الأنثوني الذي يرتبط بالبروتينات المتخصصة، مكوناً مستضاد جديدة يُعرف عليها الجهاز المناعي. إن الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد تسبب زيادة القابلية للتخثر عن طريق تثبيط الفوسفوليبيد الأنثوني المرتبط بمضادات التجلط الذاتية (مثل: بروتين سكري بيتا ٢، أنكسين ٥، مضاد الثرومبين، الترومبوموديولين،



الجدول رقم (٥، ١). عوامل خطر الإنصمام الخثاري المصاحبة للحمل (من المرجح [٥] بتصريح).

| نسبة الأرجحية (٩٥٪) |                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ٥١,٨ (٦٩,٢-٣٨,٧)    | الانصمام الخثري الوريدي (VTE) قبل الوضع وبعد الوضع                |
| ٢٤,٨ (٣٦,٠-١٧,١) †  | أهبة التخثر                                                       |
| ± ٣,٩               | الانصمام الخثري الوريدي (VTE) السابق                              |
| ١٠,٠ (٧٨,١-١,٣)     | التاريخ العائلي للإنصمام الخثري الوريدي (VTE)                     |
| ١,٨ (٢,٤-١,٣)       | تخثر الأوردة السطحية                                              |
| ٧,٧ (١٩,٠-٣,٢) #    | مؤشر كتلة الجسم (BMI) (سمنة) أكثر من ٢٥ كيلوجرام/متر              |
| ٦٢,٣ (٣٣٧,٦-١١,٥)   | استيقاف قبل الوضع                                                 |
| ٤,٣ (٩,٤-٢,٠)       | مشعر كتلة الجسم (سمنة) أكثر من ٢٥ كيلوجرام/متر واستيقاف قبل الوضع |
| ٢,١ (٣,٤-١,٣)       | الانصمام الخثري الوريدي (VTE) قبل الوضع                           |
|                     | التنية المساعدة للإنجاب                                           |
|                     | التدخين                                                           |
| ٤,١ (٧,٣-٢,٣)       | الانصمام الخثري الوريدي (VTE) بعد الوضع                           |
| ١٢,١ (٣٦,٩-٣,٩)     | نزف (بدون جراحة)                                                  |
| ٢٠,٢ (٦٣,٥-٦,٤)     | نزف (مع جراحة)                                                    |
| ٦,٢ (٢٦,٣-٢,٤)      | العدوى (المهبلية)                                                 |
| ٣,٨ (١٠,٢-١,٤) "    | العدوى (القيصرية)                                                 |
| ٣,١ (٥,٣-١,٨) "     | تأخر النمو داخل الرحم (IUGR)                                      |
| ٥,٨ (١٦,٠-٢,١)      | مقدمة تسمم الحمل                                                  |
| ٢,٧ (٤,١-١,٨) **    | تأخر النمو داخل الرحم ومقدمة تسمم الحمل                           |
|                     | الولادة القيصرية الطارئة                                          |
|                     | عوامل الخطر الممكنة الأخرى                                        |
| ٢,١ (٢,٤-١,٨)       | الولادة القيصرية                                                  |
| ١,٣ (٢,٢-٠,٧)       | الولادة القيصرية                                                  |
| ٢,١ (٢,٤-١,٨)       | السن                                                              |
| ٠,٨ (١,١-٠,٦)       | السن                                                              |
| ١,١ (١,٤-٠,٩)       | رقم الولادة                                                       |
| ١,٧ (٢,٤-١,٢)       | رقم الولادة                                                       |

الانصمام الخثري الوريدي (VTE)، الجلطات الدموية الوريدية، مؤشر كتلة الجسم BMI؛ تأخر النمو داخل الرحم IUGR

\* مخاطر تختلف تبعاً لنوع أهبة التخثر.

† البيانات وفقاً لنتائج دراسة أخرى.

‡ معامل الثقة بنسبة ٩٥٪ غير مقررة،  $p > ٠,٠٥$ .

§ مؤشر كتلة الجسم عند أول زيارة ما قبل الولادة.

# البيانات وفقاً لنتائج دراسة أخرى.

" البيانات وفقاً لنتائج دراسة أخرى.

\*\*البيانات وفقاً لنتائج دراسة أخرى.

الجدول رقم (٥، ٢). القضايا المتعلقة بأهبة التخثر ومضاعفات المشيمة [٧].

|                          |                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (١) قوة المشاركة         | حالة السيطرة أو دراسات أترية                                                                                                                                                                                                        |
| (٢) تناسق المشاركة       | نسبة ترجيح صغيرة (١.٥-٤) : مشاركة ضعيفة<br>تحليلات دراسات سابقة، إستعراضات تنظيمية - نعم ؛ دراسات فردية - لا<br>الطاقة (٨٠) لاكتشاف نسبة ترجيح من ٢ ، نسبة عامل الخطر ٥ ٪ : تحتاج ١٠٠٠ حالة (فقط دراسة واحدة :<br>الأطفال - Rivard) |
| (٣) العلاقة المؤقتة      | مرض أهبة التخثر سابق للمرض - نعم<br>بالنسبة لمتلازمة أجسام مضادة للفسفوليبيد وهوموسيتيين - غير ضروري                                                                                                                                |
| (٤) النوعية              | لدى نواتج الحمل العكسية مسببات متنوعة ؛ أهبة التخثر تسبب الانصمام الخثري الوريدي                                                                                                                                                    |
| (٥) الإمكانية البيولوجية | لخثار المشيمة علامة مميزة على نواتج الحمل العكسية - منطقي ولكن بتبسيط شديد                                                                                                                                                          |
| (٦) التدرج البيولوجي     | أكثر أو أطول من س يجب أن يؤدي إلى إرتفاع خطر أو أسوأ ص<br>أهبة التخثر المتعددة نادرة (> ١ ٪ general pop) : العدد < ٤٠٠٠                                                                                                             |
| (٧) الترابط المنطقي      | ضوابط الحالة ، العدد < ٥٠٠٠ لأترية إذا كان نسبة نواتج الحمل العكسية ١٥ ٪ في عدد السكان غير المعلن<br>س تسبب ص - تتناسب مع بيولوجيا المرض ؟<br>"الوفرة السببية" من المرجح - مسارات سببية مترابطة متعددة                              |
| (٨) القياس               | إذا كانت عوامل الخطر مماثلة ل س تسبب مرض مشابه ل ص ، وحالة لتوطيد العلاقة السببية (المتلازمات<br>التكاثرية النقية ، البيلة الخضابية الإنتناحية الليلية)                                                                             |
| (٩) الإختبار العلمي      | من المستحيل التعرض بطريقة عشوائية لأهبة التخثر الموروثة ؛ وكبدل ، انظر إلى دراسات الوقاية بالهيبارين -<br>غير ناضجة للغاية                                                                                                          |

ويتنبأ نوع وتركيز المضاد للفسفوليبيد بإمراضيته. ونادراً ما يصاحب مضادات كارديولين IgG و IgM المنخفض الإيجابي مضاعفات طبية. ويصاحب عيار متوسط أو عالٍ من مضاد كارديولين ووجود مضاد التخثر المصاحب للذئبة مع أربعة أضعاف معدلات أعلى للخثار.

لم يتم فهم الفيزيولوجيا المرضية بوضوح والتي بها تحت أهبة التخثر بواسطة الأجسام المضادة للفسفوليبيد والأجسام المضادة لمضاد الكارديولين. والفهم الحالي للمختر المحتمل يتضمن الآليات التالية :

- تثبيط مباشر لآثار تخثر البروتينات المرتبطة بالفسفوليبيد الأنيوني مثل بروتين سكري بيتا ٢ ، الأُنكسين ٥ [٩ ، ١٠].

• تثبيط الترومبوموديولين ، ونشاط بروتين سي المنشط ومضاد الثرمين

• تحريض عامل النسيج ، وتعبير مثبط منشط البلازمينوجين -١ و عامل فولوليراند في الخلايا البطانية.

## الجدول رقم (٥,٣). تشخيص متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

| متلازمة أضداد الفوسفوليبيد |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| المعايير السريرية          | توليدي                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• تاريخ لثلاثة إجهاضات عفوية متتابعة غير مفسرة <math>\geq 10</math> أسابيع من العمر الحملي (للجنين)، أو</li> <li>• تاريخ لموت جنين واحد غير مفسر <math>\leq 10</math> أسابيع من العمر الحملي (طبيعي من حيث الشكل ومن حيث النمط النووي)، أو</li> <li>• تاريخ لولادة مبكرة <math>&lt; 34</math> أسبوعاً من العمر الحملي، كتعاقب مقدمات تسمم الحمل أو قصور رحمي مشيمي، بما فيه ما يلي:               <ul style="list-style-type: none"> <li>إختبار جنيني غير مطمئن يشير إلى نقص أكسجة دم الجنين (على سبيل المثال، مقياس سرعة تدفق موجات غير طبيعي)</li> <li>قِلَّةُ الصَّاءِ ( قِلَّةُ السَّائِلِ السَّلْوِيِّ ) (مؤشر تدفق السائل السلوي أقل من أو يساوي 5 سم)</li> <li>تأخر نمو الجنين داخل الرحم أقل من 10 في المائة</li> <li>إنفصال مشيمي</li> </ul> </li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                            | غير توليدي                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• تخثر شرياني ، بما فيه : أعراض مخية وعائية، و هجمات إقفارية عابرة، و احتشاء عضلي قلبي، وكملة عابرة</li> <li>• انصمام خثاري وريدي (VTE)، بما فيه تخثر وريدي عميق (DVT)، أو صمات رئوية (PE)، أو تخثر وعاء دموي صغير</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| المعايير المخبرية          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>ينبغي أن تكون موجودة في مناسبتين، أكثر من 12 أسبوعاً على حده، وليس أكثر من خمسة سنوات قبل التظاهرة السريرية:</p> <p>أجسام مضادة لمضاد الكارديوليبين</p> <p>نمط أسوي من الجلوبيين المناعي جي وإم، موجود في العيارات المتوسطة أو المرتفعة (على سبيل المثال، فوسفوليبيد جي أو فوسفوليبيد إم <math>&lt; 40</math> ، أو <math>&lt; 99</math> في المائة)، أو مضاد البروتين السكري بيتا 2</p> <p>نمط أسوي من النوع من الجلوبيين المناعي جي وإم (<math>&lt; 99</math> في المائة)، أو مضاد تخثر ذئبي في البلازما، مستخدماً واحداً من الاختبارات التالية:</p> <p>تخفيف زمن زعاف أفعى راسل (dRWT)</p> <p>مضاد تخثر ذئبي</p> |

- ازدياد تنشيط الصفائح الدموية

- تحريض تنشيط المتممة [١١]

### التابع السريري لمتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (APAS)

تختلف النواتج الخثارية لمتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد بناءً على معيار المختبر المؤهل الذي يفحص تشخيص متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (APAS). في تحليل دراسات سابقة (تحليل يقوم على نتائج عدة دراسات تتناول مجموعة من الفرضيات البحثية المرتبطة) لدراسات مبنية على السكان، تضم أكثر من ٧٠٠٠ مريض، فإن مضاد التجلط المصاحب للذئبة ينتج نسبة ترجيح للتخثر الشرياني يتراوح من ٨,٦ إلى ١٠,٨ وللتخثر الوريدي يتراوح من ٤,١ إلى ١٦,٢ [١٢]. ووجود مضاد الكارديولين ينتج نسبة ترجيح للتخثر الشرياني يتراوح من ١ إلى ١٨ و نسبة ترجيح أقل للتخثر الوريدي يتراوح من ١ إلى ٢,٥. وعلى النحو الذي يمكن توقعه، فإن وجود المضادات وحدها يحمل مخاطر الإنصمام الخثاري الوريدي أقل بالمقارنة مع إيجابية مضاد التجلط المصاحب للذئبة، التي تدل على وجود آثار سرعة لهذه المضادات على تنشيط البروثرومبين

- تم تقييم خطر لانصمام الخثاري الوريدي (VTE) في المرضى الذين يعانون من متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (APAS) الناتج عن الذئبة الحمامية المجموعية (SLE)، و على نحو مماثل في تحليل لثمانية عشرة دراسة سابقة. وقد صاحب الحالة التي تحمل مضاد الكارديولين نسبة ترجيح تقدر نسبته ب ٢,٥٠ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٥١ - ٤,١٤) للانصمام الخثاري الوريدي (VTE) و ٣,٩١ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,١٤ - ١٣,٣٨) للانصمام الخثاري الوريدي الناكس، في حين تحمل حالة مضاد التخثر المصاحب للذئبة الإيجابية نسبة ترجيح أعلى مقداره ٦,٣٢ (٩٥٪ معامل ثقة: ٣,٧١ - ١٠,٧٨) للانصمام الخثاري الوريدي و ١١,٦ (٩٥٪ معامل ثقة: ٣,٦٥ - ٣٦,٩١) للانصمام الخثاري الوريدي الراجع [١٣].
- المضاعفات التوليدية: تتضمن المعايير التشخيصية لمتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد تعقيدات توليدية والتي تنتشر في الحمل من قبل ١٠ أسابيع من الحمل إلى الأثلوث الثالث. وسوف نستعرض آثار متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد على مراحل الحمل التالية في نمط زمني مماثل.
- وعلى النحو المستعرض أنفاً، فإن تشخيص متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد يتضمن تاريخ من النواتج السلبية في الأثلوث الأول، والمحددة على أنها ثلاثة إجهاضات عفوية متتابة غير مفسرة قبل ١٠ أسابيع من الحمل. وعلى الرغم من تضمينها كمعيار تشخيصي، إلا أنه يوجد الكثير من الجدل حول مصاحبة متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد بفقد حملي ناكس مبكر قبل ١٠ أسابيع من الحمل. ويبدو أن أثر متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد على فقد الحمل يبدو واضحاً بعد القيام بتنشيط قلب الجنين. لقد تم التأكد من أن أكثر من ٥٠٪ من فقدان الحمل في المرضى الذي يعانون من متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد يحدث بعد ١٠ أسابيع من الحمل [١٤]. وقد تم ملاحظة نشاط قلب الجنين قبل موته في ٨٦٪

من السيدات ذوات متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد، مقارنة مع ٤٣٪ فقط من السيدات اللاتي لا تعانين من متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (احتمالية أقل من ٠,٠١) [١٥]. علاوة على ذلك، في تحليل لسبعة دراسات سابقة دراسات والتي تستعرض المرضى الذين يخضعون للإخصاب في المختبر (IVF)، لم يتم اكتشاف أي ارتباط ملحوظ بين متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد والحمل السريري (نسبة ترجيح ٠,٩٩ ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٦٤ - ١,٥٣) أو المولود الحي (نسبة ترجيح ١,٠٧ ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٦٦ - ١,٧٥) [١٦]. لم يظهر أيضاً أن علاج المرضى الذين يعانون من متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد تحسن في نواتج الإخصاب في المختبر [١٧].

- إن المعلومات المتعلقة بفقدان الجنين بعد الأثلوث الأول هي الأكثر وضوحاً. ففي تحليل ل ٢٥ دراسة سابقة، تم ارتباط مضاد التخثر المصاحب للذئبة بفقدان متأخر للجنين مع نسبة ترجيح موحد قدره ٧,٧٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢,٠٣ - ٢٦,٤٥)، بينما أنتجت معايير مضاد الكارديوليبين المعتدلة الارتفاع نسبة ترجيح قدره ٤,٦٨ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢,٩٦ - ٧,٤) [١٨].
- في الأثلوث الثالث، وفي أواخر الأثلوث الثاني، وجد أن متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد يمكن أن تظهر تأخر نمو الجنين داخل الرحم ومقدمة تسمم حمل. ويتراوح تأخر نمو الجنين داخل الرحم المقرر في متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد من ١١,٧ إلى ٣١٪ [١٩، ٢٠]. وقد أظهر استعراض منهجي لمتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد ومقدمة تسمم الحمل نسبة ترجيح ٢,٧٣ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٦٥ - ٤,٥١) بالنسبة لمضاد الكارديوليبين، و ١,٤٥ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٧ - ٤,٦١) بالنسبة لمضاد التخثر المصاحب للذئبة. وقد ظهر أن مرافقة متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد كانت أقوى لمقدمة تسمم الحمل المبكرة، والناكسة، والشديدة، مقارنة مع مقدمة تسمم الحمل المخففة، القريبة الأجل [٢١].
- ويزيد القلق من التخثر في متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد في وضع الحمل، مسبباً حالة الخثورية الموروثة المفرطة. وقد ذكر تقرير أن، أكثر من نصف الحوادث الخثورية في المرضى ذوي متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد التي وقعت تتعلق بالحمل أو باستخدام حبوب منع الحمل الفموية المركبة [٢٢]. فحتى مع الوقاية الخثرية الدوائية والآلية، لا يزال جزء كبير من المرضى يعانون من حوادث خثارية على الرغم من الوقاية الخثرية [٢٣].
- إن أحد أنواع التعقيدات الخثارية النادر والمهدد للحياة هو متلازمة أضداد فوسفوليبيد الفاجعة (CAPS)، ويعرف أيضاً بمتلازمة أشيرسون. وتتصف متلازمة أضداد فوسفوليبيد الفاجعة بظهور سريع لتخثر متعدد يؤدي إلى فشل عديد من الأعضاء، ويمكن أن يحدث عن طريق عوامل مثل التلوثات، والجروح،

والجراحة، وسحب مضادات التخثر، والأورام الخبيثة، أو اشتعال عمليات المناعة الذاتية الأساسية. ففي سلسلة من الحالات القائمة على التسجيل، نجد أن ٤٣٪ من متلازمة أضداد فوسفوليبيد الفاجعة قد حدثت أثناء النفاس و ٤٦٪ أسفر عن معدل وفيات أمومية [٢٤].

- قد تؤثر متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد على الحمل حتى بعد الولادة؛ نتيجة لمرور الأجسام المضادة خلال المشيمة. إن متلازمة أضداد فوسفوليبيد الولادية هي حالة سريرية نادرة يمكن أن تسبب نقص صفيحات دم ولادية، و نزق شبكي، وانسياب وتخثر الدم. وقد تم وصف حالات قليلة فقط في المقالات المطبوعة [٢٥].

### أهبة التخثر الوراثية

#### Inherited Thrombophilia

تتضمن معظم أهبات التخثر الوراثية و الأكثر شيوعاً تَغَايُرُ الزَّيْجُوتِ لطفرة جين العامل الخامس لايدن (FVL)، و طفرة جين البروثرومبين G20210A. وتتضمن المسببات النادرة لأهبة التخثر الوراثية: نقص مضاد الثرومبين، و نقص بروتين إس، ونقص بروتين سي. انظر الجدول رقم (٥.٤) الذي يقدم موجز لهذه الأهبات التخثرية، وأنماطها الوراثية الخاصة، ومخاطر التخثر (تخثر الدم) [٤]. كما يوجد عديد غيرها من حالات الأهبة التخثرية، مع واحدة مميزة من تماثل الزيجية أو الزيجوت، لمتغير عطوب بالحرارة لمختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) تسفر عن ارتفاع مفرط للهوموسيستين، و جين مثبط منشط البلازمينوجين 4G/4G وتعدد أشكال تماثل الزيجية أو الزيجوت، و نقص بروتين Z.

#### عامل الخامس لايدن و مقاومة بروتين سي النشط

##### [Factor V Leiden and Activate Protein C Resistance]

يؤدي العامل الخامس (FV) دوراً مركزياً في عملية التخثر حيث يعمل كعامل للتجلط ومانع للتجلط. فقد إنشق العامل الخامس عن طريق ثرومبين ليشكل العامل الخامس النشط (FVa)، والذي يعجل تحول البروثرومبين إلى ثرومبين. فقد تم لاحقاً تحليل بروتين محدود للعامل الخامس النشط (FVa) من خلال بروتين سي النشط (APC)، مما أدى إلى اكتشاف وظيفة ثانية للعامل الخامس (FV) كمضاد للتخثر بواسطة عمله كمساعد لبروتين سي النشط (APC) في تحليل العامل الثامن النشط (FVIIIa) [٢٦]. يقع جين العامل الخامس على الكروموزوم 1q23. يشير عامل الخامس لايدن (FVL) Leiden إلى تحويل جوانين إلى طفرة نقطة أدنين عند النيكليوتيد ١٦٩١، مسفراً عن استبدال أرجينين بواسطة جلوتامين عند وضع ٥٠٦ في العامل الخامس. مجموعة مصطلحات مشتركة لتغاير الزيجية للعامل الخامس تشمل العامل الخامس Q506 أو أرجينين ٥٠٦ جلوتامين.

الجدول رقم (٥،٤). خطر الانصمام الخثاري الوريدي في المرضى الحوامل اللاتي يعانين من الأهمية التخثرية.

| الحالة                              | الوراثة    | الانتشار في السكان<br>الأوروبيين | خطر التخثر بدون<br>تاريخ مسبق | خطر التخثر مع<br>تاريخ مسبق |
|-------------------------------------|------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| نقص مضاد الثرومبين                  | صبغي سائد  | ٠،٢ - ١،١٪                       | ٧،٢-٣،٠٪                      | ١١-٤٠٪                      |
| طفرة بروثرومبين، (PGM)              | صبغي سائد  |                                  |                               |                             |
| متماثل الزيجوت                      |            | ٠،٢٪                             | ٢،٨٪                          | ١٠ <٪                       |
| متغاير الزيجوت                      |            | ٢،٩٪                             | ٠،٥ - ٠،٣٧٪                   | ١٠ <٪                       |
| العامل الخامس لايدن                 | صبغي سائد  |                                  |                               |                             |
| متماثل الزيجوت                      |            | ٠،٧٪                             | ١،٥٪                          | ١٠ <٪                       |
| متغاير الزيجوت                      |            | ٥،٣٪                             | ٠،٢٦٪                         | ١٠ <٪                       |
| مركب                                |            | ٠،١٧٪                            | ٤،٧٪                          |                             |
| متغاير الزيجوت العامل الخامس لايدن/ |            |                                  |                               |                             |
| طفرة بروثرومبين                     |            |                                  |                               |                             |
| نقص بروتين سي                       | صبغي سائد  | ٠،٢ - ٠،٣٪                       |                               | ٠،٨ - ١،٧٪                  |
| نقص بروتين إس                       | صبغي سائد  | ٠،٠٣ - ٠،١٣٪                     |                               | ١ > - ٦،٦٪                  |
| فرط الهوموسيستين في الدم            | صبغي متنحي | > ٥٪                             |                               | نسبة الترجيح ٦،١            |
| العامل السابع المرتفع               | صبغي سائد  |                                  |                               | ٠،١~٪                       |
| العامل الثامن المرتفع               | صبغي سائد  |                                  |                               | ٠،١~٪                       |
| العامل الحادي عشر المرتفع           | صبغي سائد  |                                  |                               | ٠،١~٪                       |

وينتج عن ذلك الاستبدال أن العامل الخامس يكون مقاوما للتشطر بواسطة بروتين سي النشط عند وضع ٥٠٦، وعليه يحتفظ بأنشطته المؤيدة للتخثر بينما تخفي الوظيفة المضادة للتخثر [٢٧]. تتوارث الطفرة في طراز صبغي عادي سائد. يمكن القيام بالفحص عن طريق تقدير مقاومة بروتين سي النشط باستخدام اختبار تخثر الجيل الثاني، يعقبه نمط جيني لطفرة العامل الخامس لايدن إذا تم اكتشاف مقاومة بروتين سي النشط.

تمثل الزيجية للعامل الخامس لايدن موجود في ٥-٩٪ من السكان الأوروبيين، و ٣٪ من الأمريكيين الأفارقة، و ٢،١٪ من الأمريكيين الأصليين، لكنه لا وجود له فعلياً في الأمريكيين من أصل أفريقي والسكان الآسيويين. إن العامل الخامس لايدن هو الاعتلال الخثري الوراثي الأكثر شيوعاً [٢٨].

يمثل تباير الزيجية للعامل الخامس لايدن ٥-١٠ خطر متزايد منطوي على إنصمام خثاري وريدي، بينما يمثل تماثل الزيجية أكثر من ٢٥ مرة خطر متزايد منطوي على انصمام خثاري وريدي [٢٩]. على الرغم من أن العامل الخامس لايدن موجود في ٤٠٪ من المرضى الحوامل اللاتي يعانين من انصمام خثاري وريدي، مسبباً حدوث أقل

من تخثر الدم في الحمل (١ في ١٤٠٠) وحدوث أعلى من الطفرة في السكان الأوروبيين، فإن خطر الانصمام الخثاري الوريدي المقدر بين المرضى الحوامل متغير الزيجية بدون تاريخ شخصي أو عائلي لتخثر الدم هو ١,٥٪ فقط. ومع ذلك، قد يرتفع الخطر إلى ١٧٪ بين السيدات الحوامل ذوي تاريخ شخصي أو عائلي قوي للانصمام الخثاري الوريدي [١٣٠]. وفي الدراسة المستقبلية المركزية المتعددة التي قام بها المعهد الوطني لصحة الطفل على ١٣٤ من حاملي طفرة العامل الخامس لايدن بين ٤٨٨٥ حامل، أظهر تحليل المتداخلة الحامل - المتحكم عدم وجود أي اختلاف في النواتج العكسية بين الحاملات للعامل الخامس لايدن وغير الحاملات [١٣١].

الجدول رقم (٥,٥). الترابط بين الأهبة التخثرية الوراثية ومضاعفات الحمل بسبب المشيمة: تحليل الدراسات السابقة المتعلقة بالملاحظة (أعيدت طباعتها ثانية بإذن من رودجر إم إيه، و بايداس إم، وكليمر إم، وآخرين. وأعيد النظر في الأهبة التخثرية الوراثية ومضاعفات الحمل ثانية. *Ostet Gynecol* ٢٠٠٨، ١١٢ (٢): ٣٢٠-٣٢٤).

| مقدمة تسمم الحمل   | تأخر نمو الجنين بالرحم | انفصال المشيمة الباكر | إجهاض متكرر   | فقدان جنيني متأخر* |
|--------------------|------------------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| عامل الخامس لايدن  | ٢,٧                    | ٦,٧                   | ٢,٠           | ٣,٢٦               |
| (٣,٢٧-١,٤٦)        | (٥,٥-١,٣)              | (٢١,٦-٢,٠)            | (٢,٧-١,٥)     | (٥,٨٣-١,٨٢)        |
| بروثرومبين G20210A | ٢,٥                    | ٧,٧١                  | ٢,٠           | ٢,٣                |
| (٤,٢٣-١,٥٢)        | (٥,٠ - ١,٣)            | (١٩,٧٦-٣,٠١)          | (٤,٠-١,٠)     | (٤,٨٧-١,٠٩)        |
| نقص بروتين سي      | -                      | -                     | ١,٥٧          | ١,٤١               |
| (٤١٤,٤-١,١)        |                        |                       | (١٠,٥٤-٠,٢٣)  | (٢,٠٧-٠,٩٦)        |
| نقص بروتين إس      | ١٠,٢                   | ٠,٣                   | ١٤,٧٢         | ٧,٣٩               |
| (٣٩,٧-٤,٠)         | (٩١-١,١)               | (٧٠,١-٠)              | (٢١٨,٠١-٠,٩٩) | (٤٢,٨٣ - ١,٢٨)     |
| نقص مضاد الثرومبين | -                      | ٤,١                   | -             | -                  |
| (١١٧,٤-٠,٤)        |                        | (٤٩,٩-٠,٣)            |               |                    |

نسبة أرجحية البيانات (٩٥٪ فاصل ثقة).

\* إذا كانت البيانات المجمعة متاحة من أكثر من دراسة تحليلية سابقة. قمنا بتضمين الأكثر اكتمالاً وصموداً.

على الرغم من أن معظم الحالات التخثرية التي تم بحثها لها علاقة بمضاعفات توليدية، إلا أنه لا يزال هناك جدل مستمر بخصوص الارتباط بين العامل الخامس لايدن والمتلازمات المصاحبة للمشيمة. ويسرد الجدول رقم (٥,٥) نسبة أرجحية العامل الخامس لايدن، وغيره من الحالات التخثرية والمضاعفات التوليدية الشائعة [٦، ٣٢-٣٤]. وجدت دراسة أن أكثر المجموعات المستقبلية الحالية (عدد = ٢٠٣٤) الخاصة بالمرأة الصحيحة التي لم تحمل أن تماثل أو تباين زيجية العامل الخامس لايدن لم يكن مصاحباً لمقدمة تسمم الحمل أو تأخر نمو جنيني [٣٥]. وباستخدام دراسة مجموعة المواليد الوطنية الدنماركية (DNBC) التي تتألف من ١٠٠٠٠٠ حالة لمرضى حوامل في الفترة بين ١٩٩٦

و ٢٠٠٢، نجد أن العامل الخامس لا يدين كان مرتبطاً بشكل كبير مع PRE (٤٣/٤٢٧) مقابل CON (١٨٩٥/١٥٠)، و نسبة ترجيح ١,٦٦ (١,١٥-٢,٣٩)، و احتمالية ٠,٠٠٦٨ [٣٦]، وذلك يتوافق مع أغلب البيانات المنشورة بخصوص الارتباط بين مقدمة تسمم الحمل و العامل الخامس لا يدين.

وقد وجدت دراسات عدة ارتباطات قوية بين العامل الخامس لا يدين وفقدان الجنين في الثلوث الثاني / الثالث، وليس مع فقدان الجنين في الأثلوث الأول المبكر. يحتوي الوسط الغازي للدوران الرحمي أثناء الحمل على معدلات أكسجين منخفضة، مع ضغوط أكسجينية بين الزغابات في الفترة من ٨ إلى ١٠ أسابيع بمقدار  $17 \pm 6.9$  ملليمتر زئبقي، وترتفع لتصل إلى  $60.7 \pm 8.5$  ملليمتر زئبقي بحلول الأسبوع ١٣ [٣٧]. قد تنتج البيئة الناقصة التأكسج من قيس الأرومة الغذائية الخاصة بالشرائين الحلزونية وتدفق دوبلر المنخفض في الجملة الوعائية الرحمية، وتسمح لمعدلات غير مستكشفة من ديسميوتاز الأكسيد الفائق التالف في الأرومات الغذائية قبل ١٠ أسابيع [٣٨]، [٣٩]. و يمكن لهذا التأثير نفسه في عمر حملي لاحق، أن يكون له تأثير مغاير على المضغة أو الجنين الأكبر، موفرة المنطقية الحيوية لمرافقة فقدان الحمل في مراحل الحمل اللاحقة في الدراسات التالية. قام روقي وزملاؤه، في دراسة حالات مقارنة إستعادية، بتقييم ٤٩١ مريضة ذات تاريخ من مضاعفات ولادية متنوعة وذكر أن حالة حامل العامل الخامس لا يدين كانت واقية بشكل متناقض ضد خسائر في > ١٠ أسابيع مع نسبة ترجيح قدرها ٠,٢٣ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٠٧-٠,٧٧)، لكن صاحبها بشكل كبير خسائر < ١٤ أسبوع مع نسبة ترجيح قدرها ٣,٧١ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٦٨-٨,٢٣) [٤٠]. علاوة على ذلك، إن السيدات اللاتي قد عانين فقط من خسائر متساوية الصبغيات لم يكن لديهن على الأرجح أهبة تخثرية محددة أكثر من هؤلاء اللاتي عانين فقط من خسائر غير متساوية الصبغيات (نسبة ترجيح قدرها ١,٠٣، ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٣٨-٢,٧٥). لقد تم تحديد هذا التأثير الوقائي للعامل الخامس لا يدين على الحمل المبكر في الأشخاص الذين يخضعون للإخصاب في المختبر (IVF)، حيث كانت معدلات الزرع فعلياً أعلى بين حاملات طفرة العامل الخامس لا يدين عن غير الحاملات (٩٥٪ مقابل ٤٩٪، احتمالية=٠,٠٢) [٤١]. لقد تم ذكر نتائج داعمة في دراسة توقعية كبيرة تقوم بمقارنة ٨٤٣ امرأة تعانين من تأهبات تخثرية، لدى ٥٧١ منهن ١٥٢٤ مراحل حمل مختلفة مقابل ٥٤١ امرأة من بينهن ٣٩٥ لديهن ١٠١٩ مراحل حمل مختلفة [٤٢]. لاحظ الباحثون، من خلال دراسة تأهبات التخثر ترابطاً احصائياً كبير مع الإملاص (نسبة ترجيح ٣,٦، ٩٥٪ معامل ثقة: ١,٤-٩,٤) لكنه ليس إجهاض عفوي (نسبة ترجيح ١,٢٧، ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٩٤-١,٧١). بينما يضعف تقييم تأثير الظروف التخثرية الفردية، فيمكن تمييز الاتجاه نفسه للعامل الخامس لا يدين مع نسب ترجيح أعلى للإملاص (نسبة ترجيح ٢,٠، ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٥-٧,٧). وقد برهن دودنج وزملاؤه، أن العامل الخامس لا يدين أكثر ارتباطاً بقوة بفقدان جنيني لاحق، كاشفاً عدم وجود

ترابط بين خسائر الأثلوث الأول و العامل الخامس لايدن لكن زيادة متسقة ومتدرجة في الخطر مع كل فقدان جنيني في الأثلوث الثاني/الثالث (نسبة ترجيح ٢.٤ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ١.١-٥.٢ لكل إملاص معزول و نسبة ترجيح ١٠.٧ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ٤.٠-٢٨.٥ لإثنين أو أكثر من الولدان الميتين) [٤٣]. في المقابل ، وجد ري وزملاؤه ، أن العامل الخامس لايدن كان مرتبطاً بشكل كبير بكل من الفقدان الناكس قبل ١٣ أسبوعاً (نسبة ترجيح ٢.٠١ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ١.١٣-٣.٥٨) و فقدان الجنين غير الناكس (نسبة ترجيح ١.٧٣ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ١.١٨-٢.٥٤) [٤٤]. في حين أن العمر الحملي الدقيق عند إنتقال العامل الخامس لايدن من الواقي إلى المضر غير معلوم ، فإنه من الواضح أنه بحلول الأثلوث الثاني يكون عامل خطر. وهكذا فإنه ليس من المدهش أن يكون العامل الخامس لايدن مرتبط بالإملاص. وقد أظهرت دراسة حالات مقارنة استعادية لأكثر من ٢٠٠٠ امرأة لديهن خسائر جنينية ناكسة أظهرت ارتباطاً مدهشاً بين العامل الخامس لايدن وإملاص < ٢٢ أسبوعاً مع نسبة ترجيح قدرها ٤.٥١ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.٨١-١١.٢٣) [٤٥]. تم تأكيد هذه النتيجة في أكثر من تجربة حالات مقارنة استعادية توقعية لأكثر من ٥٠٠٠ امرأة حيث تم تحديد الإملاص فيهن على أنه موت رحمي للأجنة < ٥٠٠ جرام [٤٦]. وقد أظهرت هذه الدراسة ارتباطاً كبيراً مع العامل الخامس لايدن (نسبة ترجيح ١٠.٩ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ٢.٠٧-٥٦.٩٤).

على الرغم من أنه لم تظهر جميع الدراسات ارتباطاً بين العامل الخامس لايدن ومقدمة تسمم الحمل ، إلا أن الأغلبية قد أظهرت ارتباطاً إيجابياً. قامت الدراسة التوقعية القائمة على الملاحظة التي قام بها كوبفيرمينك وزملاؤه عام ١٩٩٩ ، بدراسة ١١٠ امرأة تعانين من نواتج حمل سلبية وذكرت وجود رابط بين العامل الخامس لايدن ومقدمة تسمم الحمل الشديدة مع نسبة ترجيح قدره ٥.٣ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.٨-١٥.٦) [٤٧]. و في تحليل الدراسات المتعددة الذي قام بها دودنج و عطية بتقييم ٢.٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢.٠-٤.٣) تبين وجود خطر متزايد منطوي لمقدمة تسمم الحمل الشديدة بين حاملات العامل الخامس لايدن [٤٢]. و في تحليل الدراسات المتعددة التي قام به لين و أوجست ، والتي ضمت ٣١ دراسة مع ٧٥٢٢ مريضة ، كان العامل الخامس لايدن مرتبطاً بجميع مقدمات تسمم الحمل مع نسبة ترجيح قدره ١.٨١ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.١٤-٢.٨٧) ومقدمة تسمم حمل شديدة مع نسبة ترجيح قدره ٢.٢٤ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.٢٨-٣.٩٤) [٤٨]. وقد لاحظ كوسماس وزملاؤه ، في تحليل دراسات متعددة ل ١٩ دراسة تضم ٢٧٤٢ امرأة مصابة بضغط الدم و ٢٤٠٣ امرأة سليمة ، أن الدراسات قبل ٢٠٠٠ ذكرت ارتباطاً متواضعاً بين العامل الخامس لايدن ومقدمة تسمم الحمل مع نسبة ترجيح قدره ٣.١٦ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢.٠٤-٤.٩٢) ، بينما تلك المنشورة بعد ٢٠٠٠ لم تذكر هذا الارتباط ، مع نسبة ترجيح قدره ٠.٩٧ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠.٦١-١.٥٤) [٤٩]. و في تحليل الدراسات المتعددة اللاحق في عام ٢٠٠٨ الذي قام به دودنج وزملاؤه ، فقد تبين مرة أخرى ارتباطاً ملحوظاً إحصائياً مع مقدمة تسمم الحمل ، مع نسبة ترجيح مشترك قدرها ١.٤٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.١٣-١.٩٦) [٥٠]. و في دراسة مجموعة توقعية بإيطاليا نُشرت في ٢٠٠٩ ، تضم ١٧٢ مريضة ذات تاريخ سابق من مقدمة تسمم الحمل ، ذُكر

وجود خطر مقدمة تسمم حمل ناكس في ٥٩٪ من المريضات ذوات طفرة العامل الخامس لايدن، مقارنة ب ٢٥,٩٪ من المريضات اللاتي لا يعانين من أهبة تخثرية [٥١].

على الرغم من أن عديد من الدراسات أظهرت ارتباطا بين العامل الخامس لايدن ومقدمة تسمم الحمل، إلا أن دراسات عدة لم تجد أي ارتباطا بينهم [٥٢ - ٥٤] في عام ٢٠٠٩، قامت دراسة مونتريال الخاصة بمقدمة تسمم الحمل باستعراض ١١٣ مريضة تعاني من مقدمة تسمم حمل من مجموعة من ٥١٦٢ مريضة، مقارنة مع ٤٤٣ حالة خاضعة للتحكم [٥٥]. ولم تجد دراسة الحالات المقارنة هذه أي خطر متزايد لمقدمة تسمم الحمل، بما فيه الهجوم المبكر أو مقدمة تسمم الحمل الشديدة، بالارتباط مع الطفرة الأومية للعامل الخامس لايدن.

إن الارتباط بين انفصال المشيمة و العامل الخامس لايدن يكون أقل وضوحاً لوجود بيانات قليلة جداً في المريضات اللاتي تعانين من الانفصال. وقد ذكر كوبفيرمينك وزملاؤه، وجود ارتباط ضئيل بين العامل الخامس لايدن والانفصال مع نسبة ترجيح قدرها ٤,٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٤ - ١٧,٤) [٤٧]. وقد أظهرت دراسة حالات مقارنة صغيرة على ٢٧ مريضة تعانين من الانفصال بالمقارنة مع ٢٩ خاضعة للتحكم، نسبة ٢٩,٦٪ حاملات للعامل الخامس لايدن مقارنة مع ٣,٤٪ من الخاضعات للتحكم [٥٦]. أجرى بروشازكا ورفقاؤه دراسة مقارنة استعادية بين ١٠٢ امرأة تعانين من انفصال مشيمي و ٢٣٧١ خاضعة للتحكم [٥٧]. وقد ذكروا زيادة غير كبيرة في حاملات العامل الخامس لايدن بين المريضات المصابات مقارنة مع المتحكمات، مع نسبة ترجيح قدرها ١,٥ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٩ - ٢,٧). علاوة على ذلك، فقد لوحظ أن ٢٠٪ من السيدات اللاتي تعانين من انفصال في السابق لديهن درجة أولى متعلقة بتاريخ من الانصمام الخثاري الوريدي مقارنة مع ٦,٧٪ من المتحكمات، كما أشاروا إلى انتشار أعلى لأهبة التخثر الوراثية بين السيدات اللاتي تعانين من الانفصال. قامت نفس المجموعة، في ٢٠٠٧، مرة أخرى بشكل استعادي استعراض ١٨٠ امرأة تعانين من انفصال مشيمي و ١٩٦ متحكمات، ووجدوا زيادة كبيرة في نسبة الحملات للعامل الخامس لايدن مقارنة مع المتحكمات، مع نسبة الترجيح قدرها ٣,٠ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٤ - ٦,٧) [٥٨]. قام الفيرفيك وزملاؤه بإجراء إستعراض نظامي، وذكروا وجود ارتباط قوي بين الانفصال المشيمي وتمائل الزيجية للعامل الخامس لايدن، مع نسبة الترجيح قدرها ١٦,٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢,٠ - ١٤١,٩) [٥٩]. وقد تم أيضاً ملاحظة ارتباط معتدل، لكنه مؤثر إحصائياً لتمائل زيجية العامل الخامس لايدن، مع نسبة الترجيح قدرها ٦,٧ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢,٠ - ٢١,٦). كما ذكر تقرير الرصد المستقبلي المتعدد الذي أصدره مركز المعهد القومي لصحة الطفل والتنمية البشرية (NICHD) منذ ٢٠٠٥، عدم إظهار تحليل المتداخلة الحامل - المتحكم أي اختلاف بين حاملات العامل الخامس لايدن وغير الحاملات في تطوير الانفصال [٣١].

فيما يتعلق بتأخر نمو الجنين داخل الرحم، فقد مالت الارتباطات الإيجابية بين العامل الخامس لايدن وهذه الحالة إلى الإدارة من قبل دراسات أصغر، في حين فشلت دراسات الحالات المقارنة والمجموعية في إظهار أي ارتباط. وذكر مارتينلي ورفقاؤه ارتباطاً بين العامل الخامس لايدن وتأخر نمو الجنين داخل الرحم، مع نسبة ترجيح ٦,٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٤-٣٣,٥) [٦٠]. قام هولي وزملاؤه من خلال استعراض منهجي، بتحليل ١٠ دراسات لحالات مقارنة وخمسة دراسات لمجموعات. حيث أظهرت دراسات الحالات المقارنة ارتباط كبير بين العامل الخامس لايدن وتأخر النمو الجنيني الرحمي، مع نسبة ترجيح مشترك قدره ٢,٧ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٣-٥,٥)، في حين أظهرت دراسات المجموعات (٢ توقعية و ٣ استعادية) عدم وجود ارتباط، مع وجود خطر نسبي جمعي قدره ٠,٩٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٥-١,٩) [٣٤]. يميز هذا التباين الاختلافات في الدراسات القائمة على التصميم، مع الارتباط المحتمل بين العامل الخامس لايدن وتأخر نمو الجنين داخل الرحم الناشئ غالباً من دراسات ضعيفة الجودة. أظهر تحليل الدراسات المتعددة الأكثر حداثة في عام ٢٠٠٨ الذي قام به دودنج وزملاؤه، غياب الارتباط مع تأخر نمو الجنين داخل الرحم منتجاً نسبة ترجيح مشترك قدرها ١,١٥ (٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٩٥ - ١,٣٩) [٥٠]. بإيجاز، يبدو أن تغيرات العامل الخامس لايدن ترتبط بتواضع مع الإثلاث الأول المتأخر والفقدان الجنيني المتأخر، ومقدمة تسمم الحمل. إن الارتباط بين العامل الخامس لايدن والانفصال المفاجئ للمشيمة وتأخر نمو الجنين داخل الرحم، موجود، ولكنه يبدو أقل وضوحاً.

### طفرة جين البروثرومبين

#### Prothrombin Gene Mutation

إن البروثرومبين (العامل الثاني) هو طليعة الناتج النهائي لتتال التخثر، الشرومبين المعتمد على فيتامين K (العامل الثاني النشط). يقع جين البروثرومبين على كروموزوم (خيط صبغي) ١١p11-q12. يعدُّ تعدد أشكال جين ٢٠٢١٠ للبروثرومبين طفرة نقطة تسبب تحول الجوانين إلى الأدينين عند موضع نيكليوتيد ٢٠٢١٠ في منطقة الجين ٣' - غير المترجمة [٢٨]. يسفر تحول النيكليوتيد عن زيادة ترجمة ومستويات البروثرومبين في الدم. طفرة جين البروثرومبين أقل انتشاراً من العامل الخامس لايدن، ويوجد فقط في ٢-٣٪ من السكان الأوروبيين [٦١]. يوجد تغير كبير في التوزيع الجغرافي لطفرة الجين. حيث كان المعدل في أوروبا الجنوبية الذي يبلغ ٣,٠٪ (٩٥٪ معامل ثقة: ٢,٣-٣,٧) كان تقريباً ضعف ١,٧٪ (٪ معامل ثقة: ١,٣-٢,٢) في أوروبا الشمالية. إن طفرة جين بروثرومبين (PGM) نادرة جداً في السكان السود أو الآسيويين [٦٢].

يبلغ نسبة طفرة جين بروثرومبين (PGM) في النساء الحوامل ١٣-١٧٪ مع حادث انصمام خثاري وريدي أولي [٣٠]. ومع ذلك؛ نظراً لحدوث انخفاض عام في الانصمام الخثاري الوريدي في الحمل، فيبلغ الخطر الفعلي

للتخثر في حامل طفرة جين بروثرومبين (PGM) ٠,٥٪. بالمقارنة، فإن خطر الانصمام الخثاري الوريدي للعامل الخامس لايدن متغير الزيجوت هو ٠,٢٪ تقريباً. إن المريضات متماثلة الزيجوت اللاتي ليست لديهن تاريخ أسري شخصي أو قوي من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) يعانين من خطر قدره ٢,٨٪ من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) في الحمل، بينما اللاتي تعانين من تاريخ إيجابي فيمنحهم خطر أعلى (انظر الجدول رقم ٥,٤). و يسفر تغير الزيجوت المركب بالنسبة للعامل الخامس لايدن وطفرة جين البروثرومبين عن ٤,٦ خطر من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE)، حتى في غياب تاريخ أسري قوي.

### طفرة جين بروثرومبين والمضاعفات التوليدية

لم تُظهر الدراسات الفردية أي ارتباط بين طفرة جين بروثرومبين (PGM) وفقدان الجنين في الإثلوث الأول أو الثاني [٤٦، ٦٣]، لكن تحاليل الدراسات المتعددة والمراجعات المنهجية وجدت ارتباطاً إحصائياً كبيراً مع نسبة ترجيح قدرها ٢,٤٩ (٩٥٪ معاملاً ثقة: ١,٢٤-٥) [٦٤] و ٢,٣ (٪ معاملاً ثقة: ١,١-٤,٨) [٤٤]. يتضح أن طفرة جين بروثرومبين، مثل العامل الخامس لايدن تؤدي إلى خطر متزايد على الإملاص. وجدت دراسة حالات مقارنة توقعية على ٤٧ امرأة تعانين من طفرة جين بروثرومبين أن معدل الإملاص يبلغ ١٩٪، وهو معدل أعلى بشكل كبير من مجموعة التحكم (احتمالية = ٠,٠٠٠٥) [٦٣]. وجد تحليل الدراسات المتعددة الذي استخدم خمسة دراسات نتائج مشابهة، مشيراً إلى رابط بين طفرة جين بروثرومبين والفقدان غير المتكرر < ٢٠ أسبوعاً لديهن نسبة ترجيح قدره ٢,٣ (٩٥٪ معاملاً ثقة: ١,١-٤,٩) [٤٤، ٦٤].

تبدو طفرة جين البروثرومبين قليلاً جداً، ما يرافقها بأي حال مقدمة تسمم الحمل. قامت دراسات أولية قائمة على الملاحظة بتوثيق وجود خطر معتدل متزايد (انظر الجدول رقم ٥,٤). وبشكل أكثر حداثة، من خلال تحليل ثانوي لدراسة العامل الخامس لايدن [٣١]، وجد أن مجموع ١٥٧ امرأة لديهن طفرة جين بروثرومبين. إن الحملات لطفرة جين بروثرومبين لديهن معدلات مماثلة من مقدمة تسمم الحمل، وفقدان الحمل، الرضع صغيري الحجم بالنسبة للعمر الحملي، والانفصال المشيمي، مقارنة مع غير الحملات [٦٥]. وفي دراسة مجموعة توقعية حديثة أخرى تتضمن نساء لم يلدن (عدد = ٢٠٣٤)، تم وجود معاناة من مضاعفات الحمل في ٨٪ من النساء. إن السيدات اللاتي يحملن طفرة جين بروثرومبين لديهن نسبة ترجيح قدرها ٣,٥٨ (٩٥٪ معاملاً ثقة: ١,٢-١٠,٦١) (احتمالية = ٠,٠٢) لإظهار النواتج الابتدائية المعقدة. وقد اكتشفت هذه الأبحاث، فيما يتعلق بمقدمة تسمم الحمل عدم مصاحبة طفرة جين البروثرومبين مع مقدمة تسمم الحمل (نسبة ترجيح ١,٢٦، ٩٥٪ معاملاً الثقة: ٠,٣٨-٤,١٦، احتمالية = ٠,٧) [٣٥]. وقد وجد أيضاً، في دراسة مصاحبة لمجموعة المواليد الوطنية الدنماركية الجينية

(DNBC) عدم وجود ارتباط طفرة جين بروثرومبين مع مقدمة تسمم الحمل (٤٣٣/٨) مقابل المجموعة الحاكمة (١١٩٣٣/٣٩)، نسبة ترجيح قدرها ٠,٩١ (٠,٤٢-١,٩٧)، احتمالية = ٠,٨٢ [٣٦]. فشلت دراسات عديدة أخرى في إظهار ارتباط بين طفرة جين بروثرومبين ومقدمة تسمم الحمل.

قام موريسون وزملاؤه، بعقد مقارنة بين ٤٠٤ سيدات لديهن مقدمة تسمم حمل مع ٣٠٣ سيدات لديهن ارتفاع ضغط حملي ومع ١٦٤ متحكمة صحيحة، ووجدوا عدم وجود ارتباط بين مقدمة تسمم الحمل وطفرة جين بروثرومبين [٦٦]. كما قام ليفنجستون وزملاؤه بإجراء دراسة مستعرضة توقعية ووجدوا عدم وجود اختلافات لمعدل حامل طفرة جين بروثرومبين بين المريضات ذوات مقدمة تسمم حمل شديد والمجموعة الحاكمة (٠% مقابل ١,١%، ، احتمالية = ٠,٩٢) [٦٧]. وفي دراسة حالات محكمة في عام ٢٠٠٧، وجد لاريكرت وزملاؤه، عدم وجود ارتباط بين طفرة جين بروثرومبين ومقدمة تسمم الحمل [٦٨]. ولم تجد دراسة مونتريال لمقدمة تسمم الحمل، في عام ٢٠٠٩، أي خطر متزايد لمقدمة تسمم الحمل وطفرة جين بروثرومبين [٥٥]. لذلك، فيبدو أنه لا يوجد ارتباط بين جين بروثرومبين ومقدمة تسمم الحمل.

فيما يتعلق بالانفصال، فإن غالبية المعلومات المنشورة لا تشير إلى ارتباط طفرة جين بروثرومبين مع خطر متزايد للانفصال. فقد وجدت دراسة الحالات المقارنة التي قام بها كوفييرمينك وزملاؤه عدم وجود ارتباط بين طفرة جين بروثرومبين والانفصال، نسبة ترجيح ٨,٩ (معامل ثقة: ١,٨-٤٣,٦) [٤٧]. وقد لاحظ بروشازكا وزملاؤه، في دراسة حالات مقارنة مستقبلية في ٢٠٠٣، وجود ارتباط بين طفرة جين بروثرومبين والانفصال، نسبة ترجيح قدرها ٨,٩ (٩٥% معامل ثقة: ١,٨-٤٣,٦) [٥٧]. وقد وجد أيضا الفيرفيك وزملاؤه، ارتباطا بين تغير زيجوت طفرة جين بروثرومبين والانفصال المشيمي، مع نسبة ترجيح قدرها ٢٨,٩ (٩٥% معامل ثقة: ٣,٥-٢٣٦,٧) [٥٩]. وقد وجد سعيد وآخرون، في دراسة المجموعة التوقعية التي تتضمن سيدات عديمي الولادة (عدد = ٢٠٣٤)، أن طفرة جين بروثرومبين بها نسبة ترجيح قدرها ١٢,١٥ (٩٥% معامل الثقة: ٢,٤٥-٦٠,٣٩)، احتمالية = ٠,٠٠) للانفصال (عدد = ٩) [٣٥]. لا يزال يوجد بعض الشك حول قوة الارتباط. فشل تحليل ثانوي للدراسة التوقعية الكبيرة القائمة على الملاحظة في إظهار ارتباط إيجابي بين طفرة جين بروثرومبين والانفصال [٦٥]. وجد هؤلاء الباحثون أن ٢ من ١٥٩ حاملة للطفرة (١,٢٧%) و ٢٤ من ٤٠١٠ غير حاملة للطفرة (٠,٦%) قد واجهن انفصال (نسبة الخطر ٢,١٣ ٩٥% معامل ثقة: ٠,٥١-٨,٩٣ احتمالية = ٠,٢٥٧).

فيما يتعلق بالمواع الرحمية للنمو الجنيني، فلم تدعم أغلب الأدلة وجود ارتباط مع طفرة جين بروثرومبين. وقد ذكر انفانت-ريفارد وزملاؤه، في دراسة كبيرة جداً، عدم وجود رابط بين تغير الزيجوت لطفرة جين بروثرومبين وتأخر نمو الجنين داخل الرحم مع نسبة ترجيح قدره ٠,٩٢ (٩٥% معامل ثقة: ٠,٣٦ إلى ٢,٣٥) [٣٢]. وجد سيلفر

وزملاؤه [٦٥]، وسعيد وآخرون [٣٥]، وفرانشي وآخرون [٦٩]، وفيرسيس وآخرون [٧٠] نتائج سلبية متشابهة. فقد ذكر فاكون وزملاؤه، في تحليل عام ٢٠٠٩ لدراسات حالات مقارنة أن الارتباط بين طفرة جين بروثرومبين وتأخر نمو الجنين داخل الرحم لم يكن مهماً، مع نسبة ترجيح ١.٥٢ (معامل ثقة: ٠.٩٨-٢.٣٥) [٧١]. لم تجد جميع الدراسات نتائج سلبية، فقد وجد كوبفيرمينك وزملاؤه، ارتباطاً بين طفرة جين بروثرومبين وتأخر نمو الجنين داخل الرحم (> المئيني الخامس) مع نسبة ترجيح قدرها ٤.٦ (٩٥٪ معامل ثقة: ١.٢-٢٩.٤) [٤٧]. وقد لاحظ أيضاً مارتينيلي وزملاؤه، وجود ارتباط، مع نسبة ترجيح ٥.٩ (معامل ثقة: ١.٢-٢٩.٤) [٦٠].

### طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت و فرط هوموسيستين الدم

#### Methyltetrahydrofolate Reductase Mutations and Hyperhomocysteinemia

إن مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) هو إنزيم هيلولي يحلل بشكل نهائي ٥، ١٠ الميثيلين تتراهيدروفوليت إلى ٥- ميثيل تتراهيدروفوليت، وهو الشكل الدوار الرئيس لحمض الفوليك المسئول عن تحويل مسبب الخثار هوموسيستين إلى ميثونين (حمض أميني أساسي). وتنتج مستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم من طفرات في المسار الأيضي للميثونين، بما في ذلك مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR). وتقع مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) على كروموسوم ١٢.٣. يعد وجود زيجوت متماثلة الألائل للطفرات في جين مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR)، مثل: C677T و A1298C تعدد الأشكال، السبب الأكثر شيوعاً للمستويات العالية من بروتين هوموسيستين في الدم إلى حد كبير. ومع ذلك، يمكن أن ينتج أيضاً مستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم من عدد من الطفرات في المسار الأيضي للميثونين. يُسبب C677T (العلوب بالحرارة) خلل أنزيمي خفيف ومستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم وذلك في المرضى الذين يعانون من نقص حمض الفوليك. A1298C (ويُشار إليه أيضاً باسم أليل C1298A) طفرة نقطية في اكسون ٧ تؤدي إلى ترميز جلوتامات بدلاً من بقايا ألانين، ولا تُسبب مستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم. ومع ذلك، تخالف لواقع المركب A1298C/C677T، قد تشجع شاكلة كيميائية حيوية مماثلة لـ C677T وجود زيجوت متماثلة الألائل [٧٢]. يتراوح تردد أليل C677T بين الأوروبيين ما بين ٢٢٪ في النرويج و ٤٤٪ في إيطاليا [٧٢]. وفي دراسة واحدة من جنوب الصحراء الأفريقية و التي شملت معلومات النمط الجيني، كان تردد أليل C677T ٧٪. ويحمل السكان اليابانيين تردد أليل C677T بنسبة ٣٤٪، ولكن لم يتم تقديم تقارير عن بيانات كثيرة على السكان الآسيويين الآخرين. وجود زيجوت متماثلة الألائل من أجل مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) C677T و A1298C تعدد أشكالها بنسبة ١٠-١٦٪ و ٤-٦٪ في كافة الأوروبيين، على التوالي [٧٣]. ومع ذلك، سريريا، قد أدت حمية حمض الفوليك المحصن في الولايات المتحدة إلى مستويات منخفضة من هوموسيستين، و التي انخفضت أيضاً

بسبب التغيرات الفسيولوجية في فترة الحمل. وعليه، فإن مستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم نادرة للغاية. وينبغي أن يقتصر الفحص لهذا الاضطراب إلى مستوى الهوموسيستين على الصائم مع مستوى  $< ١٢$  ميكرومول / لتر يعتبر إيجابياً.

إن وجود مستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم يمثل عامل خطر للانصمام الخثري الوريدي (VTE) مع نسبة ترجيح ٢,٥ (٩٥ ٪ معمل ثقة: ١,٨-٣,٥) [٧٤، ٧٥]. لا تظهر طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) معزولة دون مستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم للتعبير عن الخطر المتزايد للانصمام الخثري الوريدي (VTE) في أيّاً من النساء غير الحوامل [٧٦] أو الحوامل [٧٧]. وقد تأكد هذا الكشف في عام ٢٠٠٨ من خلال دراسة عدد كبير من السكان يصل إلى ٦٦١٤٠ من الأفراد في النرويج، حيث لم يتم العثور مرة أخرى على أي ارتباط بين الانصمام الخثري الوريدي و طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) معزولة في النساء.

وقد تم التحقق من كلا من المستويات العالية من بروتين هموسيستين في الدم و طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) في المتلازمات المشيمية. وفي الأغلب تكون العلاقة بين المستويات العالية من بروتين هموسيستين في الدم وفقدان الجنين. وفي دراسة تحليلية في عام ٢٠٠٠، قام بيلين بحساب تقديرات المخاطر المجمعة لفقدان الجنين  $> ١٦$  أسبوعاً من ٢,٧ (٩٥ ٪ معامل ثقة: ١,٤-٥,٢) لمستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم و ١,٤ (٩٥ ٪ معامل ثقة: ١,٠-٢,٠) لطفرة مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) معزولة [٧٨]. قيمت دراسة هوردالاند للهوموسيستين العلاقة بين قيم شريحة رباعية لبالزما هوموسيستين في ٥٨٨٣ امرأة ونتائج حمل ١٤٤٩٢ سابقة لهن. وارتفعت مستويات هوموسيستين التي تميل إلى أن تكون مصاحبة لولادة جنين ميت مع نسبة مخاطرة ٢,٠٣ (٩٥ ٪ معامل ثقة: ٠,٩٨-٤,٢١) على الرغم من ذلك لم يصل إلى الأهمية الإحصائية [٧٩، ٨٠]. ولا تظهر مستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم و / أو طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) مصاحبة لمقدمة تسمم الحمل [٨١]، أو الانفصال [٨٢]، أو تقييد نمو الجنين [٣٢، ٧١]. وفي دراسة حالات مقارنة تم إجرائها بشكل جيد عام ٢٠٠٧ من مجموعة الانفصال المشيمي - نيو جيرسي، ثبت عدم وجود زيجوت متماثلة الألائل لـ C677CT (نسبة ترجيح ٠,٦٠، ٩٥ ٪ معامل ثقة: ٠,٣٣-١,١٨) أو A1298C (نسبة الأرجحية، ٢,٢٨، ٩٥ ٪ معامل ثقة: ٠,٨٢-٦,٣٥) وصاحبت متغيرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) الانفصال المشيمي [٨٢]. ويتناقض هذا مع الدراسة التحليلية المنشورة سابقاً التي وجدت أن نتيجة مستويات عالية من بروتين هموسيستين في الدم نسبة ترجيح مجمعة أقوى للانفصال بنسبة ٥,٣ (٩٥ ٪ معامل ثقة: ١,٨-١٥,٩)، مما فعل وجود زيجوت متماثلة الألائل لطفرة مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR)، مع نسبة ترجيح ٢,٣ (٩٥ ٪ معامل ثقة: ١,١-٤,٩) [٨٣].

## نقص البروتين إس

## Protein S Deficiency

البروتين إس بروتين سكري في البلازما يعتمد على فيتامين K مجمع في البطانة ووجد بالدورة الدموية في شكل حر وشكل مرتبط بالمتحدة C4b. وظائف بروتين إس مثل العامل المساعد للبروتين سي في تعطيل العوامل الخامس النشط والثامن النشط. وقد تم ربط أكثر من ١٣٠ طفرة بنقص البروتين إس. وهناك اثنان من الأنماط الظاهرية الرئيسة لنقص البروتين إس: النوع الأول، انخفاض مستوى مستضد البروتين إس الكلي والحر؛ والنوع الثاني، مستوى منخفض للشكل الحر لتحسن ارتباطه بالبروتين ٤ب [٨٤]. وتصاحب مقايضة نشاط البروتين إس تقلب مقايضة متبادلة رئيسية ومقايضة متبادلة، ويرجع ذلك جزئياً في كثير من الأحيان إلى تغيير المستويات الفسيولوجية للبروتين ٤ب. وقد أظهرنا أن الحمل الطبيعي يصاحبه مستويات مستضدات بروتين إس الحر منخفضة جداً، مع فصل مقترح لمستويات من البروتين إس الحر في الأثلوث الثاني والثالث  $38.9 \pm 10.3\%$  و  $31.2 \pm 7.4\%$ ، على التوالي [٨٥]. ونقص البروتين إس الوراثي غير شائع نسبياً (انظر الجدول رقم ٥،٤). وبالتالي، البيانات المتوفرة قليلة بشأن ارتباطه بمضاعفات الولادة. ويؤكد نقص البروتين إس زيادة خطر فقدان الجنين. وفي دراسة تحليلية قام بها راي وزملاؤه، ذكرت وجود ارتباط بين نقص البروتين إس وفقدان الجنين المتأخر المتكرر ( $< 22$  أسبوعاً أو  $> 25$  أسبوعاً) (نسبة ترجيح:  $14.7$ ؛  $95\%$  معامل ثقة:  $1-2181$ ) بالإضافة إلى عدم تكرار فقدان الجنين في  $< 22$  أسبوعاً (نسبة ترجيح:  $7.4$ ؛  $95\%$  معامل ثقة:  $1.3-43$ ) [٤٤]. وتمت تقوية هذه العلاقة من خلال دراسة تحليلية أجراها ألفيرفيك، وجدت أن نقص البروتين إس يصاحبه زيادة خطر الإملاص (ولادة وليد ميت) (نسبة ترجيح  $16.2$ ،  $95\%$  معامل ثقة:  $5.0-52.3$ ) [٥٩]. ووضح سادي وماكلينتوك وجود ارتباط بين نقص البروتين إس وفقدان الجنين في وقت متأخر، مع تعديل نسبة ترجيح  $41$  ( $95\%$  معامل ثقة:  $4.8-359$ ) [٨٦]. وفي مراجعة منهجية، يصاحب نقص البروتين إس فقدان الحمل في وقت متأخر مع نسبة ترجيح  $20.1$  ( $95\%$  معامل ثقة:  $3.7-109$ ) [٦٤]. وتتوفر معلومات قليلة بشأن مضاعفات التوليد الأخرى. ووضحت الدراسة التحليلية التي أجراها ألفيرفيك وجود علاقة بين نقص البروتين إس ومقدمات تسمم الحمل - تسمم الحمل (نسبة ترجيح  $12.7$ ،  $95\%$  معامل ثقة  $4-39.7$ ) وتأخر نمو الجنين داخل الرحم (نسبة ترجيح  $10.2$ ؛  $95\%$  معامل ثقة  $1.1-91.0$ )، ولكنها لم توضح وجود صلة بين نقص البروتين إس والانفصال [٥٩] (الجدول رقم ٥،٥).

## نقص البروتين سي

## Protein C Deficiency

إن البروتين سي مضاد للتخثر و يعتمد على فيتامين K الفيزيولوجي و يتم تفعيله من خلال ثرومبين إلى البروتين سي المنشط. والبروتين سي المنشط هو المسئول عن تدهور العامل الخامس النشط والعامل الثامن النشط.

و تكون حالات نقص البروتين سي نتيجة أكثر من ١٦٠ طفرة سائدة صبغية عادية متميزة ، وإنتاج النمط الظاهري الذي يختلف اختلافا كبيرا. وهناك نوعان أساسيان : (١) النوع الأول ، ذو إنخفاض في كل من مستويات المستضد ونشاط البروتين سي ؛ (٢) والنوع الثاني ، ذو مستويات مستضد طبيعية ، ولكن ذا نشاط منخفض. وتستخدم معظم المختبرات النشاط بفصل القيم أقل من ٥٠-٦٠ ٪ غير طبيعي ، والتأكد إما من الوظيفة وإما من مقايضة مولد اللون. و يعدُّ نقص البروتين سي أكثر شيوعا بقليل من نقص البروتين إس (انظر الجدول رقم ٥،٤).

ويشمل نقص البروتين سي مخاطر أقل من ٢-٨ ٪ من الانصمام الخثاري الوريدي خلال فترة ما قبل الوضع ، وخطر ١٠-٢٠ ٪ في فترة النفاس (الدَّورُ التَّالي للوَضْع) ، ويسبب ١٠-٢٥ ٪ من كل حالات الإنصمام الخثاري الوريدي في الحمل [٨٧]. ونظرا للندرة النسبية لنقص البروتين سي وعقائيل محفز التخثر متغيرة بدرجة كبيرة عن العديد من الطفرات ، فإنه من المستحيل إستخلاص إستنتاجات قاطعة من التقارير القليلة المتعلقة بنقص البروتين سي إلى مضاعفات الولادة. ولا يبدو أن فقدان الجنين يصاحبه نقص البروتين سي. ووجد سانسون وزملاؤه أن معدلات الخسارة كانت بنسبة ٢٨ ٪ لنقص البروتين سي ، مقارنة مع المجموعة الضابطة كان معدل الخسارة بنسبة ١١ ٪. وقد ذكر بريستون وزملاؤه أن خطر الإملاص (ولادة وليد ميت) زاد قليلا (نسبة ترجيح معدلة ٢،٣ ، ٩٥ ٪ معامل ثقة : ٠،٦-٨،٣) ، لكن ليس الإجهاض التلقائي (نسبة ترجيح ١،٤ ، ٩٥ ٪ معامل ثقة : ٠،٩-٢،٢) [٨٨]. ولم يجد ألفيرفيك ارتباط بين نقص البروتين سي والإملاص (ولادة وليد ميت) [٥٩].

وعلى النقيض من الإملاص (ولادة وليد ميت) ، وجد ألفيرفيك أن نقص البروتين سي يصاحبه مقدمات تسمم الحمل (نسبة ترجيح ٢١،٩ ، ٩٥ ٪ معامل ثقة : ١،١-٤١٤،٤) [٥٩]. وبالمثل ، في دراستنا الإستيعادية ، ذكر روكي وزملاؤه أن هناك ارتباطاً قوياً بين نقص البروتين سي ومقدمات تسمم الحمل (نسبة ترجيح ٦،٨٥ ؛ ٩٥ ٪ معامل ثقة : ١،٠٩-٤٣،٢) [٤٠]. وفي تلك الدراسة نفسها ، ذكرنا أيضاً أن هناك ارتباط قوي بين نقص البروتين سي والانفصال (نسبة ترجيح ١٣،٩ ؛ ٥٩ ٪ معامل ثقة : ٢،٢١-٨٦،٩) [٤٠]. ولا يبدو أن نقص البروتين سي يصاحبه تقييد نمو الجنين ، لكن الدراسات محدودة [٥٩].

### نقص مضاد الثرومبين

#### Antithrombin Deficiency

يعدُّ نقص مضاد الثرومبين الوراثي من بين أكثر مخثر لكافة حالات أهبة التخثر ، ولحسن الحظ أنه أحد أندر حالات التخثر. أنظر الجدول رقم (٥،٤).

كما يعتبر نقص مضاد الثرومبين حالة سائدة متعلقة بالصبغي الجسدي وأكثر من ٢٥٠ طفرة في جين مضاد الثرومبين الذي يساهم في النمط الظاهري المتغير تغيرا كبيرا. وفي النوع الأول من نقص مضاد الثرومبين (الكمي) ،

يتم إنتاج مستويات غير كافية من مضاد الثرومبين [٨٩]. وهناك ٥٠ ٪ تقريبا انخفاض في مستويات نشاط مضاد الثرومبين والمستضد في حالة متغاير الزيجوت. و يعدُّ تماثل الزيجوت لهذه الحالة مُميت. ويمثل نقص النوع الأول (الكمي) ما يصل إلى ٨٠ ٪ من الحالات العرضية ، ويُمكن أن يصاحبه زيادة مخاطر الخثار عن النوع الثاني [٩٠]. وفي النوع الثاني من نقص مضاد الثرومبين (النوعي)، يوجد مضاد ثرومبين معيب مع نشاط منخفض لمضاد الثرومبين. وليس من الضروري خفض مستويات المستضد. ويعتبر النوع الثاني من النقص أكثر شيوعا من النقص في النوع الأول. وهناك ثلاثة أنواع فرعية من النوع الثاني من النقص. وفي النوع الفرعي أ، يوجد خلل في موقع رد الفعل ، ويضفي مخاطر عالية للخثار. وفي النوع الفرعي ب، يوجد الخلل في موقع ارتباط الهيبارين ، ويضفي مخاطر منخفضة للخثار. وفي النوع الفرعي ج (متعدد النمط الظاهري)، يوجد الخلل في كل من الموقعين ، ويضفي مخاطر عالية للخثار. ويرتبط نقص مضاد الثرومبين بوجود خطر بنسبة ٥٠ ٪ تقريبا من الانصمام الخثري الوريدي (VTE) في الحمل ، ويصاحبه نسبة ٢٠-٥٠ ٪ ضعف المخاطر المزیدة من الانصمام الخثاري المتكرر [٩١]. مع عدم وجود الانصمام الخثري الوريدي (VTE) السابق ، فإن نسبة ٣١ ٪ سوف تصاب بالانصمام الخثري الوريدي (VTE) خلال فترة الحمل ، وإذا كان هناك تاريخ من الانصمام الخثاري السابق ، فإن نسبة معدل التكرار ٤٩ ٪ [٨٩].

يوجد ندرة نسبية للبيانات عن مضاعفات الولادة ونقص مضاد الثرومبين. في دراسة من أكبر الدراسات بأثر رجعي ارتبط نقص مضادات الثرومبين مع زيادة مخاطر ولادة جنين ميت في حمل أكبر من ٢٨ أسبوع (نسبة الترجيح ٥,٢ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة : ١,٥-١٨,١) ولكن يوجد ارتباط أكثر اعتدالا مع الإجهاض أقل من ٢٨ أسبوعاً (نسبة الترجيح ١,٧ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة : ١-٢,٨) [٤٢]. و وجد هناك ارتباط مع زيادة خطر تأخر نمو الجنين داخل الرحم (نسبة الترجيح ١٢,٩٣ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة : ٢,٧٢-٦١,٤٥) ، انفصال المشيمة (٦٠,١ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة : ١٢,٠٢-٣٠٠,٤٦) والولادة قبل الأوان (٤,٧٢ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة : ١,٢٢-١٨,٢٦) [٤٠]. ارتبط نقص مضاد الثرومبين مع تسمم الحمل وانفصال المشيمة (انظر الجدول رقم ٥,٥).

وقد تم إثبات انخفاض مستوى مضاد الثرومبين في حالات تسمم الحمل [٩٢]. قام وينر سي بي وزملاؤه بقياس المستويات في نهاية فترة الحمل في المريضات اللاتي يعانين ارتفاع ضغط الدم (ارتفاع ضغط الدم المزمن ، مقدمة تسمم الحمل ، تسمم الحمل الذي ينشأ على ارتفاع ضغط الدم المزمن) ، وأفادوا أن متوسط الانحراف المعياري لنشاط مضاد الثرومبين في مرضى تسمم الحمل ٦٠ ٪ [١٥] ، المريضات اللاتي يعانين من تسمم الحمل الذي ينشأ عن ارتفاع ضغط الدم المزمن ٦٨ ٪ [١٦] في مقابل الأشخاص تحت السيطرة للمراقبة ٨٥ ٪ [١٥] [٩٢]. كان التغيرات في الفحص البيني ٧ ٪ و الفحص الداخلي ٤ ٪. باستخدام نظام القيمة القطعية أكثر من ٧٠ ٪ ، القيمة التنبؤية السلبية لتسمم الحمل كان ٨٩ ٪ ، وباستخدام القيمة القطعية أكثر من ٧٠ ٪ بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية لتسمم الحمل ٨٠ ٪. وضع وينر و براندت أيضا صفات و خصائص لمستوى مضاد الثرومبين في الحمل الطبيعي على

مدار فترة الحمل ولم يجدوا اختلافات كبيرة طوال فترة الحمل [٩٣]. ومؤخراً ماريتا وزملاؤه وجدوا أن مستوى مضاد الثرومبين المنخفض يتزامن مع تفاقم شدة المرض في المرضى الذين يعانون من مقدمة تسمم الحمل [٩٤]. وقد ارتبط مستوى مضاد الثرومبين المنخفض مع احتشاء المشيمة [٩٥]. بالإشارة لمشكلات الولادة الأخرى وجد انخفاض لمستوى مضاد الثرومبين في الكبد الدهنى الحاد في الحمل [٩٦]. بينما لم تقاس مستويات مضاد الثرومبين في الولادات التلقائية للأطفال ناقصى النمو. وجد كاتوف وزملاؤه أن هناك توجهاً في الجرعات و رد الفعل ما بين مركب الثرومبين ومضاد الثرومبين الثالث و ما بين الولادة التلقائية للأطفال قبل الأوان قبل الأسبوع ٣٤ (نسبة احتمالية اقل من ٠,١) و من ٣٤ الى ٣٦ أسبوعاً (نسبة احتمالية = ٠,٣) وما بين إنحلال الفيبرين بين النساء مع الولادة التلقائية قبل الأوان قبل ٣٤ أسبوعاً [٩٧]. وفيما يخص فقدان الحمل المتكرر، وجد أنه من النادر العثور على نقص مضاد الثرومبين. و في دراسة شاملة ل ١٣٣ امرأة تعاني من فقدان الحمل المتكرر غير المبرر وجد نقص مضاد الثرومبين في مريضة واحدة ٠,٨٪ [٩٨]. و في دراسته أوسع في الولايات المتحدة الأمريكية لتقييم ١٠٢٠ مريضة تم تشخيصهن بفقدان الحمل المتكرر، وجد جاسلو وزملاؤه أن نقص مضاد الثرومبين موجود في ٠,٠ - ٢,٦٪ من المرضى الذين عانوا من فقدان الحمل من مرتين الى ٤ مرات [٩٩].

إن مضاد الثرومبين يمتلك عدداً من الخصائص التي تجعل منه جاذباً كعلاج دوائي لعلاج تسمم الحمل. على وجه التحديد، كعامل علاجي؛ لأن له خصائص قوية مضادة للالتهاب ومضادة للتجلط [٩٠].

### إستعاضة مضاد الثرومبين في تسمم الحمل

#### Antithrombin Replacement in Preeclampsia

يوجد هناك عدد محدود من التقارير والدراسات على حالات حيث يتم الاستعاضة عن مضاد الثرومبين في تسمم الحمل. أعطى بولر جرعة من ٢٠٠٠ وحدة من مركز مضاد الثرومبين لمريضة بنقص مضاد الثرومبين مع تسمم الحمل الشديد فوجد أنه حسن من ضغط الدم وفقدان البروتين في البول وقياسات التجلط. وخضعت المريضة لولادة قيصرية هادئة بدون أحداث [١٠٠].

أفاد تيراو وزملاؤه في تقرير لهم عن ٤٠ مريضة بتسمم الحمل أنه قد تمت معالجة سبعة وعشرين منهن بالإستعاضة عن مضاد الثرومبين و ١٣ لم يأخذن علاج. ومن غير الواضح كم عدد المريضات اللاتي كانوا يعانون من تسمم الحمل الشديد. وقد أعطيت جرعات مضاد الثرومبين ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة / يوم. في اليابان يتم تسجيل مرضى إرتفاع ضغط الدم على مؤشر تسمم حملي ويتألف من عدة صفات منها ورم مائي وفقدان البروتين في البول وضغط الدم الانقباضى و الانبساطى. اعتبر الكتاب وجود ٤٠٪ فعالية في المجموعة المعالجة مقابل ٠٪ في المجموعة غير المعالجة. وجدوا أيضاً علاقة بين مؤشر تسمم الحمل و نشاط مضاد الثرومبين الثالث [١٠١].

قام ناكايشى وزملاؤه بتقييم الاستعاضة عن مضاد الثرومبين في مقابل الهيبارين في بداية الإصابة المبكرة بمقدمة تسمم الحمل الحاد المصاحب معه تأخر نمو الجنين داخل الرحم في أقل من ٣٢ أسبوعاً من الحمل. تلقى خمسة عشر مريضاً جرعة من تعويض مضاد الثرومبين ١٥٠٠ وحدة دولية في اليوم لمدة ٧ أيام. ارتبط ضخ مضاد الثرومبين بتحسين ضغط الدم الانقباضى و تقدير وزن الجنين بالسونار مقارنة بالهيبارين. خلص الباحثون إلى أن العلاج بتعويض مضاد الثرومبين مفيد لتحسين ارتفاع ضغط الدم في الأم ووزن الجنين في حالات مقدمة تسمم الحمل الشديدة [١٠٢].

قام كوباياشي وزملاؤه بتجربة المرحلة الثانية مع ٢٩ مريضة تعاني من تسمم الحمل الحاد (مؤشر تسمم الحمل أكثر من ٦) في الأسبوع ال ٢٤-٣٦ من الحمل [١٠٣]. وقد صممت هذه الدراسة لتقييم فعالية مركز مضاد الثرومبين، بوصفه مانع للتجلط لعلاج مقدمة تسمم الحمل الحاد. تم مقارنة تعويض مضاد الثرومبين ١٥٠٠ وحدة يوميا بالإضافة الى ٥٠٠٠ وحدة من الهيبارين بمجموعة التحكم الذين تلقوا فقط ٥٠٠٠ وحدة من الهيبارين يوميا لمدة ٧ أيام. وقد وجد أن مؤشر تسمم الحمل و الخصائص البيوفيزيائية الدالة على مدى صحة الجنين قد تحسنا بشكل كبير مع تعويض مضادات الثرومبين (احتمالية = ٠.٤٦ و ٠.٠٢٢ على التوالي). عندما قارن الباحثون قياسات التجلط و جدوا أن تعويض مضاد الثرومبين يكون مصاحبا لتحسن مستوى مركب البلازمين - مثبط البلازمين ، دى دايمر وتعداد الصفائح الدموية. وأبدى الكتاب انطبعا أن إضافة تعويض مضاد الثرومبين أفضل من الهيبارين وحدة في تحسين النتائج للأم و الجنين.

وضح كوباياشي في مقال به مراجعة حديثة على المرحلة المتأخرة من المرحلة الثانية في الدراسة العلاقة الخطية بين الجرعة والاستجابة في حالة استخدام مركز مضاد الثرومبين لعلاج مقدمة تسمم الحمل الشديد. وذكر أنه تم تحسن الدورة الدموية الرحمية مع تعويض مضاد الثرومبين. و كانت الجرعة المثالية من تعويض مضاد الثرومبين هي ٣٠٠٠ وحدة/ يوم ، والتي كانت فعالة وآمنة لكل من الأم والجنين [١٠٤ و ١٠٥].

قام ماكي وزملاؤه بعمل دراسة ممنهجة مزدوجة العمى للمرحلة الثالثة، مع ١٣٣ مريضة بمقدمة تسمم حمل شديد، و تتراوح أعمار الحمل ما بين ٢٤ الى ٣٥ أسبوعاً [١٠٦]. وكان مؤشر تسمم الحمل  $\leq 6$ . تلقت ستة وستين مريضة تعويض مضاد الثرومبين بجرعة ٣٠٠٠ وحدة دولية يوميا. تلقت سبعة وستون مريضة دواء وهمي في الوريد لمدة سبعة أيام. تمت متابعة المرضى لمدة أسبوعين وحتى الولادة. وجد الباحثون زيادة في طول مدة فترة الحمل مع تعويض مضاد الثرومبين (١٦,٨ +/- ٢ في مقابل ١٠,٢ +/- ١,٢ ، احتمالية = ٠,٠٠٧) و زياده كبيرة في عمر الحمل عند الولادة (٣٤,١ +/- ٣,٢ في مقابل ٣٣ +/- ٢,٧ أسبوع).

أظهرت الدراسة زيادة كبيرة في متوسط عمر الحمل من ٦,٥ يوم في المجموعة التي تعالج بتعويض مضاد الثرومبين. زاد كل من مستند مضاد الثرومبين ونشاط مضاد الثرومبين بشكل ملحوظ (احتمالية = ٠,٠٠١)، مقارنة مع المجموعة التي تعالج بالدواء الوهمي. خلص الباحثون إلى أن تعويض مضاد الثرومبين، بالإضافة إلى العلاج التقليدي حسن من أعراض المرض للأم و حسن مجموع الخصائص البيوفيزيائية، ويسبب طول مدة فترة الحمل ، وانخفاض معدل انتشار الرضع ذوى الأوزان المنخفضة جدا.

أجرى باترنورسر دراسة عن الجرعات يقارن فيها بين اثنين من نظم الجرعات المختلفة من تعويض مضادات الثرومبين، في حالات تسمم الحمل الشديدة في الفترة بين ٢٤ و ٣٣ أسبوعاً من الحمل [١٠٧]. المجموعة التي تعالج بجرعة مرتفعة من مضاد الثرومبين (العدد=١٠) تناولوا ٣٠٠٠ وحدة دولية في اليوم لمدة ٥ أيام (المجموع ١٢٦٨٠٠٠ وحدة دولية، متوسط الجرعات ١٢٦٠٠ وحدة دولية لكل مريض). المجموعة الأخرى التي تعالج بالجرعات القياسية من مضاد الثرومبين (العدد=١٣) تناولوا مضاد الثرومبين ليحافظوا على ٨٠٪ من نشاط مضاد الثرومبين فوجدوا أن المجموعة التي تلقت الجرعة القياسية أخذوا ٤٣٨٠٠ وحدة دولية كجرعة إجمالية لكل مريض، متوسط الجرعات لكل مريض ٣٣٧٠ وحدة دولية. وفي النهاية نجد أن المجموعة التي تعالج بجرعة مرتفعة من مضاد الثرومبين أخذوا ٣,٧ مرة أكثر من المجموعة الأخرى التي تعالج بالجرعات القياسية. وكان متوسط عدد أيام فترة الحمل أطول في المجموعة التي تعالج بجرعة مرتفعة من مضاد الثرومبين بستة أيام، بالمقارنة ب ٣,٥ يوم في المجموعة الأخرى التي تعالج بالجرعات القياسية. كما أنه في المجموعة التي تعالج بجرعة مرتفعة كانت أوزان الأطفال عند الولادة أكبر (١١٨٥ جم في مقابل ١٠٠٥ جم) ولكن هذا الفارق لم يكن كبيراً (احتمالية = ٠,٣). وكان الاستنتاج أن الجرعة القياسية لتعويض مضاد الثرومبين يصحح الخلل المرقى، في حين أن الجرعة العالية تصحح الحالة الالتهابية.

باختصار، فإن هناك أدلة أولية للغاية تشير إلى فائدة تعويض مضاد الثرومبين في حالات مقدمة تسمم الحمل (الجدول رقم ٥,٦) لا بد من وجود تجربة عشوائية محكمة بالدواء الوهمي ذات جودة عالية، وصرامة، لتحديد مدى فائدة استخدام مضاد الثرومبين في حالات مقدمة تسمم الحمل الشديد.

الجدول رقم (٥,٦). دراسات استخدام تعويض مضاد الثرومبين في تسمم الحمل.

| الكاتب     | السنة | وقت البروثرومبين<br>(مضاد الثرومبين) | الأيام المكتسبة            | BW                          | نوع الدراسة                                                       |
|------------|-------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| كوباياشي   | ٢٠٠٣  | ٤١ (١٤)                              | ٣,٠±٣٢,٣ مقابل<br>٣,٧±٢٩,٨ | ٤١٢٨±١٥٦٨ مقابل<br>٦٨٥±١٣٢٣ | الإمكانية المستقبلية                                              |
| ماكي       | ٢٠٠٠  | ١٣٣ (٦٦)                             | ٢,٠±١٦,٨ مقابل<br>١,٢±١٠,٢ | ٧٧٧±١٧٤٩ مقابل<br>٤٦٤±١٤٠٩  | التجارب العشوائية تحت السيطرة، يتم حجب الطرفين، استخدام دواء وهمي |
|            |       |                                      | (احتمالية > ٠,٠٠٤)         |                             |                                                                   |
| باترنوستر  | ٢٠٠٣  | ٢٣ (١٠)                              | ٢,٥                        | ٥٣٨±١١٨٥ مقابل<br>١٠٠٥      | دراسة الحالات و المجموعة الأخرى للمراقبة                          |
| تيراو      | ١٩٨٩  | ٤٠ (٢٧)                              |                            |                             | دراسة قبل وبعد العلاج                                             |
| ناكابوياشي | ١٩٩٩  | ٩ (١٥)                               |                            |                             | دراسة قبل وبعد العلاج                                             |
| كوباياشي   | ٢٠٠٣  | ٩                                    |                            |                             | دراسة قبل وبعد العلاج، معرفة الناشر                               |

في هذا الوقت، ينبغي النظر في معالجة المرضى بمقدمة تسمم الحمل بتعويض مضاد الثرومبين من العلاجات التجريبية. إن مضادات الثرومبين المستمدة من البلازما (ثرومبات و تاليكريس و المثلث البحثي لشركة بارك)

و مضادات الثرومبين المصنعة (اترين و العلاجات البيولوجية و جى تى سى و فرامنجهام و ام ايه) قد حصلوا على موافقة إدارة الأغذية والعقاقير لعلاج للمرضى الذين يعانون من النقص الوراثي لمضاد الثرومبين، وليس كعلاج وحيد لمقدمة تسمم الحمل.

باعتراف الجميع، وعلى الرغم من كونه أحد الأسباب الرئيسة لمرض وفيات الأمهات وحديثي الولادة وطينا وعالميا إلا أن السبب الدقيق لمقدمة تسمم الحمل و كيفية حدوث المرض والاستراتيجية المثالية لكشف المرض والوقاية أو العلاج لا تزال بعيدة المنال [١٠٨، ١٠٩]. فتصبح الولادة العلاج الوحيد الفعال، ولكن عندما يكون موعد الولادة بعيدا عن وقت حدوث المرض أثناء الحمل، سيتم تعقيد الحالة المرضية بتبعات ولادة طفل قبل الأوان ناقص النمو.

أصبح منع مقدمة تسمم الحمل محور عديد من الفحوصات و الأبحاث. الأسبرين أو العقارات المشابهة للأسبرين تقلل من معدل حدوث مقدمة تسمم الحمل قليلا او لدرجة متوسطة [١١٠]. وفي دراسات محدودة يجب النظر في ارتباط الهيبارين بانخفاض معدل تكرار حدوث مضاعفات المشيمة بما فيها مقدمة تسمم الحمل [١١١، ١١٢].

لكن في هذا الوقت إعطاء الهيبارين بصورة روتينية في فترة ما قبل الولادة لمنع المضاعفات بسبب المشيمة (مقدمة تسمم الحمل، وفقدان الجنين، تأخر نمو الجنين، انفصال المشيمة المبكر) يعد في المرحلة التجريبية [٦].

إن نماذج علاج مقدمة تسمم الحمل الشديد و احتمالات الولاده قبل الأوان في الوقت الحاضر أصبح جزء من التدبير التوقعي في العلاج، في حالات معينة. أجرى حداد وزملاء دراسة استباقية تقوم على ملاحظة ٢٣٩ امرأة تعاني من مقدمة تسمم الحمل الشديد بعد إعطاء الكورتيزون قبل الولادة لمنع حدوث مضاعفات المواليد ناقصى النمو [١١٣]. أفاد هؤلاء الباحثون نسب الوفيات التالية لما قبل الولادة (عمر الحمل بالأسابيع عند الدخول): ٦٧٪ (٢٤ أسبوع)؛ ٤٠٪ (٢٥ أسبوعاً)؛ ٠٪ (٢٦ أسبوعاً)؛ ٣,٦٪ (٢٧ أسبوعاً)؛ ٧٪ (٢٨ أسبوعاً) بالتوالى.

إن أمراض الرئة المزمنة والتي لها مشاكل صحية مهمة على المدى الطويل للمولود كانت هى أيضا عالية: ١٠٠٪ (٢٤ أسبوعاً)؛ ٦٧٪ (٢٥ أسبوعاً)؛ ٥٧٪ (٢٦ أسبوعاً)؛ ٣٣٪ (٢٧ أسبوعاً)؛ ١٥٪ (٢٨ أسبوعاً)، على التوالى. في حين أن علاج مقدمة تسمم الحمل الشديد و قبل الأوان يمكن أن يكون مفيدا للجنين/المولود من حيث إطالة عمر الحمل، و له آثار مفيدة للأمهات و لكنها أقل وضوحا. ومن المثير للاهتمام أن نلاحظ أن اضطرابات ارتفاع ضغط الدم في الحمل لها عواقب صحية مهمة لاحقا للأمهات. وقد أشار السجل الدنماركي للسكان (تشمل بيانات عن أكثر من ١١ مليون شخص)، أن النساء الأصحاء (دون سابقة طبيه موثقة) التي حدث لهن في أول الحمل مضاعفات بمقدمة تسمم الحمل الشديد تكون أكثر عرضه لخطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم المزمن و مشكلات في الدورة الدموية الدماغية و الإصابه بمرض السكرى [١١٤]. بالإضافة إلى ذلك، بإستخدام نفس السجل الدنماركى، جدنا أيضا أن النساء التي حدث لهن في أول الحمل مضاعفات بمقدمة تسمم الحمل الشديد ما بين الأسبوع ال ٢٠ و ٢٧ هن عرضه لخطر تكرار حدوثه في الحمل التالى بنسبة ٣٧,٩٪ (نسبة الترجيح ٣,٨٩ و معامل الثقة ٢,٥ - ٦,٠٥ و احتمالية أقل من ٠,٠٠١) [١١٥]. ومن هنا، فقط فإن التجربة العشوائية الدقيقة مع

المتابعة الجيدة للمريض يمكن أن تعالج المسائل المهمة الثانوية ، وتحديدًا تقليل من مخاطر المرض لاحقاً على صحة الأمهات والحد من المخاطر في تكرارها.

#### الإفراط في إنتاج مثبط منشط البلازمينوجين - ١ و الطفرة (التحول) في مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G)

##### Plasminogen Activator Inhibitor-1 Over Expression and the PAI-1 4G/5G Mutation

إن مثبط منشط البلازمينوجين - ١ هو مثبط لإنزيم تحليل البروتين سيرين و إنزيم منشط البلازمينوجين في الأنسجة و في البول (يوروكينيز) و بذلك فهو يثبط تحليل الفيبرين. جين المثبط منشط البلازمينوجين موجود على الذراع القصير في كروموسوم ٧ ٢١,٣ - ٢٢ و قد تم وصف اثنين من الأشكال المتعددة له 4G/5G - 675 و A844G في المنطقة المؤسسة الحيوية من جين مثبط منشط البلازمينوجين - ١ [١١٦]. إن المرضى ذوي الأليل المتماثل 4G/4G في طفرة مثبط منشط البلازمينوجين - ١ يوجد لديهم ٤ بدل من ٥ من نيكليوتيدات الجوانين المتتالية ، في المنطقه المؤسسة الحيوية من جين مثبط منشط البلازمينوجين - ١ تنتج منطقة صغيرة جدا تسمح بارتباط المثبطات و كنتيجة لذلك يتم زيادة مستوى نسخ و تدويل مثبط منشط البلازمينوجين - ١ [١١٧]. و على العكس ، فإن تعدد الأشكال -٨٤٤ يؤثر على إجماع و توافق التسلسل مكان ارتباط البروتين المنظم (Ets) و المسرع لعملية نسخ الجين المثبط منشط البلازمينوجين. ينتشر هذا النمط الجيني 4G/4G في عموم السكان بنسبه تتراوح بين ٢٣,٥ الى ٣٢,٥ % [١١٨] ، [١١٩]. و لا يبدو تعدد الأشكال 4G/5G كعامل هام لخطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية [١٢٠-١٢٢]. قام تسانيس بعمل تحليل تجميعي للبيانات المنشورة في ٢٢ ورقة بحثية بشأن تعدد أشكال مثبط منشط البلازمينوجين - ١ PAI-1 4G/4G ، هذه الطفرة التي تتوافق مع نسبة ترجيح ١,١٥٣ و (٩٥٪ معامل ثقة ١,٠٦٨ - ١,٢٤٦) في المرضى بدون أى عامل خطورة آخر (٢٦٤٤ حالة و ٣٧٣٩ مجموعة الضبط) [١٢٢]. و تبقى الأهمية الإحصائية فقط عند وجود عامل خطورة وراثي آخر (نسبة الترجيح ١,٨٣٣ و ٩٥٪ معامل ثقة ١,٣٢٥ - ٢,٥٣٦). و على الرغم من أنه عند وجود حالات مع وجود عامل خطر غير وراثي مهم لخطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية تم الحصول على نتائج ضئيلة و غير ملحوظة.

واتساقاً مع هذه النتائج ، ذكر زولر وزملاؤه أنه تم ربط النمط الجيني 4G/4G مع العامل الخامس لايدن أو نقص بروتين إس و يؤدي ذلك إلى زيادة مخاطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية مما يوحي بوجود دور إضافي على الرغم من عدم وجود نشاطية التجلط المستقلة [١٢٣].

توجد بيانات محدودة حول وجود طفرة مثبط منشط البلازمينوجين - ١ 4G/5G ومضاعفات الحمل. وقد أجرى جلوك وزملاؤه دراسة على حالات مقابل مجموعة ضبط و قد لاحظوا انه مقارنة بالمرضى بالأليل 5G/5G و 4G/5G كان عند المرضى متماثلي اللواقح بالنسبة للأليل 4G/4G ارتفاع معدلات الوفيات في الثلاثة أشهر الثانية والثالثة للحمل (٩٪ مقابل ٢٪ ، احتمالية = ٠,٠٠٤) [١٢٤]. ومع ذلك في دراسة متعددة المراكز الكبيرة لم يجدوا علاقة بين فقدان الجنين ووجود الطفرة في 4G/4G ، لكنها حققت ما يقرب من أقل من ٣٠٪ من القوة لاكتشاف

الفرق [١٢٥]. وقد فشلت الدراسات الأخرى على الحالات مقابل مجموعة الضبط في إثبات وجود علاقة [١٢٦] ؛ [١٢٧]. وجد يامادا وزملاؤه ارتباطاً متواضعاً بين تماثلي اللواقح 4G/4G وحدوث مقدمة تسمم الحمل الشديد (نسبة الترجيح ١,٦٢ و ٩٥٪ معامل الثقة ١,٠٢ - ٢,٥٧) [١٢٨]. فيما يخص تأخر نمو الجنين داخل الرحم، لاحظت دراسة جلوك على الحالات مقابل مجموعة الضبط أن في تماثلي اللواقح 4G/4G كانت معدلات تأخر نمو الجنين داخل الرحم أعلى (٤٪ في مقابل ٠,٤٪ مع احتمالية ٠,٠١٢)، ولكن ٣٠٪ من المرضى عانوا من مرض قابلية التجلط بجانب ذلك [١٢٤]. يوجد بيانات ضئيلة جداً عن انفصال المشيمة المبكر و الطفرة في جين مثبط منشط البلازمينوجين ١ - 4G/5G.

### فحص وعلاج مرض أهبة التخثر أثناء الحمل

مع الاعتراف بأن هناك جدلاً حول جوانب عديدة لمرض أهبة التخثر كما هو مفصل في هذا الفصل ، فإن الجدول رقم (٥,٧) يوفر بروتوكول واحد لفحص و تقييم مرض أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة. إن المؤشرات لمرض أهبة التخثر تستمر في التطور. و لا ينصح بالفحص الروتيني ، وينصح بإتباع نهج مصمم في هذا الوقت [١٢٩]. و إعطاء الهيبارين كمانع للتجلط يؤخذ في الاعتبار في فترة ما قبل الولادة في الدواعي الوحيدة لمنع مضاعفات الحمل بغض النظر عن مرض قابلية التجلط وينبغي أن لا تزال يعدُّ تجريبية ، حتى يتم الإنتهاء من التجارب العشوائية [٦]. وصف الجدول رقم (٥,٨) قائمة من التجارب الحالية لمنع الهيبارين. لخص بيتس وزملاؤه مؤخراً نتائج الدراسات العشوائية والدراسات المستقبلية في النساء المصابات بمرض أهبة التخثر المكتسبة و الوراثية ، وهو موضح في الجداول ارقام (٥,٩ الى ٥,١١). وقد نوقشت وسائل العلاج والوقاية من الجلطات الدموية الوريدية بالتفصيل في الفصل السادس الذي كتبه رودجر و لوتيمبلر.

الجدول رقم (٥,٧). فحص مرض أهبة التخثر.

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| نشاط بروتين سى                                          |
| مستوى المستضد الحر من بروتين اس                         |
| نشاط مضاد الثرومبين الثالث                              |
| العامل الخامس ليدين (تفاعل سلسلة البلمرة)               |
| التحول في جين البروثرومبين ١٢٠٢١٠ (تفاعل سلسلة البلمرة) |
| هوموسيستاتين ، صائم                                     |
| تعداد الصفائح الدموية                                   |
| مضاد تجلط الذئبة                                        |
| الأجسام المضادة للكارديوليبيين جي و ام و ايه            |
| بيتا ٢ جليكوبروتين الاجسام المضاده جي و إم و أيه        |

الجدول رقم (٥,٨). تجارب مضادات التجلط لمنع مضاعفات الولادة (www.controlled-trials.com)

|       |                                                                                                                              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TIPPS | دراسة الوقاية من مرض قابلية التجلط في الحمل (ISRCTN87441504)                                                                 |
| FRUIT | دراسة الفراجمين في النساء الحوامل الذين لديهم قصور في الدورة الدموية الرحمية - المشيمية و مرض قابلية التجلط (ISRCTN87325378) |
| ALIFE | مضادات التجلط للأجنة الحية (ISRCTN8496168)                                                                                   |
| SPIN  | الدراسة الأسكتلندية للتدخل في الحمل (ISRCTN06774126)                                                                         |

اثنان من الدراسات في الجدول رقم (٥,٨) تم إتمامهما حديثاً. كاندروب و زملاؤه بدأوا في تجربة عشوائية حيث ألحقوا ٣٦٤ امرأة تتراوح أعمارهن بين ١٨ و ٤٢ و لديهم تاريخ مرضى بالإجهاض المتكرر غير المعروف الأسباب و عدة محاولات للإنجاب أو تم الحمل لأقل من ٦ أسابيع [١٣١]. قد تم اختيار المرضى عشوائياً للخضوع ليأخذون جرعه ٨٠ ملليجرام من الأسبرين و النادروبارين تحت الجلد بجرعة (٢٨٥٠) وحدة دولية تبدأ حالما يبدأ الحمل بجنين حي)، أو ٨٠ ملليجرام أسبرين فقط أو الدواء الوهمي. لم تختلف نسبة ولادة أطفال أحياء في مجموعات الدراسة الثلاثة. وجاءت نسب النساء اللواتي أنجن مواليد أحياء ٥٤.٥٪ في المجموعة التي تعالج بالأسبرين و النادروبارين و ٥٠.٨٪ في المجموعة التي تعالج بالأسبرين فقط و ٥٧٪ في المجموعة التي تعالج بالدواء الوهمي (الفرق المطلق في معدل المواليد الأحياء: العلاج المركب في مقابل الدواء الوهمي ٢,٦ نقطة مئوية و ٩٥٪ معامل ثقة ٩-١٥، الأسبرين فقط في مقابل الدواء الوهمي ٦,٢ نقطة مئوية و ٩٥٪ معامل الثقة ١٨,٨ - ٦,٤). وبالتالي فإن الأسبرين و النادروبارين أو الأسبرين فقط قد حسنا من معدل ولادات مواليد أحياء مقارنة بالدواء الوهمي في النساء اللواتي أجهضن تكراراً مع عدم معرفة الأسباب بغض النظر عن حالة التجلط عندهن

أجرى كلارك و زملاؤه تجربة عشوائية متعددة المراكز في المملكة المتحدة ونيوزيلندا لتحديد ما إذا كان العلاج بالأسبرين بجرعة منخفضة و الانوكسيبارين جنباً إلى جنب مع مراقبة مكثفة للحمل يقلل من معدل فقدان الحمل مقارنة مع المراقبة المكثفة وحدها للحمل و ذلك في النساء ذوي التاريخ المرضي بفقدان الحمل السابق مرتين أو أكثر [١٣٢]. المشاركات (العدد = ٢٩٤) أقبلن لبدايات الرعاية الصحية قبل الولادة في أقل من ٧ أسابيع من الحمل مع تاريخ مرضي لحدوث مرتين متتاليتين أو أكثر لفقدان الجنين عند ٢٤ أسبوعاً أو أقل من الحمل ولا يوجد أدلة هرمونية، تشريحية أو خلل في الكروموسومات أو المناعة وقد تم اختيارهن عشوائياً لتلقي إما إينوكسيبارين ٤٠ ملليجرام تحت الجلد، و ٧٥ ملليجرام من الأسبرين عن طريق الفم مرة واحدة يومياً مع المراقبة المكثفة للحمل أو المراقبة المكثفة للحمل وحده حتى الأسبوع ال ٣٦ من الحمل.

الجدول رقم (٥, ٩). يوضح التجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات الاستباقية لمنع المضاعفات في السيدات الحوامل اللتي يعانين من مرض أهبة التخثر مروج (١٣٠).

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

| الدراسة / السنة                                                                                | التدخل العلاجي                                                                                                                                                                              | تدخل المرضى                                            | خسارة الجنين                                                                                                      | تأخر نمو الجنين داخل الرحم                                                               | تسمم الحمل                      | انفصال المشيمة المبكر          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| المدد/المجموع (%)                                                                              | المدد/المجموع (%)                                                                                                                                                                           | المدد/المجموع (%)                                      | المدد/المجموع (%)                                                                                                 | المدد/المجموع (%)                                                                        | المدد/المجموع (%)               | المدد/المجموع (%)              |
| مرض قابلة الخطط المكتسب: الأجسام<br>المعاددة للسيج الدهني الثرومبولي<br>كاروشوك وريس (١٣٥)١٩٩٧ | إسبرين ٨١ ملحرام/اليوم و الرعاية<br>العادية                                                                                                                                                 | إسبرين (١٠٠٠)١١<br>الرعاية العادية ٨ (١٠٠)             | إسبرين (٩١)١١/١<br>الرعاية العادية ٨/٠ نسبة الترجيع ٢,٢٥<br>٤٩,٠٤ - ١٠٠ / معامل التقة ٠,٩٢ - ٠,٩٢                 | إسبرين ١٠/0<br>الرعاية العادية ٨/١ نسبة<br>الترجيع ٠,٢٧<br>/ معامل التقة ٠,٩٢ - ٠,٩٢     | لا توجد نتيجة                   | لا توجد نتيجة                  |
| توبيلولا وآخرون ١٩٩٧ (١٣٦)                                                                     | إسبرين ٥٠ ملحرام/اليوم و دواء<br>وهي                                                                                                                                                        | إسبرين (٨٣) ٦/٥<br>الدواء الوهمي ٢٥/٢٠                 | إسبرين ٥/٤ (٨٠٠)<br>الدواء الوهمي ٣/ ٧ (٦٦٧)<br>الترجيع ١,٢٠<br>/ معامل التقة ٠,٤٨ - ٠,٩٩                         | لا توجد نتيجة                                                                            | لا توجد نتيجة                   | لا توجد نتيجة                  |
| باتيمون وآخرون ٢٠٠٠ (١٣٧)                                                                      | إسبرين ٧٥ ملحرام/اليوم و دواء<br>وهي                                                                                                                                                        | إسبرين (٨٠٠) ٢٥/٢٠<br>الدواء الوهمي ٢٥/٢٠<br>(٨٠٠)     | إسبرين (٢٠٠) ٢٠/٤<br>الدواء الوهمي ٢٠/٣ (١٥٠٠)<br>الترجيع ١,٣٣<br>/ معامل التقة ٠,٢٤ - ٠,٢٤                       | لا توجد نتيجة                                                                            | لا توجد نتيجة                   | لا توجد نتيجة                  |
| لا سكن وآخرون ١٩٩٧ (١٣٨)                                                                       | بريدتيرون ٠,٨ ملحرام/كجم/اليوم<br>(بعد أقصي ٦٠ ملحرام) يتبع ب ٠,٥<br>ملحرام/كجم/اليوم (بعد أقصي ٤٠<br>ملحرام) إسبرين ١٠٠ ملحرام/اليوم<br>حتى الأسبوع ٣٦ أو قبل إعطاء<br>الدواء الوهمي بقليل | بريدتيرون +<br>إسبرين ١٠١/١٠١<br>الدواء الوهمي ١٠١/١٠١ | إسبرين (٣٤) ١٠/٣/٥<br>الدواء الوهمي ١٠/١/٤٤ (٤٤٢٦)<br>الترجيع ٠,٨٠<br>/ معامل التقة ٠,٥٦ - ١,١٣                   | لا توجد نتيجة                                                                            | لا توجد نتيجة                   | لا توجد نتيجة                  |
| راي وآخرون (١٣٩)١٩٩٧                                                                           | إسبرين ٧٥ ملحرام/اليوم و ٥٠٠٠<br>وحده تحت الجلد من اليتارين غير<br>الجراً مرتين يومياً و إسبرين ٧٥<br>ملحرام/اليوم                                                                          | إسبرين ٤٥/٤٥<br>إسبرين و اليتارين غير<br>الجراً ٤٥/٤٥  | إسبرين (٥٧) ٤٥/٢٦<br>إسبرين و اليتارين غير<br>(٢٨٩) (٢٨٩) (٠,١٠) (٠,١٠)<br>نسبة الترجيع ٠,٥٠<br>نسبة الترجيع ٠,٣٣ | إسبرين (٢٢) ٤٥/١<br>إسبرين و اليتارين غير<br>الجراً ٣٢/٣ (٠,٠) ٤٥/٠<br>نسبة الترجيع ٠,٣٣ | لا توجد نتيجة                   | لا توجد نتيجة                  |
|                                                                                                |                                                                                                                                                                                             |                                                        | ٣,٢٠ - ٠,١٧ / معامل التقة ٠,٩٥                                                                                    | ١٥,٩٣ - ٠,٢٠ / معامل التقة ٠,٩٥                                                          | ١٥,٩٣ - ٠,٢٠ / معامل التقة ٠,٩٥ | ٧,٩٢ - ٠,٠١ / معامل التقة ٠,٩٥ |

تابع الجدول رقم (٩، ٥).

| الدراسة / السنة        | التدخل العلاجي                                                                                                                                                                                                                                                                                            | تحليل المرحلي                                                                                                                                                                                                                                                                                    | خسارة التجنيد                                                                                 | تأخر نمو التجنيد داخل الرضع                                                                   | تسليم الحمل                                                                                   | انفصال المشيمة المبكر                                    |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| (١٤٠) ١٩٩٦             | إسبرين ٨١ ملجم/م/يوم و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من السليارين غير الجراحي مرتين في اليوم وتعدل لتصل إلى ٦ ساعات بعد الحقن                                                                                                                                                                                       | إسبرين ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي ٢٥/٢٥                                                                                                                                                                                                                                                | إسبرين ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي ٢٥/٥ (٢٠) نسبة الترجيح ٠,٣٦                       | إسبرين ١١/١ إسبرين و السليارين غير الجراحي ٢٠/٣ (١٥) نسبة الترجيح ١,٦٥                        | إسبرين ١١/١ إسبرين و السليارين غير الجراحي ٢٠/٢ (١٠) نسبة الترجيح ١,١٠                        | العدد/المجموع (%)                                        |
| كوبه و إربل            | وقت الترومبولاستين الجراحي بعدل على ١٠-٢ الوقت الأساسي + إسبرين ٨١ ملجم/م/اليوم                                                                                                                                                                                                                           | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة العالية) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥                                                                                                                                                                                            | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | لا توجد نتيجة                                            |
| كوبه و إربل            | ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من السليارين غير الجراحي مرتين في اليوم وتعدل للمحافظة على وقت الترومبولاستين الجراحي بعدل على ١٠-١٢                                                                                                                                                                                  | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة الأساسية) ١٥ الوقت الأساسي (الجرعة العالية) + إسبرين ٨١ ملجم/م/اليوم و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من السليارين غير الجراحي مرتين في اليوم وتعدل للمحافظة على وقت الترومبولاستين الجراحي على أعلى حد من الوقت الأساسي الطبيعي (جرعة أقل) + إسبرين ٨١ ملجم/م/اليوم | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | إسبرين و السليارين غير الجراحي (الجرعة) ٢٥/٢٥ إسبرين و السليارين غير الجراحي (جرعة أقل) ٢٥/٢٥ | لا توجد نتيجة                                            |
| فراكتلين و كوبه (١٤٦)  | ١٥٠ كجم المجموعة الأولى: أضياد الكارديو لبيتين مضادات الإبيستينول أو فوسفاتيديل سيرين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبرين ٨١ ملجم/اليوم ونياسينات ما قبل الولادة و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من السليارين مرتين يوميا إذا كان المريض أقل من ١٥٠ كجم أو ١٠٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يوميا إذا كان المريض أكثر من ١٥٠ كجم | ٢٥/٢٥ المجموعة الأولى: ٢٨/٢٨ المجموعة الثانية: ٢٦/٢٦ ملحوظة عدد المرضى اللذين لم يتم الإبلاغ به                                                                                                                                                                                                  | ٢٤,٠٠ المجموعة الأولى: ٢٥/٦٠ نسبة الترجيح ٠,٤٥                                                | ١٩/٢ المجموعة الأولى: ١٦/٢٦ نسبة الترجيح ١,٦٦                                                 | ١٩/٢ المجموعة الأولى: ٢٤/٢٠ نسبة الترجيح ٢,٤٠                                                 | (١٠,٥) ١٩/٢ المجموعة الأولى: ٢٢,٧٥ - ٠,٢٥ معدل الثقة ٩/٥ |
| إسبرين ٨١ ملجم/م/اليوم | ١٥٠ كجم المجموعة الأولى: أضياد الكارديو لبيتين مضادات الإبيستينول أو فوسفاتيديل سيرين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبرين ٨١ ملجم/اليوم ونياسينات ما قبل الولادة و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من السليارين مرتين يوميا إذا كان المريض أقل من ١٥٠ كجم أو ١٠٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يوميا إذا كان المريض أكثر من ١٥٠ كجم | ٢٥/٢٥ المجموعة الأولى: ٢٨/٢٨ المجموعة الثانية: ٢٦/٢٦ ملحوظة عدد المرضى اللذين لم يتم الإبلاغ به                                                                                                                                                                                                  | ٢٤,٠٠ المجموعة الأولى: ٢٥/٦٠ نسبة الترجيح ٠,٤٥                                                | ١٩/٢ المجموعة الأولى: ١٦/٢٦ نسبة الترجيح ١,٦٦                                                 | ١٩/٢ المجموعة الأولى: ٢٤/٢٠ نسبة الترجيح ٢,٤٠                                                 | (١٠,٥) ١٩/٢ المجموعة الأولى: ٢٢,٧٥ - ٠,٢٥ معدل الثقة ٩/٥ |

أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

| الدراسة / السنة                | التدخل العلاجي                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | تحليل المرضى<br>العدد/المجموع (١)                                                                                                      | حساسية التحين<br>العدد/المجموع (٢)                                                                                                                        | تأخر نمو الجنين داخل الرحم<br>العدد/المجموع (٣) | انقسام المشيمة المبكر<br>العدد/المجموع (٤) |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| تريانو ٢٠٠٣ (١٤٣)              | جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد<br>٤٠٠ ملجم/كجم/اليوم في يومين متتاليين ثم جرعة واحدة كل شهر                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد<br>٢١/٢١ (١٠٠)<br>إسبرين و هيبالين ذو وزن                                                               | جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد<br>٢١/٩ (٤٢.٩)<br>إسبرين و هيبالين ذو وزن قليل<br>١٩/٣ (٧٧.٥) (احتمالية=٠.٠٦) نسبة الترتيج ٠.٣٧<br>١.١٦ - ٠.١٢ معامل الثقة | لا توجد نتيجة                                   | لا توجد نتيجة                              |
| فان كرهامسون وآخرون ٢٠٠٢ (١٤٤) | إسبرين ٨٥ ملجم/كجم/اليوم و هيبالين ذو وزن قليل ٥٠٠٠ وحده تحت الجلد / اليوم حتى يوم الولادة + إسبرين ٧٥ ملجم/اليوم                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | إسبرين ٤٧/٤٧ (١٠٠)<br>إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ٥١/١١ (١٠٠)<br>نسبة الترتيج (٠.٧٨)<br>١.٥٧ - ٠.٣٩ معامل الثقة                   | إسبرين ٤٧/١٣ (٣٧.٦)<br>إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ٥١/١١ (٢١.٦)<br>نسبة الترتيج (٠.٧٨)<br>١.٥٧ - ٠.٣٩ معامل الثقة                                    | لا توجد نتيجة                                   | لا توجد نتيجة                              |
| ستيفنسسون وآخرون ٢٠٠٤ (١٤٥)    | إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل + هيبالين ذو وزن قليل (في فترة أزل ثلاثة أشهر في الحمل أو الفترة المتوقعة بالجسم الأصغر في المبيض يتم إعطاء دالتانين بمعدل ٢٥٠٠ وحده دوريه تحت الجلد كل يوم) (في نفس ثلاثة أشهر في الحمل يتم إعطاء دالتانين بمعدل ٥٠٠٠ وحده دوريه تحت الجلد كل يوم) (في آخر ثلاثة أشهر تحت الجلد كل يوم) (في آخر ثلاثة أشهر تحت الجلد مرتين يوميا) آخر ثلاثة أشهر الحمل ١٠٠٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يوميا | إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ١٤/١٤ (١٠٠)<br>إسبرين و هيبالين غير الجزأ ١٣/٩ (٦٩.٢)<br>نسبة الترتيج ٠.٤٤<br>١.٨ - ٠.١٨ معامل الثقة  | إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ١٣/٤ (٣٠.٧)<br>إسبرين و هيبالين غير الجزأ ١٣/٩ (٦٩.٢)<br>نسبة الترتيج ٠.٤٤<br>١.٨ - ٠.١٨ معامل الثقة                     | لا توجد نتيجة                                   | لا توجد نتيجة                              |
| نوبل وآخرون ٢٠٠٥ (١٤٦)         | إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل - هيبالين ذو وزن قليل (النيوكالين) ٤٠ ملجم/كجم/اليوم تحت الجلد + إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل و ٢٠٠٠ وحدة تحت الجلد من الهيبالين غير الجزأ مرتين في اليوم اعتمادا على الوزن                                                                                                                                                                                                        | إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ٢٥/٢٥ (١٠٠)<br>إسبرين و هيبالين غير الجزأ ٢٥/٢٥ (١٠٠)<br>نسبة الترتيج ٠.٧٠<br>٢.١٤ - ٠.٠٤ معامل الثقة | إسبرين و هيبالين ذو وزن ذري قليل ٢٥/٤ (٣٠.٧)<br>إسبرين و هيبالين غير الجزأ ٢٥/٤ (٣٠.٧)<br>نسبة الترتيج ٠.٧٠<br>٢.١٤ - ٠.٠٤ معامل الثقة                    | لا توجد نتيجة                                   | لا توجد نتيجة                              |

## أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

[illegible]

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

| الدراسة / السنة             | التدخل العلاجي                                                                                                                                            | تحليل المرضى<br>العدد/المجموع (%)                                  | خسارة الحثين<br>العدد/المجموع (%)                                                                 | تأخر نمو الحثين داخل الرحم<br>العدد/المجموع (%)                                                  | تسمم الحمل<br>العدد/المجموع (%)                                                               | انفصال المشيمة المبكر<br>العدد/المجموع (%)                                                    |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| جريس وآخرون (٢٠٠٤) (١٥١)    | إسرين ١٠٠ ملجم / اليوم و حمض الفوليك ٥ ملجم /اليوم<br>البيتاين ذو الوزن الذري القليل<br>(إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم تحت الجلد و حمض الفوليك ٥ ملجم /اليوم | إسرين ٨٠/٨٠ (١٠٠) البيتاين ذو الوزن الذري القليل (١٠٠) ٨٠/٨٠ (١٠٠) | إسرين ٨٠/٥٧ (٧١,٢) البيتاين ذو الوزن الذري القليل (١٣,٧) ٨٠/١١ (١٠٠)                              | إسرين ٢٢/٧ (٣٠,٤) البيتاين ذو الوزن الذري القليل (٩,٩) ٧١/٧ (١٠٠)                                | إسرين ٣٨/٣ (٣٨,٨) البيتاين ذو الوزن الذري القليل (٥,٠) ٨٠/٤ (١٠٠)                             | لا توجد نتيجة                                                                                 |
| بريزر وآخرون (٢٠٠٥) (١٥٦)   | إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم تحت الجلد                                                                                                                      | ٤٠ ملجم /اليوم (٩٣,٣)                                              | إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم (٢١,٣)                                                                 | إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم (١٠,٨)                                                                | إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم (٣,٤) ٨٩/٣ (١٠٠)                                                   | إيوكسيبارين ٤٠ ملجم /اليوم (٤,٥) ٨٩/٤ (١٠٠)                                                   |
| بريزر وآخرون (ب ٢٠٠٥) (١٥٢) | إيوكسيبارين ٨٠ ملجم /اليوم تحت الجلد                                                                                                                      | ٨٠ ملجم /اليوم (٩١,٢)                                              | إيوكسيبارين ٨٠ ملجم /اليوم (٢٨,٦)                                                                 | إيوكسيبارين ٨٠ ملجم /اليوم (٩,٩)                                                                 | إيوكسيبارين ٨٠ ملجم /اليوم (٤,٤) ٩١/٤ (١٠٠)                                                   | إيوكسيبارين ٨٠ ملجم /اليوم (٣,٣) ٩١/٣ (١٠٠)                                                   |
|                             |                                                                                                                                                           |                                                                    | نسبة الترجيع ١٣٤<br>نسبة التثاق ٨٠-٢٢٤<br>نسبة التثاق ٩٥<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ١٧-٣٠٨ | نسبة الترجيع ٧٤<br>نسبة التثاق ٢٢٠-٢٥<br>نسبة التثاق ٩٥<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ١٧-٣٠٨ | نسبة الترجيع ٧٣<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ٩٥<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ١٧-٣٠٨ | نسبة الترجيع ٦٨<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ٩٥<br>نسبة التثاق ١٣٠<br>نسبة التثاق ١٧-٣٠٨ |

الجدول رقم (٥, ١٠). يوضح ملخص الأدلة للتجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات الاستباقية لمنع المضاعفات في السيدات الحوامل اللتي يعانين من مرض أهبة التخثر المكتسب: الأقسام المضادة للنسيج الدهني الثوسفوري

| عدد الدراسات                                                                                             | تصميم                                           | قوة الرابطة        | الإسرين<br>العدد/المجموع (٦) | الدواء الوهمي<br>العدد/المجموع (٦) | نسبة التريج و<br>معال ٩٥ % معال الثقة | مع الحدث لكل<br>١٠٠ مريض معالج | الحدوة |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------|
| إسرين مقابل الدواء الوهمي أو<br>العالية العادية                                                          |                                                 |                    |                              |                                    |                                       |                                |        |
| خسارة الجين ٣                                                                                            | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ١-٢٨ (٠-٢-٦٨)                | ٥/٣٦ (١,٦,١)                       | ٩/٣٦ (٢٥,٥)                           | غير مؤثر                       | قليل   |
| تأخر نمو الجنين داخل الرحم ٢                                                                             | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ٠,٣٧ (٠,٠٥-١,٥٠)             | ٥/٢٥ (٢٠,٠)                        | ١/٢٦ (٣,٨)                            | غير مؤثر                       | قليل   |
| تسمم الحمل ١                                                                                             | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ١,٠٠ (٠,٢٣-٤,٣٧)             | ٣/٢٠ (١٥,٠)                        | ٣/٢٠ (١٥,٠)                           | غير مؤثر                       | قليل   |
| نزيف الأم ١                                                                                              | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ١,٣٩ (٠,٦٠-٢,٧٧)             | ٧/٢٠ (٣٥,٠)                        | ٩/٢٠ (٤٥,٠)                           | غير مؤثر                       | قليل   |
| بولينورون + إسرين في مقابل<br>الدواء الوهمي                                                              |                                                 |                    |                              |                                    |                                       |                                |        |
| خسارة الجنين ١                                                                                           | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ٠,٨٠ (٠,٥٦ -١,١٣)            | ٤٤/١٠١ (٤٣,٦)                      | ٣٥/١٠١ (٣٤,٦)                         | ١٠٠٠/٨٧                        | عالي   |
| تأخر نمو الجنين داخل الرحم ١                                                                             | التجارب السريرية العشوائية                      | لا توجد رابطة قوية | ١,٥٥ (٠,٧٩ -٣,٢٠)            | ١١/٦١ (١٨,٠)                       | ١٧/٦١ (٢٧,٩)                          | غير مؤثر                       | متوسط  |
| الهيبارين غير المعجراً و إسرين<br>في مقابل إسرين                                                         |                                                 |                    |                              |                                    |                                       |                                |        |
| خسارة الجنين ٣                                                                                           | التجارب السريرية العشوائية و<br>دراسات الجماعات | لا توجد رابطة قوية | ٠,٥٠ (٠,٣٥-٠,٧٠)             | ٥٤/٩٦ (٥٦,٣)                       | ٣٤/١٢٢ (٢٧,٦)                         | ١٠٠٠/٢٨١                       | متوسط  |
| تأخر نمو الجنين داخل الرحم ٣                                                                             | التجارب السريرية العشوائية و<br>دراسات الجماعات | لا توجد رابطة قوية | ١,٤٢ (٠,٤١ -٤,٩٥)            | ٣,٤٢ (٧,١)                         | ٩/٨٩ (١٠,١)                           | غير مؤثر                       | قليل   |
| تسمم الحمل ٣                                                                                             | التجارب السريرية العشوائية و<br>دراسات الجماعات | لا توجد رابطة قوية | ٠,٧٠ (٠,١٦-٢-٢,٩٦)           | ٣/٦٨ (٤,٤)                         | ٤/١٠٢ (٣,٩)                           | غير مؤثر                       | قليل   |
| الهيبارين غير المعجراً و إسرين<br>(الجرعة العالية) في مقابل إسرين و<br>الهيبارين غير المعجراً (جرعة أقل) |                                                 |                    |                              |                                    |                                       |                                |        |

أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

| نزيف الأم <sup>٢</sup>                                                       | التجارب السريرية العشوائية ودراسات الجماعات | لا توجد علاقة قوية | (٠.٣٠-٣.٥١)        | ٣/٢٣ (١٣.٠)  | ٨/٥٧ (١٤.٠)        | غير مؤثر | قليل  |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|----------|-------|
| جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد في مقابل إسبرين و هيبارين ذو وزن جزيئي قليل   | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ١.٠٣               | ٦/٢٥ (٢٤.٠)  | ٥/٢٥ (٢٥.٠)        | غير مؤثر | قليل  |
| خسارة الجنين <sup>١</sup>                                                    | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ٠.٨٣ (٠.٢٩ - ٢.٣٨) | ٣/١٩ (١٥.٨)  | ٩/٢١ (٤٢.٩)        | غير مؤثر | قليل  |
| خسارة الجنين <sup>١</sup>                                                    | التجارب السريرية العشوائية                  | لا توجد علاقة قوية | ٢.٧١ (٠.٨٦ - ٨.٥٧) |              |                    |          |       |
| إسبرين في مقابل إسبرين والهيبارين ذو وزن جزيئي قليل                          | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ١.٢٨ (٠.١٤ - ٢.٥٨) | ١١/٥١ (٢٧.٧) | ١٣/٤٧ (٢١.٦)       | غير مؤثر | قليل  |
| خسارة الجنين <sup>١</sup>                                                    | التجارب السريرية العشوائية ودراسات الجماعات | لا توجد علاقة قوية | ٠.٥٥ (٠.٢٧ - ١.١٢) | ١٤/٣٨ (٣٦.٨) | ٨/٣٨ (٢١.١)        | غير مؤثر | متوسط |
| خسارة الجنين <sup>٢</sup>                                                    | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ٠.٩٥ (٠.٠٦ - ١.٤٢) | ١/٣٠ (٥.٠)   | ١/٢١ (٤.٨)         | غير مؤثر | قليل  |
| تأخر نمو الجنين داخل الرحم <sup>١</sup>                                      | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ١/٣٨ (٢.٦)         | ٠/٣٨ (٠)     | ٣.٠٠ (٠.١٣٦٧.٥١)   | غير مؤثر | قليل  |
| إسبرين والهيبارين ذو وزن جزيئي قليل في مقابل إسبرين و الهيبارين غير المعجراً | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية | ٣/٢٥ (١٢.٠)        | ٢/٢٥ (٨.٠)   | ١.٥٠ (٠.٢٧ - ٨.٢٢) | غير مؤثر | قليل  |
| تسهم الحمل <sup>٢</sup>                                                      | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية |                    |              |                    |          |       |
| نزيف الأم <sup>١</sup>                                                       | دراسات الجماعات                             | لا توجد علاقة قوية |                    |              |                    |          |       |

الجدول رقم (٥٠١). يوضح ملخص الأدلة للتجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات الاستباقية لمبع المضاعفات في السيدات الحوامل يعانين من مرض أهمية التخثر الوراثة.

| الوحدة | التأثير (نسبة الترتيح و<br>٩٥ / معامل الثقة) | العلاج<br>العدد/المجموع (٢)             | قوة الرابطة        | تصميم           | عدد الدراسات                                               |
|--------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------------------------------------|
| قليل   | النسبة الجمعية                               | ١٩/١٨(١٦,١)                             | غير متوفرة         | دراسات الجماعات | إسبرين و هيبارين قبل الوزن الحزيري                         |
| قليل   | النسبة الجمعية                               | ٨/٥٣(١٥,١)                              | غير متوفرة         | دراسات الجماعات | خسارة الجنين ٣                                             |
| قليل   | النسبة الجمعية                               | ٧/٥٧(١٢,٣)                              | غير متوفرة         | دراسات الجماعات | تأخر نمو الجنين داخل الرحم ٢                               |
| قليل   | النسبة الجمعية                               | ٢/٥٧(٣,٥)                               | غير متوفرة         | دراسات الجماعات | تسمم الحمل ٢                                               |
| قليل   | النسبة الجمعية                               | ١/٩٤ (١,١)                              | غير متوفرة         | دراسات الجماعات | انفصال المشيمة المبكر ٢                                    |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | نزيف الأم ٢                                                |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | هيبارين قبل الوزن الحزيري مقابل عدم وجود علاج وقائي        |
| قليل   | ٢٦٤ لكل ١٠٠٠                                 | ٠,٥٣ (-٠,٩٢) (٥١,٣) ١١/٣٧ (٢٩,٧), ٢٧/٤٨ | لا توجد رابطة قوية | دراسات الجماعات | خسارة الجنين ١                                             |
| قليل   | ٢,٠٠ (-٢,٠٧٢) ٢,٠٠ (-١,٩٠)                   | ٢/٢٦(٧,٧) ١/٢٦(٣,٨)                     | لا توجد رابطة قوية | دراسات الجماعات | إسبرين مقابل هيبارين قبل الوزن الحزيري                     |
| قليل   | ٥,١٨(٢,٩٤ -٩,١٣)                             | ٥٧/٨٠(٧١,٣) ٠,١١/٨٠(١٣,٨)               | لا توجد رابطة قوية | دراسات الجماعات | تسمم الحمل ١                                               |
| قليل   | ٣,٠٩(١,٢١ -٧,٧٨)                             | ٧/٢٣ (٣٠,٤) ٠,٧/٧١ (٩,٩)                | لا توجد رابطة قوية | دراسات الجماعات | خسارة الجنين ١                                             |
| قليل   | ٠,٧٥ (-١,٢٥)                                 | ٣/٨٠ (٣,٨), ٤/٨٠ (٥,٠)                  | لا توجد رابطة قوية | دراسات الجماعات | تأخر نمو الجنين داخل الرحم ١                               |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | تسمم الحمل ١                                               |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | هيبارين قبل الوزن الحزيري إيبوكسيبارين ٤٠ ملغم/اليوم       |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | مقابل هيبارين قبل الوزن الحزيري إيبوكسيبارين ٨٠ ملغم/اليوم |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | خسارة الجنين                                               |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | تأخر نمو الجنين داخل الرحم ١                               |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | تسمم الحمل ١                                               |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | انفصال المشيمة المبكر                                      |
| قليل   |                                              |                                         |                    |                 | نزيف الأم                                                  |

أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

تلقت ٣٢ مشاركة من ١٤٧ (٢٢٪) تدخلا علاجيا وحدث فقدان للحمل بالمقارنة مع ٢٩ مشاركة من ١٤٧ (٢٠٪) كانت تخضع للمراقبة المكثفة للحمل وحده وحدث أيضا فقدان للحمل وهو ما يعطي نسبة احتمالات ٠,٩١ (٩٥٪ معامل الثقة، ٠,٥٢ - ١,٥٩) في وجود حمل ناجح مع التدخل العلاجي. ولاحظ هؤلاء الباحثون انه لا يوجد أي إنخفاض في معدل فقدان الحمل مع التدخل العلاجي بمضادات التجلط لدى النساء الحوامل اللاتي عانين من خسائر في الحمل السابق مرتين أو أكثر على التوالي. إن نتائج هاتين الدراستين تؤكد على ضرورة إجراء التجارب السريرية العشوائية الجيدة في تحديد النهج الأمثل لمنع حدوث مضاعفات؛ بسبب المشيمة. و في آخر استعراض منهجي وتحليل للدراسات المختلفة وتجميع نتائجها ما بين نقص العامل الخامس لا يدين و الطفرة في جين البروثرومبين مقارنة بعمر الحمل والمشيمة والمضاعفات المحتملة في الدراسات المستقبلية أثبتت أن احتمالات فقدان الحمل لدى النساء المرضي بنقص العامل الخامس لا يدين (نسبة الخطر المطلق ٤,٢ ٪) كان ٥٢ ٪ أعلى (نسبة الترجيح = ١,٥٢ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة ١,٠٦ - ٢,١٩) بالمقارنة مع النساء اللواتي من دون نقص العامل الخامس لا يدين (نسبة الخطر المطلق ٣,٢ ٪). وجد هؤلاء المؤلفون أنه لا يوجد أي ارتباط مهم بين نقص العامل الخامس لا يدين و تسمم الحمل (نسبة الترجيح = ١,٢٣ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة ٠,٨٩ - ١,٧) أو بين نقص العامل الخامس لا يدين والجنين صغير الحجم مقارنة بعمر الحمل (نسبة الترجيح = ١,٠ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة ٠,٨٠ - ١,٢٥). وبالمثل، لم يجدوا ارتباط بين طفره في جين البروثرومبين و تسمم الحمل (نسبة الترجيح = ١,٢٥ و ٩٥ ٪ معامل الثقة ٠,٧٩ - ١,٩٩) أو الجنين صغير الحجم مقارنة بعمر الحمل (نسبة الترجيح = ١,٢٥ ، ٩٥ ٪ معامل الثقة ٠,٩٢ - ١,٧٠). حتى لمتلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد، فإن معظم الأدلة الحديثة تشير إلى أنه بينما الهيبارين غير المجزأ والأسبرين يمنح فائدة كبيرة في الولادة، ولكن فعالية الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض زائد الأسبرين لا تزال غير مثبتة، وتبرز الحاجة الملحة للتجربة تحت الرقابة كبيرة [١٣٤]. في الختام، فإن هذه الدراسات الموثقة الحديثة التي أجريت تشير إلى أن الدراسات الارتباطية على نطاق واسع والتجارب السريرية سوف توفر أدلة قوية لتوجيه معظم أنماط الممارسة ويجب على الأطباء انتظار نتائج مثل هذه الدراسات قبل تقدير أمراض قابلية التجلط الموروثة بشكل روتيني ووضع المرضى على نظم الوقاية لمنع تجلط الدم وحدها؛ لمنع مضاعفات سببها المشيمة.

ونحن نتفق عموما مع التوصيات الأخيرة من قبل بيت وزملاؤه [١٣٠]. وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقص مضادات الثرومبين، فمن المستحسن إعطاؤهم العلاج الوقائي سواء قبل الوضع أو ما بعد الولادة. وينصح لجميع النساء الحوامل المرضي بقابلية التجلط ولكن لا توجد جلطات دموية وريدية سابقة، بتناول موانع التجلط بعد الولادة. و للنساء الحوامل المرضي بقابلية التجلط ولكن لا توجد جلطات دموية وريدية سابقة لا ينصح بالعلاج الوقائي الدوائي الروتيني قبل الوضع، ولكن من المستحسن إجراء تقييم المخاطر الفردية. للمرضى الذين يتوافقوا

مع معايير متلازمة الأجسام المضادة للفسفوليبيد مع تاريخ مرضى بفقدان الحمل المبكر المتكرر أو خسارة الحمل في وقت متأخر غير المبرر ولا يوجد تاريخ مرضى بالجلطات الدموية الوريدية، يستحسن منع تجلط الدم قبل الوضع بالهيبارين والأسبرين. في أثناء الحمل يفضل الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض على الهيبارين غير المجزأ. للنساء المعرضات لخطر تسمم الحمل بنسبة عالية، ينصح في فترة ما قبل الوضع بجرعة منخفضة من الأسبرين، لا ينبغي أن يستخدم الهيبارين كعلاج وقائي. في أثناء الحمل يفضل عادة الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض على الهيبارين غير المجزأ ولكن في ظروف معينة، مثل فقدان الحمل المتكرر في متلازمة الأجسام المضادة للفسفوليبيد، الهيبارين غير المجزأ قد يكون أكثر فائدة.

### مراقبة الأم والجنين أثناء الحمل

ينبغي تثقيف المرضى الذين يعانون من أمراض تجلط الدم عن علامات وأعراض مرض الانسداد التجلطي. وينبغي أن يستمر الفحص الدوري لتسمم الحمل (على سبيل المثال، وزن الأم، وضغط الدم ووجود بروتين في البول)، ويجب مراقبة وظائف الكلى، والكبد، و تعداد الصفائح في حالة وجود علامات أو أعراض تسمم الحمل. يمكن متابعة نمو الجنين من خلال تحديد تاريخ نهائي للولادة في الثلاثة اشهر الأولى من الحمل بواسطة الموجات فوق الصوتية والموجات فوق الصوتية المتسلسلة (كل ٤-٦ أسابيع)، ابتداء من الاسبوع ال ٢٠ من الحمل. ويمكن استخدام فحص التدفق دوبلر على الشريان السري والشريان الدماغى الأوسط لتقييم تقييد نمو الجنين. إن الإختبارات غير الضاغطة والاختبارات البيوفيزيائية قد تبدأ في الاسبوع ال ٣٦ أو قبل ذلك إذا تم احتياجه سريريا. مع الأخذ بعين الاعتبار عمر الحمل، وإذا كانت صحة الأم أو الجنين آخذة في التدهور يمكن اخذ الولادة المبكره في الاعتبار. ما لم تكن هناك دلائل مقنعة للولادة في وقت مبكر، ينبغي أن يسمح للحمل أن يتم ٣٩ أسبوعاً مكتملة.

### النقاط الرئيسية

إن أمراض تجلط الدم الوراثية والمكتسبة تشكل مجموعة غير متجانسة. وتشمل المضاعفات المحتملة الجلطات الدموية الوريدية، وفي بعض الحالات، الجلطات الدموية في الشرايين، فضلا عن مجموعة متنوعة من مضاعفات الحمل، بما في ذلك فقدان الحمل المبكر والمتأخر، تسمم الحمل، انفصال المشيمة، وتقييد نمو الجنين. إن الحمل المعقد بمرض زيادة قابلية التجلط يحتاج الى نهج فردي مفصل لفترة ما قبل الوضع والرعاية بعد الولادة، وبعد تقييم شامل لجميع عوامل الخطر. في هذا الوقت، تستند رعاية المرضى إلى حد كبير على وثائق إجماع الباحثين و التجارب السريرية العشوائية القليلة. سيتم إضافة تجارب عشوائية جارية لتحديد الأمثل في استراتيجيات الرعاية الصحية ومنع المضاعفات في المرضى المعرضين لمضاعفات من المشيمة سواء مع أو من دون أمراض قابلية التجلط.

## المراجع

1. Paidas MJ, Krikun G, Huang SJ, *et al.* Genomic and proteomic investigation of preimplantation factor's impact on human decidual cells. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202; 459:e1-8.
2. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1):40-49. Epub 2006 April 21.
3. Lockwood CJ, Schatz F. A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3(4):159-65. Review.
4. Han CS, Paidas MJ, Lockwood CJ. Clotting disorders. In: High Risk Pregnancy: Management Options, 4th edition edited by David K. James, Philip J. Steer, Carl P. Weiner, Bernard Gonik, Caroline A. Crowther, and Stephen Robson, 4th edn 2010. Elsevier, Philadelphia, PA.
5. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010; 375(9713):500-512.
6. Rodger MA, Paidas M, Claire M, *et al.* Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2):320-24.
7. Rodger MA, Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(6):597-603.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
9. Field SL, Brighton TA, McNeil HP, Chesterman CN. Recent insights into antiphospholipid antibody-mediated thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:407-22.
10. Rand JH, Wu XX, Andree HA, *et al.* Pregnancy loss in the antiphospholipid - antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:154-60.
11. Gfrardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10:1222-6.
12. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102:2717-23.
13. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus - a meta-analysis. *Lupus* 1997; 6:467-73.
14. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996; 5:409-13.
15. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10:3301-4.
16. Hornstein M, Davis O, Massey J, Paulson R, Collins J. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73:330-333.
17. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003; 80:376-83.
18. Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33(11):2214-21. Epub 2006 October 1.
19. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Part 1):555-9.
20. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(2):131-6.
21. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, *et al.* Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5):825-32. Discussion 832-4.
22. Branch DW. Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications. *Semin Perinatal* 1990; 14:139-46.
23. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, *et al.* Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9):1428-32. Epub 2008 September 18.

24. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6):740-46.
25. Soares Rolim AM, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15(5):301-3.
26. Siegert G, Kostka H, Kuhlisch E, *et al.* Investigation of genotype-dependent differences in factor V activity as well as response to activated protein C by application of different methods. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(8):683-90.
27. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7.
28. Franco R, Reitsma P. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109:369-84.
29. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, *et al.* Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1324-8.
30. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:243-59.
31. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, *et al.*; for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3):517-24.
32. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, *et al.* Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347:19-25.
33. Wu O, Robertson L, Twaddle S, *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-110.
34. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3):694-708. Review.
35. Said JM, Higgins JR, Moses EK, *et al.* Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010; 115[ 1]:5—13.
36. Lykke J, Bare L, Langhoff-Roos J, Young B, Devlin J, Paidas MJ. Maternal FVL, but not PGM, is associated with preeclampsia: the Danish national birth cohort (DNBC). 30th annual meeting of the society for maternal fetal medicine, Chicago, Ill. *Am J Obstet Gynecol* 2009; Supplement to December:S279, abs 776.
37. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 283-5.
38. Jaffe R. Investigation of abnormal first-trimester gestations by color Doppler imaging. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:521-6.
39. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1697-705.
40. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91:290-95.
41. Gopel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet* 2001; 358:1238-9.
42. Preston F, Rosendaal F, Walker I, *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913-16.
43. Dudding T, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91:700- 711.
44. Rey E, Kahn S, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
45. Gris J, Quere I, Monpeyroux F, *et al.* Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent - the nimes obstetricians and haematologists study5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81:891-9.
46. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, *et al.* Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5000 patients. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:68- 75.

47. Kupfermine MJ, Eldor A, Steinman N, *et al.* Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
48. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:182-92.
49. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens* 2003; 21:1221-8.
50. Dudding T, Heron J, Thakkestian A, *et al.* Factor V Leiden is associated with preeclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6(11):1869-75.
51. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, *et al.* Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1):46.e1-5.
52. Currie L, Peek M, McNiven M, Prosser I, Mansour J, Ridgway J. Is there an increased maternal-infant prevalence of factor V Leiden in association with severe pre-eclampsia? *BJOG* 2002; 109:191-6.
53. van Pampus MG, Wolf H, Koopman MM, Van Den Ende A, Buller HR, Reitsma PH. Prothrombin 20210 G: a mutation and Factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:291-8.
54. D'Elia AV, Driul L, Giacomello R, *et al.* Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:84-7.
55. Kahn SR, Platt R, McNamara H, *et al.* Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):151.e1-9. Discussion e1-5, Epub 2008 December 13.
56. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1565-7.
57. Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG* 2003; 110:462-6.
58. Prochazka M, Lubusky M, Slavik L, *et al.* Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(4):297-301.
59. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:6-14.
60. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, *et al.* Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86:428-31.
61. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, *et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374-80.
62. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, *et al.* Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):706-8.
63. Sottolotta G, Oriana V, Latella C, *et al.* Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res* 2006; 117:681-4.
64. Robertson L, Wu O, Langhorne P, *et al.* Greer LA for the thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005; 132(2):171-96.
65. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) network. Prothrombin gene G20210 A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010; 115(1):14-20.
66. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, *et al.* Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-85.
67. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:153-7.
68. Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA, *et al.* Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(4):423-30.
69. Franchi F, Cetin I, Todros T, *et al.* Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica* 2004; 89:444-9.

70. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, *et al.* Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:36-40.
71. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1206-16.
72. Botto LD, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variants and congenital anomalies. *Am J Epidemiol* 2000; 151 (9):862-77.
73. Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med* 2001; 8:509-11.
74. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80:874-7.
75. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:342-4.
76. Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677 T and A1298 C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:423-31.
77. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210G->A, MTHFR C677 T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG* 2000; 107:565-9.
78. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-9.
79. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med* 2004; 117:26-31.
80. Falcao S, Bisotto S, Gutkowska J, Lavoie JL. Hyperhomocysteinemia is not sufficient to cause preeclampsia in an animal model: the importance of folate intake. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):198.el-5.
81. Also-Rallo E, Lopez-Quesada E, Urreizti R, *et al.* Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1):45-52.
82. Ananth CV, Peltier MR, De Marco C, *et al.* New Jersey-Placental Abrupton Study Investigators. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abrupton. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):385.el-7.
83. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abrupton, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999; 20:519-29.
84. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1349-66.
85. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, *et al.* Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3:497-501.
86. Saade GR, McLintock C. Inherited thrombophilia and stillbirth. *Semin Perinatal* 2002; 26(1):51-69.
87. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, *et al.* Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant-deficient women. *Ann Intern Med* 1996; 125:955-60.
88. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, *et al.* The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C, and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75:387-8.
89. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 2008; 14(f6):1229-39. Review.
90. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007; 67(10): 1429-40.
91. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, *et al.* Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):457.el-21.
92. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L, Hauck W. Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65(3):301-6.
93. Weiner CP, Brandt J. AT levels in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56:601.
94. Marietta M, Simoni L, Pedrazzi P, Facchini L, D'Amico R, Facchinetti F. Antithrombin plasma levels decrease is associated with preeclampsia worsening. *Int J Lab Hematol* 2009; 31(2):227-32.

95. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(8):1092-7.
96. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Part 1):211-16.
97. Catov JM, Bodnar LM, Hackney D, Roberts JM, Simhan HN. Activation of the fibrinolytic cascade early in pregnancy among women with spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5):1116-22.
98. Krause M, Sonntag B, Klamroth R, et al. Lipoprotein (a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage. Results of a multicentre case-control study. *Thromb Haemost* 2005; 93(5):867- 71.
99. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2009.
100. Buller HR, et al. Severe antithrombin III deficiency in a patient with pre-eclampsia. Observations on the effect of human AT III concentrate transfusion. *Scand J Haematol* 1980; 25(1):81-6 ABS only avail.
101. Terao T, Kobayashi T, Imai N, Oda H, Karasawa T. Pathological state of the coagulatory and fibrinolytic system in preeclampsia and the possibility of its treatment with AT III concentrate. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1989; 15(1):25-32. ABS only available.
102. Nakabayashi M, Asami M, Nakatani A. Efficacy of antithrombin replacement therapy in severe early-onset preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(5):463-6. ABS only avail.
103. Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, et al. BI 51 017 Study Group. Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrate: results of a prospective feasibility study. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(6):645-52.
104. Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Kajiwarra Y, Maki M. Antithrombin therapy for preeclampsia. *Biomed Prog* 2003; 16:72-77.
105. Kobayashi T. Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets* 2005; 6:559-66.
106. Maki M, Kobayashi T, Terao T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. BI51.017 study group. *Thromb Haemost* 2000; 84(4):583-90.
107. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A. Efficacy of AT in pre-eclampsia: a case-control prospective trial. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):283-9.
108. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 52(5):805-6.
109. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606):75-84.
110. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD004659. Review.
111. Urban G, Vergani P, Tironi R, et al. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in antecedent pregnancy. *Int J Fertil Wom ens Me d* 2007; 52(2-3):59-67.
112. Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7(1):58-64.
113. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6): 1590- 95.
114. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009; 53(6):944-51.
115. Lykke J, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1217-24.
116. Morange PE, Henry M, Tregouet D, et al. The A844G polymorphism in the PAI- 1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1387-91.
117. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1792-801.

118. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Hum Reprod* 2003; 18:2473-7.
119. Varela ML, Adamczuk YP, Forastiero RR, *et al.* Major and potential prothrombotic genotypes in a cohort of patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2001; 104:317-24.
120. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 1997; 95:59-62.
121. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11): 1401-4.
122. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, *et al.* Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A metaanalysis. *Thromb Haemost* 2007; 97(6):907-13.
123. ZoUer B, Garcia de Frutos P, Dahlback B. A common 4G allele in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as a risk factor for pulmonary embolism and arterial thrombosis in hereditary protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1998; 79:802-7.
124. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, *et al.* The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 2000; 49:845-52.
125. Hefler L, Jirecek S, Heim K, *et al.* Genetic polymorphisms associated with thrombophilia and vascular disease in women with unexplained late intrauterine fetal death: a multicenter study. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(1) :42-4.
126. Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, *et al.* Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210 A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:134-7.
127. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, *et al.* Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem* 2003; 49:1081-6.
128. Yamada N, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, *et al.* The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia. *J Hum Genet* 2000; 45:138-41
129. Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4):344.el-7. Epub 2008 Jun 24.
130. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):844S-86S.
131. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, *et al.* Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1586-96.
132. Clark P, Walker ID, Langhorne P, *et al.* Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN): a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115(21):4162-67.
133. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, *et al.* The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7(6):el000292.
134. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6):1256-62.
135. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1099-1100.
136. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, *etal.* Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997; 12:1567-1572.
137. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, *et al.* Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1008-1012.
138. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, *et al.* Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337:14853.

139. Rai R, Cohen H, Dave M, *et al.* Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314:25357.
140. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:158489.
141. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:402407.
142. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002; 17:298185. , .
143. Triolo G Ferrante A, Ciccia F, *et al.* Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48:728731.
144. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100:408413.
145. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, *et al.* Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:729734.
146. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, *et al.* Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83:684690
147. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, *et al.* Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:3544.
148. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, *et al.* Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:693697.
149. Carp H Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in ' women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:433438.
150. Tzafettas J, Petropoulos P, Psarra A, *et al.* Early antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with a history of recurrent miscarriages of known and unknown aetiology *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2005; 120:2226
151. Gris JC Mercier E, Quere I, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103:36953699.
152. Brenner B Bar J, Ellis M, *et al.* Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005a; 84:770773.
153. Brenner B, Hoffman R, Carp H, *et al.* Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005b; 3:227229.

## علاج تخثر الدم في أمراض النساء وفترة الحمل

مارك إيه رودجر وجينييفي لو تيمبلير

### المقدمة

سنستعرض بهذا الفصل شرحاً عملياً لكيفية معالجة والتحكم في تخثر الدم بأمراض النساء والولادة. بداية سنقدم فكرة عامة عن الانصمام التخثر الوريدي من حيث معدل الانتشار، والأسباب، وعلاجه وكيفية منعه. أولاً سنلقي نظرة عامة على الانصمام التخثر الوريدي أثناء الحمل ثم نتبعها بالانصمام التخثر الوريدي في أمراض النساء. وأخيراً سوف نقدم كيفية العلاج بموانع تخثر الدم في المرضى ذوي صمامات القلب الميكانيكية (الاصطناعية)، وذلك أثناء فترة الحمل.

### نظرة عامة على الانصمام التخثر الوريدي

#### Overview of Venous Thromboembolism

يشتمل الانصمام الخثاري الوريدي على حالتين، الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي. ويرجع الخثار الوريدي العميق إلى تجمع دموي تكون في وريد عميق وغالباً ما يكون في الساق و/أو في منطقة الحوض، أما بالنسبة للانصمام الرئوي فيرجع إلى مرور تجمع دموي من خلال الشرايين الرئوية (وهذه الحالة قد تؤدي إلى الوفاة). يعد الانصمام الخثاري الوريدي من الحالات الشائعة التي من المحتمل أن تؤدي إلى الوفاة ولكن يمكن علاجها. لا يؤدي الانصمام التخثر الوريدي فقط إلى المرض الحاد والناتج من الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي بل قد يؤدي أيضاً إلى حالات مرضية طويلة المدى. يمكن أن تتفاقم حالة الانصمام التخثر الوريدي وتتطور إلى متلازمة ما بعد الخثرات والتي تتميز بتورم القدمين، تغير لون الجلد، تقرحات جلدية لا تلتئم بالقرب من الكاحلين والدوالي، مع احتمالية حدوث نزيف، ألم، عدوى أو التهابات. وقد يحدث في حوالي ١٪ من مرضى الانصمام الرئوي ارتفاع ضغط الدم الرئوي الانصمامي الخثاري المزمن، وفي هذه الحالة تكون التنبؤات المستقبلية للمرض سيئة إذا لم يتم علاجها مع تدهور واضح في نمط الحياة بسبب ضيق النفس [١].

### معدل انتشار المرض

يشيع انتشار الانصمام الخثاري الوريدي سنوياً بنسبة ١٥٠/١٠٠.٠٠٠ من نسبة السكان ويمكن حدوثه في عمر الفرد بنسبة ٥٪ [٢-٥]. ويعتبر الانصمام الرئوي هو السبب الرئيس الثالث للوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية في شمال أمريكا متسببة في معدل وفيات بنسبة ٥-١٠٪ في المستشفيات.

### الأسباب /عوامل الخطورة

إن حوالي نصف عدد الانصمام الخثاري الوريدي يكون غير محفز وذلك يحدث بدون وجود عامل إثارة، إما النصف الآخر فيكون محفز ببعض العوامل مثل الجبيرة الجصية، العمليات الجراحية، والأورام الخبيثة، وعدم الحركة. تعرف ثلاثية فيرشو (Virchow's triad) ثلاث عوامل مسببة للانصمام الوريدي (فرط تخثر الدم، والركود الدموي والوريدي وتدمير الأوعية). هذه العوامل الثلاثة توجد بصورة طبيعية أثناء الحمل، فترة النفاس وبعد العمليات الجراحية لأمراض النساء.

### التشخيص

#### الانصمام الرئوي

##### أدوات التشخيص: التقييم السريري

يعدُّ تشخيص الانصمام في غاية الأهمية، وذلك بالإثبات المعطى بأن الانصمام الرئوي غير المشخص له نسبة وفيات بمعدل ٣٠٪ والذي يصل إلى أقل من ٨٪ إذا ما تم تشخيص الحالة وتم علاجها تماماً [٦-٨]، وعلى الرغم من أن تشخيص الانصمام الرئوي من أصعب المشكلات التي تواجه الأطباء. يجب أخذ الانصمام الرئوي في الاعتبار عند التشخيص التفريقي لكثير من الأعراض السريرية الشهيرة مثل ألم الصدر، ضيق التنفس والنفث الدموي وفي مجال واسع من الظروف السريرية. على الرغم من ذلك، فإن ٨-٣٠٪ فقط من المرضى المشكوك في مرضهم بالانصمام الرئوي هم بالفعل مصابون بالانصمام الرئوي [٩-١٢]، كما أن المرضى المقيمين بالمستشفى المشكوك بإصابتهم بالانصمام الرئوي (٢٠-٣٠٪) هم أكثر عرضه له أكثر من المرضى خارج المستشفيات (٨-٢٠٪) [٩].

بالإضافة إلى الاختبارات اللازمة لاستبعاد تشخيص الانصمام الرئوي مثل الأعراض الفردية، والعلامات، وأشعة الصدر، وقياس الغازات بالدم في الشرايين ورسم القلب، كل هذه الاختبارات تفتقد الحساسية والخصوصية اللازمة وحدها لإثبات أو استبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي [١٣-١٦]، تستخدم بعض النظريات الدمج بين التنبؤ الإكلينيكي والاختبارات البسيطة (دى-دимер، الحيز السنخي الهامد، غازات الدم الشرياني)، وذلك لاستبعاد

الانصمام الرئوي للمريض بدون التصوير الإشعاعي الذي قد تطور وقد ساعد في تحسين علاج المرضى [١٩، ١٧، ١١]. إن قوانين القرارات السريرية هي الأدوات التي تدعم احتمالية المرض أو نتائجه (مثل انخفاض احتمالية ما قبل الاختبار للانصمام الرئوي) أو إقترح مرحلة تشخيصية أو علاجية لكي تكون مفيدة سريرياً (مثل وقف استخدام مضادات التخثر أو تقليل الحاجة إلى استخدام اختبارات التصوير). إن قوانين القرارات السريرية لا بد إن تستبعد عدد كبير من مرضى الانصمام الرئوي بدقة وأمان (مثل تحقيق أعلى نسبة حساسية، نسب توقع سلبية، واستبعاد النسب). أستل عدد من قوانين القرارات السريرية لكي تحدد احتمالية قبل الاختبارات في المرضى المعرضين للإصابة بالانصمام الرئوي [٢٠ - ٢٩، ١١، ١٧]. القليل فقط قد قاموا بحساب احتمالية الدقة والموثوقية التشخيصية والتصادم الفعلي على الممارسة العملية و يعدُّ جاهزة للاستخدام. وقد أثبت قانون ويلز في العديد من الظروف السريرية [٢٩، ٢٧، ٢٠] ونقترح استخدامه (الجدول رقم ٦، ١). كما أثبت روى إى ال أن استخدام مخطط الجوريسيemi التشخيصي يقلل معدل المرض والوفاة [٣٠]

الجدول رقم (٦، ١). قواعد التنبؤ السريرية للانصمام الرئوي .

| نقاط ويز                                               | نقاط جنيف المعدلة                                            |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| سرطان نشط                                              | ١+ السن < ٦٥                                                 |
| نفث الدم                                               | ١+ سرطان نشط                                                 |
| تاريخ مسبق بالخلثرة الدموية العميقة أو الانصمام الرئوي | ١.٥+ نفث الدم                                                |
| معدل ضربات القلب < ١٠٠                                 | ١.٥+ تاريخ مسبق بالخلثرة الدموية العميقة أو الانصمام الرئوية |
| جراحة أو راحة في السرير ≤ ٣ أيام خلال شهر              | ١.٥+ جراحة أو كسر في الساق السفلى خلال شهر                   |
| علامات سريره أو أعراض الخثار الوريدي العميق            | ٣+ استسقاء على أحد الجانبين ورفرفة مصحوبة بألم               |
| عدم وجود تشخيص بديل مثل أو مشابه للانصمام الرئوي       | ٣+ تقرير مكرر بألم بالربلة                                   |
|                                                        | ٣+ معدل ضربات القلب ٧٥-٩٤ مم/دقيقة                           |
|                                                        | ٥+ معدل ضربات القلب ≤ ٩٥                                     |

| الاحتمالية السريرية | النقاط | نسبة الانصمام الرئوي % | الاحتمالية السريرية | النقاط | نسبة الانصمام الرئوي % |
|---------------------|--------|------------------------|---------------------|--------|------------------------|
| طفيفة               | > ٢    | ٢ - ٦ %                | طفيف                | ٣ - ٠  | ٧ - ١٢ %               |
| متوسطة              | ٦ - ٢  | ١٧ - ٢٤ %              | متوسط               | ١٠ - ٤ | ٢٢ - ٣١ %              |
| مرتفعة              | < ٦    | ٥٤ - ٧٨ %              | مرتفع               | ≤ ١١   | ٥٨ - ٨٢ %              |
| مستبعدة             | ≥ ٤    | ٨ - ١٣ %               |                     |        |                        |
| محتملة              | < ٤    | ٣٧ - ٥٦ %              |                     |        |                        |

### الأدوات التشخيصية: دي ديمر [D-Dimer] (مركب ينتج عن ارتباط جزئيتين متشابهتين)

الدي ديمر هو ناتج انحلال فيبرين الدم المتخثر المترابط ، ويتميز بحساسيته ولكنه دلالة ضعيفة الخصوصية للانصمام الوريدي التخثري. وترتفع معدلات دي ديمر إرتفاع نموذجي مع المرضى المصابين بانصمام وريدي تخثري حاد. ويمكن قياس معدل دي ديمر بعدد من التقنيات (مقاييس المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم (إيزا, ELISA)، تراص جميع خلايا الدم، تراص اللاتكس) ويمكن استخدام عدد من النقط التشخيصية الفاصلة. وقد أوضحت التحليلات المسبقة أن جميع دي ديمر تكمن على نفس منحني الروك (ROC) [٣١]، ومع ذلك فإن التقنيات الأكثر حساسية (مثل مقاييس المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم، إيزا) أو النقط التشخيصية الفاصلة الأكثر حساسية (مثل ٢٠٠ ميكروجرام/لتر) تكون أقل خصوصية. ويكون انخفاض الخصوصية أقل أهمية في حالات مجموعات منخفضة المخاطر (مثل العيادات الخارجية) وبالفعل فإن بعض البيانات تشير إلى أنه قد يكون آمن استخدام الفيداس (VIDAS) دي ديمر السلبية وحدها لاستبعاد إصابة مرضى العيادات الخارجية والمشتبه في إصابتهم بالانصمام الرئوي في نسبة كبيرة من السكان (٣٠-٣٥٪) [٣٢-٣٣]. ومع ذلك فإن محدودية خصوصية الحساسية لـ دي ديمر تحد من فائدتها للمرضى بالأقسام الداخلية [٣٤] وقد قامت بعض المعاهد الآن بتحديد استخدام اختبار دي ديمر لهذا السبب. إن هذه المقاييس لها عديد من المزايا منها أنها سهلة التنفيذ، الفترة الزمنية للإنتهاء من الاختبار قصيرة وغير مكلفة ، وتكون هذه المقاييس أقل حساسية وأكثر خصوصية من مقاييس إيزا. إن إختبارات دي ديمر لا توفر ما يكفي من إرتفاع القيمة التنبؤية السلبية لاستخدامها وحدها لاستبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي [٣٥, ٣٣].

### الأدوات التشخيصية: فحص الأوعية الرئوية

إن القاعدة الذهبية لتشخيص الانصمام الرئوي هي وجود امتلاء معيب داخل الأوعية الدموية يظهر في تصوير الأوعية الرئوية. غياب هذا الكشف يستبعد وجود الانصمام الرئوي. وعلى الرغم من وجود القاعدة الذهبية للانصمام الرئوي إلا أن كثيراً من الأطباء اختاروا عدم استخدام تصوير الأوعية الرئوية في المرضى المشتبه في تعرضهم للانصمام الرئوي [٣٦]. وعدم استخدام الأطباء لهذه القاعدة الذهبية يشمل الأسباب الآتية : (١) الخوف من معدل الوفاة والأمراض الخطيرة المصاحبة لاستخدام تصوير الأوعية الرئوية (الوفاة تحدث في ٠-٠,٥٪ والأمراض الخطيرة غير المميتة ٠,٣ - ١٪) [٣٧, ٣٨] (٢) محدودية توافرها بعد ساعات العمل الرسمية وفي المراكز الصحية الصغيرة و (٣) نفقاتها والخبرة اللازمة للقيام بالتصوير الأوعية الرئوية.

وعلى الرغم من القدرة الجيدة لأداء هذه التقنية ، إلا أنه من الممكن ملاحظة حدوث قلة انتظام ضربات القلب ، هبوط في ضغط الدم وعديد من الأعراض الجانبية ؛ نتيجة التعرض للصبغة المتباينة ، بالإضافة إن تصوير الأوعية الرئوية يعد أيضاً اختبار غير مثالي. ومن المتوقع أن يحدث انصمام خثاري وريدي بنسبة ٢,٢٪ (٩٥٪ فاصل الثقة من ٠,٣-٨٪) في مريض معروف بوجود تصوير أوعية وريدي طبيعي بعد سنة من المتابعة [١٢].

### الأدوات التشخيصية: المسح الضوئي للتهوية والإرواء

منذ عشرات السنين كان الفحص الدقيق بالتهوية والإرواء للرئتين هو تقنية الفحص المختارة لتقييم المرضى المشكوك تعرضهم للانصمام الرئوي [١٢, ١٠]. لقد ساهم الباحثون (مجموعة PIOPED) في تطوير المعايير من خلال استقصاء محتمل لتشخيص حالات الانصمام الرئوي لتوضيح الفرق بين الاحتمالية المعتدلة (التي تسمى "متوسطة"، حدوث الانصمام الرئوي بنسبة ٣٠٪) والاحتمالية الأقل (تسمى "قليلة"، حدوث الانصمام الرئوي بنسبة ١٥٪). غير أن مصطلح "حدوث الانصمام الرئوي بنسبة قليلة" قد تعرض للكثير من الانتقادات بسبب تفسير بعض الأطباء بأن هذا المصطلح يعني عدم وجود احتمالية لإصابة بالمرض وعلى هذا الأساس فقد منع استخدام جرعات ضد التخثر بشكل غير مرغوب في حالات ذات عواقب خطيرة [٣٩]. ولذلك لا يفضل اللجوء إلى التسمية التي لا تبنى على تشخيص صحيح للحالة المرضية لجميع نتائج الوميض سواء التي تظهر أن الحالة ليست طبيعية ولا التي تظهر احتمالاً كبير للإصابة بالمرض. يستبعد فحص الرئة بالإرواء الطبيعي الانصمام الرئوي ووجود احتمال كبير للإصابة بالمرض بحيث تصل نسبته إلى ٨٥-٩٠٪. ومع ذلك فإن معظم أومضة الرئة قد تكون غير تشخيصية (حالة غير طبيعية أو احتمال ضعيف للإصابة) وفي هذه الحالة ينحصر معدل انتشار الانصمام الرئوي بين ١٠-٣٠٪. وبذلك تتطلب الحالة القيام ببعض الاختبارات الأخرى لإثبات أو استبعاد الإصابة بالانصمام الرئوي لهؤلاء المرضى. ويكون إجراء تصوير الموجات فوق الصوتية الوريدية لأوردة الساق للكشف عن الخثار الوريدي العميق هو الاختبار التالي في حال عدم الوصول إلى تشخيص بوميض التهوية والإرواء. إن أعظم فائدة للتصوير الوريدي الومضي تتمثل في الحالات (١) التي يكون لديها احتمال كبير لتعرضها للانصمام الرئوي و (٢) علامات وأعراض الخثرة الوريدية العميقة. في هاتين المجموعتين ستكون نتيجة الموجات فوق الصوتية إيجابية في ٤٦ و ١٥٪ على التوالي [١١، ٤٠]. ويلغى هذا الشيء لإجراء تصوير الأوعية الرئوية في عديد من المرضى الذين لديهم هذه الخصائص. ولقد أثبت ويلز وزملاءه أن المرضى الذين ليس لديهم احتمالية عالية في إجراء وميض التهوية والإرواء وتخطيط الأمواج فوق الصوتية طبيعي أولى سيقومون بإجراء ٣ اختبارات تصوير إضافية بالموجات فوق الصوتية للأوردة على مدار أسبوعين (إختبار الموجات فوق الصوتية المتسلسل) حيث إنه يمكنه استبعاد تشخيص الإصابة بالانصمام الرئوي بأمان [٤١]. إن القيود المفروضة على هذا الإجراء غير مناسبة وغير فعالة من حيث التكلفة حيث إن عدد قليل من المرضى الذين سيتم إجراء هذا الاختبار المتسلسل لهم مصابون بالفعل بالانصمام الرئوي.

### الأدوات التشخيصية: تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية

برز خلال العقد الماضي تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية باعتباره أول اختبار من اختبارات التصوير للقيام بفحص معظم المرضى المشكوك في تعرضهم للإصابة بالانصمام الرئوي [٤٢، ٤٣]. ولقد أظهرت بعض

دراسات التحكم في المرض أنه من الأفضل من الناحية الصحية التوقف عن علاج هؤلاء المرضى المشكوك في تعرضهم للانصمام الرئوي في حالة كانت نتائج تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية سلبية [٤٤-٤٧]. وهناك عديد من الخصائص التي جعلت تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية أكثر قبولاً من مسح ضوئي التهوية / التروية: (١) حيث إن تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية يتمتع بخصوصية أعلي من المسح الضوئي التهوية / التروية (< ٩٠٪ على عكس الآخر ١٠٪)، (٢) قد يستطيع تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية إيجاد أسباب أخرى لشكوى المريض (بينما وميض التهوية والإرقاء لا يستطيع؛ (٣) يمكن الوصول إلى تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية على نطاق واسع وغالباً ما يكون متاح بعد ساعات [٣٠] وقد أجريت مؤخراً محاولة عشوائية كاملة لتصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية بالمقابل لوميض التهوية والإرقاء في حوالي ١٤٠٦ مريضاً من المشكوك في تعرضهم للإصابة بالانصمام الرئوي. ولقد وجد فريقنا أن معدل الانصمام يزيد اكتشافه في جانب تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية [٤٨]. وعلى الرغم من ذلك فإنه لا يوجد زيادة في عدد مرضى الانصمام الخثاري الوريدي أثناء المتابعة من جانب الوميض التهوية والإرقاء والذي من المفترض أنه تم استبعاد إصابتهم بالانصمام الرئوي وعليه لم يتم علاجهم باستخدام مضادات التخثر. وعليه فإن هناك عديد من الأسئلة التي لم يتم الإجابة عليها بالنسبة للتحكم في معالجة المرضى والذين تم تشخيص حالاتهم على أنها حالات انصمام رئوي بواسطة من خلال تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية وتشمل على: (١) هل الامتلاءات المعيبة الصغيرة المنعزلة التي تظهر بكثرة في حالة ارتفاع ثبات تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية تعد انصمام رئوي أم لا؟، (٢) وإذا كانت انصمام رئوي، هل تحتاج إلى علاج؟

#### استخدام الأدوات في الممارسة العملية

إنه من الممكن استخدام قاعدة ويلز مع فحص دي ديمر لاستبعاد الانصمام الرئوي بدون تصوير تشخيصي في عينة سكانية من السيدات غير الحوامل. ويمكن إستبعاد المرضى السلبيين لفحص دي ديمر وانخفاض أو عدم احتمالية ما قبل الاختبار كما أشارت قاعدة ويلز (انظر الجدول رقم ٦،١). ويجب أن يُجرى تصوير تشخيصي لجميع المرضى الذين تكون نتائجهم إيجابية بحسب فحص دي ديمر واحتمال أو عدم احتمال الإصابة ما قبل الاختبار. ولا بد من إجراء وميض تهوية وإرقاء أو تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية. نقوم باستبعاد الانصمام الرئوي في حالة إجراء وميض التهوية والإرقاء وظهور نتيجة طبيعية. أما المرضى من ذوي حالات احتمالية وميض عالية فلا بد من علاجهم من الانصمام الرئوي والمرضى الذين لم يظهر لهم وميض تشخيصي (١) احتمالية قليلة لما قبل الاختبار (في حالة كون وميض التهوية والإرقاء بمعدل طفيف) أو (٢) فحص دي ديمر سالب (في حالة كون وميض التهوية والإرقاء بمعدل طفيف أو معتدل) أو (٣) يمكن استبعاد الانصمام الرئوي بأمان في حال وجود

تسلسل سلبي لتصوير أوردة القدم بالموجات فوق الصوتية (اليوم الأول واليوم السابع). إذا كان تصوير أوردة القدم إيجابية فلا بد من معالجة هذا المريض. أما بالنسبة لكل المرضى الذين ليس لهم وميض تشخيصي، فلا بد من إجراء تصوير أوعية رئوية أو تصوير مقطعي حلزوني. يعتبر الانصمام الرئوي إيجابياً عند إجراء تصوير مقطعي حلزوني وظهور امتلاء معيب في الأوعية الكبيرة والقطعية. يمكن استبعاد الانصمام الرئوي لمريض أجرى تصوير مقطعي حلزوني سلبي إذا كان: (١) الماسح الضوئي متعدد الشرائح أو (٢) أشعة مقطعية أحادية الشريحة إما أ) تصوير سلبي على جانبي القدم وإما ب) فحص دي ديمر سلبي وإما ج) احتمالية ما قبل الاختبار طفيفة أو مستبعدة.

### الخثار الوريدي العميق (DVT)

#### الأدوات التشخيصية: التقييم السريري

إن حالات الخثار الوريدي العميق قد تؤدي إلى الإحساس بعدم راحة في القدم (ربلة الساق، الفخذ، الأربية، آلية)، تورم القدم، وتورم منطبع، تغير لون الجلد (إحمرار أو إزرقاق) وإحساس بدفء الجسم. إن المعايير السريرية غير موثوق بها. كما إنه لا يوجد شواهد خاصة في التاريخ أو الفحص الجسدي للأعراض يمكن استخدامها لإثبات أو نفي الخثرة الوريدية العميقة. مع ذلك فإن المعايير السريرية أثبتت أنها مفيدة في تصنيف المرضى إلى حالات منخفضة ومعتدلة ومرتفعة من حيث احتمالات ما قبل الإختبار [٤٩، ٥٠]. إن احتمالية ما قبل الإختبار أفضل طريقة لتحديد مدى جدوى استخدام قاعدة القرار السريري لويلز. ولقد إستمدت قاعدة ويلز للخثرة الوريدية العميقة وتم تشريعها خارجياً على نطاق واسع [٥١]. وتشمل القاعدة تسع بنود، منها أربع عوامل خطيرة للانصمام الخثاري الوريدي (السرطان النشط، والشلل، والشلل الجزئي، وعدم الحركة بسبب جيرة جبسية حديثة، وراحة في السرير لمدة تتعدى ٣ أيام أو عملية جراحية كبيرة، وتاريخ مرضي عن إصابة سابقة بخثرة وريدية عميقة موثقة)، أربعة علامات سريرية للخثرة الوريدية العميقة (ألم محدود على طول مرور مجموعة الأوردة العميقة، وتورم بالرجل بأكملها، وتورم بأربلة الساق أكثر من ٣ سم عند مقارنتها بالساق التي لا يوجد بها أعراض، وتورم منطبع)، وأيضاً وجود تشخيص بديل مشابه أو أخطر من الخثار الوريدي العميق (الجدول رقم ٦.٢). ويقسم المرضى إلى مستبعد إصابتهم بالخثرة الوريدية العميقة إذا كان لهم تقييم بنقطة أو أقل أو احتمال إصابتهم إذا حصلوا على أكثر من نقطة. ويكون معدل الانتشار المؤكد في هاتين المجموعتين حوالي ٥ و ٣٠٪ [٥١]

#### الأدوات التشخيصية: التصوير الوريدي

في حين أن التصوير الوريدي هو القاعدة الذهبية لتشخيص الخثرة الوريدية العميقة، إلا أنه غير مريح (إدخال إبرة في ظهر القدم الحساسة للألم) وتشمل التعرض لصبغة التباين (والتي من الممكن أن تسبب تفاعلات جلدية، الحساسية الشديدة للبروتين والفشل الكلوي) بالإضافة إلى عدم انتشار التصوير الوريدي على نطاق واسع.

### الأدوات التشخيصية: تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية

أصبح تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية هو أفضل اختبار في المرضى المشكوك في إصابتهم بالخلثرة الوريدية العميقة. ولقد بدأ التصوير المتسلسل للأوردة بالموجات فوق الصوتية في الدراسات الإدارية السريرية لاستبعاد الإصابة بالخلثار الوريدي العميق في مرضى غير مختارين وللحصول على أعلى حساسية وخصوصية للخلثرة الوريدية العميقة الدنيا (الوريد المأبضى أو أعلى) من خلال دراسات دقيقة [٥٢]. ويكون تصوير الأوردة أقل حساسية وخصوصية للتخثر الوريدي العميق في المناطق القصوى (حيث إن التخثر الوريدي العميق محصور في أوردة الربلة الزوجية للشظوية، والأوردة الظنبوية الأمامية، والأوردة الظنبوية الخلفية).

الجدول رقم (٦،٢). النموذج السريري لتوقع احتمالية ما قبل الاختبار للتخثر الوريدي العميق.

| الخصائص السريرية                                                                                      | عدد النقاط |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| سرطان نشط (استمرار العلاج، خلال الست أشهر السابقة للتخثر الوريدي العميق)                              | ١          |
| شلل، شلل جزئي، عدم الحركة؛ نتيجة جبيرة جبسية حديثة في الطرف السفلي                                    | ١          |
| راحة سريرية لمدة ٣ أيام أو عملية جراحية كبيرة خلال الاثنى عشر أسبوعاً سابقة متطلبة تخدير كلى أو موضعي | ١          |
| ألم موضعي على إمتداد مسار نظام الأوردة العميقة                                                        | ١          |
| تورم الساق بأكملها                                                                                    | ١          |
| تورم في أربلة الساق ٣٣ سم أكثر من الجانب الذي ليس له أعراض (قيست ١٠ سم أسفل أهدوبة الظنبوية)          | ١          |
| ذمة انطباعية تفتصر على الساق التي تظهر عليها الأعراض                                                  | ١          |
| الأوردة السطحية الجانبية (ليست داخلي)                                                                 | ١          |
| تخثر وريدي عميق سابق و موثوق                                                                          | ١          |
| تشخيص بديل مشابه للتخثر الوريدي العميق على الأقل                                                      | ٢-         |

ملحوظة: تشير النقطة ٢ أو أكثر إلى أن احتمالية التعرض للتخثر الوريدي العميق يكون وارداً، ويشير >٢ إلى أن احتمالية التعرض للتخثر الوريدي العميق غير وارد. أما في المرضى الذين لديهم أعراض في كلا الساقين، فإن الساق ذات الأعراض الأكثر هي الأكثر استخداماً. بالتبادل النقطة >١ طفيف، ١ أو ٢ متوسط و <٢ احتمالية أعلى.

### استخدام الأدوات التشخيصية في الممارسة

يمكن إستبعاد الانصمام الرئوي والخلثار الوريدي العميق بدون تصوير تشخيصي في المرضى الذين تكون نتائج فحص دي ديمر لديهم سالبة واحتمالية ما قبل الاختبار مستبعدة حيث يتم تحديدها باستخدام نموذج ويلز للخلثرة الوريدية العميقة. يجب إجراء الموجات فوق الصوتية على أوردة القدم لباقي جميع المرضى. يمكن إستبعاد الخلثار الوريدي العميق للمرضى الذين أجري لهم موجات فوق صوتية أظهرت نتائج سلبية. وأي من (١) احتمالية ما قبل الاختبار المستبعدة أو (٢) فحص دي ديمر سالب. ويجب إجراء متسلسلة موجات فوق صوتية بعد أسبوع في حالة أن باقي المرضى كانت حالتهم طبيعية بحسب الموجات فوق الصوتية وإيجابية وفقاً لفحص دي ديمر. و يمكن التوقف بأمان عن مضادات التخثر خلال فترات ما بين القيام بالموجات فوق الصوتية.

## التدابير العلاجية للمرض

قد تصل نسبة معدل الوفيات في المستشفيات للذين لم تتم معالجتهم من الانصمام الخثاري الوريدي قد تصل إلى ٣٠٪ [١٧]. قد يقل معدل الوفيات إلى ٨٪ إذا تم التشخيص والمعالجة بشكل جيد. وعند الشك في الإصابة بالانصمام التخثري فلا بد وأن يكون التشخيص والعلاج فوري وفعال. تتم معالجة الانصمام الرئوي على أربعة مراحل: المرحلة الحادة (أول ٢٤ ساعة، شبه الحادة (اليوم ١-٧)، على المدى المتوسط (من يوم ٧-٦ أشهر) وعلى المدى الطويل (ما بعد ٦ أشهر). وقد تم تقدير أن ١٠٪ من مرضى الانصمام الرئوي يموتون من قبل تشخيصهم في الفترة الحادة [٥٣].

يقرر علاج انحلال الخثرة في المرضى الذين يعانون من عدم استقرار الدورة الدموية، والذين يعانون من نقص الأكسجة الحراري [٥٤] أو الغير مصابين بمرض خطير مع اختلال وظيفي في البطن الأيمن خلال إجراء تخطيط صدى القلب [٥٥]. وبذلك فإن ارتفاع نسبة خطر النزيف الهائل (٤-١٤٪) تجعلنا نأخذ من علاج انحلال الخثرة [٥٦]. إن غالبية المرضى المصابين بالانصمام الرئوي يمكن علاجهم عادة في العيادات الخارجية باستخدام الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [٥٧-٥٩]. في الفترة الشبه حادة توصف جرعات الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي العلاجية لمدة ٥ أيام على الأقل ونقوم بتوقيفها عند تحقيق المعدل الطبيعي الدولي العلاجي بواسطة جرعات مضادات التخثر عن طريق الفم لمدة يومين متتاليين [٥٤]. وفي خلال هذه الفترة تصل نسبة خطر حدوث نزيف شديد إلى حوالي ١-٢٪ [٦٠، ٦١]. أما بالنسبة للحالة المتوسطة، فإن استخدام مضادات التخثر عن طريق الفم تستمر لفترة تتراوح بين ٣ شهور للانصمام الرئوي المحفز بسبب عامل خطر مؤقت [٦٢] إلى فترة أطول (تتراوح من ٦ شهور إلى أجل غير مسمى) بالنسبة للانصمام الرئوي غير المحفز. إن نسبة الخطر للتعرض للانصمام الوريدي التخثري المتكرر من يوم التشخيص وحتى ٩٠ يوماً؛ تصل إلى ٤-٦٪ [٦٠، ٦١، ٦٣] مع وجود نسبة خطورة قد تؤدي إلى التعرض للوفاة؛ نتيجة لإعادة الإصابة بالانصمام الوريدي التخثري والتي تقدر بحوالي ١٠٪ [٦٣]. وليس من المستغرب أن تكون نسبة خطر الوفاة في مرضى المستشفيات أعلى من مرضى العيادات الخارجية [٧، ٦٤]. إن استخدام مضادات تخثر الدم ترتبط بنسبة خطر التعرض للنزيف الشديد ٢-٦٪ سنوياً، ونسبة ٠,٢-٠,٦٪ سنوياً للنزيف المميت وإعتبارات التكلفة ونمط الحياة والاضطرابات [٥٤، ٦٥]. وعلى المدى الطويل في السنة الأولى والثانية من التوقف عن استخدام مضادات التخثر عن طريق الفم تكون نسبة الخطر للتعرض للانصمام الوريدي التخثري المتكرر ٥-٢٧٪ [٦٦-١٧٢].

### الوقاية العلاجية

إن الاستعراض الشامل لجميع الطرق والدلالات التي يمكن استخدامها للوقاية من حدوث الانصمام التخثري الوريدي خارج نطاق هذا الفصل. وجد أن الحركة المبكرة بالإضافة إلى جوارب الضغط المدرجة لهم تأثير ضعيف، كما أنهم رخيصي الثمن، وآمان، فضلاً عن استخدام وسائل غير باضعة لمنع حدوث الانصمام الخثاري الوريدي [١٧٣]. وتشتمل الأدوات متوسطة الفاعلية على جرعة من الهيبارين المنخفض، مضخات الضغط الهوائي المتقطع. أما الأدوات الأكثر فاعلية فتشمل الوقاية العلاجية ضد التخثر مع هيبارين منخفض الوزن الجزيئي، وأرفرين أو فوندابارينكس. وعلى الرغم من أن هذه العلاجات قد تؤدي إلى زيادة نسبة خطورة التعرض للنزيف الحاد، والتكلفة الباهظة والتعقيد (إما بسبب الحقن تحت الجلد وإما بسبب المتابعة العملية) حيث يتم تخصيصها للمرضى المعرضين لخطر الإصابة للانصمام الوريدي التخثري حيث وجود قاعدة دليل تدعم استخدامها.

### الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الحمل

#### معدل إنتشار المرض

يبقى الانصمام الخثاري الوريدي السبب الأكثر شيوعاً لوفيات الأمهات في العالم المتقدم [٧٤-١٨٢]. إن التعريف المباشر لمعدل وفيات الأمهات هو الموت أثناء الحمل أو بعد ٤٢ يوم من انتهاء فترته الحمل، لأي سبب متعلق بالحمل أو أنه يتفاقم بسبب الحمل أو علاجه [٨٣]. يتراوح معدل وفيات الأمهات المباشر ما بين ٦.١ لكل ١٠٠,٠٠٠ و ٩.١ لكل ١٠٠,٠٠٠ مولود حي في العالم الغربي [٨٤]. يسبب الانصمام الخثاري الوريدي ما بين ٢٠٪ [٨٣] و ٥٢٪ [٨٤] من وفيات الأمهات المباشرة (أي من ١.٢ إلى ٤.٧ وفيات بسبب الانصمام الخثاري الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ أم).

يحدث الانصمام الخثاري الوريدي أكثر بعشر مرات في السيدات الحوامل عن غير الحوامل في نفس المرحلة العمرية. إن مجموعة الدراسات الاستيعابية التي استخدمت قاعدة البيانات التنفيذية للسكان تشير إلى أن معدل حدوث الانصمام الخثاري الوريدي هو ٥-١٢ لكل ١٠,٠٠٠ حامل في فترة ما قبل الولادة و ٣-٧ لكل ١٠,٠٠٠ في فترة ما بعد الولادة [٨٥-٨٨] وفي المقارنة بعد ضبط السن والجنس فإن معدل الحدوث يتغير إلى ١.٦ لكل ١٠,٠٠٠ سيدة و ٠.٢ لكل ١٠,٠٠٠ سيدة على التوالي في إطار زمنية مماثلة [٣].

إن معدل حالات الوفاة أثناء الحمل المصحوبة بوجود انصمام خثاري وريدي يمكن أن تقدر بحذر على أنها ٠.٦٪ (من أعلى، ١.٢ وفيات بسبب الانصمام الخثاري الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ مقسومة على ١٩٠ حالة انصمام خثاري وريدي لكل ١٠٠,٠٠٠) ولكنه قد يصل إلى ٥.٨٪ (من أعلى، ٤.٧ وفيات بسبب الانصمام الخثاري

الوريدي لكل ١٠٠,٠٠٠ مقسومة على ٨٠ حالة انصمام خثاري وريدي لكل ١٠٠,٠٠٠). إن أكثر من ثلث حالات الحمل التي يصاحبها انصمام خثاري وريدي تحدث في فترة ما بعد الولادة مع تسليط الضوء على زيادة خطورة حدوث الخثار في الفترة الوجيزة ما بعد الولادة (٦ إلى ٨ أسابيع) مقارنة مع الـ ٤٠ أسبوعاً للحمل [٨٩]. وعليه فإن معدل الإصابة اليومي بالانصمام الخثاري الوريدي هو أربعة أضعاف أعلى في الفترة ما بعد الولادة مقارنة مع فترة ما قبل الولادة [٨٩].

وجد أن ٨٠٪ من السيدات الحوامل المصابات بالانصمام الخثاري الوريدي سوف يصبُن في النهاية بمتلازمة ما بعد الخثار بينما ٦٥٪ سوف تصبُن مؤكداً بقصور في الأوردة العميقة [٩٠]. وهذا قد يكون بسبب احتمالية حدوث خثار وريدي بالوريد الفخذي الحرقفي في السيدات الحوامل عنه في السيدات غير الحوامل المصابات بالخثار الوريدي العميق.

### الأسباب وعوامل الخطورة

كما ذكر أعلاه، عرفت ثلاثيه فيرشو ثلاثة عوامل مسببة للخثار الوريدي وهي (فرط الخثورية، وركود دموي وريدي وتضرر الوعاء الدموي)، كل منها يوجد عادة أثناء الحمل والنفاس. يؤدي كل من الحمل والنفاس إلى فرط الخثورية، نظراً لزيادة مستويات مخثرات التخثر (زيادة الفيبرينوجين ومستويات كل من العامل ٥، ٩، ١٠، ١٢ و ٨) وقلة في نشاط مضادات التخثر (قلة في مستويات البروتين إس وزيادة مقاومة بروتين سي المنشط) وقلة نشاط المواد المحللة للفيبرين (زيادة مثبط منشط البلازمينوجين ١ و ٢ وقلة نشاط البلازمينوجين النسيجي) [٩١، ٩٢]. يؤدي ذلك إلى تنشيط عملية التخثر كما هو واضح من زيادة تولد الثرومبين، ونشاط عملية تكوين الثرومبين ومضادات الثرومبين ونشاط الإف ١-٢ (F1-2) [٩١، ٩٢]. كما يمكن أن يحدث ضرر للأوعية الدموية بالحوض أثناء الولادة (إما مهبلية أو قيصرية) ويحتمل أن يساهم في زيادة خطورة التخثر الوريدي. يفي الحمل بدأ الركود الدموي الوريدي مع نهاية الثلث الأول من الحمل ويبلغ قمته في الأسبوع الـ ٣٦؛ نتيجة زيادة التمدد والضغط على أوردة الحوض بواسطة الرحم في فترة الحمل [٩٣] والضغط على الوريد الحرقفي الأيمن بالوريد الحرقفي الأيسر. والأخير قد يؤدي إلى ميل ملحوظ لإصابة الساق اليسرى بالخثار الوريدي العميق أثناء الحمل (أكثر من ٨٠٪) [٨٧، ٨٩].

تضمنت دراسة كبيرة حديثة للحالات والمجموعات الضابطة بعض عوامل خطر مستقلة للانصمام التخثري الوريدي وهي الحمل المحفز والتوأم وعدم الحركة في فترة ما قبل (الراحة السريرية لأكثر من أسبوع) والتدخين (مدخنة لأكثر من ١٠ سيجارات في اليوم) والزيادة الطفيفة في الوزن (أكثر من ٧ كجم). إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة وزيادة مؤشر كتلة الجسم يضاعفان خطورة الانصمام التخثري الوريدي في فترة ما قبل الولادة. تتضمن العوامل المستقلة المسببة للانصمام التخثري الوريدي في فترة ما بعد الولادة عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة (أقل من

أسبوع)، التدخين (مدخنة أكثر من ٥ سيجارات يومياً)، تقييد نمو الجنين داخل الرحم (أقل من الشريحة المئوية ٢,٥)، تسمم الحمل، الولادة القيصرية الطارئة، نزيف ما بعد الولادة، العدوى والعمليات ما بعد الولادة [٩٤]. إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة، زيادة مؤشر كتلة الجسم والعمليات التي تجرى لإيقاف نزيف ما بعد الولادة قد أظهرت تأثير مضاعف في زيادة خطورة التخثر الوريدي في فترة ما بعد الولادة. إن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة هو العامل الأكثر خطورة مسبباً للانصمام التخثري الوريدي بنسبة ١٠ إلى ٤٠ ضعفاً. عند عقد مقارنة ما بين الولادة المهبلية والولادة القيصرية بلا مشكلات فإننا نجد أن الأخيرة تسبب زيادة طفيفة في نسبة خطورة الانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل. على أن السيدات اللاتي يخضعن لإجراء عمليات قيصرية طارئة هن أكثر عرضة للانصمام التخثري الوريدي بنسبة خطورة أكثر من ضعفين للإصابة بالانصمام الرئوي أو تخثر الأوردة العميقة. إن حدوث العدوى كمضاعفات للولادة المهبلية أو القيصرية أو نزيف ما بعد الولادة يصاحبها أخطر أكبر للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي بنسبة احتمالية تتراوح ما بين ٥ إلى ٢٠.

هناك أيضاً عوامل خطر أخرى غير مذكورة في هذه الدراسة تتضمن أهبة التخثر، التاريخ المرضي للعائلة والإصابة المسبقة بالتهاب الأوعية الدموية السطحية أو الانصمام التخثري الوريدي. إن السيدات المصابات بأهبة التخثر هن أكثر عرضة للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي بالمقارنة مع السيدات غير المصابات بالمرض (من ٣ إلى ١٥ ضعف الخطورة) [٩٥-٩٧]. تبين في دراسة موجهة صغيرة للحالات أن التاريخ المرضي للعائلة (و خاصة القرابة من الدرجة الأولى) يعد عامل خطورة للانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل [٩٨]. كما أنه قد أظهرت الدراسات الحديثة أن المعدلات المتوقعة للانصمام التخثري الوريدي، في فترة ما قبل الولادة في السيدات المصابات بأهبة التخثر اللاتي قد أصبن من قبل بالانصمام التخثري الوريدي لأسباب مجهولة، هي ١٠٪ (٩٥٪ فاصل الثقة - ٢٥، ٤٤٪) [٩٩]. إن السيدات المصابات بأهبة التخثر اللاتي قد أصبن من قبل بالانصمام التخثري الثانوي في الأوردة الدانية قد تقدر بأنهن معرضات لتكرار الإصابة بالانصمام التخثري الوريدي في فترة ما قبل الحمل بنسبة ٦٪ في الحمل اللاحق (٩٥٪ فاصل ثقة ١٧، ٣١، ٩٪) [٩٩]. وقد ظهر أيضاً أن التخثر الوريدي السطحي يعد عامل خطورة آخر مستقل للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل (نسبة الاحتمالية تتراوح بين ٩، ٤) في دراسات الحالات الموجهة [١٠٠].

### التشخيص على أساس الأدلة

لا بد من تقدير قلة المواد المطبوعة عن تدبيرات الفحص لتشخيص الانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل. كما أن فقدان فعالية الوسائل المختلفة للتصوير التشخيصي للانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل

والمعلومات المحدودة عن مصداقية التقييم السريري للانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل قد أدى إلى صعوبة وجود توصيات مستندة إلى الأدلة.

علاوة على ذلك، فإنه قد تعقدت التدابير التشخيصية للانصمام التخثري الوريدي المتوقع؛ نظراً للاهتمام بتشخيص أسباب تمسخ وإصابة الأجنة بالأورام عند تشخيص الانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل بوسائل التصوير المختلفة. وعليه فإن المبادئ التوجيهية للممارسة الطبية قد تطورت عن طريق توسيع مجال البحث للسيدات غير الحوامل، مع الأخذ في الاعتبار البيانات المحدودة المتاحة عن الحوامل وتفسير هذه الأدلة مع الظروف الاستثنائية المحيطة بالحمل (تعرض الأجنة للإشعاعات والفسولوجية والفسولوجية المرضية الإستثنائية للحمل والولادة).

وقد تسببت وسائل التصوير المختلفة المستخدمة لتشخيص الانصمام التخثري الوريدي المتوقع أثناء الحمل في زيادة القلق عند الأطباء والمرضى خوفاً من تعرض الأجنة والأمهات للإشعاع الناتج عنها.

إن مقدار الإشعاعات التي يتعرض لها الجنين من وسائل تصوير الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي سوف تكون أقل من ٥ راد وهو المقدار الذي أوصت اللجنة الوطنية بأنه الحد الأقصى المسموح بالتعرض له طوال فترة الحمل.

و قد قرر جينسبيرج وآخرون أن تعرض الجنين لمقدار ٥ راد أو أكثر ممكن أن يؤدي لزيادة خطورة إصابة الطفل بالأورام لضعفين ويمكنه أيضاً أن يسبب زيادة طفيفة في عيوب العين الخلقية [١٠١]. ومن ناحية أخرى فإنه لا يؤدي إلى زيادة نسبة تقييد نمو الجنين داخل الرحم، الإجهاض أو موت الأجنة قبل أو بعد الولادة. تقدر نسبة الإشعاعات التي يتعرض لها الجنين أثناء تصوير الأوردة الثنائي بدون تدريع منطقة البطن ب ٠,٦٢٨ راد وقد تصل إلى ٠,٣٧ راد أثناء تصوير الأوعية الدموية الرئوية عن طريق الفخذ وإلى ٠,٥٨ راد بمسح التهوية / التروية. إن الجهود المضنية لتحديد نسبة التعرض للإشعاعات، عن طريق استخدام تصوير الأوردة المحدودة (أقل من ٠,٥ راد)، تصوير الأوعية الرئوية عن طريق العضد (أقل من ٠,٠٥ راد) استخدام جرعات مخفضة أثناء المسح بالإرواء (بإهمال المسح بالتهوية في دراسات الإرواء السلبية) (أقل من ٠,٠١٢ راد)، وذلك أسفر عن تقليل نسبة تعرض الجنين للأشعة. وعلى الرغم من احتمالية تعرض الجنين للإشعاعات على نحو جازم بنسبة قليلة فلا بد من طمأننة الأطباء والمرضى أن المنفعة العائدة من استخدام التدابير المناسبة في طرق العلاج هي أكثر بكثير من الضرر الناتج عنها مع الأخذ في الاعتبار نسبة الوفيات المرتفعة؛ بسبب عدم علاج الانصمام التخثري الوريدي أيضاً النزيف الحاد الذي ينجم عن تعاطي الأدوية المضادة للتخثر في السيدات اللاتي لا يعانين من الانصمام التخثري.

#### الخثار الوريدي العميق

إن الإشتباه بحدوث الخثار الوريدي العميق أثناء الحمل أمر شائع كما أنه عادة ما تشكو الحوامل أو يتم اكتشاف تورم الساقين أثناء الحمل. إضافة إلى ذلك فإنه باعتبار حقيقة حدوث تخثر في الوريد الحرقفي فقط بصورة

متكررة أثناء الحمل فإن المريضات يمكن أن يتقدمن بشكوى من ألم معزول في منطقة الردف، منطقة الفخذ، الخصر أو البطن [١٠٢]. وكما نوقش أعلاه فإن نموذج ويلز للختار الوريدي العميق مفيد في تعيين احتمالات ما قبل الإختبار في السيدات غير الحوامل. غير أن الدراسات التي أثبتت هذا النموذج والدراسات المشتقة منه لم تتضمن السيدات الحوامل. لهذا فمن المرجح جداً أن توزيعه الحقائق المادية كأعراض للمرض (على سبيل المثال: تورم الساق اليسرى) وعوامل الخطورة (على سبيل المثال: الرضوض، انعدام الحركة، والعمليات والأورام الخبيثة) ستكون مختلفة في السيدات الحوامل ولهذا فإن الأداء المتبع للتقييم السريري ربما يختلف في هذا القطاع الثانوي من السكان وأنه لا ينبغي أن يستخدم نموذج ويلز مع السيدات الحوامل.

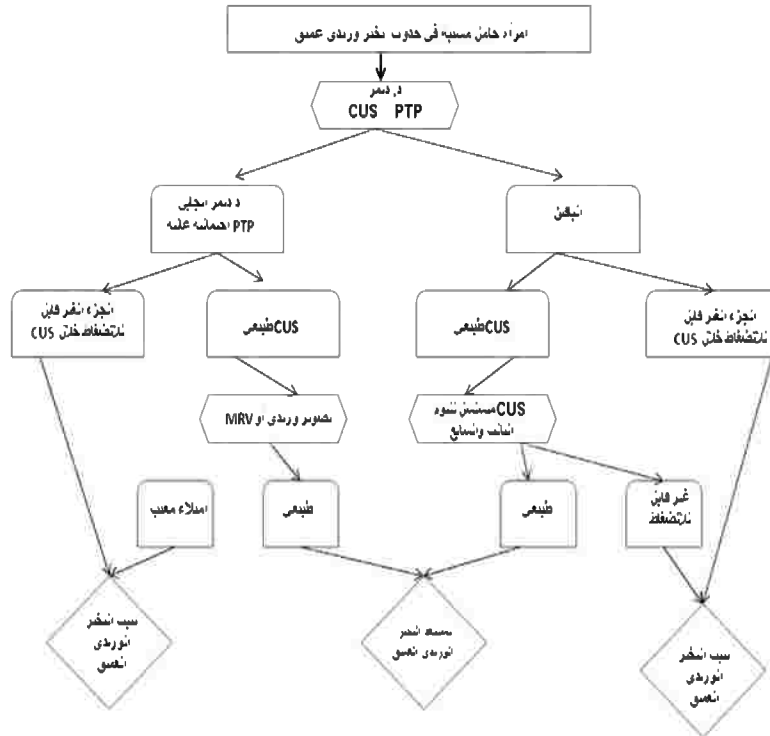
ترتفع مستويات ال دي ديمر طوال فترة الحمل الطبيعي [١٠٣]. ولكن تصبح تلك المستويات غير طبيعية عند قرب الأوان الطبيعي للمخاض وبعد الولادة في معظم السيدات اللاتي حملن حملاً طبيعياً. ولهذا فإن فحص ال دي ديمر، بشكل عام وبالأخص أثناء الحمل، هو حساس ولكن غير خصوصي للانضمام التخثري الوريدي. مع ذلك، فقد أظهرت دراسة صغيرة أن الأداء التشخيصي لتغرية ال دي ديمر في كل الدم هو مبشر في المرأة الحامل. هذا ال دي ديمر له حساسية بنسبة ١٠٠٪ (نطاق الثقة، ٧٧-١٠٠٪ [١٣ من ١٣ مريض])، وخصوصية بنسبة ٦٠٪ (نطاق الثقة، ٥٢-٦٨٪)، والقيمة التنبؤية السلبية كانت ١٠٠٪ (نطاق الثقة، ٩٥-١٠٠٪ [٨١ من ٨١]). لقد كان ال دي ديمر موجباً في ٠٪ (نطاق الثقة، ٠-٦٠٪)، ٢٤٪ (نطاق الثقة، ١٤-٣٧٪)، و ٥١٪ (نطاق الثقة، ٤٠-٦١٪) عند السيدات في أول وثاني وثالث ثلث من الحمل [١٠٤].

و كما نوقش من قبل، فإن صور الأوردة هي المعيار الذهبي لتشخيص الخثار الوريدي العميق ولكنها غير مريحة، باضعة، وقد يصاحبها حساسية أو فشل كلوي جراء التعرض للصبغة التباينية (و إن كانت نادرة مع الوسائل التباينية منخفضة الايونية) أما أثناء الحمل فقد يتعرض الجنين للإشعاع. ونتيجة لذلك فإنه نادراً ما تستخدم وسيلة تصوير الأوردة لتشخيص الخثار الوريدي العميق أثناء الحمل.

إن الإجراء الأمثل أثناء الحمل هو الكشف على وريد الساق باستخدام فائق الصوت بعد الضغط عليه. فإن الكشف على الأوردة عن طريق استخدام فائق الصوت هي وسيلة غير باضعة ولا يصاحبها تعرض الجنين للإشعاعات. لذا فلا بد من عمل دراسات للتحقق من فعالية تصوير الأوردة أثناء الحمل خاصة وأنه يحدث ركود دموي بالوريد أثناء الحمل [٩٣]. فهذه التغيرات الطبيعية أثناء الحمل قد تؤثر في الدقة التشخيصية لتصوير الأوردة في السيدات الحوامل.

في حين أن الدراسات القائمة ستساعد في توضيح فعالية الأساليب التشخيصية المتبعة في التحقق من الخثار الوريدي العميق المتوقع أثناء الحمل لهذا فإننا نقترح الآتي (انظر رسم توضيحي ٦-١). ينبغي على النساء المتوقع لهن حدوث الخثار الوريدي العميق أن يتم لهن عمل تعيين احتمالات ما قبل الاختبار وقياس لنسبة ال دي ديمر. كما ينبغي أن يتم تصوير أوردة كل السيدات الحوامل المتوقع حدوث الخثار الوريدي العميق لهن. فأمّا إذا ما تم

اكتشاف خثار وريدي عميق دان فلابد من بدأ العلاج. وأما اللاتي كانت احتمالات ما قبل الاختبار لهن عاليه وكانت نتيجة ال دي ديمر إيجابية عندهن لكن تصوير أوردتهن كانت طبيعية فلابد من النظر حقاً في إمكانية عمل تصوير الأوردة لهن باستخدام الرنين المغناطيسي. وعلى الرغم من حساسية تصوير الأوردة بفائق الصوت بالضغط عليها لاكتشاف وجود خثرات في الوريد الفخذي والوريد الفخذي السطحي والوريدي المابضي إلا أنه قد يكون غير حساس مع وجود خثار وريدي عميق منعزل في الوريد الحرقفي. فإذا ما تم الاشتباه في وجود خثار وريدي عميق حرقفي منعزل لم يتم تشخيصه بفائق الصوت (على سبيل المثال: وجود تورم بالساق والإلية أو ألم بالبطن) لذا فلابد النظر حقاً في إمكانية عمل تصوير وريدي بالرنين المغناطيسي. فإذا ما كان تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي أو أي وسيلة غير مباشرة غير متاحين، فإن تصوير الأوردة المحدود مع تدريع الحوض دون أن يجب رؤية الوريد الحرقفي هي بديل مقبول. أما باقي السيدات الأخريات لا بد من أن يخضعن إلى تصوير الأوردة بفائق الصوت بالضغط عليها بشكل تسلسلي بعد ثلاثة أيام وبعد أسبوع مع منع استخدام مضادات التخثر [١٠٥، ١٠٦]. إن تصوير أوردة الساق هي وسيلة غير حساسة في تشخيص الخثار الوريدي العميق بالربلة الذي يمكن أن يتزايد أثناء الحمل. وعليه فإنه يوصى بعمل تصوير للأوردة بفائق الصوت بالضغط عليها بصورة متسلسلة. فإذا تم الكشف عن وجود خثار وريدي عميق داني فلابد من بدء العلاج وإذا ما لم يتم اكتشافه بعد ٧ أيام أنه يمكن أن نعتبر أنه مستبعد بأمان.



الشكل رقم (٦،١). مخطط لاحتلال التخثر الوريدي [DVT] العميق في المرأة الحامل. DVT = التخثر الوريدي العميق، CUS = ضغط التصوير بالموجات فوق الصوتية، PTP = احتمالية ما قبل الاختبار، MRV = تصوير الوريد بالرنين المغناطيسي.

### الانصمام الرئوي

يبقى تشخيص هذا المرض واحداً من أهم التحديات التي تواجه الأطباء المسؤولين عن رعاية السيدات الحوامل. يدخل الانصمام الرئوي في التشخيص التفريقي للعديد من الشكاوى المرضية السريرية التي تتضمن ألم بالصدر؛ وضيق التنفس؛ ونفث الدم؛ وسرعة ضربات القلب غير المفسر. ويعدُّ ضيق التنفس؛ ألم بالصدر؛ و سرعة ضربات القلب الغير مفسر من الأعراض الشائعة للسيدات الحوامل وعليه يجب أخذ هذا التشخيص في الاعتبار. يعدُّ معدل انتشار هذا المرض في المرضى الحوامل المشكوك تعرضهم للانصمام الرئوي أقل من انتشاره في المرضى غير الحوامل. وتعدُّ المريضة الحامل المعرضة للانصمام الرئوي أصغر سناً من المريضة غير الحامل المعرضة للانصمام الرئوي. (الصورة ٦-٢). ومن هذا نستنتج أن السيدات الحوامل المصابات بالانصمام الرئوي أقل عرضة لوجود أمراض أخرى مصاحبة عن السيدات غير الحوامل المصابات بالانصمام الرئوي. في إحدى الدراسات الجماعية الصغيرة لفحص التهوية والإرواء للسيدات المتوقع لهن حدوث الانصمام الرئوي، وجد أن ١.٨٪ فقط لديهم احتمالية عالية لفحص التهوية/الإرواء، وأقل من ٦٪ يعالجون من الانصمام الخثاري الوريدي بعد اكتمال الفحص التصويري [١٠٧]. ووجود نماذج سريرية واضحة لاختبارات احتمالية حدوث الانصمام الرئوي لم تأخذ شرعيتها بعد للسيدات الحوامل [١٩، ٢٠، ٢٧]. لذلك عديد من الفحوصات سوف تكون مطلوبة إما لإثبات شرعية هذه النماذج السريرية في السيدات الحوامل أو لتطوير نماذج جديدة خاصة بهم. إن اختبارات احتمالية الإصابة بالانصمام الرئوي في السيدات الحوامل تتطلب وجود نماذج إكلينيكية خاصة للاختبار الوريدي العميق للساق اليسرى والأماكن المختلفة للانصمام الخثاري الوريدي وعوامل الإصابة به.

يعدُّ استخدام فحص التهوية/الإرواء محدود في غير الحوامل وذلك لان الفحوصات الرئوية غير تشخيصية سواء أكانت النتيجة طبيعية أم ذات احتمالية عالية ولذلك فإن نسبة تشخيص الانصمام الرئوي تتراوح ما بين ١٠٪ إلى ٣٠٪. كما نجد أن الفحص الرئوي طبيعى في نسبة كبيرة من السيدات الحوامل (أكثر من ٧٠٪) وذلك لقلّة أمراض الجهاز التنفسي المصاحبة على العكس من باقي المرضى غير الحوامل المتوقع حدوث الانصمام الرئوي لهن [١٠٧]. في السيدات الحوامل المتوقع لهن حدوث الانصمام الرئوي يظهر في عدد قليل لهن نتائج غير تشخيصية (٢٥٪) عن مرضى آخرين غير محددين [١٠٧]. ولذلك لابد من إجراء فحوصات أكثر لاستبعاد تشخيص الانصمام الرئوي في هؤلاء المرضى

في الدراسة الاستيعابية التي أجريت للسيدات اللاتي تم عمل بعض الفحوصات لهن لتشخيص الانصمام الرئوي مثل التصوير بالموجات فوق صوتية للأوردة على الجانبين ومقاومة تخطيط التحجم والذي تم عملة على ٦٧/١٣ من المرضى الحوامل وكانت النتيجة سلبية للجميع.



الانصمام الرئوي لهن [١٠٨] من دون وجود زيادة في التعرض للانصمام التخثري الوريدي المتكرر من خلال وميض التهوية والإرقاء والتي تستدعي التساؤل عن الأهمية السريرية للانصمامات الرئوية. إن التشخيص الإيجابي الخاطئ للانصمام الرئوي له عواقب خطيرة في الحمل (التعقيدات الناجمة عن العلاج المضاد للتخثر أثناء الحمل والولادة وما بعد الولادة) و مدى الحياة (عقاقير مضادة للتخثر في الحمل القادم وتقنين السبل المتاحة لتحديد النسل، إلخ). وكذلك فقد تقدر نسبة تعرض الثدي للأشعاعات عند إجراء تصوير الأوعية الدموية الرئوية بالأشعة المقطعية بأنها ٢,٠ - ٣,٥ راد [٤٢] مما يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي بمرور الوقت. وأخيراً فإن أكثر ميزة مفضلة في تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية عند الاشتباه في الانصمام الرئوي عنه باستخدام الإرقاء والتهوئة، بعيداً عن الحمل، هي انخفاض نسبة الاختبارات غير التشخيصية. وعلى الرغم من ذلك وعلى النحو المبين أعلاه فإن الإرقاء والتهوئة تقدم نتائج تشخيصية في ٧٥٪ من المرضى الحوامل المشتبه إصابتهن بالانصمام الرئوي.

### التدابير العلاجية للمرض

#### Management

#### الاعتماد على البراهين Evidence Based

إن غياب الرقابة على الدراسات العشوائية المحكمة أثناء الحمل يعقد التوصيات العلاجية للانصمام الخثاري الوريدي أثناء الحمل. فعندما نقوم بعمل توصية لعلاج الانصمام الخثاري الوريدي فإننا يمكن أن نستعير البرهان عليه من العقاقير الموصى بها في علاج الانصمام الوريدي الخثاري بعيداً عن الحمل ويتم ضبطها لتتوافق مع الحمل. ومما يعقد في التوصيات العلاجية للانصمام الخثاري الوريدي إن الحمل يزيد من خطورة الانصمام الخثاري الوريدي والحاجة إلى تغيير نوع العقار المضاد للثثار في وقت الولادة وتغيير الجرعات؛ نتيجة اختلاف حجم توزيع العقار والتصنيف الكلوي للهيبارين أثناء الحمل. هذه العوامل تؤدي إلى الحاجة إلى التوصيات الفردية في العلاج بالتزامن مع التعامل مع طبيب مختص بمرض الانصمام التخثري الوريدي.

#### التدابير الفورية Immediate Management

إن الانصمام الخثاري الوريدي المؤكد أثناء الحمل يجب أن يعالج فوراً بعقاقير مضادة للتخثر في الوريد مثل الهيبارين غير المجزأ أو الجرعة العلاجية من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي. كل من هذين العقارين يعمل عن طريق تعزيز عمل مضاد الثرومبين، مما يمنع مزيداً من تكون الخثرات ويسمح بوقت لعمل المواد المحللة للفيبرين ليذيب الجلطة التي تم تكوينها.

#### الهيبارين غير المجزأ Unfractionated Heparin

ينبغي إعطاء عقار الهيبارين غير المجزأ في الوريد كتدبير أولي للتعامل مع الانصمام الخثاري الوريدي الحاد الجديد (٥-١٠ أيام؛ الحد الأدنى ٥ أيام) ويمكن استخدامه بعد ذلك في تدابير علاج الانصمام الخثاري الوريدي

دون الحاد (بعد ٥-١٠ أيام). يتم إعطاء الجرعة المحددة من عقار الهيبارين تحت الجلد كل ٨ - ١٢ ساعة حتى يزداد وقت الثرومبوبلاستين الجزئي إلى النطاق العلاجي أو إلى أن يصل منتصف الفاصل العلاجي في مستوى الهيبارين إلى (٠.٢ إلى ٠.٤) أو يصل مستوى الهيبارين المضاد للعامل ١٠ المنشط من ٠.٣٥ إلى ٠.٦٧. عديد من المعامل لا تقوم بعمل التحاليل الخاصة بكل من مستوى الهيبارين أو هيبارين المضاد لعامل ١٠ المنشط ولكن تقوم في المقابل بعمل النطاقات العلاجية لوقت الثرومبوبلاستين الجزئي. تنبع خطورة عدم كفاية العقاقير المضادة للتخثر أثناء الحمل؛ نتيجة زيادة متطلبات العلاج من الهيبارين وصعوبة المحافظة على عدم تخثر الدم باستخدام الهيبارين تحت الجلد. بعض المريضات يحتجن إلى جرعة قد تصل إلى ٤٠,٠٠٠ وحدة في اليوم لزيادة وقت الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (قد تصل الجرعات المطلوبة من الهيبارين تحت الجلد للمحافظة على مستويات مقبولة إلى ٢٠,٠٠٠ وحدة كل ٨ ساعات) [١٠٩]. هذا الانخفاض في التوافر البيولوجي الذي نراه، خاصة مع الهيبارين تحت الجلد، ناتج عن تغيرات متعلقة بالحمل في الحركة الدوائية. يمكننا أن نرى الزيادات في (١) البروتينات الحاملة للهيبارين مثل العامل فون ويلبراند (٢) حجم البلازما (٣) التصفية الكلوية و (٤) تحلل الهيبارين بواسطة المشيمة، إضافة إلى ذلك زيادة مستويات العامل ٨ بسبب الحمل يمكن أن تمنع زيادة وقت الثرومبوبلاستين الجزئي. عندما تزداد متطلبات المريضة الحامل للهيبارين عن الطبيعي فإن مراقبة وقت الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط مع مضاد العامل ١٠ المنشط تكون أفضل [١٠٩]. إن نسبة حدوث نزف شديد؛ نتيجة إعطاء جرعات معيارية من الهيبارين لفترة طويلة تعادل ٢٪ [١١٠]. كما إن العلاج القياسي طويل الأمد بالهيبارين يسبب ترقق العظام وقد يؤدي إلى حدوث كسور [١١٠]. تقدر نسبة نقص الصفائح في المريضات اللاتي يعالجن بجرعات قياسية من الهيبارين ب ٣-٥٪ مما يستلزم مراقبة الصفائح الدموية بحرص يومياً في أول ٥-٧ أيام وأقل تواتراً بعد ذلك [أسبوعياً لمدة شهر ثم شهرياً].

#### هيبارين منخفض الوزن الجزيئي: الدواء المختار Low Molecular Weight Heparin: Drug of Choice

لقد أصبح عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي هو العقار المختار في علاج الانصمام الخثاري الوريدي في المرضى الحوامل وغير الحوامل. فهو له نصف عمر أطول في البلازما وتوافر بيولوجي كامل تقريباً مما يسمح لنا أن نعطي عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد مرة أو مرتين يومياً من دون مراقبة أو ضبط للجرعة [١١١]. فقد أوضحت عديد من الدراسات التحليلية للمراقبة المحاكمة العشوائية أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي هو على الأقل آمن وفعال مثل الهيبارين غير المجزأ في علاج الانصمام الخثاري الوريدي الحاد [٦٠، ١١٢]. إن التجربة العشوائية المحكمة الوحيدة التي قارنت ما بين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي وعقار الهيبارين غير المجزأ في العلاج أثناء الحمل والتي كانت مدعومة بشكل كافٍ لتحديد الفرق بينهم من حيث كثافة المعادن في العظام قد أوضحت أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يسبب فقداناً أقل في العظام عن الهيبارين غير المجزأ

[١١٣]. ولم تنشر أي دراسات مدعومة بشكل كاف لإختبار الفرق في عوامل الفعالية والأمان للام. وعلى الرغم من ذلك فإن هذه الدراسة ودراسات أخرى صغيرة متعاقبة تشير إلى التكافؤ بينه وبين عقار الهيبارين غير المجزأ [١١٤].

#### عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي: الاحتياطات والرصد LMWH: Precautions/Monitoring

ينبغي تجنب استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في حالات الفشل الكلوي أو في الحالات التي تحتاج التبديل الملح لوسيلة العلاج المضاد للتخثر (على سبيل المثال؛ ارتفاع مخاطر النزيف والجراحات الوشيكَة). وفي هذه الحالات فإن إعطاء عقار الهيبارين غير المجزأ في الوريد هو الموصى به. إن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة طويلة أثناء الحمل هو أكثر تعقيداً من استخدامة لفترة قصيرة في المرضى غير الحوامل. فالحركة الدوائية لعقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل غير مفهومة ولكن أظهرت الدراسات بوضوح أن التخلص منه يعتمد على عمر الحمل [١١٥، ١١٦]. وقد إقترحت دراسات أخرى أن استخدامة لفترة طويلة يؤدي إلى تراكم تأثير الجرعة [١١٧]. وعليه فإنه يتم استخدام الجرعة الكاملة من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل إذا ما تمت مراقبة تأثير الجرعة على أن يكون الهدف الذي يمكن الوصول له من مضاد العامل ١٠ المنشط هو ٠.٥-١.١ من ٣ إلى ٦ ساعات بعد تعاطي الجرعة. ويتم مراقبة مضاد العامل ١٠ المنشط أسبوعياً في المرضى اللاتي يتناولن جرعة كاملة من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي).

#### مضاعفات عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH Complications

على الرغم من أن مضاعفات عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في الماخض غير شائعة إلا أنها قد تكون خطيرة ومهددة للحياة. لا يوجد هناك أي دراسات مدعومة بشكل كاف لتختبر الاستخدام المطول لعقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل لتقدم تقديرات دقيقة عن مدى حدوث انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين، نزيف وترقق العظام. استنتجت الدراسات النقدية المنهجية الحديثة والتي تضمنت ٦٤ تقريراً موثقاً عن ٢٢٧٧ حالة حمل أن استخدام عقار الهيبارين غير المجزأ هو آمن أثناء الحمل [١١٨]. ولم يكن هناك في هذه الدراسة النقدية الحديثة أي حالات وفاة وكانت الأعراض الجانبية الخطيرة نادرة الحدوث. إن انخفاض الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين هي متلازمة سريرية تنتج من مضادات الأجسام مركب مضاد عامل الصفائح ٤/هيبارين المنشط للصفائح الدموية. يمكن تشخيصها عن طريق قياس الأجسام المضادة المصاحبة لانخفاض الصفائح الدموية بالإضافة إلى حدوث انخفاض غير مبرر في عدد الصفائح الدموية أو أذى في الجلد في المناطق التي يعطى فيها الهيبارين تحت الجلد أو ردود الفعل النظامية عند إعطاء جرعة من الهيبارين في الوريد [١١٩]. وعلى الرغم من أنه قد تقرر عدم وجود أي حالات انخفاض في الصفائح الدموية في الاستعراض النظمي لجرير إلا أن المراجعة

الحذرة للمطبوعات توضح حالتين من انخفاض الصفائح الدموية أثناء الحمل [١٢٠, ١٢١]. لهذا فلا بد من مراقبة عدد الصفائح الدموية لاستبعاد الإصابة بمرض انخفاض الصفائح الدموية المستحث بالهيبارين (نقوم بعمل مراقبة للصفائح الدموية أسبوعياً لمدة شهر ثم شهرياً حتى تمام الحمل). وقد تقرر في الإستعراضات النظامية لجرير وجود حالات تفاعل جلدي ضد عقار الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي في ٥٠ سيدة (١,٨٪)، بعضها منها قد يكون مصحوب بأجسام مضادة ناتجة عن انخفاض الصفائح الدموية المستحث بالهيبارين [١٢٢].

إن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة طويلة يمكن أن يسبب ترقق العظام والكسور الناجمة عنه. وقد قررت إستعراضات جرير النظامية حدوث الكسور الناتجة عن هشاشة العظام في مريضة واحدة (٠,٠٤٪). وكانت حالات النزيف الحاد أكثر شيوعاً (١,٨٪ بصورة شاملة؛ ٥٥ حالة). ١٢ حالة نزيف ما قبل الولادة (٢٢٪)، ٢٦ حالة نزيف ما بعد الولادة (٤٧٪) و ١٧ جراحاً دمويّاً (٣١٪). إن العلاج بعقار الهيبارين قرب موعد الولادة قد تبين أنه يقلل من احتمالية استخدام التخدير في الطبقة السحائية ما فوق الجافية [١٢٣]. وقد حدث هذا التوجه بعد أن تزايدت التقارير عن التورمات الدموية في الطبقة ما فوق الجافية والشلل النصفي في المرضى غير الحوامل المتعاطين للعقاقير المضادة للتخثر عندما خضعوا لعمل التخدير عبر الطبقة فوق الجافية مما أدى إلى أن أوصت الجمعية الأمريكية للتخدير الموضعي بعدم اقتراح إجراء التخدير الموضعي للحوامل اللاتي تعاطين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي من ١٢ إلى ٢٤ ساعة قبل إجراء العملية ولهذا فإن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي قد حد بشدة من احتمالية استخدام الخيارات المختلفة للتخدير وقت الأوان الطبيعي للمخاض.

#### عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي: سلامة الجنين LMWH Safety for Fetus/Infant

لا يعبر عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الحاجز المشيمي مما يجعله آمناً على الجنين في تعاطيه أثناء الحمل. تشتمل استعراضات جرير النظامية على بيانات محدودة عن النتائج الأخيرة للأجنة؛ فقد تقدرت النتائج الناجحة بنسبة ٩٧٪ من ٢٢١٥ حالات حمل كن يتعاطين عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [١١٨]. ويتم إفراز عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في حليب الأم بنسبة قليلة [١٢٤]. علاوة على ذلك فإنه لا يوجد توافر بيولوجي معتبر لتعاطي عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بالفم وعليه فإنه لن يتم امتصاص أي نسبة من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الموجود بحليب الأم عن طريق القناة الهضمية للرضيع مما يجعله آمناً في تعاطيه من قبل المرأة المرضعة.

#### تجنب استخدام الوارفارين أثناء الحمل Avoid Warfarin use in Pregnancy

ينبغي تجنب استخدام الوارفارين أثناء الحمل؛ نظراً لأنه يعبر الحاجز المشيمي ويصاحبه تشوهات خلقية (خاصة عند التعرض له من الأسبوع السادس إلى الثاني عشر في الحمل) ونزيف في الأجنة والمواليد [١٢٥]. وقد

أبلغ عن حالات تشوهات مضغية مشابهة لتلين الغضاريف المنقطة (ترقط الكرذوس ونقص في الأنسجة الأنفية والظرفية) في ٥ - ١٠٪ من الأجنة الذين تعرضوا للوارفارين في الأسبوع السادس والثاني عشر من الحمل [١٢٥]. وعلى الرغم من أن منع استخدام الوارفارين في الثلث الأول من الحمل قد يجنبنا التشوهات المضغية بالهيكل العظمي إلا أن خطر حدوث النزيف يبقى طوال فترة الحمل، مما يؤدي إلى معدلات عالية من فقد الجنين. كما أنه يمكن أن تحدث تشوهات في الجهاز العصبي المركزي للأجنة والتي ربما أن تكون ثانوية للنزف (انعدام التنسج الظهري والبطني وضمور في منتصف المخيخ)؛ نتيجة التعرض للوارفارين في أي مرحلة من مراحل الحمل. وهذه الحالات قد تتقدم بأعراض مثل صغر الرأس، ضمور العصب البصري أو التخلف العقلي. ويتم منع استخدام الوارفارين قرب المخاض عندما تجتمع إمكانية حدوث إصابة مستحثة بعملية الولادة مع وجود مواد مضادة للتخثر مما يمكن أن يسبب نزفاً خطيراً في المولود. لقد تقيّد استخدام الوارفارين في الحمل فقط للمرضى المصابين بمرض صمام القلب الميكانيكي في الأسبوع الـ ١٢ إلى ٣٤ من الحمل بسبب زيادة معدل تعرض المريضات اللاتي يتعاطين الجرعات العلاجية القياسية من الهيبارين لقصور بعضلة القلب. وعلى الرغم من أن الوارفارين يعبر إلى حليب الأم إلا أن تعرض الرضيع له يكون بصورة ضئيلة ولا يؤدي إلى تغيرات في الشاكلة التخثرية للرضيع.

#### النهج الموصى به في التدابير الفورية Recommended Approach to Immediate Management

نحن نقوم بعلاج الانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل بإعطاء الجرعة الكاملة من الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي لمدة شهر ثم نستكمل إما بالجرعة الدوائية كاملة أو نقللها إلى ٤/٣ الجرعة الكاملة حتى نهاية الحمل والنفاس على الأقل. وعلى ما يبدو فإن ٤/٣ الجرعة بعد ٣-٤ أسابيع من الجرعة الكاملة هو آمن بالإستناد إلى أن الجرعة الإتيائية من عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (دالتيبارين ٥٠٠٠ وحدة في اليوم) قد أظهرت أن لها نفس الفعالية والأمان مثل الدواء المضاد للتخثر الذي يعطى بالفم (نسبة التطبيع الدولية ٢-٣) كعلاج طويل الامد (كوقاية ثانوية) للخطر الوريدي العميق الحاد في المرضى غير الحوامل [١٢٦] ومرضى السرطان غير الحوامل المصابين بالانصمام الخثاري الوريدي الحاد وقد أظهرت المحاكمات العشوائية معهم أن عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [١٢٧]، بتقليل جرعته بعد ٣-٤ أسابيع، أنه أكثر فعالية من الوارفارين عندما يكون الهدف من وصول نسبة التطبيع الدولية إلى (٢-٣). إن مرضى السرطان في خطورة أكبر من فشل العلاج أكثر من السيدات الحوامل كما هو المنطق في هذا النهج [١٢٨]. يتم ضبط الجرعة لتكون أكبر في السيدات الحوامل نظراً لفرط الخثورية الذي يحدث أثناء الحمل. إن تخفيض الجرعة لتكون ٤/٣ أتاح الفرصة لإعطاء الدواء من دون الحاجة إلى مراقبة تأثير الدواء معملياً. إن فعالية وأمان هذه الممارسة على هذا السياق أثناء الحمل، نظراً لإختلاف الحركة الدوائية للعقار، تنتظر إلى التصديق عليها. ينبغي أن نأخذ في الاعتبار إستعمال الجوارب الضاغطة، التي تقدم ضغطه مقداره

٣٠-٤٠ مم زئبق ، للمرضى المصابات بالختار الوريدي العميق المصاحب للحمل ليساعد على تقليل خطر الإصابة بمتلازمة الإلتهاب الوريدي على الأمد البعيد.

### التدابير العلاجية في الفترة المحيطة بالولادة Peripartum Management

ينبغي أن نضع في الاعتبار وضع مصفاه على الوريد الأجوف السفلى (يفضل التي يمكن إسترجاعها) إذا ما تم تشخيص الانصمام الخثاري الوريدي قرب المخاض (بعد ٣٧ اسبوعاً) ومن ثم العزم على تحريض المخاض بعد عكس مضادات التخثر. إن عكس مضادات التخثر من دون وضع مصفاه على الوريد الاجوف السفلى هو أمر مثني عنه بشدة بعد تشخيص الانصمام الخثاري الوريدي بأسبوعين ؛ لأنه قد يزيد نسبة الوفاة بسبب الانصمام الخثاري الذي لم يتم علاجه في هذه الفترة [١٢٩]. يمكن أن يسمح بفترات من عدم وجود مضادات التخثر إذا ما كان الانصمام التخثري الوريدي بعيد. هناك طريقة واحدة فقط لتجنب مفعول عقار الهيبارين المستخدم تحت الجلد أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي أثناء الحمل وهي بأن يستبدل علاج الهيبارين المستخدم تحت الجلد بعلاج الهيبارين في الوريد قرب المخاض ونحرض المخاض خلال ١٢-٢٤ ساعة بعد ذلك. يمكن إيقاف استخدام عقار الهيبارين في دور الولادة النشط أو أن يبطل مفعولة عن طريق استخدام البروتامين بالتسريب في الوريد لو كانت الولادة عاجلة. ومتى تم تحقيق الإرقاء الدموي بعد الولادة ينبغي بدء العلاج بالهيبارين (جرعة كاملة في الوريد أو جرعة مضبوطة تحت الجلد) والوارفارين. ويمكن أن يوقف علاج الهيبارين متى وصلت نسبة التطبيع الدولية العلاجية إلى ٢-٣.

### علاج طويل الأمد لما بعد الولادة Postpartum and Long-Term Management

ينبغي أن يستمر تناول الوارفارين على الأقل لمدة ثمانية أسابيع بعد الولادة. إن المدة الكاملة للعلاج ، بعد انتهاء فترة ما بعد الولادة ، يجب أن تكتمل سواء ما إذا كان الخثار الوريدي العميق محفز (ثانوى) أو بدون سبب محفز (غير معروف سببه). وينبغي الأخذ في الاعتبار عند وصف مضادات التخثر على المدى الطويل في ظروف محدودة (الخثار الوريدي العميق المتكرر وغير المعروف السبب ، الأجسام المضادة للفوسفوليبيد المصاحب بالانصمام التخثري الوريدي ، أهبة التخثر المركبة). قد تكون ثلاثة أشهر على الأرجح كافية للانصمام التخثري الوريدي الثانوى (أي الانصمام التخثري الوريدي الناتج من القوالب الجبسية ، عدم الحركة لمدة تزيد عن ٧٢ ساعة ، العمليات الجراحية الكبرى) في فترة ما قبل الولادة وأى انصمام تخثرى وريدي في فترة ما بعد الولادة. ويجب الأخذ في الاعتبار استخدام مضادات التخثر لمدة أطول (مثل ستة أشهر أو أكثر) للانصمام التخثري الوريدي غير المحفز. كما ينبغي الا يتوقف علاج الانصمام التخثري الوريدي أبدا حتى تنتهي فترة ما بعد الولادة (< ٨ أسابيع بعد الولادة).

### العلاج المذيب للجلطات Thrombolytic Therapy

وقد تم الإبلاغ عن أنه قد تمت معالجة أقل من ٢٠٠ من المرضى الحوامل بجرعة مذيبة للجلطات، حيث بلغ معدل وفيات الأمهات من العلاج المذيب للجلطة ١.٢٪، في حين وصل معدل النزيف إلى ٨.١٪، ومعدل فقدان الجنين ٥.٨٪ [١٣٠]. إن مضاعفات النزيف تظهر في معظم الأحيان خلال الفترة المحيطة بالولادة. لا يسبب منشط البلازمينوجين النسيجي عيوب خلقية، ويبدو أنه أفضل دواء محلل للفيبرين في الحمل. يجب النظر في العلاج المذيب للجلطات لاستخدامه فقط في وجود خطر على حياة المريض على الفور بسبب الانصمام الرئوي، طرف مهدد بسبب تخثر وريدي عميق أو تخثر لصمام قلب اصطناعي.

### استخدام مضادات التخثر البديلة أثناء الحمل Use of Alternative Anticoagulants in Pregnancy

كما نوفش فيما سبق فإن المرضى الحوامل اللاتي يتعاطين علاج الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي نادراً ما يصابون بنقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين. ومن الشائع الإصابة بالتفاعلات الجلدية التي يمكن أن تصبح شديدة بما يكفي لتتطلب التوقف عن هذا الدواء. في حالة حدوث تفاعلات جلدية (و لكن ليس نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين) يمكن استخدام نوع آخر من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مع وجود نسبة ٣٠٪ فقط تعاني من التفاعل المتبادل. ومع ذلك، في نقص الصفائح الدموية الناتج عن الهيبارين ولدى المرضى الذين يحتاجون إلى الاستمرار في تناول مضادات التخثر أثناء الحمل والذين لديهم تفاعلات جلدية لجميع أنواع الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي فإن استخدام مضادات تخثر بديلة قد يكون ضروري. مناقشة تفصيلية للبدائل خارج نطاق هذا الفصل لكن البدائل التي تم اختبارها أثناء فترة الحمل هي دانا بارويد، لسيرودين، أراجتروبان وفوندابارينوكس. في التجارب على الحيوانات لم يظهر دانا بارويد أي انتقال خلال المشيمة كما أنه لم يسبب أية عيوب خلقية. تعدُّ مادة دانا بارويد من مضادات التخثر البديلة الأكثر شيوعاً التي تستخدم أثناء فترة الحمل ولكن ذلك محصوراً في تقارير عديد من الحالات. وقد أوضحت تقارير الحالات أنه لا يوجد تأثير لمضادات عامل ١٠ النشاط في حليب الثدي [١٣١ - ١٣٣]. وقد أوضحت أيضاً أن الليبيرون يعبر حاجز المشيمة في الجرعات العلاجية في الفئران، ومع ذلك فإن أقل من ٢٪ من مضادات التخثر تعبر خلال حاجز المشيمة دون أي تأثيرات جانبية على الجنين. ومن خلال ١٢٠٪ من الجرعات البشرية في الفئران أدى هذا إلى زيادة نسبة الوفيات في الأمهات.

في نماذج الأرانب لم يكن هناك أي تأثيرات جنينية. وقد تم توثيق استخدامها في الحمل البشري فقط في قليل من تقارير الحالة [١٣٤، ١٣١]. ولا يوجد أي تقارير لحالة حمل بشرى معرضة للأرجاتروبان، مع أن دراسات المسخ في الفئران والأرانب قد تبعت إلى الاطمئنان. ويفرز هذا الدواء في حليب الثدي. وفي النماذج الحيوانية لم يترافق نقل الفوندابارينوكس عبر المشيمة بمعدل ثلاث إلى أربع مرات الجرعة البشرية. أما في نماذج الكوتيليدون

البشرية فلا يوجد نقل مشيمي لللفوندا بارينكس بمعدل تركيز علاجي ١٢٥٪ [١٣٥]. ولا يوجد معلومات عن حليب الثدي البشري. هناك بعض الدراسات السريرية التي تشير إلى انتقال عامل ١٠ النشط إلى المشيمة. وفي النهاية فإن نقص الصفائح الدموية المستحثة بالهيبارين سوف يحدث أثناء فترة الحمل مصحوبة بتفاعلات الحساسية في المرضى الذين يتطلب علاجهم استخدام مضادات التجلط. يوجد بعض الأدوية العلاجية ولكن لسوء الحظ لا توجد الخبرة الكافية التي تطمئن عن أمان وفعالية هذه الأدوية أثناء فترة الحمل. يتعين على الأطباء اختيار الدواء بناء على (١) انعكاس عمل الدواء (والذي يعني أن يكون المدى العمري لهذا الدواء قصير) خصوصاً خلال الفترة المحيطة بالولادة، (٢) الحاجة إلى رصد المعدل، (٣) إذا كان مثبت استخدام الدواء كعلاج لنقص الصفائح الدموية التي يسببها الهيبارين (٤) انتقال الدواء من خلال المشيمة، (٥) انتقال الدواء خلال حليب الثدي. وللأسف فإنه لا يوجد دواء واحد يجمع بين كل الميزات المثالية.

### الوقاية

#### Prevention

#### فترة ما قبل الولادة Antepartum Peroid

لا بد من الأخذ في الاعتبار الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي في مجموعة منتقاة من المرضى.

#### قبل الانصمام الخثاري الوريدي Prior VTE

يُنصح جميع النساء المعرضات لخطر الإصابة بالانصمام الوريدي التخثري أثناء فترة الحمل عن ضرورة الوقاية باستخدام مضادات التخثر، والمخاطر التي قد تُعرض الأم والجنين؛ نتيجة استخدام مضادات التخثر، علامات وأعراض التخثر الوريدي العميق المتكرر و/أو الانصمام الرئوي والخطة المتبعة عند ارتفاع هذه الأعراض. ويجب نصح جميع النساء المعرضات لخطر كبير للإصابة بالانصمام الوريدي التخثري (١٪ أو أكثر) بالمتابعة مع أطبائهم أثناء فترة الحمل عند حدوث تورم بالساق، ريلة الساق، الفخذ أو ألم الأرداف (خصوصاً من جانب واحد) والتي لم تتحسن خلال ساعة من الإستلقاء. وبالمثل فإنه يجب نصح النساء للتواصل مع الأطباء بمجرد ظهور أى أعراض ألم في الصدر (خصوصاً التهاب بالجنبة) و/أو قصر النفس والذي يستمر أكثر من ١٥ دقيقة وقت الراحة مسبباً خلل في القدرة الوظيفية أو حدث فجائي. وتنصح النساء أيضاً بالحفاظ على معدل كافٍ للماء، تجنب عدم الحركة، وأخذ في الاعتبار اتخاذ التدابير الوقائية للسفر بالطيران.

يتطلب معرفة تقسيم درجات الخطر لحساب الحاجة للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي قبل فترة الولادة في السيدات اللاتي تعرضن سابقاً للانصمام الوريدي التخثري (سواء التخثر الوريدي العميق أو الانصمام الرئوي) والذين لم يتم علاجهم من قبل بمضادات التخثر، ففي دراسة أجريت على ١٢٥ سيدة سبق إصابتهن بالانصمام

الوريدي التخثرى مرة واحدة، أظهرت بريل إدواردز أن أدنى خطورة هي انصمام وريدي تخثرى متكرر كان في مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من انصمام وريدي تخثرى سابق بسبب عامل خطر مؤقت والذين لم تكن أهبة التخثر معروفة عندهن (٤٤/٠) سيدة يحدث لهن تكرار المرض [٠، ٩٥٪، فاصل الثقة ٠-٨٪] (٩٩).

و على الرغم من الوصول إلى أنه كان من الأمن التوقف عن الوقاية قبل الولادة لهذه المجموعة؛ نظرا لصغر حجم العينة و فاصل الثقة من ٠-٨٪، ولكن بعض المقدمين يفضلون استخدام الوقاية في هذه المجموعة، خصوصا في حالة وجود تاريخ عائلي إيجابي أو عامل خطر إضافي في الوقت الحالي. ويوجد اتفاق واضح أن الوقاية العلاجية في فترة ما قبل الولادة لابد وأن يوصى بها للسيدات المصابات مسبقا بالانصمام الوريدي التخثرى الغير محفز وأهبة التخثر (١٠/١) سيدات يتعرضن للإصابة المتكررة قبل فترة الولادة (١٠٪، ٩٥٪، فاصل الثقة ٠،٣ - ٤٤٪) ويتم اعتبارها في جميع النساء اللاتي سبق تعرضهن للانصمام الوريدي التخثرى وأهبة التخثر المعروفة (٢١/٢) سيدة تعرضوا للتكرار ما قبل الولادة (١٠٪، ٩٥٪ فاصل الثقة ١٪ - ٣٠٪). ينبغي لجميع هؤلاء النساء تلقي العلاج الوقائي بعد الولادة لتجنب خطر تكرار المرض بعد الولادة بنسبة ٢،٤٪ (١٢٥/٣) (٩٥٪ فاصل الثقة ٠،٥ - ٧٪) على الرغم من توصية جميع المشاركين للوقاية بعد الولادة. اثنان من ثلاثة أحداث وقعت بعد الخروج من المستشفى لصالح استخدام وقاية أطول بعد الولادة (٦-٨ أسابيع). أما بالنسبة للوقاية قبل الولادة ننصح بجرعة وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مع زيادة جرعة تجريبية عند أو باقتراب الأسبوع العشرين وجرعة وقاية أخرى ضد التخثر بعد الولادة.

أما بالنسبة إلى النساء اللاتي يتعالجن بمضادات التخثر عن طريق الفم لعلاج إصابته حالية أو حديثة بانصمام وريدي تخثرى، فيُنصح بالتوقف عن مضادات التخثر الفموية بمجرد حدوث الحمل (حدوث تأخر في دوره شهرية أو / واختبار بول إيجابي للحمل). يجب تجنب عقار الوارفارين في الحمل لأنه مرتبط بتشوهات خلقية (خاصة عند التعرض له من ٦ إلى ١٢ أسبوعاً) والنزيف في كل من الجنين وحديثى الولادة [١٢٥]. في النساء اللاتي يصبحن حوامل وكن يعانين من انصمام وريدي تخثرى حديث مما يتطلب السرعة والحسم باتخاذ الاجراءات الوقائية التي تتوقف عند العلم بعمر الانصمام التخثرى الوريدي. يجب على الفور أن يبدأ العلاج بجرعة كاملة من عقار هيبارين منخفض الوزن الجزيئي وذلك إذا حدث الانصمام الخثاري الوريدي في الشهر الأخير، لكي يكمل الجرعة كاملة (من ثلاث إلى ستة أشهر) من مضادات التخثر العلاجية. الوقاية المركزة في هيئة ثلاثة أرباع الجرعة العلاجية من عقار هيبارين منخفض الوزن الجزيئي في خلال الأربع وعشرين ساعة التالية وذلك إذا حدث الانصمام الخثاري الوريدي في الاشهر الست الأخيرة والعلاج تم إكماله والجرعة الوقائية خلال ٧٢ ساعه إذا كان الانصمام الخثاري الوريدي قد حدث منذ أكثر من ٦ أشهر. يجب على كل المرضى الاستمرار على نظام وقائي بمجرد استكمال علاجهم. (انظر الجزء العلاجي للمناقشة الكاملة للخيارات العلاجية والمتابعة).

**أهبة التخثر / قابلية التجلط Thrombophilia**

على الرغم من أن النساء المصابات بأهبة التخثر الزائد يتعرضن لمخاطر كبيرة نسبياً بسبب حدوث انصمام وريدي تخثري وحدوث مضاعفات في الحمل أثناء فترة قبل الولادة، ومن المفترض ملاحظة السياسات الحالية للمراقبة وذلك بدون وقاية؛ لأن هناك قليل من المعلومات متوفرة عن المخاطر المطلقة. ماهو المعروف عن المخاطر المطلقة في فترة قبل الولادة من حدوث انصمام تخثري وريدي ومضاعفات للحمل فهو مطمئن [١٣٦]. علاوة على ذلك، يعرف أقل من ذلك حول ما إذا كانت الفوائد من العلاج الوقائي (مثل الهيبارين) تفوق المخاطر المعروفة المطلقة للوقاية. المرضى في هذه المجموعة وفقاً لأعلى خطر هي تلك التي لها تاريخ عائلي إيجابي، اجتماع تباين الازدواج [compound heterozygotes] ونقص مضاد الثرومبين.

**الوقاية من الانصمام التخثري الوريدي في فترة النفاس Postpartum VTE Prophylaxis**

في دراسة كبيرة، حديثة وشاملة لحالات وشواهد عوامل الخطر المستقلة للانصمام التخثري الوريدي إشملت على عدم الحركة ما قبل الولادة (أكثر من أسبوع)، تدخين السجائر (مدخن حالي أكثر من ٥ سجائر في اليوم)، تقييد نمو الجنين داخل الرحم (أكثر من 2.5 شريحة مئوية)، تسمم الحمل، إجراء ولادة قيصرية طارئة، نزيف ما بعد الولادة، العدوى وإجراء جراحة بعد الولادة [٩٤]. عدم الحركة قبل الولادة، ارتفاع معدل كتلة الجسم وقد أظهر إجراء عمليات في فترة ما بعد الولادة؛ بسبب النزيف خطر مضاعف للتخثر الوريدي بعد الولادة. وقد إتضح أن عدم الحركة في فترة ما قبل الولادة هو العامل الأكثر خطورة بنسبة ١٠ لـ ٤٠ ضعفاً زيادة لخطر الانصمام التخثري الوريدي. عند عقد مقارنة بين الولادة المهبلية والولادة القيصرية الغير مصحوبة بمضاعفات فقد وجد أن الأخيرة تسبب زيادة طفيفة لخطر الانصمام التخثري الوريدي المصاحب للحمل. ومع ذلك، فالسيدات اللاتي يخضعن لعمليات قيصرية طارئة معرضين بنسبة أكبر للانصمام التخثري الوريدي وبنسبة أكبر ضعفين لخطر الانصمام الرئوي أو الخثار الوريدي العميق. إن الولادة المهبلية أو القيصرية المصحوبة بعدوى أو نزيف ما بعد الولادة يصاحبهما زيادة خطر الانصمام التخثري الوريدي بنسبة احتمالية تتراوح ما بين ٥ و ٢٠. إن السيدات ذوات الحمل المصاحب بالانصمام التخثري الوريدي على الأرجح لديهن طفرة جينية في العامل الخامس لايدن أو جين البروثرومبين أكثر من الحوامل بدون انصمام خثاري وريدي [٩٥، ٩٦]. ومن المعروف أنه من الوثائق الطبية أن الوقاية من التجلط بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يقلل من خطر الخثرات الدموية في مريض المستشفى وبعد العمليات الجراحية سنوياً بنحو ٥٠-٦٠٪. ومع ذلك، هناك عدد قليل جداً من التجارب العشوائية المراقبة للوقاية من التجلط بعد الولادة [١٣٧، ١٣٨]. وقد ركز استعراض كوكرين ٢٠٠٢ على الوقاية من مرض الانصمام التخثري الوريدي خلال فترة الحمل وبداية فترة ما بعد الولادة [١٣٩]. المراجعين خلصوا إلى أن "هناك أدلة كافية استندت إليها توصيات للوقاية من مرض الانصمام التخثري الوريدي أثناء الحمل والفترة المبكرة بعد الولادة".

بسبب عدم وجود محاولات رقابة عشوائية، تستند المبادئ التوجيهية أساساً على رأي الخبراء بدلاً من الأدلة عالية الجودة. ينصح بالوقاية من التجلط بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في فترة ما بعد الولادة للمرأة التي لها تاريخ سابق من الانصمام التخثري الوريدي أو مع أهبة التخثر الموروثة أو المكتسبة [١٤٠، ١٤١]. يوصى بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بعد الولادة بمدة من ثلاثة إلى خمسة أيام في السيدات ذوات عوامل خطر إضافية للانصمام التخثري الوريدي. إن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ربما يكون مثالياً للوقاية من التخثر بعد الولادة؛ نظراً لسهولة حقنه يومياً مرة واحدة (٢-٣ حقنة يومياً بالهيبارين القياسي)، وبنسبة أقل لخطر حدوث نقص الصفائح الدموية المصاحب لاستخدام الهيبارين.

إن استخدام عقار الهيبارين كوقاية له أيضاً مخاطر (مثل؛ النزيف، نقص الصفائح الدموية المصاحبة لاستخدام الهيبارين)، على الرغم من أن معدل حدوث هذه المضاعفات منخفض في فترة النفاس. وفي إحدى الاستعراضات الشاملة التي تم تنفيذها عن طريق جرير ونيلسون - بيرسي في ٢٠٠٥، إن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الذي استخدم كوقاية من التخثر كان مصحوباً بمخاطر النزيف بعد الولادة بنسبة ١-٣٪ وبخطر الحساسية بنسبة ٠,١ - ٣٪ [١١٨]. كانت هناك حالات أقل من ٠,١٪ لنقص الصفائح الدموية المصاحب لاستخدام الهيبارين ولم توجد حالات لهشاشة العظام الناتجة عن استخدام الهيبارين. وقد أكدت دراسة أخرى قريبة أن استخدام عقار الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي بجرعات وقائية لأمد قصير يكون غير مصحوب بحدوث ترقق في العظام [١٤٢].

تعميم استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي للوقاية من التخثر في المرضى في فترة ما بعد الولادة سيكون مكلفاً وعلى الأرجح سيتسبب في زيادة معدلات النزيف ما بعد الولادة. على هذا النحو فإن اختيار المريض من المرجح هو الأسلوب الأمثل لتحقيق التوازن في مخاطر حدوث مضاعفات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي المنافسة وفعالية تقليل الانصمام التخثري الوريدي. وإذا فإن المنفعة المحتملة للوقاية من التخثر في النساء المرتفع الخطر فيهن للإصابة بالانصمام التخثري الوريدي الثانوي لعوامل خطر إضافية (مثل العدوى، وعدم الحركة أو السمنة) تقلل من معدل وفيات الأمهات؛ بسبب الانصمام التخثري لوريدي وتجاوز على الأرجح خطر حدوث مضاعفات. نقترح أن تكون الوقاية باستخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في مجموعة مختارة من المرضى ذوي عوامل خطر عالية (الجدول رقم ٦,٣). تم سرد عوامل الخطر بالترتيب على حسب قوة الخطورة ليسمح بتقييم خطر الانصمام التخثري الوريدي في كل مريض على حده. عندما يكون لدى المريض عوامل خطر متعددة (أكثر من ٣)، قد يكون من الضروري تقييم ضرورة تمديد الوقاية من التجلط بعد خروج المريضة من المستشفى لمدة ٤ - ٦ أسابيع. كما هو مبين أعلاه، فإن المخاطر اليومية النسبية للانصمام التخثري الوريدي عالية في فترة ما بعد الولادة و من المتوقع أنها مطلقة في النساء ذوات القابلية للتخثر.

الجدول رقم (٦,٣). النهج المقترح للوقاية في فترة ما بعد الولادة.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>واحد من عوامل الخطر التالية:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• حدث سابق لتخثر وريدي</li> <li>• زيادة القابلية للتخثر</li> <li>• عدم الحركة (&lt; اسبوع طريح الفراش في فترة ما قبل الولادة)</li> </ul> <p>الوقاية من التخثر بجرعة يومية وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تبدأ ٢٤ ساعة بعد الولادة</p> <p>٢ أو أكثر من عوامل الخطر هذه (المدرجة في الترتيب من حيث قوة الارتباط مع الانسداد التجلطي الوريدي)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• العدوى</li> <li>• نزيف ما بعد الولادة (أكثر من ١٠٠٠ سم مكعب)</li> <li>• البداية (مؤشر كتلة الجسم قبل الحمل أكثر من ٢٥ كجم/م<sup>٢</sup>)</li> <li>• القيصرية العاجلة أو الطارئة</li> <li>• التدخين أكثر من ٥ سجائر يومياً</li> <li>• تسمم الحمل / تقييد نمو الجنين داخل الرحم (&gt; ٢.٥ المثوية)</li> <li>• عملية قيصرية مدبرة</li> </ul> <p>٢ أو أكثر من عوامل الخطر الوقاية من التخثر بجرعة يومية وقائية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تبدأ ٢٤ ساعة بعد الولادة</p> <p>١ أو أقل من عوامل الخطر لا داعي للوقاية الدوائية من التخثر، جوارب ردع الانسداد التجلطي والحركة المبكرة</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ولذلك قد لوحظ أن هذه المخاطر تشكل أهمية كبرى. يجب وصف إما الوارفارين بنسبة التعادل العالمية من ٢-٣ أو الجرعة العلاجية من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة ستة أسابيع. وكلاهما يمر خلال حليب الثدي ولكن بكميات ضئيلة لا تؤثر في التجلط في حديثي الولادة. وتفضل عديد من الأمهات حقن نفسها بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي عن الارتباط بالمراقبة المعملية لمعدل الوارفارين.

### التخثر الوريدي في أمراض النساء

#### معدل الانتشار

إن التخثرات الوريدية الناتجة عن جراحات أمراض النساء ليست شائعة حيث أوضحت بعض الدراسات أنه بدون التدخلات الوقائية للمريضات الخاضعات لجراحات أمراض النساء فإن معدل حدوث التخثرات الوريدية تتراوح ما بين ١٥-٤٠ ٪ في صورة تخثرات تظهر فقط في الأشعة الوريدية ولكن دون أن تسبب أعراض وتكون بمعدل ٢-٥ ٪ فقط وتسبب أعراض إكلينيكية وهذا المعدل غالباً ما يزيد مع مريضات الأورام النسائية السرطانية.

#### الأسباب/عوامل الخطورة

عديد من عوامل مثلث فيرشو تتأثر بجراحات أمراض النساء للمريضات كثيراً ما يكن راقيدي الفراش بعد الجراحة. التدخلات الجراحية من الممكن أن تؤدي إلى إتلاف جدران الأوعية الدموية. تدمير الأنسجة والتهابات ما بعد الجراحة تؤدي إلى تنشيط عوامل التخثر.

### التشخيص

الاشتباه في حالات التخثرات الوريدية لمريضات أمراض النساء يجب أن تتابع على النحو المذكور أعلاه.

### العلاج

حالات التخثرات الوريدية المؤكدة لمريضات أمراض النساء يجب أن تتابع على النحو المذكور أعلاه.

### الوقاية

#### العلاج الهرموني

أقراص منع الحمل والعلاج البديل للهرمونات يزيد من احتمال التخثرات الوريدية ٢,٥-٥ أضعاف [١٤٣-١٤٤]. إن السيدات اللاتي يتمتعن بصحة جيدة و ليس لهن تاريخ عائلي لأمراض التخثرات الوريدية أو زيادة قابلية التخثر ليس من الضروري ان يخضعن لفحوصات التخثر قبل البدء في تناول مثل هذا العلاج. فمن أجل منع وفاة واحدة في العام هناك ٢٠٠٠٠ امرأة قمن بعمل ربط الوريد الفخذي وامتنعن عن استخدام أقراص منع الحمل على الرغم من حدوث حالات حمل غير مرغوب بها بالإضافة إلى مضاعفات أخرى لهذه الأقراص. وقد وجد أن تكلفه هذه الاختبارات غير مشجعة مقارنة بفعاليتها في تحديد المريضات اللاتي يعانين من زيادة القابلية للتخثر. بالنسبة للسيدات اللاتي يعانين من زيادة القابلية للتخثر ويتناولن أقراص منع الحمل فمن الأفضل استخدام بدائل أخرى لأقراص منع الحمل أو علاجات بدائل الهرمونات لكن هذه الأدوية ممنوعة نسبياً في مثل هذه الحالات ومن الضروري مناقشة المخاطر المطلقة لاستخدام أقراص منع الحمل أو بدائل الهرمونات من أجل اختيار سليم ومعلوم مسبقاً تجاه المريضة. وتزيد خطورة حدوث تخثرات وريدية ١١ ضعفاً في حالة النساء المعالجات بدائل الهرمونات اللاتي خضعن لربط الوريد الفخذي فالمعدل الأساسي لحدوث تخثرات الأوردة هو ٥٠-١٥٠ لكل ١٠٠٠٠٠ امرأة/السنة [٣]. ومعدل الوفيات فيها ما يقارب ١٠٪ في هذه المجموعة العمرية [٦٣] ومن ثم يمكن استنتاج أن نسبة خطر حدوث التخثرات الوريدية لمستخدمي بدائل الهرمونات ما يقارب ٠,٥-١,٧ ٪ لكل سنة منها تقريباً ٠,٠٥-٠,١٧ ٪ حالة وفاة في السنة وأن هذه النسبة تزيد ٤ أضعاف لمستخدمي أقراص منع الحمل وتزيد إلى ٢٠-٣٠ ضعفاً للمريضات اللاتي قمن بربط الوريد الفخذي [١٤٣، ١٤٤]. استخدام أقراص منع الحمل للسيدات حاملات طفرة في جين البروثرومبين يزيد نسبة حدوث التخثرات الوريدية مقارنة بغير حاملتي هذه الطفرة إلى ١٦ ضعفاً ومع ذلك فإن النسبة المطلقة لحدوث تخثرات الأوردة في هذه الفئة القليلة نسبياً وهي حوالي ٢٠ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ امرأة لكل عام ومن هنا فإن النسبة النهائية لتخثرات الأوردة هي أقل من ١٪ لمستخدمي أقراص منع الحمل اللاتي سبق لهن ربط الوريد الفخذي. وفي دراسة أجريت وجد أن أقارب الدرجة الأولى لمريضات نقص بروتين إس أو بروتين سى أو مضاد

الثرومين ويستخدم من أقراص منع الحمل تزيد لديهم نسبة حدوث تخثرات الأوردة ٤,٣ ٪ سنوياً (٩٥ ٪ فاصل الثقة ١,٤-٩,٧) [١٤٥].

توجد هناك نسبة عالية لتكرار تخثرات الأوردة لمستخدمي بدائل الهرمونات بعد خثرة سابقة تقدر بحوالي ٨,٥ ٪ سنوياً، لذلك فمن الأفضل عدم تشجيع استخدام أقراص منع الحمل وبدائل الهرمونات في مثل هذه الحالات [١٤٦]. وفي دراسة جماعية تمت على أثر رجعي وجد أن ٨٠ ٪ من الحالات متماثل الطفرة في جين عامل الخامس لا يبدن يعانون من حدوث تخثرات وريدية كانوا من مستخدمي أقراص منع الحمل وعليه يجب عدم تشجيع استخدام أقراص منع الحمل وبدائل الهرمونات لهن.

#### جراحات أمراض النساء

الهدف من الوقاية ضد التخثرات الوريدية بعد العمليات الجراحية هو تفادي حدوث تخثرات في الأوردة العميقة والانصمام الرئوي. إن الوقاية بالهيبارين غير المجزأ والهيبارين صغير الوزن الجزيئي من الوسائل الطبية الشائعة والتي يفضل استخدامها للوقاية من التخثرات الوريدية [١٧٣]. فهناك مستويات مختلفة للدلالة على فعالية هذه العلاجات اعتماداً على نوع المرضى تحت الدراسة. وهناك مجموعة كبيرة من المعلومات لها علاقة بجراحات العظام توضح أن فاعلية استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أكثر من فاعلية استخدام الهيبارين غير المجزأ لتقليل حدوث التخثرات الوريدية بعد العمليات الجراحية. ولكن بسبب قلة الدراسات التي أجريت في مجال العمليات الجراحية الخاصة بأمراض النساء فليست لدينا أدلة واضحة تؤكد كفاءة أي طريقة منهما أكثر من الأخرى ومع الأخذ في الاعتبار فعالية الهيبارين صغير الوزن الجزيئي لمنع التخثرات الوريدية بعد عمليات الجراحة العامة فإنه على الأقل له نفس الكفاءة لمنع التخثرات مثل الهيبارين غير المجزأ. أحدث الدراسات التحليلية ترى أن ظهور أعراض إكلينيكية للتخثرات الوريدية أقل حدوثاً مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مقارنة بالهيبارين غير المجزأ [١٤٧]. بالنسبة للمرضى الخاضعين لعمليات الجراحة العامة ولديهم عامل خطورة لتكوين خثرات وريدية مثل المرضى الخاضعين لجراحات الأورام السرطانية فالهيبارين صغير الوزن الجزيئي بجراحات وقائيه كبيره لديه فعالية عالية لكن له تأثير جانبي وهو زيادة خطر النزيف [١٤٨].

بالنظر إلى إجراءات الأمان، فإن الدراسات التحليلية ترى أن خطر النزيف باستخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أقل حدوثاً [١٤٧]. وفي نفس هذه النقطة الملحة فإن الهيبارين صغير الوزن الجزيئي نادراً ما يسبب نقصاً في الصفائح الدموية مقارنة بالهيبارين الغير مجزأ [١٤٩]. نقص الصفائح الدموية نتيجة الهيبارين هو أحد مضاعفات استخدام الهيبارين سواء أكان صغير الوزن الجزيئي أم غير المجزأ وهي قد تؤدي إلى ارتفاع نسبة الإصابات والوفيات؛ نتيجة الخثرات الوريدية أو الشريانية (٧٥ ٪ تكوين خثرات منها ٥ ٪ خثرات قاتلة). تفادي

نقص البصفيحات الدموية مع استخدام الهيبارين هو الحل الأمثل لكن مع استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي فهذا الخطر يقل بمعدل ١٠ أضعاف. وجدت الدراسات التحليلية نسبة احتمالية ٠,١ لتفضيل الهيبارين صغير الوزن الجزيئي، مع وجود خطورة مطلقة لاستخدام الهيبارين غير المجزأ مع الهيبارين المحفز لنقص الصفيحات الدموية بنسبة ٢,٦٪ وخطورة بنسبة ٠,٢ لاستخدام الهيبارين المحفز لنقص الصفيحات الدموية مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي [١٤٩].

### الإرشادات الحديثة للجراحة العامة: الاقتراحات [٧٣]

**المرضى ذوي عوامل الخطورة المنخفضة:** بالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة إضافية لحدوث تخثرات وريدية إلى جانب خضوعهم لعمليات جراحية صغيرة (بما في ذلك جراحة المناظير) ليس من الضروري في مثل هذه الحالات اتخاذ إجراءات وقائية معينة (فقط المشي المبكر بعد العملية)

**المرضى ذوي عوامل الخطورة المتوسطة:** بالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة لحدوث تخثرات وريدية ويخضعون لعمليات جراحية كبيرة أو مرضى لديهم عوامل خطورة إضافية لحدوث تخثرات وريدية (خثرة وريدية سابقة أو ورم خبيث) ويخضعون لعمليات جراحية صغيرة (يشمل ذلك جراحة المناظير) تعطى جرعة هيبارين صغير الوزن الجزيئي (٢٥٠٠ وحدة يومياً) أو هيبارين غير مجزأ (٥٠٠٠ وحدة) حتى خروج المريض.

**المرضى ذوي عوامل الخطورة المرتفعة:** نجد هذا العامل لدى المرضى الذين لديهم عوامل خطورة لحدوث تخثرات وريدية (مثل خثرة وريدية سابقة أو ورم خبيث) ويخضعون لعملية جراحية يتم إعطاؤهم هيبارين صغير الوزن الجزيئي (دالتبارين) ٢٥٠٠ وحدة / ٦ - ١٢ ساعة بعد العملية ثم دالتبارين ٥٠٠٠ وحدة يومياً حتى خروجهم من المستشفى على الأقل، إلا أن الطريقة المثلى للوقاية هي الاستمرار على الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مدة ٢٨ يوماً.

### الوقاية ضد التخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية

#### الحمل

تشتمل الصمامات الاصطناعية على صمامات القلب الميكانيكية وصمامات القلب الحيوية المصنعة [١٥٠]. الصمامات الميكانيكية تستمر لمدة طويلة تتراوح ما بين ٢٠-٣٠ سنة. أما الصمامات الحيوية المصنعة فلها نسبة فشل أكبر تصل إلى ٣٠٪ بعد ١٠-١٥ سنة [١٥٠]. تحتاج الصمامات الميكانيكية وقاية مستمرة ضد تكوين الخثرات لوجود خطورة عالية لتكوين خثرات على هذه الصمامات تصل نسبتها إلى ٨-٢٥٪ سنوياً وهذه النسبة تهبط إلى ١-٥٪ سنوياً مع استخدام مضادات التخثر المناسبة [١٥١]. قابلية الصمام الميكانيكي لتكوين التخثرات تعتمد على

نوع ووضع الصمام. الأجيال الجديدة من هذه الصمامات (الصمام ثنائي الشرفات المائل) لديه قابلية لتكوين تخثرات أقل من الأجيال الأقدم (الصمام أحادي الشرفة المائل أو الصمام الكروي) [١٥٠]. الصمامات المستخدمة في وضع الصمام الميترالي لها قابلية لتكوين التخثرات أكثر من تلك المستخدمة في وضع الصمام الأبهرى (الأورطي) وأيضاً تزيد خطورة التخثر مع استخدام أكثر من صمام اصطناعى أو في حالة وجود ذبذبة اذينية أو فشل الأذين الأيسر [١٥١]. مضادات التخثر غالباً لا تستخدم لفترات طويلة في حال الصمامات الحيوية المصنعة لعدم وجود خطر كبير لتكوين خثرات حيث إنها غالباً تستخدم لفترة ٣ أشهر ثم يوقف هذا العلاج ويستمر المريض على الأسبرين. بالنسبة للسيدات في فترة الخصوبة، غالباً ما تستخدم الصمامات الميكانيكية؛ لأن لها عمر إفتراضى أطول والعلاج المضاد للتخثر لهذه السيدات أكثر أماناً من استخدامه في السيدات الأكبر سناً واللاتي يعانين من أمراض أخرى مما يزيد من خطر حدوث نزيف.

إن مضادات فيتامين ك هي مضادات التخثر الرئيسة للوقاية من الخثرات في حال الصمامات الميكانيكية دون وجود حمل [١٥١]. وبالنسبة للصمامات من الأجيال الأحدث (مثل الصمام ثنائي الشرفات) بديلاً للصمام الأورطي. الهدف من العلاج هو الوصول بنسبة التعادل العالمي الى ٢.٥ (معدل ٢ - ٣) وبالنسبة للصمامات في وضع الصمام الميترالي أو الصمام الكروي (في أى وضع) أو مرضى لديهم خطر آخر لتكوين الخثرات (مثل الذبذبة الأذينية أو فشل البطين الأيسر أو فرط الخثورية) فإن الهدف من العلاج هو الوصول بنسبة التعادل العالمي إلى ٣ (معدل ٢.٥ - ٣.٥) وعادة ما يستخدم الأسبرين إلى جانب أدوية منع التخثر في هذه الحالة أو في حالات الانصمام المجموعي على الرغم من الجرعات الكافية لأدوية منع التخثر.

أثناء توقف علاج منع التخثر لفترات قصيرة حيث يكون هذا التوقف مطلوباً (مثل إجراء جراحة) يمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ بالوريد أو جرعة كاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي) وكلاهما أثبت كفاءه لمنع التخثر دون حدوث أعراض جانبية كبيرة أثناء فترة توقف مضادات فيتامين ك [١٥٢]. ومع ذلك فمازال هناك خطر لنزف شديد بعد إجراء العملية مع استخدام جرعة كاملة للهيبارين صغير الوزن الجزيئي بالوريد مما يؤدي إلى توقف مضادات فيتامين ك لفترة أطول وما ينتج من مضاعفات التخثر الانصمامي. وفي دراسة جماعية أجريت على ٢٢٤ مريض يعالجوا بجرعة كاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي كان معدل حدوث انصمام مجموعي بعد الجراحة حوالي ٣,١ منهم ٧٥٪ حدث في مرضى لم يتم إعطاؤهم مضادات التخثر لوجود نزيف [١٥٢].

إن التحدى الأكبر أمام السيدات الحوامل واللاتي قمن بتركيب صمام قلب ميكانيكى هو استخدام مضادات فيتامين ك كما سبق ذكره لأن له أعراض جانبية محتملة على الحمل والجنين [١٢٥]. ومع ذلك فإن استخدام الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين صغير الوزن الجزيئي حيث ليس لهما تأثير على الجنين إلا أنهما أقل فاعلية في منع

التخثرات على الصمامات الصناعية ويصحبهما معدل وفيات أعلى من مضادات فيتامين ك [١٢٥]. كما أنه لا توجد التجارب السريرية الكافية التي توضح الفروق بين الأدوية المختلفة المستخدمة؛ لمنع التخثرات في السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب لتوضيح الاختيار الأمثل؛ كما أن التوصيات في ذلك تعتمد على الدراسات الجماعية ورأي الخبراء في ذلك. في هذا الجزء النظرة العامة على تجارب الحمل التي تم دراستها لسيدات قمن بتركيب صمام ميكانيكي ستكون معبرة كما أنها ستوضح المخاطر العائدة على الأم والجنين في كل الحالات [١٢٥].

#### مضادات فيتامين ك Vitamin K Antagonists

تتمكن مضادات فيتامين ك من عبور المشيمة لتسبب أعراض سريرية مؤثرة على الجنين. فتعرض الجنين لمشتقات مضادات فيتامين ك تؤدي إلى تشوهات خلقية لأنها تثبط البروتينات المعتمدة على فيتامين ك في العظم والمخ. تظهر صورة مميزة على الأطفال الذين تعرضوا في رحم الأم لمضادات فيتامين ك ما بين الأسبوع ٦-١٢ من الحياة الجنينية [١٥٣]. هذه التشوهات الخلقية عبارة عن نقص تنسج الأنف (انخفاض الجسر الأنفي ونقص نمو أو غياب الحاجز الأنفي) وخلل التنسج المشاشي المنقط (الترقط المشاشي والفقري في التصوير الإشعاعي) هذا الترقط يختفي مع تكلس صفائح النمو للعظم ومع ذلك فقد يؤدي إلى نقص تنسج الأطراف والأصابع [١٥٣]. بعد مرور أول ثلاثة أشهر من الحمل قد يكون التعرض لمضادات فيتامين ك مصحوبا بتشوهات الجهاز العصبي على الأرجح بسبب قصور التخثر وهذه التشوهات قد تكون نزيف داخل بطين المخ، ضمور الدماغ أو المخيخ أو الاستسقاء الدماغى أو صغر الرأس أو تشوهات العين ومشكلات الإبصار (فقد تؤدي إلى ضمور العصب البصرى أو المياه البيضاء أو صغر العين أو العمى) أو التشنجات أو تأخر النمو أو التأخر العقلي [١٥٣]. وبالإضافة للأعراض الجانبية التي تصيب الجهاز العصبي المركزي والتي يتم تشخيصها بعد الولادة فهناك دراسات استباقية تقدر نتائج النمو العصبي في الأطفال الذين تعرضوا للكيومارين (مضاد لفيتامين ك) داخل رحم الأم أوضحت حدوث تشوهات النمو العصبي في هؤلاء الأطفال. ومع تحليل هذه الدراسات اتضح أن حدوث تشوهات خلقية في الأجنة التي تعرضت للكيومارين داخل رحم الأم كان بمعدل ٦.٤ ٪، وأن خطر الإجهاض كان ٢٤.٨ ٪، وأن النسبة الكلية لفقدان الأجنة مع تناول مضادات فيتامين ك على مدار فترات الحمل المختلفة كانت عالية حيث وصلت ٣٣.٦ ٪ [١٢٥] وفي دراسة جماعية أجريت في عديد من المراكز اعتمدت على خدمات معلومات المسخيات الأوربية كان هناك ٦٦٦ حالة حمل تعرضت لمضادات فيتامين ك قورنت بـ ١٠٩٤ حالة حمل لم تتعرض لهذا العلاج فقد أوضحت هذه الدراسة لشافير أن التعرض لمضادات فيتامين ك في أول ثلاثة أشهر من الحمل يؤدي إلى خطر حدوث تشوهات خلقية كبيرة بنسبة ٤.٨ ٪ (وهي مشاكل طبية وجراحية وشكلية كبيرة) مقارنة بنسبة ١.٤ ٪ في المجموعة التي لم تتعرض لذلك العلاج (نسبة الخطر ٣.٩ ٩٥ ٪ معامل الثقة ١.٩ - ٨.٠)، خطر تشوهات الأجنة التي

تعرضت للكيومارين كان منخفض (٠,٦ ٪) ولا توجد منهم حالة تعرضت للكيومارين قبل الأسبوع الثامن من إنقطاع الطمث الشهري. ومع ذلك فإن نسبة الإجهاض كانت أعلى للحالات التي تعرضت للكيومارين والتي وصلت إلى ٤٢ ٪ مقارنة بالمجموعة التي لم تتعرض له وكانت نسبة الإجهاض فيها ١٤ ٪ [١٥٤].

وعلى الرغم من الأعراض الجانبية على الجنين والحمل ككل فإن مضادات فيتامين ك هي عوامل تتمتع بالكفاءة العالية لمنع التخثرات في الأمهات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي. السيدات اللاتي تم إعطائهن مضادات فيتامين ك أثناء الحمل واجهن خطر التخثرات بنسبة ٣,٩ ٪ وهذا الخطر يتضاعف إذا تم إستبدال مضادات فيتامين ك بجرعات كافية لعدة أسابيع في الشهور الثلاثة الأولى من الحمل [١٢٥].

#### الهيبارين غير المجزأ والهيبارين صغير الوزن الجزيئي

يصاحب استخدام الهيبارين غير المجزأ للسيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام قلب ميكانيكي معدل عالٍ لحدوث تخثرات على الصمامات على الرغم من تميزه بالأمان والتأثير الفعال لعلاج أمراض التجلطات المصاحبة للحمل (٢٥ ٪) [١٢٥]. الهيبارين صغير الوزن الجزيئي المتميز بسهولة جرعاته يوفر بديل علاجي للهيبارين الغير مجزأ إلا أنه في السنوات العشر الأخيرة العديد من تقارير الدراسات وسلسلة من الحالات التي تم نشرها أوضحت فشل هذا النوع من الهيبارين في بعض الحالات [١٥٥]. في أحد المراجعات، استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في السيدات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي كان يصاحبه تجلطات على هذه الصمامات بنسبة تعادل ٨,٨ ٪ (٩٥ ٪ فاصل الثقة ٢,٥ - ١٤,٨) وكان معدل حدوث التجلطات ككل يبلغ ١٢,٤ ٪ (٩٥ ٪ فاصل الثقة ٥,٢ - ١٩,٥) [١٢٥].

وقد إزداد الجدل بشأن استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي؛ بسبب أن سيدتان من أصل ٧ سيدات أجريت عليهن دراسة لتوضيح نتائج استخدام هذا النوع من الهيبارين حيث تكون لديهما تخثرات على الصمامات مما أدى إلى وفاتهما وهذا على العكس من مضادات فيتامين ك ومع ذلك فإن مستوى عامل ١٠ النشط كان أقل من المستوى العلاجي المطلوب في كلتا السيدتين في الأسابيع السابقة للوفاة [١٥٦]. وقد أظهرت هذه الدراسات أيضاً أن هناك فروقاً في التصنيع وكان التقدير هو عدم استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في هذه الفئة من المرضى.

إن فشل الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في منع التخثرات على الصمامات الصناعية في السيدات الحوامل بالمقارنة لنجاحه في تخطي مشكلات أدوية منع التجلط الأخرى في السيدات غير الحوامل ربما يعود إلى تغير الخصائص الدوائية للهيبارين صغير الوزن الجزيئي أثناء فترة الحمل و/أو زيادة قابلية التخثر أثناء الحمل. فعندما يتم استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي لعلاج التخثرات الوريدية في السيدات الحوامل فإن الجرعة تقدر بالنسبة لوزن الجسم ومع ذلك فإنه بتقديم عمر الحمل لا تزال الحاجة لتعديل الجرعات غير معروفة أهي بالنسبة للوزن أم

لحجم توزيع العلاج على الأنسجة أم بحجم إخراجها عن طريق الكلى [١١٦]. لقد أجريت دراسات استباقية جماعية متعددة لحساب مستوى مضاد عامل ١٠ النشاط بعد ٣-٤ ساعات من حقن الهيبارين (الجرعة العلاجية للهيبارين صغير الوزن الجزيئي في حالات التخثرات الوريدية الحادة) وقد أظهرت نتائج متضاربة (أعلى مستوى مطلوب في الدم ٠,٥ - ١ وحدة/مل) لكن الغالبية يقترحوا أن الجرعات تزداد مع زيادة عمر الحمل [١٤١]. كما أنه من غير المعروف إذا كان مستوى مضاد عامل ١٠ النشاط يتماشى مع كفاءة العلاج. وفي دراسة لخصائص الأدوية أجريت على سيدات يأخذن جرعات صغيرة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي وتقتصر هذه الدراسة أن جرعتين من الهيبارين يوميا ربما تكون أفضل من جرعة واحدة في السيدات الحوامل [١١٥]. وما يمكن استنتاجه من هذه الدراسات لخصائص الأدوية في سيدات حوامل لديهم تخثرات وريدية أن الخبراء يفضلوا استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي للسيدات الحوامل ذوات الصمامات الصناعية على جرعتين يوميا على أن يكون مستوى مضاد عامل ١٠ النشاط بعد ساعات من الحقن على الأقل ١-١,٢ وحدة/مل والبعض يقترح أن هذا المستوى من الأفضل أن يكون أعلى من ذلك لما يصل إلى ١,٥ وحدة/مل.

#### الأدوية المضادة للصفائح الدموية

تعد جرعة أسبرين صغيرة (٨١ ملجم يوميا) آمنة أثناء الحمل [١٥٧]. ودواعى استخدام الأسبرين في السيدات الحوامل هي نفسها لاستخدامه في غير الحوامل (وهي وجود عوامل خطورة للتخثر مثل الذبذبة الأذينية وضعف عضلة القلب أو تاريخ مرضى لجلطات إنصمامية سابقة). بعض المراكز تفضل استخدام الأسبرين لكل السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب ويعالجن بهيبارين صغير الوزن الجزيئي. زيادة خطر النزيف بسبب استخدام كلا من الهيبارين والأسبرين في النفس وقت في السيدات الحوامل لم يتم دراسته حتى الآن ولكنه ربما يكون بالفعل أعلى.

#### كيفية التعامل مع السيدات الحوامل اللاتي قمن بتركيب صمام قلب ميكانيكي

إن تبادل الآراء من أجل صنع القرار بالنسبة إلى السيدات الحوامل اللاتي لديهن صمام صناعي بالقلب أمر حيوى. هؤلاء السيدات لابد وأن تعلمن جيداً وتدركن الخطر الممكن حدوثه لهن وللجنين وكذلك الخيارات المختلفة المتاحة أمامهن (كما سبق ذكره). لذلك فالأمهات عليهن اتخاذ القرار وأن يكن على وعى تام بكل الإحتمالات وعليهن المفاضلة بين إحدى الطريقتين إما مضادات فيتامين ك (والتي تقل فيها المخاطر بالنسبة للأم ولكن تزيد المضاعفات المحتملة بالنسبة للجنين) وإما الهيبارين إما صغير الوزن الجزيئي وإما غير المجزأ (والذي تزيد فيه المخاطر بالنسبة للأم ولكن تقل المضاعفات المحتملة بالنسبة للجنين). بالنسبة للمرضى ذوات الخطورة المرتفعة (وبعضهم على جدال في كل المرضى) فإنه من الأفضل استخدام الأسبرين، بالإضافة إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي.

### الاستشارات أثناء الحمل

يجب إخضاع السيدات اللاتي قمن بتركيب صمام ميكانيكي أولاً لفحوصات تقدر تركيب ووظائف القلب عن طريق طبيب القلب ، بالإضافة إلى اختيار الخطة المناسبة لمنع التخثر قبل الحمل. تقدير وظائف القلب في الفترة الحالية والسبب السابق لتغير الصمام سيضمن تحديد المرضى ذوي الخطورة المرتفعة (مثل قصور وظائف القلب أو فشل البطين الأيسر للقلب أو الإزرقاق) والمرضى في هذه الحالات يتم الاستشارة معهن بخصوص المخاطر المحيطة بالحمل. توجد طريقتان يمكن استخدامهما للتوصل إلى منع التخثر قبل الحمل. أ) التحول من مضادات فيتامين ك إلى الجرعة الكاملة من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي بمعدل جرعتين يوميا مع المراقبة المستمرة لمستوى مضاد العامل العاشر النشط (أعلى مستوى منه يهبط بعد ٣-٤ ساعات من حقن الهيبارين إلى ١-١.٥ وحدة/مل والحفاظ على مستويات أعلى من ٠.٥ بين الجرعات) ، ب) الاستمرار على مضادات فيتامين ك حتى التأكد من وجود حمل من خلال إختبارات الدم ثم التحول إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي. الحل الأفضل نسبيا هو الطريقة الثانية وذلك لأن خطر التخثر مع الهيبارين صغير الوزن الجزيئي هو أكثر من ذلك الخطر مع مضادات فيتامين ك وأيضاً ليس هناك دليل قاطع على حدوث مشاكل للجنين اذا ما توقفت مضادات فيتامين ك قبل الأسبوع السادس من الحمل. زيادة على ذلك فإن بعض الأزواج قد يستغرقون عدة سنوات حتى يوافقوا على تعريض الأم إلى زيادة خطر التخثر على مدار فترة الحمل مع استخدام الهيبارين صغير الوزن الجزيئي كبديلا لمضادات فيتامين ك ودائما ما ننصح هؤلاء السيدات بعمل إختبار الحمل على فترات متقاربة حتى نضمن توقف مضادات فيتامين ك في أقرب فترة من بدأ الحمل. أحيانا يكون الهيبارين صغير الوزن الجزيئي غير متاح وعندها من الضروري استخدام الهيبارين غير المجزأ على هيئة جرعتين يوميا تحقن تحت الجلد مع مراقبة الدقيقة في الفترة ما بين الجرعتين لقياس وقت الثرومبولاستين الجزئي على الأقل تكون ضعف قيمة التحكم أو الأفضل قياس مستوى مضاد عامل ١٠ النشط حتى يصل مركب الهيبارين - مضاد عامل ١٠ النشط إلى مستوى ٠.٣٥-٠.٧ وحدة/مل.

### فترة الحمل

بمجرد التأكد من وجود حمل فلا ينبغي التعرض لمضادات فيتامين ك خصوصا في الفترة من الأسبوع السادس إلى الأسبوع الثاني عشر من عمر الحمل. خلال هذه الفترة التحول إلى الهيبارين صغير الوزن الجزيئي في صورة جرعتين يوميا أمر مهم مع الملاحظة الدقيقة على الأقل أسبوعياً لمستوى مضاد عامل عشرة النشط (أعلى مستوى يهبط بعد ٣-٤ ساعات من الحقن إلى ١-١.٥ وحدة/مل والحفاظ على مستويات أعلى من ٠.٥ بين الجرعات). اختيار طريقة منع التخثر بعد الأسبوع الثاني عشر من الحمل قد تكون إما أ) الاستمرار على جرعتين يوميا من الهيبارين صغير الوزن الجزيئي مع متابعة مستوى مضاد عامل عشرة النشط أو ب) الرجوع إلى مضادات فيتامين

ك (والحفاظ على نسبة التعادل العالمى بين ٢,٥ - ٣,٥ اعتماداً على نوع الصمام المستخدم) وفي حال عدم توفر الهيبارين صغير الوزن الجزيئي فيمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ (كما سبق ذكره) في حال استخدام مضادات فيتامين ك بعد الأسبوع الثانى عشر من الحمل فالتحول إلى الهيبارين الغير مجزأ أو صغير الوزن الجزيئي (بالجرعات والرقابة المستمرة السابق ذكرهما) يجب أن يتم في الأسبوع الرابع والثلاثين أو السادس والثلاثين على الأكثر من عمر الحمل عندما تكون الولادة قد أوشكت لتجنب منع التجلط للجنين أثناء الولادة.

### أثناء الولادة

بالنسبة للمريضات اللاتى استخدمن جرعات علاجية من الهيبارين غير المجزأ أو صغير الوزن الجزيئي للوقاية من التخثرات على الصمامات الميكانيكية فإن تحريض المخاض مع اكتمال عمر الحمل هو الحل الأمثل للوصول إلى أقصى درجات تسكين الألم وأدنى احتمالات النزيف. حقن أى من الهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين صغير الوزن الجزيئي يجب أن يتوقف على الأقل ٢٤ ساعة قبل بدء الولادة.

في حال المريضات ذوي الخطورة المرتفعة للتخثر وهن المريضات اللاتى قمن بتركيب صمام ميكانيكي أو أي خطورة أخرى (مثل الذبذبة الأذينية أو تكوين جلطات سابقة أو فشل البطين الأيسر للقلب أو فرط التخثر أو الصمامات من الأجيال القديمة). حقن الهيبارين غير المجزأ في الوريد قد يستخدم خلال فترة تحفيز الولادة ويتوقف مع أولى علامات بدء الولادة وهذه هي الطريقة المفضلة في بعض المراكز لكل المرضى.

### بعد الولادة

في فترة مابعد الولادة يمكن البدء بمضادات فيتامين ك في نفس يوم الولادة ؛ لأن تأثيرها كمضادات للتخثر يبدأ بعد فترة (٢-٥ أيام قبل التوصل إلى نسبة التعادل العالمى المطلوبة) كذلك فإن حقن الهيبارين صغير الوزن الجزيئي أو غير المجزأ لعبور هذه الفترة يجب فقط أن يبدأ عند اعتباره آمناً كإجراء محوري بعد التأكد من انتهاء نزيف ما بعد الولادة (و هي فترة حوالي ٢٤ ساعة بعد الولادة) وكذلك يجب طمأنة الأطباء أن خطر النزيف مع جرعات الهيبارين / الهيبارين صغير الوزن الجزيئي (<١٪ من الحالات) يفوق بكثير خطر تخثرات الصمامات (>٠,١٪) في أول ٢٤ ساعة بعد الولادة مما يؤدي إلى نسبة وفيات ملحوظة في هذه الفترة. زيادة على ذلك و كما سبق ذكره فحدوث نزيف في هذه الفترة يؤدي إلى توقف مضادات التخثر لعدة أيام حتى يمكن السيطرة على هذا النزيف وهذا يزيد من خطر حدوث تخثرات. [١٥٢].

### المراجع

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350:2257-64.
2. Dismuke SE. Pulmonary embolism as a cause of death. JAMA 1986; 255:2039-42.

3. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. P Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
5. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106(3):378-84.
6. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:259-70.
7. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-5.
8. Alpert JS, Smith R, Carlson CJ, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477-80.
9. Kruip MJHA, Leciercq MGL, Van Der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:941-51.
10. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
11. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:997-1005.
12. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98:891-9.
13. Hildner FJ, Ormond RS. Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA* 1967; 202:567-70.
14. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
15. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:139-43.
16. Rodger MA, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86:807-9.
17. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-7.
18. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360:1914-20.
19. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:864-71.
20. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107.
21. Rodger MA, Raymond F, Stiell I, et al. Development and validation of a simple clinical prediction rule to exclude pulmonary embolism. *Blood* 94(10 Suppl. 1):27. 1999. Abstract.
22. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120:115-9.
23. Rodger MA, Bredeson CN, Jones G, et al. The bedside investigation of pulmonary embolism diagnosis study: a double-blind randomized controlled trial comparing combinations of 3 bedside tests vs ventilation-perfusion scan for the initial investigation of suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166:181-7.
24. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-71.
25. Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42:266-76.
26. Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello SA. Use of the alveolar dead space fraction (Vd/Vt) and plasma D-dimers to exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med* 1997; 4:856-63.

27. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-20.
28. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114:173-9.
29. Carrier M, Wells PS, Rodger MA. Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pre-test probability and D-dimer: safety and clinical utility of 4 methods to assign pre-test probability. *Thromb Res* 2006; 117:469-74.
30. Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144:157-64.
31. Kraaijenhagen RA, Lijmer JG, Bossuyt PMM, Prins MH, Heisterkamp SH, Buller HR. The accuracy of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism: a meta-analysis. In: RA Kraaijenhagen (ed). *The Etiology, Diagnosis and Treatment of Venous Thromboembolism*. Academic Medical Centre, Amsterdam, 2000, pp. 159-83.
32. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vase Surg* 2001; 1(2): 147-54.
33. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190-5.
34. Brotinan DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114:276-82.
35. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352:1760-8.
36. van Beek EJ, Kuyser PMM, Schenk BE, Brandjes DPM, ten Cate JW, Buller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: Frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108:170-3.
37. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. *Radiology* 1996; 198:61-5.
38. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-8.
39. Rajendran JG, Jacobson AF. Review of 6-month mortality following low-probability lung scans. *Arch Intern Med* 1999; 159:349-52.
40. Rosen MP, Sheiman RG, Weintraub J, McArdle C. Compression sonography in patients with indeterminate or low-probability lung scans: Lack of usefulness in the absence of both symptoms of deep-vein thrombosis and thromboembolic risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:285-9.
41. Wells PS, Anderson DR, Ginsberg JS. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:643-56.
42. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999; 212:615-36.
43. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447-52.
44. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293-8.
45. Rathbun SW, Raskob G, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227-32.
46. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172-9.
47. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1926-32.
48. Anderson DR, Wells PS, Kahn SR, et al. Abstract: Computerized-tomographic pulmonary angiography compared with ventilation-perfusion lung scanning as initial diagnostic modality for patients with suspected pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *Blood* 2005; 106:463.
49. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326-30.

50. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-1798.
51. Wells PS, Dvven C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295:199-207.
52. Cogo A, Lensing AW A, Koopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
53. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-81.
54. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):401S-28S.
55. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1143-50.
56. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism: consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; 121:313-17.
57. Beer JH, Burger M, Gretener S, Bernard-Bagattini S, Bounameaux H. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1:186-7.
58. Dager WE, King JH, Branch JM, et al. Tinzaparin in outpatients with pulmonary embolism or deep vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1182-7.
59. Kovacs MJ, Anderson DR, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:209-11.
60. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-9.
61. Rodger MA, Bredeson CN, Wells PS, Beck J, Kearns B, Huebsch L. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 1998; 159:931-8.
62. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. A Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004; 2:743-9.
63. Douketis JD, Kearon C, Bates SM, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-62.
64. Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2005; 45:302-10.
65. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):108S-21S.
66. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247:553-62.
67. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453-60.
68. Kearon C. Two years of Warfarin versus placebo following three months of anticoagulation for a first episode of idiopathic thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost Suppl*[June], 1997: 767.
69. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. Extended anticoagulation compared to placebo after three months of therapy for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-7.
70. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:165-9.
71. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340(8824):873-6.
72. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-5.

73. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. (8th ed). Chest 2008; 133:381-453.
74. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. N Engl J Med 1987; 316:667-72.
75. de Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(4):760-6.
76. Rochat RW. Maternal mortality in the United States of America. World Health Stat Q 1981; 34(1):2-13.
77. Syverson CJ, Chavkin W, Atrash HK, Rochat RW, Sharp ES, King GE. Pregnancy-related mortality in New York City, 1980 to 1984: causes of death and associated risk factors. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:603-8.
78. Koonin LM, Atrash HK, Rochat RW, Smith JC. Maternal mortality surveillance, United States, 1980-1985. Mor Mortal Wkly Rep 1988; 37:19-29.
79. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. Obstet Gynecol 1988; 72:91-7.
80. Moses V, DePersio SR, Lorenz D, Oberle MW, Rochat R, Fermo A. A thirty-year review of maternal mortality in Oklahoma, 1950 through 1979. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:1189-1194.
81. Buehler JW, Kaunitz AM, Hogue CJ, Hughes JM, Smith JC, Rochat RW. Maternal mortality in women aged 35 years or older: United States. JAMA 1986; 255:53-7.
82. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, Smith JC, Rochat RW, Kafritsen ME. Causes of maternal mortality in the United States. Obstet Gynecol 1985; 65:605-12.
83. Department of Health WO, Scottish Department of Health. Why mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996. J Drife, G Lewis (eds). London, The Stationary Office, 1998.
84. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. Obstet Gynecol 1990; 76:1055-60.
85. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. An 11 year Danish population—based study of 63,300 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:170-3.
86. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, et al. Epidemiologic observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women. Int J Gynaecol Obstet 1983; 21:327-31.
87. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94(5 Pt 1):730-4.
88. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG 2001; 108:56-60.
89. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:265-71.
90. Bergqvist A, Bergqvist D, Matzsch T, Lindhagen A. Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:338-41.
91. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79(6):1166-70.
92. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. Thromb Haemost 2008; 99(2):331-337.
93. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:191-197.
94. Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. J Thromb Haemost 2008; 6:905-912.
95. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342(6):374-80.
96. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 2002; 87:791-5.
97. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996; 125:955-60.

98. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78(4):1183-8.
99. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1439-44.
100. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:104-10.
101. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61(2):189-96.
102. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62:443-448.
103. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):527-31.
104. Chan WS, Chunalil S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007; 147:165-70.
105. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? *Ann Intern Med* 2009; 151:85-92.
106. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990; 112:663-7.
107. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1170-5.
108. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743-53.
109. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154:49-56.
110. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524S-30S.
111. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily inpatients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86:980-4.
112. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight Heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-8.
113. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87:182-6.
114. Malcolm JC, Keely EJ, Karovitch AJ, Wells PS. Use of low molecular weight heparin in acute venous thromboembolic events in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:568-71.
115. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1113-17.
116. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39-43.
117. Brieger D, Dawes J. Long-term persistence of biological activity following administration of Enoxaparin sodium (clexane) is due to sequestration of antithrombin-binding low molecular weight fragments-comparison with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1996; 75(5):740-6.
118. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-7.
119. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):311S-37S.

120. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108:1134-40.
121. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Harenberg J. Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(1 ):67-69.
122. Payne SM, Kovacs MJ. Cutaneous dalteparin reactions associated with antibodies of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5):655-8.
123. Howell R, Fidler J, Letsky E, de Swiet M. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90(12):1124-28.
124. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:708-10.
125. Chan WS, Anand SS, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000; 160:191-6.
126. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20:521-6.
127. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-53.
128. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-88.
129. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11.
130. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(7):534-41.
131. Schindewolf M, Mosch G, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Safe anticoagulation with danaparoid in pregnancy and lactation. *Thromb Haemost* 2004; 92 (1):211.
132. Harrison SJ, Rafferty I, McColl MD. Management of heparin allergy during pregnancy with danaparoid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:157-9.
133. Myers B, Westby J, Strong J. Prophylactic use of danaparoid in high-risk pregnancy with heparin-induced thrombocytopenia-positive skin reaction. *Blood Coagul Fib-rinolysis* 2003; 14:485-7.
134. Aijaz A, Nelson J, Naseer N. Management of heparin allergy in pregnancy. *Am J Hematol* 2001; 67(4):268-9.
135. Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, et al. Absence of placental transfer of pentasac-charide (Fondaparinux, Arixtra) in the dually perfused human cotyledon in vitro. *Thromb Haemost* 2002; 87:831-5.
136. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):532-7.
137. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1296-1303.
138. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *BJOG* 2001; 108:835-9.
139. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.
140. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the RCOG Working Party on Prophylaxis against Thromboembolism in Gynaecology and Obstetrics. London, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1995.
141. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. (8th ed). *Chest* 2008; 133.844S-86S.
142. Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1600-6.

143. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86:112-23.
144. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344(8935):1453-7.
145. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81:198-202.
146. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84(6):961-7.
147. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88:913-930.
148. Bergqvist D, Eldor A, Thorlacius-Ussing O, Combe S, Cossec-Vion MJ. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-1103.
149. Martel N, Wells PS. A Meta-analysis to determine the risk of heparin induced thrombocytopenia (HIT) and isolated thrombocytopenia in prophylaxis studies comparing unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH). *Blood* 2004; 104:708a-709a.
150. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407-16.
151. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):593S-629S.
152. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger MA, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110:1658-63.
153. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touvven BC, van d, V, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66:127-140.
154. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95:949-57.
155. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92:747-51.
156. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U, et al. The clinical challenge of bridging anti-coagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005; 150:27-34.
157. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343:619-29.



## اضطرابات النزيف الوراثية في طب الولادة (التوليد)

نازلي حسين و مايكل ج. بايداس

### مقدمة

تكتسب اضطرابات النزيف الوراثية في الإناث أهمية خاصة، حيث يمكن تشخيص هذه الاضطرابات في مرحلة مبكرة عند بدء الحيض. كما يساعد التشخيص الصحيح لهذه الاضطرابات في هذه المرحلة المبكرة على توفير الدعم لهذه المجموعة من المراهقين. وقد وجد أن حالات الحمل لدى هذه الفئة من النساء يكون مقترناً بالنزيف في مرحلة مبكرة من الحمل والإجهاض المتكرر والانفصال المفاجئ (أو المبكر) للمشيمة ووفاة الجنين داخل رحم الأم وزيادة نسبة حدوث نزيف ما بعد الولادة الابتدائي والثانوي.

يناقش هذا الفصل بالتفصيل حالات الحمل لدى النساء اللاتي يعانون من نوعين من أشهر اضطرابات النزيف الوراثية في المجتمع ويلقي الضوء على مبادئ علاج السيدات اللاتي يعانون من أمراض النزيف الوراثية الأخرى نادرة الحدوث.

### مرض فون ويلبراند

#### Von Willebrand Disease

يعدُّ مرض فون ويلبراند [vWD] من أكثر أمراض النزيف الوراثية التي تصيب النساء شيوعاً. حيث يبلغ معدل إنتشار هذا المرض في المجتمع حوالي ١٪ [١]، فهو مرض يُسمى بالاضطراب الصِّبْغِيّ الجَسَدِيّ السائد باستثناء النوع الثالث وبعض الأنواع الفرعية من النوع الثاني من هذا المرض. ويصنف هذا المرض إلى ثلاثة أنواع رئيسة وتشمل، النوع الأول ويشتمل على نقص كمي في عامل فون ويلبراند، أما النوع الثاني فيحتوى على عيب نوعي في عامل فون ويلبراند. وينقسم النوع الثاني إلى أربعة أنواع فرعية. يتميز النوع ٢أً بالنقص في جزيئات البروتين المرتبطة مع بعضها بروابط كيميائية والمكونة لعامل فون ويلبراند. ويتميز النوع ٢ب بشدة انجذاب عامل فون ويلبراند للبروتين المرتبط بالصفائح الدموية الخاص به. ويتميز نوع ٢م بقلة انجذاب عامل فون ويلبراند للصفائح

الدموية الخاص به. أما النوع ٢ فيتميز بقلة الارتباط بين عامل فون ويلبراند والعامل الثامن للتجلط. أما بالنسبة للنوع الثالث من المرض فيكاد يكون عامل فون ويلبراند منعدم تماما. ومن المهم أن يتم تصنيف المرض إلى أنواع فرعية من أجل أن يكون هناك علاج فعال للمرض.

### التشخيص

تشمل الدرجة الأولى من الفحوصات المعملية، فصائل الدم و صورة دم كاملة ؛ و ذلك لاستبعاد قلة عدد الصفيحات الدموية وأيضا وقت البروثرومبين ووقت الثرومبوبلاستين الجزئي النشط و قياس الفيبرينوجين في الدم لاستبعاد النقص في عوامل تجلط الدم.

أما الدرجة الثانية من الفحوصات المعملية فتشمل قياس العامل الثامن للتجلط في الدم و قياس نشاط العامل المساعد ريستوسيتين (مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين) [٢] أما عن قياس وقت النزيف فهو اختبار محتاج و يضيع الوقت و لم يعد حساس أو متخصص (دقيق) في تشخيص المرض. وقد وجد حديثا أن أحد الاختبارات وهو ب ف أ - ١٠٠ [PFA-100] (Dade-Behring ديد بهرنج) يتميز بحساسية للمرض من ٩٠٪ إلى ١٠٠٪ و خصوصية (دقة) من ٨٨٪ إلى ٩٥٪ في تشخيص نقص عامل فون ويلبراند و الأمراض الأخرى المتعلقة بقصور في وظائف الصفيحات الدموية في الأشخاص المعروفين بوجود هذه الأمراض لديهم.

### مرض فون ويلبراند والحمل

وينبغي قبول المرضى المعروف أنهم يعانون من مرض فون ويلبراند في مراكز متخصصة مع إمكانية الوصول إلى الدم و منتجات الدم و أن يكونوا على اتصال دائم مع طبيب أمراض الدم و طبيب توليد مختص بأمراض الدم و الولادة. عندما يرتفع معدل عامل فون ويلبراند في الدم أثناء الحمل ليصل الى تركيز ٥٠ وحدة دولية / ديسيلتر فهو يعدُّ معدل آمن للتعامل مع الولادة. و ينبغي الحصول على معدلات العامل الثامن للتجلط و العامل المساعد ريستوسيتين و تكرر في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل إلى الولادة. غالبا ما يتم تشخيص المرض في فترة ما قبل الحمل. إذا كان المرض خفيف قد يتم اكتشافه لأول مره أثناء فترة الحمل. المرأة المصابة بمرض فون ويلبراند أكثر عرضه لنزيف ما قبل الولادة و الإجهاض و نزيف ما بعد الولادة و تجمع دموي عجاني. وجد أن احتمالية خطورة الإجهاض أعلى في النساء المصابات بمرض فون ويلبراند فمن بين ١٠٢ امرأة تم تشخيصها بمرض فون ويلبراند من اللاتي تم مسحهن بمركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أبلغوا عن نسبة ١٥٪ إجهاض مقارنة ب ٩٪ في مجموعة الضبط [٣]. كما وجد أن خطورة نزيف ما قبل الولادة أعلى (نسبة الترجيح ١٠,٢ ، ٩٥٪ معامل الثقة

الفاصلة: ٧,١ ، ١٤,٦). ووجد أن نسبة المضاعفات الأخرى مثل المخاض (الولادة) المبكر والانفصال المفاجئ (أو المبكر) للمشيمة وفاة الجنين داخل رحم الأم لم تعلق بالمقارنة مع مجموعته من ٤٠٦٧ ولادة لسيدات يعانين من مرض فون ويلبراند [٢]. وفي نفس الدراسة وجد أن النساء المصابات بمرض فون ويلبراند أكثر عرضة إلى نزيف ما بعد الموضوع (نسبة الترجيح ١,٥ ، ٩٥٪ معامل الثقة الفاصلة: ١,١ ، ٢). جنبا إلى جنب مع زيادة احتمالية خطورة نقل الدم إلى خمس أضعاف. لذلك من المهم معرفة نوع المرض ؛ لأنه يؤثر لاحقاً على كيفية التعامل مع المرض وعلاجه.

### التشخيص قبل الولادة

إن تشخيص مرض فون ويلبراند ليس مطلوباً قبل الولادة وذلك على التقيض من حالات الهيموفيليا. وينبغي تقديم المشورة للزوجين من قبل مستشار علم الوراثة عن توريث المرض في الجنين.

### الرعاية الصحية قبل الولادة

إن الحمل يسبب ارتفاعاً في مستوى تركيز العامل الثامن للتجلط وعامل فون ويلبراند ولكن هذا الارتفاع قد يتأخر حيث إنه لا يوجد ارتفاع ملحوظ في مستواه في أول و ثاني ثلاثة أشهر من الحمل. و يعدُّ تركيز ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر آمن للتعامل مع الولادة. وينبغي الحصول على معدلات العامل الثامن للتجلط و العامل المساعد ريستوسيتين و تكرر الجرعة في الثلاث أشهر الأخيرة من الحمل لتسهيل الولادة. يجب أن يتم عمل فحوصات معملية للمرأة التي ستخضع إلى إجراء مبضعي يتطلب جراحه مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الامنيوسي و تطويق عنق الرحم؛ وذلك لتحديد مستويات تركيز العامل الثامن للتجلط و مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين قبل أى إجراء مبضعي كي يتم تقييم الوقاية المطلوبة [٤].

### الولادة

إن الولادة الطبيعية (المهبلية) هي الواجبة في هذه الحالات و يتم اللجوء للعمليات القيصرية فقط لأسباب تتعلق بالولادة نفسها. و يجب أن تتم مراقبة الجنين أثناء الولادة باستخدام التراجيم الخارجية كما يجب تجنب وضع الأقطاب على فروه رأس الجنين و تجنب أخذ عينات دم من الجنين. و يمنع استخدام أداة إستخراج الجنين بالفراغ (الشفاط). لا يوجد ما يمنع استخدام التخدير الموضعي إذا كان معدل مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين والعامل الثامن للتجلط في الدم أعلى من تركيز ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر و يكون فحص التجلط في الدم طبيعى. وعندما يتم السماح لها بالولادة لابد من الحصول على نتيجة تحاليل مستوى تركيز العامل الثامن للتجلط في الدم و مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين و وقت الثرومبوبلاستين النشط الجزئي و صورة دم كامله. و يجب تجهيز كيس من مركز العامل الثامن للتجلط ليكون موجوداً إذا دعت إليه الحاجة. يمكن

إعطاء (دي دي إيه في بي) (DDAVP) كوقايه من نزيف ما بعد الولادة في بداية العملية القيصرية أو بعد ربط الحبل السري و ذلك لأنه يأخذ من ٤٠ الى ٥٠ دقيقة كى يعمل. كما يمكن إعطاؤه أثناء الحمل بدون أى أعراض جانبية و يفضل إعطاؤه في النصف الأخير من المرحلة الثانية في الولادة للحصول على التأثير الأمثل. وكذلك يجب تجنب حدوث نقص في نسبة الصوديوم في الدم في أثناء استخدام الأوكسيتوسين.

#### المبادئ التوجيهية المحددة لإعطاء (دي دي إيه في بي) (DDAVP)

إن الوقاية أو العلاج باستخدام (دي دي إيه في بي) يعتمد على مستوى تركيز عوامل التجلط و النزيف. يوصى باستخدام جرعه محده من (دي دي إيه في بي) في الوريد وهي ٠,٣ ميكروجرام/ كيلوجرام مخفف في ٥٠ ميلي لتر محللول ملح عن طريق التسريب البطيء و يعطى للمريض على مدار ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة. و تبدأ قبل الولادة أو الجراحة بحوالي ٣٠ دقيقة. و من المتوقع زيادة في مستوى تركيز عامل فون ويلبراند و العامل الثامن للتجلط في الدم في خلال من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة تقريبا بعد التسريب الوريدي و تستمر الإستجابة لمدة من ٦ إلى ١٢ ساعة و يمكن تكرار الجرعة بعد ٨ إلى ١٢ ساعة ثم مره واحده يوميا من يوم الى ثلاثة أيام.

و يعدُّ البخاخ الأنفي أيضا طريقه مناسبة لإعطاء جرعة (دي دي إيه في بي) بعد الولادة خاصة في جلسات العيادة الخارجية وذلك باستخدام بخاخه عالية التركيز ١,٥ ميلليجرام/ ميليلتر: أقل من ٥٠ كيلوجرام : ١٥٠ ميكروجرام/ البخة الواحدة. أكثر من ٥٠ كيلوجرام : ٣٠٠ ميكروجرام/ بخة واحدة في كل فتحة أنف. يتم أخذ قرار إعادة الجرعة عن طريق الحالة الصحية للمريض و فحوصاته المعملية. يمكن استخدام البخاخ الأنفي مرة كل ١٢ ساعة من جرعتين إلى أربع جرعات.

بعد نقص الصوديوم في الدم وتسرع المناعة من المخاطر المحتملة لـ (دي دي إيه في بي). تقليل تناول المياه في أثناء فترة إعطاء الدواء.

إذا لم يكن الـ (دي دي إيه في بي) مناسباً فيتم إعطاء كيس من مركز عامل فون ويلبراند بجرعة أوليه من ٣٠ الى ٦٠ وحده من العامل المساعد ريستوسيتين يليها بحوالي ١٢ إلى ٤٨ ساعة جرعة من ٢٠ إلى ٤٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين؛ و ذلك للحفاظ على تركيز عامل فون ويلبراند أعلى من ٣٠ وحدة دولية/ديسيلتر لمدة من ٣ إلى ٥ أيام (للإشارة: للعمليات الجراحية الكبرى الجرعة الأولية من مركز عامل فون ويلبراند هو من ٤٠ الى ٦٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين يليها من ٢٠ الى ٤٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين للحفاظ على تركيز عامل فون ويلبراند من ٥٠ الى ١٠٠ وحدة دولية/ ديسيلتر لمدة من ٧ إلى ١٤ يوماً).

#### ما بعد الولادة

إن إزدیاد مخاطر نزيف ما بعد الولادة الابتدائي و الثانوي موثقة علميا [٢]. كما أن معدل تركيز عوامل التجلط المذكورة أنفا يبدأ في النقصان تدريجياً في اليوم ٧-٢١ بعد الولادة. أفاد قنادر وزملاؤه أن معدل حدوث

نزيف ما بعد الولادة الثانوي في النساء المرضي بمرض فون ويلبراند يصل إلى ٢٠٪ [٧]. إن معدل إنتشار نزيف ما بعد الولادة في المجتمع أقل من ١٪. كما أن معدل الفاصل الزمني لنزيف ما بعد الولادة الثانوي يقدر بحوالي ١٥ ± ٥.٢ يوم [٨] و يجب على طبيب الولادة أن يعي ذلك جيدا لهذه الفئة من المرضى و يجب أن تكون زيارات ما بعد الولادة أسبوعية لتفادي حدوث هذه المضاعفات. يعتبر التجمع الدموي العجاني من المضاعفات قليلة الحدوث في المجتمع حيث وجد أن معدل الحدوث قليل ٢ / ١٠٠٠ امرأة في جماعه من ٢٦١٨٧ من الولادات الطبيعية (المهبلية) و أيضا التي تمت بأدوات. أفاد جرير و زملاؤه أن معدل الحدوث هو ١ من ١١ بينما أفاد و قادر و زملاؤه أنه ٣ من ٤٩ ولادة. و يمكن استخدام ديزموبريسين بأمان في فترة ما بعد الولادة لأن كميته صغيره منه فقط هي التي تعبر إلى لبن الأم. كما يجب فحص المولود لمعرفة نوع الخلل و يتم تقديم الاستشارة للأبوين على حسب ذلك.

### الهيموفيليا

#### Hemophilila

هو مرض نزفي وراثي مرتبط بالكروموسوم (المرتبط بالجنس) نتيجة للنقص في العامل الثامن أو العامل التاسع. هيموفيليا أ سببها نقص في العامل الثامن و يصيب واحد من ٥٠٠٠ ذكر بينما هيموفيليا ب سببها نقص في العامل التاسع و يصيب واحد من ٣٠ ألف ذكر في المجتمع. إن النقص في العاملين الثامن و التاسع مسؤولون عن النزف التلقائي في المفاصل و نزيف العضلات و نزيف في المخ و ذلك في فترة الشباب (سن الرشد) مما يؤثر على نوعية الحياة لهذه الفئة من المجتمع. و بما أن المرض ينتقل على الكروموسوم الجنسي x فالمرأة تعمل كناقل أو حامل للمرض. و ربما تعاني هؤلاء النساء من طول مدة النزيف بعد جروح صغيرة أو رضوض أو الإجراءات الجراحية و ذلك يعتمد على مستوى تركيز هذه العوامل في الدم .

### التشخيص في فترة ما قبل الولادة

يحمل التشخيص قبل الولادة مكانا مهماً في النساء اللاتي يحملن جنين المرض. في حين لا يتأثر الأطفال الإناث و هنالك فرصه بنسبه ١ : ٤ ان يتأثر الطفل الذكر و لذلك قد يختار الآباء إنهاء الحمل في الطفل المصاب. تشتمل الوسائل المتاحة للتشخيص قبل الولادة على وسائل غير مبضعية للتشخيص الجيني في مرحلة ما قبل الغرس و الكشف عن خلايا الدم الجنينية في مصل الأم لمعرفة نوع جنس الجنين و يوجد وسائل أخرى اجتياحية أو تتطلب جراحة مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الأمنيوسي [٩-١٠]. بما أن وسائل التشخيص قبل الولادة قد تكون غير موجودة في جميع المراكز فتحليل ال دي ان ايه الذي تم الحصول عليه بعينات من زغابات المشيمة أو بزل السائل الأمنيوسي لازالت تستخدم على مدى واسع لتشخيص الجنين الذكر المصاب. يجب أن يكون

هناك تقييم كمي للعامل الثامن و التاسع عند إجراء أي اختبار اجتياحي أو جراحة و يجب التعويض المناسب إذا لزم الأمر. و يقدر أن ٥٠٪ من حالات الهيموفيليا بسبب طفرات عشوائية و هذا يؤكد على أهمية أن يأخذ طبيب التوليد التاريخ المرضي المفصل و الدقيق لأي مرض نزفي وراثي.

### الرعاية الصحية ما قبل الولادة و أثناء الولادة

تزداد مستويات العامل الثامن و التاسع أثناء الحمل. يزداد مستوى تركيز العامل الثامن بينما مستوى تركيز العامل التاسع لا يتغير (ارجع إلى فصل التغيرات الدموية أثناء الحمل). و يوصى بأن يتم عمل فحوصات لتحديد مستوى تركيز هذه العوامل في الدم أثناء الحجز في أول زيارة و كل ثلاثة أشهر من الحمل و أثناء الولادة. في حالة عدم التمكن من قياس مستوى عوامل التجلط في الدم أثناء الولادة يتم استخدام آخر تحليل مستوى تركيز عوامل التجلط في الدم في آخر ثلاثة شهور في الحمل. يفضل أن يكون مستوى التركيز أعلى من ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر. و يجب استخدام طرق خارجية لمراقبة الجنين، و ممنوع استخدام طرق عنيفة مثل أقطاب فروة رأس الجنين. و يجب تجنب طول مدة الولادة و خاصة في المرحلة الثانية منها، و ذلك منعا لحدوث نزيف في المخ كما يجب تجنب التوليد باستخدام الأدوات، و ذلك لتقليل معدل حدوث نزيف أو تجمع دموي في مخ المولود.

و في دراسة شملت الأطفال حديثي الولادة المصابين بنزيف في المخ وجد أن معدل انتشار الهيموفيليا بينهم ١٠٪ في الحالات الخفيفة و ٣١٪ في الحالات المتوسطة و ٥٩٪ في الحالات الشديدة. إن معدل خطورة النزيف في المخ عامة يؤثر في الطفل المصاب بنسبة من ١٪ إلى ٤٪ [١٢]. و يجب إجراء العملية القيصرية فقط لأسباب متعلقة بالولادة. لا يوجد موانع للتخدير الموضعي إذا كانت فحوصات التجلط و العامل الثامن و العامل التاسع أعلى من ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر. و تزداد فرصة حدوث نزيف ثانوي في هذه المجموعة من السيدات ما بعد الولادة عندما تعود مستويات تركيز هذه العوامل للأساس.

وفي دراسة جماعية شملت ٨٢ امرأة وجد قادر و زملاؤه أن معدل خطورة حدوث نزيف ابتدائي بعد الولادة ٢٢٪ و حدوث نزيف ثانوي بعد الولادة ١١٪ [١٣].

تشتمل الوقاية على حمض الترانيكساميك و حبوب منع الحمل (للأمهات غير المرضعات). يجب الحصول على عينة دم من الحبل السري لتقييم مستوى عوامل التجلط في دم المولود، و ذلك لتعويضه إذا احتاج الأمر.

### اضطرابات النزف الوراثية نادرة الحدوث و الحمل

وتشمل هذه الأمراض نقص في العامل الثاني و الفيبرينوجين و العامل السابع و العاشر و الحادي عشر و العامل الثالث عشر. كلهم يمثلون ٣٪ إلى ٥٪ من الأمراض النزفية الوراثية [١٤]. و قد وجد أن نقص العامل

السابع و الثالث عشر هما الأكثر شيوعا في المجتمع. تتطلب الرعاية الصحية لهؤلاء النساء نظام متعدد التخصصات و اتصال وثيق بين طبيب التوليد وطبيب أمراض الدم وطبيب التخدير و طبيب أطفال متخصص بأمراض الدم. من الصعب وصف مشكلات و مضاعفات الحمل و الولادة بصفة فردية. و اعتمادا على رأي الإجماع، فإن المبادئ التوجيهية يكتبها القادة المفكرين من المراكز المحترمة المتوفرة لتقديم المساعدة في علاج هذه الفئة المذكورة أعلاه من النساء [١٣-١٧].

### التشخيص ما قبل الولادة

ينصح بتشخيص ما قبل الولادة عندما يكون الأبوان حاملين للمرض. و يمكن معرفة الخلل في طفرة معينة في الآباء لاستبعاد العيوب الوراثية في الجنين. كما يستخدم تشخيص ما قبل الولادة لتشخيص النقص في العوامل السابع و العاشر و الثالث عشر [١٨-١٩]. و يجب تقييم عوامل التجلط قبل القيام بأي إجراء مبضعي مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الأمنيوسي و تطويق عنق الرحم .

### الرعاية الصحية قبل الولادة و أثناء الولادة

من المستحسن أن يتم تحليل مستوى تركيز عوامل محددة في الدم في أثناء الزيارة الأولى لمتابعة الحمل التي يتم فيها حجز المريضة وتكرر في الأسبوع ٢٨ و ٣٤ من الحمل. إن النساء اللاتي يعانين من نقص العامل الثالث عشر يعانين من الإجهاض المتكرر في الأسبوع الخامس أو السادس من الحمل و قد يلجأن لعلاجات تعويضية في بداية الحمل (الجدول رقم ٧-١) [١٦]. إن فحوص التجلط و تقييم مستوى تركيز عوامل التجلط في الدم مطلوب قبل دخول المرأة في مرحلة الولادة. فتقييم عوامل التجلط على فترات محددة ومخططة يساعد إذا جاءت المرأة المصابة إلى الطوارئ مع عدم وجود تجهيزات معملية للتقارير الفورية. و لتجنب هذه المواقف ربما يتم اختيار تحريض المخاض و لكن وجد أن ذلك يترافق مع زيادة خطورة الولادة الطويلة و القيصرية أيضا.

إن كل أشكال مراقبة الجنين المبعضية يجب تجنبها. و المبادئ التوجيهية لهذه الحالة مشابهة لمرضى الهيموفيليا. إن الولادة القيصرية لا تحمل أي مميزات عن الولادة المهبلية [٢٠]. و يوجد تقارير عن حالات أجنة أصيبوا بنزف في المخ أثناء الولادة البطنية [٢١]. و يمكن حدوث نزيف في مخ الجنين أثناء فترة ما قبل الولادة أيضا في حالات النقص الشديد لعوامل التجلط. تمنع الولادة باستخدام أدوات توليد و خاصة الشفط لهذه الفئة من النساء. ولا يمنع التخدير الموضعي في حالة أن عوامل التجلط طبيعيه و يعطى الوقاية في حالة أن عوامل التجلط كانت أقل من الطبيعي، و ذلك لمدة من ٣ إلى ٥ أيام بعد الولادة المهبلية و من ٧ إلى ١٠ أيام بعد الولادة القيصرية.

الجدول رقم (٧, ١). اختيارات العلاج للنساء المصابات باضطرابات النزيف الوراثية نادرة الحدوث .

| المرجع | الإختيارات الأخرى         | العلاج المفضل                 |                          |
|--------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|        | البلازما المتجمدة الجديدة | البلازما المتجمدة الجديدة     | نقص في العامل الخامس     |
| [١٧]   | مركز العامل السابع        | العامل السابع المترابط النشاط | نقص في العامل السابع     |
| [٢٣]   | البلازما المتجمدة الجديدة | مركز البروثرومبين المعقد      | نقص في العامل العاشر     |
| [١٥]   | البلازما المتجمدة الجديدة | مركز العامل الحادي عشر        | نقص في العامل الحادي عشر |
|        | حمض الترانكسميك           |                               |                          |
| [١٦]   | البلازما المتجمدة الجديدة | مركز العامل الثالث عشر        | نقص في العامل الثالث عشر |
|        | الرسابة الباردة           |                               |                          |

### النقاط الأساسية

- ١ - معرفة التشخيص الصحيح مهم
- ٢ - يجب حجز النساء الحوامل في مراكز مدعومة بأطباء أمراض دم و أطباء توليد للحالات الخطرة ويكونوا على اتصال وثيق
- ٣ - تجنب الولادة القيصرية فقط لأسباب في الولادة
- ٤ - التخدير الموضعي ليس ممنوعاً في حالة أن عوامل التجلط و اختبارات التجلط طبيعية
- ٥ - تجنب الولادة بأدوات
- ٦ - يشتمل العلاج على الاستعاضة و الدم و مشتقاته مع زيادة خطورة انتقال العدوى الفيروسية

### المراجع

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69(2):454-9.
2. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1165-9.
3. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2004; 10(2):158-61.
4. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2):171-232.
5. Marrache D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Roger-Christoph S, Benhamou D. Epidural analgesia for parturients with type 1 von Willebrand disease. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(3):231-5.
6. Varughese J, Cohen AJ. Experience with epidural anaesthesia in pregnant women with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2007; 13(6):730-33.
7. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3):314-21.

8. Roque H, Funai E, Lockwood CJ. von Willebrand disease and pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(5):257-66r
9. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009; 144(3):303-7.
10. Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, *et al.* Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia* 2008; 14(3):593-8.
11. Ljung RC. Prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5(2):84-7.
12. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (4):289-95.
13. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(1):56-64.
14. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; 15(5):990-1005.
15. Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1183-9.
16. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(4):255-60.
17. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12(4):413-6.
18. Killick CJ, Barton CJ, Aslam S, Standen G. Prenatal diagnosis in factor XIII-A deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(3):F238-9.
19. Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(5):418-20.
20. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; 140(4):378-84.
21. Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13(4):473-5.
22. Ellestad SC, Zimmerman SA, Thornburg C, Mitchell TE, Swamy GK, James AH. Severe factor V deficiency presenting with intracranial haemorrhage during gestation. *Haemophilia* 2007; 13(4):432-4.
23. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1176-82.



### اضطرابات النزف الوراثية في أمراض النساء

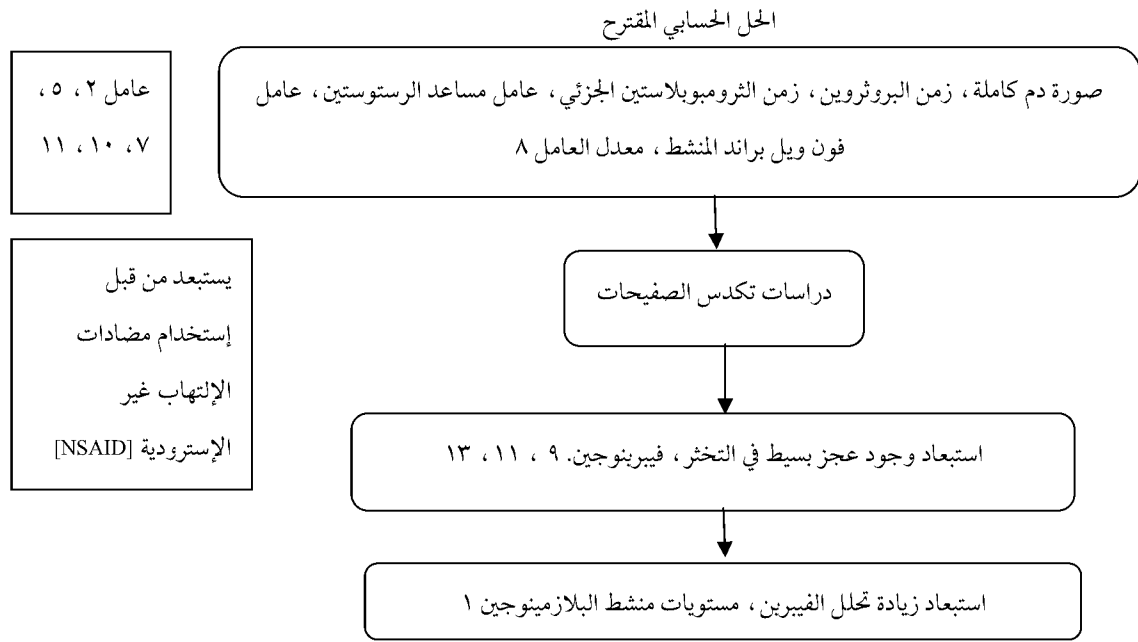
نازلى حسين و مايكل ج. بايداس

إن اضطرابات النزيف الموروثة والتي قد تؤدي إلى غزارة في الطمث تتضمن مرض نقص عوامل فون ويلبراند ، إحدى عشر ، عشرة ، سبعة وخمسة بالإضافة إلى اضطرابات في الوظائف الكمية والنوعية للصفائح الدموية. تعتبر غزارة الطمث مشكلة شائعة تؤثر على صحة النساء بشكل عام. و بعيدا عن الأسباب الجهازية والموضعية ، فإن اضطرابات النزيف الموروثة تؤدي أيضا إلى غزارة في الطمث. و تعد غزارة الطمث من الأسباب الشائعة لبحث النساء عن المشورة الطبية. و بعيدا عن ذلك العرض ، فإن المشكلات الأخرى الشائعة التي يمكن ملاحظتها في تلك المجموعة من النساء تتضمن نزيف المبيض المتكيس ، زيادة في حجم النسيج المبطن للرحم و تورم النسيج الليفى للرحم [١].

ويمكن تعريف غزارة الطمث بأنها نزيف منتظم و غزير أثناء الدورة الشهرية. و التعريف الموضوعى لغزارة الطمث هو زيادة فقدان الدم عن ٨٠ مليلتر. و من الصعب تحديد كمية الدم المفقود أثناء حدوث غزارة الطمث. و قد تم استخدام العديد من الطرق المختلفة لتحديد كمية الدم ، وتتضمن تقنية الهيماتين القاعدي ، استخدام نتيجة مصورة للدورة الشهرية ، صورة الدم كاملة و تحديد نسبة الفيريتين في الدم لمرض نقص الحديد (شكل ٨ - ١). و يوجد أسباب موضعية و جهازية لغزارة الطمث.

ولقد تم تعريف دور اضطرابات النزيف الموروثة في غزارة النزيف في العقد الأخير فقط. و يقدر أنه في النساء المصابات بغزارة الطمث أن اضطرابات النزيف الموروثة تعد هى العوامل المسببة بنسبة ١٠ - ٢٠ ٪ من النساء [٢]. و في غالبية الحالات ، فإن مقدمى الخدمة الصحية لا يقومون بعمل فحص تشخيصى للنساء المصابات باضطرابات النزيف الموروثة مما يؤدي إلى تدخلات جراحية غير ضرورية. وهذا يؤدي إلى زيادة نسبة المرض و الوفاة المتعلقة بالإجراءات الجراحية ، بالإضافة إلى زيادة المخاطر المتعلقة بنقل الدم و مشتقاته. و قد وجد أن عملية إستئصال الرحم تتسبب بحدوث نسبة ٠,٣ ٪ من حالات الوفاة و ٣ ٪ من الحالات المرضية [٣]. يتعلق زيادة النزيف والمتعلق بنقص نسبة تركيز الهيموجلوبين في الدم أثناء سنوات الخصوبة للمرأة ، بسوء في نوعية الحياة ، قلة ساعات العمل ،

زيادة مخاطر نقل الدم و مشتقاته و ما يترتب عليه من مخاطر نقل الفيروسات الموجودة بالدم [٤]. وقد أوضحت الكلية الأمريكية لأمراض النساء والولادة، و بآراء اللجنة المعنية أن النساء المصابات بغزارة الطمث و غير المبرر يجب أن يقومن بعمل فحص لمرض فون ويلبيراند. في الولايات المتحدة، قد تم التقدير أن غزازه الطمث قد تكون مسئولة عن ٣٠٠,٠٠٠ عملية استئصال للرحم سنوياً [٥].



الشكل رقم (٨، ١). نظام الحل الحسابي المقترح لتوضيح حدوث غزارة الطمث.

### مرض فون ويلبيراند

#### Von Willebrand Disease

قد وجد أن مرض فون ويلبيراند هو أكثر الأمراض التي تؤدي إلى حدوث غزارة الطمث [٢]. وقد تم تقدير أن نسبة ١٠ ٪ من النساء المصابات بغزارة الطمث مصحوبة بمرض فون ويلبيراند [٦]. يساعد عامل فون ويلبيراند في إرتباط الصفائح الدموية بالنسيج ما تحت البطانة في مواضع الإصابة بالأوعية الدموية وأيضاً يؤدي إلى استقرار و حماية عامل التجلط رقم ٨. ويوجد ثلاثة أنواع من عامل فون ويلبيراند تم اكتشافها وهم نوع ١، ٢ و ٣. وتعد هذه الإضرابات الموروثة إضرابات موروثة سائدة و متنحية.

## أنواع مرض فون ويليراند

## Types of VWD

يتميز النوع الأول من مرض فون ويليراند بنقص جزئي من عامل فون ويليراند ، ويتميز النوع الثاني بخلل نوعي بجزء فون ويليراند ويحتوي النوع الثاني على أربعة أنواع فرعية ، وفي النوع الثالث هناك نقص كلي لعامل فون ويليراند. و تكون الشكاوي الأساسية أثناء سنوات الخصوبة متضمنة نزيف أثناء التبويض ، نزيف ما بين دورات الحيض وغزارة الطمث.

يتضمن تشخيص مرض فون ويليراند مجموعة من الاختبارات. تتضمن اختبارات مسح لمرض فون ويليراند ، صورة دم كاملة ( فقر الدم و نقص عدد الصفيحات الدموية ) ، زيادة وقت معدل الثرومبوبلاستين الجزئي ، نقص معدلات عامل التجلط رقم ٨ ، نقص العامل المناعي لعامل فون ويليراند ( مقياسه اليزا ) ، مقاييس وظيفية متضمنة نشاط عامل ريستوسيتين المساعد (منخفض في الأنواع الثلاثة) و نشاط الارتباط الكولاجيني لعامل فون ويليراند .

يتضمن العلاج حبوب منع الحمل عن طريق الفم ، حامض الترانيكساميك ، ديزمويرسين المعطى تحت الجلد أو عن طريق رذاذ أنفي مركز و مستحضرات هرمون بروجسترون. و تفضل حبوب منع الحمل عن طريق الفم كخيار أول للعلاج وخاصة في حالة غزارة الطمث أثناء مرحلة المراهقة و قد وجد أنها تثبت كفاءة في ٨٨ ٪ من حالات النساء المصابات بمرض فون ويليراند [٧]. و يمكن إعطاؤها كعلاج مستمر أو في صورة حبوب على فترات متقطعة. إن حبوب منع الحمل عن طريق الفم وجدت إنها فعالة في التحكم في غزارة الطمث ؛ بسبب أن مرض فون ويليراند في النساء لا يستجيب إلى الديزمويرسين [٨]. وجد أن حامض الترانيكساميك بجرعة ١ جرام كل ٦ ساعات لمدة من ٣ إلى ٤ أيام أثناء الطمث يكون فعالاً في ٥٤ ٪ من الحالات عند إعطائه عبر فترة من ٢ إلى ٣ دورات شهرية [٧]. يمكن إعطاء ديزمويرسين عن طريق الحقن أو على هيئة رذاذ أنفي. و يؤدي إلى زيادة نسبة تركيز عامل التجلط الثامن وعامل فون ويليراند في البلازما. و يعطي الرذاذ الأنفي في خلال أول ٣ أيام من الدورة الشهرية بجرعة ٥٠ ميكروجرام للنساء بوزن أقل من ٥٠ كيلوجرام و بجرعة ٣٠٠ ميكروجرام في كلا من فتحتى الأنف للنساء بوزن يزيد عن ٥٠ كيلوجرام. على الرغم أنه لا توجد أى دراسات عشوائية ، إلا أن هناك دليلاً على تقليل نسبة الدم المفقود في كثير من تقارير الحالات. تستخدم مستحضرات هرمون البروجسترون أيضاً في التحكم بالدورة الشهرية في النساء المصابات بمرض فون ويليراند. و يمكن إعطاء هذه المستحضرات لفترات قصيرة (معالجة تتم في الطور الإفرازي لدورة التبويض من يوم ١٥ إلى يوم ٢٥ أو عن طريق الاستخدام طويل المدى من اليوم ٥ إلى اليوم ٢٥ لمدة ٣ أسابيع). ويجب إعطاء مستحضرات البروجسترون مدموجاً مع الديزمويرسين. لذلك فإن البروجسترون عادة ما يتم إستخدامه و لا يوجد رأي موحد أو توجيهات محددة لإستخدامها مع نساء مصابات باضطرابات

موروثة [٩]. وقد وجد أن الوسيلة التي توضع داخل الرحم والتي تقوم بإفراز البروجستيرون فعالة في تقليل فقدان الدم في الطمث في كلا من النساء المصابة و غير المصابة باضطرابات النزف الموروثة [١٠]. وبصرف النظر عن الطرق السابقة ، فإن العلاج البديل بعوامل خاصة مركزة ينصح به خلال أول أيام من الدورة الشهرية. إن الأدوية غير الاستيرودية المضادة للالتهابات توصف وبشكل شائع ، من أجل التحكم في غزارة الطمث و لكن يعد إستخدامها في اضطرابات النزف الموروثة ممنوع بشدة.

قام بلوم باك وزملاؤه بفحص مجموعة تحكم لخمسة عشر سيدة بأخذ ١٠-١٦ عينة من كل واحدة منهن ، واللاتى أخذت منهن ستة عينات على مدى دوره شهرية كاملة مدتها ٣٠ يوماً. ولم يتم تحديد أي علاقة بين الإسترايول ، البروجستيرون وهرمون الذكورة إلى عامل فون ويليراند ، المستضاد الجزئي لفون ويليراند و نشاط العامل المحفز لعامل فون ويليراند ريستوسيتين.

و في هذه الدراسة تم استخلاص أنه من اليوم ٥ الى اليوم ٧ من الدورة الشهرية قد كانت مصحوبة بأقل الاختلافات الفردية [١١ ، ١٢]. ولقد قررت معظم الدراسات القيام بعمل القياسات أثناء الدورة الشهرية لكى يتم تقليل الاختلافات الفردية [١٣] .

### اضطرابات وظائف الصفائح الدموية وغزارة الطمث

إن اضطرابات وظائف الصفائح الدموية قد تؤدي أيضا إلى حدوث غزارة في الطمث. وصرحت الدراسات الغربية أن السبب الرئيس لغزارة الطمث هو مرض فون ويليراند يليه اضطراب الصفائح الدموية [١٤]. وقد وجدت تلك الدراسات الغربية أيضا زيادة في حدوث اختلال في وظائف الصفائح الدموية في النساء من أصل أفريقي مقارنة بالنساء القوقازيات [١٤]. ولقد قيم ساكسينا وزملاؤه من الهند ، ٣٣٧ من السيدات المصابة بغزارة الطمث و وجد أن نسبة حدوث الاضطراب في وظائف الصفائح الدموية حوالي ٨٣٪ [١٥]. وتضمنت دراسة أخرى من غرب الهند ١٢٠ من النساء مصابة بغزارة الطمث وجد فيها أن مرض فون ويليراند يليه اختلال الصفائح الدموية هما سببان رئيسان لحدوث غزارة الطمث. ولقد حصلنا مؤخراً على تقرير عن غزارة الطمث في فترة المراهقة كنتيجة لحدوث اضطراب في وظائف الصفائح الدموية [١٦]. ومن خلال اختلال وظائف الصفائح الدموية ، فإن أكثر الاضطرابات الشائعة هي نقص تجميع الصفائح الدموية استجابة إلى ريستوسيتين في وجود نسبة طبيعية لعامل فون ويليراند إلى عامل ريستوسيتين المساعد وأيضا عامل فون ويليراند. وقد تم ذكر هذا في عديد من الدراسات [١٧].

## اضطرابات الصفائح الدموية التي تؤدي إلى حدوث غزارة الطمث

اضطرابات الصفائح الدموية يمكن أن تقسم بشكل عام إلى الفئات التالية :

١ - إلتصاق الصفائح الدموية

٢ - إفراز الصفائح الدموية

٣ - تنشيط الصفائح الدموية

٤ - تكسب الصفائح الدموية

ويجب أن يشمل الفحص المعملي الأولي حساب عدد الصفائح الدموية ، مسح من الدم الموجود في الأجزاء الطرفية ، وزمن البروثرومبين ، وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي النشط .

و تشمل اضطرابات التصاق الصفائح الدموية مرض فون ويلبراند ، متلازمة برنارد سوليه و عيوب مستقبلات الكولاجين.

و تعدُّ متلازمة برنارد سوليه نادرة ، تنتقل كمرض وراثي متنحي وهو أيضا يتصف بحدوث نزف بالطبقة المخاطية. ويقع الخلل الأولي في البروتينات السكرية للصفائح رقم ١ ب ، جي ب ٩ و جي ب ٥. وتكون هذه البروتينات السكرية غشاء عابر مركب و التي بدورها ترتبط بعامل فون ويلبراند. وهذا يتبع بتنشيط مستقبل الفيبриноجين في الصفائح. و لذلك فإنه في متلازمة برنارد سوليه يوجد هناك إعتلال في إرتباط الصفائح إلى عامل فون ويلبراند وأيضا إلى الصفائح الدموية الأخرى.

قد يكون التاريخ المرضي العائلي ذو أهمية أو بدون ؛ لأنه مرض وراثي متنحي. و عادة ما تكون الشكوى العرضية للفتيات هي نزيف حاد مع بداية الحيض ، وقد يكون النزيف شائعاً ومن الممكن أن يحدث أثناء الولادة أو في فترة ما بعد الولادة. تم تسجيل عديد من حالات الحمل لمريضات متلازمة برنارد سوليه والتي قد تمت بدون حدوث مضاعفات. و قد قام استعراض منهجي حديث بإيجاد ٣٠ حالة حمل مصابة بمتلازمة برنارد سوليه مصحوبة بنزف أولي حدث بعد الولادة بنسبة ١٠ (٣٣٪) و نزيف ثانوي بنسبة ١٢ (٤٠٪) من الحالات [١٨].

تعتمد التشخيصات المعملية على وجود صفائح دموية كبيرة في المسحة الطرفية مع نقص عدد الصفائح الدموية وزيادة زمن النزف وغياب تجمع الصفائح الدموية بفعل الريستوسيتين و الذي لا يتم تصحيحه بإضافة بلازما سليمة أو عامل فون ويلبراند. و تتضمن خيارات العلاج نقل للصفائح الدموية ، ديزموبريسين والعامل السابع المنشط والمعدل بالهندسة الوراثية.

تشمل اضطرابات إفرازات الصفائح الدموية على نقص جميعة اختزان الصفائح و متلازمة الصفائح الدموية الرمادية و نقص جميعة اختزان خلايا دلتا و نقص جميعة اختزان خلايا ألفا- دلتا [١٩]. وقد تم إيضاح أن اختبار وظائف الصفائح الدموية لا تتأثر بيوم حدوث الدورة الشهرية.

## النقاط الرئيسية

- ١- في غياب كلا من المرض الهرموني و الحوضي ، فإن غزارة الطمث يجب أن يتم تقييمها في سياق اضطرابات النزف الموروثة.
- ٢- يشمل العلاج التحفظي أقراص منع الحمل والتي يتم تناولها عن طريق الفم ، ديزموبريسين ، اللولب الغني بالبروجستيرون وعامل مخصص مركز أو مشتقات الدم.
- ٣- إقترحت الكلية الأمريكية لأمراض النساء و التوليد و برأي اللجنة المعنية أن النساء اللواتي لديهن غزارة الطمث بشكل بالغ و غير مفسر يجب أن يتم فحصهن لمرض فون ويلبراند.
- ٤- في حالة النتيجة السلبية لاختبارات مرض فون ويلبراند واضطراب وظائف الصفائح الدموية ، يجب أن يتم تقييم نقص عوامل التجلط الأخرى مثل عامل رقم ٩ و عامل رقم ١٣ .

## المراجع

1. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2004; 10(2): 158-61.
2. James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding disorders in premenopausal women: (another) public health crisis for hematology? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006; 474-85.
3. James AH, Myers ER, Cook C, Pietrobon R. Complications of hysterectomy in women with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2009; 15(4):926-31.
4. Kadir RA, Sabin CA, Pollard D, Lee CA, Economides DL. Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1998; 4(6):836-41.
5. Lalo'nde A. Evaluation of surgical options in menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101 (Suppl. 11):8-14.
6. Dilley A, Drews C, Miller C, et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4):630-36.
7. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders - review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12(4):301-36.
8. Foster PA. The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74(2):784-90.
9. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84(5):1352-9.
10. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111(12):1425-8.
11. Blomback M, Eneroth P, Andersson O, Anvret M. On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand's disease. *Am J Hematol* 1992; 40(2): 117-20.
12. Blomback M, Eneroth P, Landgren BM, Lagerstrom M, Anderson O. On the intraindividual and gender variability of haemostatic components. *Thromb Haemost* 1992; 67(1):70-75.
13. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351(9101):485-9.
14. Philipp CS, Dilley A, Miller CH, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (3):477-84.
15. Saxena R, Gupta M, Gupta PK, Kashyap R, Choudhry VP, Bhargava M. Inherited bleeding disorders in Indian women with menorrhagia. *Haemophilia* 2003; 9(2):193-6.

16. Hossain N, Farzana T, Khan N, Shamsi T, James AH. Adolescent menorrhagia due to platelet function disorder. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(2): 127-9.
17. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost* 2008; 99(2):253-63.
18. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 2010;16(4):584-91.
19. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1165-9.



### نزف ما بعد الولادة

نازلى حسين، جينز لانجوف-روس و مايكل ج. بايداس

#### معدل حدوثه

يمثل نزف ما بعد الولادة ٤٪ من مضاعفات الولادة الطبيعية (المهبلية) و ٦٪ من مضاعفات الولادة القيصرية [١] ، [٢]. و يمثل نزف ما بعد الولادة عموماً من ٦٪ إلى ١١٪ من مضاعفات الولادة. على الصعيد العالمي إن نزف ما بعد الولادة مسؤول عن ٢٨٪ من وفيات الأمهات [٣]. و يحدث ٤٥٪ من هذه الوفيات في أول ٢٤ ساعة من الولادة [٤] و غالبية هذه الوفيات تحدث في الدول النامية. إن معدل خطورة وفاة الأم من نزف ما بعد الولادة في الدول النامية هو واحدة من كل ألف ولادة في حين أن معدل خطورة وفاة الأم من نزف ما بعد الولادة في الدول المتقدمة هو واحد من كل مائة ألف ولادة [٥]. هذا المعدل العالى في وفيات الأمهات في الدول النامية يعزى إلى التغذية الفقيرة و النقص في الدم و مشتقاته و التأخر في طلب الرعاية الصحية لأسباب عدة [٦].

#### التعريف

لا يوجد تعريف مرضي لنزف ما بعد الولادة إلا أنه عادة ما يعرف بفقدان أكثر من ٥٠٠ ميليلتر من الدم بعد الولادة الطبيعية (المهبلية) و أكثر من ١٠٠٠ ميليلتر من الدم بعد الولادة القيصرية. و تنقسم إلى نزف إبتدائي إذا تم فقدان الدم في أول ٢٤ ساعة من الولادة و نزف ثانوى اذا كان النزف ما بين ٢٤ ساعة إلى ٦-١٢ أسبوعاً بعد الولادة. و هذا التعريف لا يأخذ في الحسبان الأسباب الصحية الكامنة المسؤولة عن فقدان الدم و تبعاته على صحة الأم. إن نزف ما بعد الولادة العنيف يعرف بفقدان أكثر من ١٥٠٠ ميليلتر من الدم أو نزول نسبة الهيموجلوبين في الدم بمقدار أكبر من ٤ جرام/ديسلتر و نقل أكثر من أربع وحدات للدم [٧]. و يسبب نزف ما بعد الولادة الثانوي المضاعفات في ١٪ - ٣٪ من الولادات كلها و غالباً ما نراه في الأسبوع الثاني بعد الولادة [٨] و يحدث نتيجة لسببين مشهورين و هما بقاء الأنسجة المتبقية من مكونات الحمل داخل الرحم أو حدوث إنتان.

قد يتكرر نزف ما بعد الولادة في الولادات اللاحقة و أسباب تكرره تتضمن عوامل مثل التاريخ المرضي بعلاجات مبضية سابقة لنزف ما بعد الولادة أو ورم ليفي في الرحم أو المعاناة من اضطرابات نزفية وراثية أو انقلاب الرحم أو أمراض النسيج الضام [٩].

و تتضمن تبعات نزف ما بعد الولادة، صدمة نقص كمية الدم في الأوعية أو التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية أو فشل كلوى أو متلازمة شيهان (قصور الإمداد الدموى للغدة النخامية الأمامية التالي للنزف والولادة) و فقدان القدرة على الإنجاب ؛ نتيجة استئصال الرحم كحل أخير لإنقاذ حياة الأم.

### الأسباب و عوامل الخطورة

من الموصوف جيداً أنه عند تمام فترة الحمل يكون حوالى خمس الدم الخارج من القلب (حوالى ١٠٠٠ ميليلتر في الدقيقة) يمر خلال دورة الدم الرحمى المشيمى ولذلك فإن فقدان الدم لأي سبب أو عامل خطورة يستطيع سريعا أن يؤدي بالمرأه إلى صدمة نزفية. و يؤدي إنقباض (تقلصات) و انكماش عضلات الرحم إلى قطع دورة الدم خلال الشريينات اللولبية مما يلعب دوراً مهم في منع فقدان الدم أثناء الولادة ومن ثم أهمية تدليك الرحم كخطوه أولى في محاولة السيطرة على فقدان الدم يجب التأكيد و التشديد عليها.

الإرقاء والتخثر في طب النساء و الولادة. الطبعة الأولى، تأليف مايكل ج. بايداس، ونازلي حسين، وطاهر اس. شمسي، ومارك ايه. رودجير، وجينز لانغوف - روس، و تشارلز ج. لوكوود. أصدرتها دار نشر بلاك ويل المحدودة في ٢٠١١.

تتضمن عوامل الخطورة المعروفة لنزف ما بعد الولادة، الحامل لأول مرة و السن أكبر من ٣٥ عاماً و زيادة نسبة كتلة الجسم و تحريض الولادة و الولادة الطويلة لأكثر من ١٢ ساعة و الحمل المتكرر و تسمم الحمل أو معاناة الأم من أمراض الدم أو الطفل كبير الحجم أو وجود نزف ما بعد الولادة في إي من الحمل السابق في التاريخ المرضي و العرق الآسيوي أو الأسباني. من عوامل الخطورة المسببة لحدوث نزف ما بعد الولادة قلة عدد مرات الولادة. و لكن ميجان و زملاؤه بحثوا في قاعدة بيانات كبيرة للولادات بها ١٣٨٦٨ ولادة و لم يثبتوا أن كثرة عدد مرات الولادة يمثل عاملاً من عوامل الخطورة لنزف ما بعد الولادة [١٠]. و تزداد خطورة نزف ما بعد الولادة بعد تحريض الولادة. في تحليل أكثر من ٣٠٠٠ ولادة طبيعية. وقد وجد برنندن و آخرون أن معدل الخطورة يزداد أكثر من مرتين للحامل للمرة الأولى عندما يتم تحفيز و تحريض الولادة [١١]. و وجد أن استخدام كبريتات الماغنيسيوم لعلاج تسمم الحمل من العوامل المسببة في زيادة النزف و فقدان الدم ؛ لأنه يسبب ارتخاء الرحم. ويعد فقر الدم من عوامل الخطورة المهمة المسببة لنزف ما بعد الولادة خاصة في الدول النامية. تُعرف مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها فقر الدم أثناء الحمل بانخفاض نسبة الهيموجلوبين في الدم عن ١١ جرام/ديسيلتر في أول و ثالث ثلاثة أشهر في الحمل و انخفاضه عن ١٠.٥ جرام/ديسيلتر في ثاني ثلاثة أشهر في الحمل [١٢].

يعرف نزف ما قبل الولادة بأنه من عوامل الخطورة لنزف ما بعد الولادة (نسبة الترجيح ١,٨ و معامل الثقة ١,٣-٢,٣) [١٠]. إن خطورة حدوث نزف متعلق بالولادة كبير يتنوع بحسب تعدد أنواع نزف ما قبل الولادة. (معدل الخطورة النسبية ١٢,٦ و ٩٥٪ معامل الثقة ٧,٦١-٢٠,٩) في انفصال المشيمة المفاجيء (المبكر) و (معدل الخطورة النسبية ١٣,١ و ٩٥٪ معامل الثقة ٧,٤٧-٢٣) في المشيمة المنزاحة لأسفل مع النزف و (معدل الخطورة النسبية ١١,٣ و ٩٥٪ معامل الثقة ٣,٣٦-٣٨,١) في المشيمة المنزاحة لأسفل مع عدم وجود النزف [١٣].

و تشمل العوامل المسببة لنزف ما بعد الولادة على وهن الرحم و مشكلات في المشيمة غير الطبيعية و تهتكات و رضوض في الجهاز التناسلي و اضطرابات في التجلط.

يعد وهن الرحم هو المسؤول عن ٨٠٪ من حالات نزف ما بعد الولادة. و يوجد معدل خطورة نسبية ٣,٣ لتكرار وهن الرحم في الولادات اللاحقة [١٣].

تعد زيادة عدد العمليات القيصرية عالميا من الأسباب التي أدت إلى زيادة انتشار المشيمة الملتصقة و نزف ما بعد الولادة. و في حالات الولادة القيصرية تكون المشيمة ملتصقة جيدا بجدار الرحم ؛ بسبب عيب في انفصال المشيمة ؛ غزو الزغابات لعضلات الرحم تسمى المشيمة المنغرس و إذا كان الغزو يصل للغشاء المصلى تسمى المشيمة عميقة الانغراس. و تتضمن عوامل الخطورة للمشيمة الملتصقة ، المشيمة الموجودة في الجزء السفلي من الرحم و العمليات السابقة في تجويف الرحم مثل عمليات استئصال الورم العضلي في الرحم أو الكحت أو العمليات القيصرية. إن حوالي ٢٠٪ من حالات المشيمة الملتصقة مرتبطة بحالات المشيمة المنزاحة.

إن أي إصابة للجهاز التناسلي مسئولة عن حوالي ٢٠٪ من حالات نزف ما بعد الولادة و تتضمن هذه الإصابات تمزق في المهبل و عنق الرحم أو تجمع دموي في الرباط العريض و يجب الشك في ذلك عند استمرار النزف على الرغم من إنقباض الرحم جيدا. إن تهتك أو إنقلاب الرحم هي أسباب أقل أهمية لنزف ما بعد الولادة.

يمكن أيضا أن تؤدي اضطرابات التجلط سواء خلقية أو مكتسبة لنزف ما بعد الولادة فهي مسئولة عن ٣٪ من نزف ما بعد الولادة [١٤]. و تشمل الاضطرابات الخلقية ، اضطرابات في الصفائح الدموية و مرض فون ويلبراند و نقص عوامل التجلط بينما تتضمن الاضطرابات المكتسبة ، تسمم الحمل والذئبة الحمراء و النساء اللاتي يتناولن مضادات التجلط.

و الخلاصة فإن العوامل المسببة لنزف ما بعد الولادة يمكن تقسيمها إلى أربع فئات هي : الانقباض العضلي (وهن العضلات - انقلاب الرحم) ؛ النسيج (أنسجة متبقية من مكونات الحمل داخل الرحم - المشيمة الملتصقة) ؛ الإصابات و الرضوض (إصابات الجهاز التناسلي - تهتك الرحم) ؛ التخثر (اضطرابات التجلط سواء خلقية أو مكتسبة - العلاج بمضادات التجلط) [٩].

### منع نزف ما بعد الولادة

تؤدي بعض الخطوات المعينة في الولادة إلى تقليل حدوث نزف ما بعد الولادة. وقد تبين أن التعامل الفعال للمرحلة الثالثة من المخاض يؤدي إلى خفض كمية فقدان الدم أثناء الولادة. وقد وجدت مراجعة كوكرين في خطوات التعامل الفعال في المرحلة الثالثة من الولادة أن كمية فقدان الدم بعد الولادة والحاجة إلى نقل الدم وطول مدة المرحلة الثالثة من المخاض انخفضت في النساء التي تم توليدهن بهذه الخطوات. واستنتج النashرين أن التعامل الفعال يجب أن تكون الوسيلة الروتينية المفضلة للنساء اللاتي ينتظرن مولودا واحدا عن طريق الولادة المهبلية في مستشفى للولادة [١٥]. الآثار الجانبية تشمل الغثيان والقيء في الحالات التي يتم فيها استخدام الإرجومتريين وجمعه في تركيبة مع الأوكسيتوسين .

في الآونة الأخيرة أصبح هناك إضافات على مقويات التوتر العضلي الرحم اللاتي تستخدم في المرحلة الثالثة من المخاض .الميسوبروستول وهو مثيل مصنع للبروستاجلاندين إي واحد يمكن إعطاؤه عن طريق الفم أو في المستقيم يمكن أن تعطى إما كخط علاج أول للتعامل مع نزف ما بعد الولادة وإما في مرحلة التعامل الفعال للمرحلة الثالثة من المخاض. و محاولة كبيرة من قبل منظمة الصحة العالمية [٨] وجدت أن ٦٠٠ ميكروجرام من الميسوبروستول عن طريق الفم أقل فعالية من ١٠ وحدات من الأوكسيتوسين تعطى عن طريق الحقن العضلي أو عن طريق الوريد. أثبتت المحاولة أن المرأ ذات معدل خطورة منخفض ١٠ وحدات من الأوكسيتوسين هو الخيار المفضل مقارنة بالميسوبروستول أو حقن البروستاجلاندين العضلي. وصدر أيضا من منظمة الصحة العالمية مبادئها التوجيهات التقنية (المشاورة التقنية لمنظمة الصحة العالمية بشأن الوقاية من نزف ما بعد الولادة في جنيف ، ١٨-٢٠ أكتوبر، ٢٠٠٦) يوصي بأن حقن الأوكسيتوسين والإرجومتريين على نفس القدر من الفعالية في منع نزف ما بعد الولادة. حقن الإرجومتريين أكثر في الآثار الجانبية وأقل استقرارا كما أن الإرجومتريين عن طريق الفم غير فعال بينما الميزوبروستول عن طريق الفم كان في أكثر الأحيان يرتبط مع نزف حاد ما بعد الولادة ويتم استخدام مقويات للرحم إضافية [١٦]. يقل فقدان الدم عن ٥٠٠ مليلتر عند الجمع بين استخدام الأوكسيتوسين والإرجومتريين ، هذا التأثير لا يلاحظ إذا كانت المرأة قد فقدت بالفعل ١٠٠٠ مليلتر من الدم.

ويمكن أيضا تطبيق خطوات وقائية للنساء اللاتي شخضت بأنها تعاني من المشيمة المنزاحة. وهذه الخطوات تشمل توافر كمية كافية من الدم ومشتقاته ، وجود خطة لعملية قيصرية اختيارية في وجود كبار الأطباء. وقد وجد أن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي مفيد في التنبؤ بالمشيمة الملتصقة وخصوصا في وجود المشيمة المنزاحة الخلفيه و في تقييم التخلخل العميق لعضلات الرحم و مجاورات الرحم و المثانة [١٧].

إن تحسين التغذية للنساء خلال فترة الحمل يساعد من الحد بشكل كبير من تعقيدات نزف ما بعد الولادة. وبالمثل يجب أن تتم الولادة دائما في المستشفيات للنساء اللاتي لهن تاريخ مرضي به نزف ما بعد الولادة في الحمل السابق أو الإزالة اليدوية للمشيمة أو بقاء المشيمة داخل الرحم أو انقلاب الرحم.

### تقدير كمية الدم المفقود

أولاً وقبل كل شيء، في التعامل مع نزف ما بعد الولادة هو التقدير الصحيح لكمية الدم المفقود وقد وجد أن التقييم البصري لفقدان الدم في فترة ما بعد الولادة على الفور يكون غير دقيق [١٨]. إن التقديرات البصرية على أحسن تقدير تحدد ٣٠-٥٠٪ فقط من الكمية الفعلية للدم المفقود. وتشمل طرق التقييم الكمي (العددي) البصرية تقدير وزن الشاش والمفروشات الملوثة بالدم وجمع كمية الدم المفقود في أوعية و حاويات مصممة خصيصاً لذلك . وقد إستخدمت القياسات السريرية (السريرية) مثل النبض وضغط الدم ومعدل إخراج البول، لتحديد مقدار الدم المفقود عن طريق تعيين درجات مختلفة .وضع فولر (Fuller) تصنيفاً مفيداً. حيث إنه يوجد أساساً ثلاث فئات من نزف ما بعد الولادة (خفيف ومتوسط وشديد). فإن فقدان كمية من الدم مقبولة أو معقولة يمكن وصفها بعدم وجود نزف ما بعد الولادة (ACS class I) (قصور الإمداد الدموي الحاد للشريان التاجي من الدرجة الأولى: لا يوجد أعراض؛ تقدر كمية الدم المفقود بحوالي ٧٥٠ مليلتر، النسبة المئوية لكمية الدم المفقود ١٠-١٥٪؛ ليس هناك حاجة إلى أي علاج). يوصف نزف ما بعد الولادة الخفيف على النحو التالي (ACS class II) (قصور الإمداد الدموي الحاد للشريان التاجي من الدرجة الثانية؛ وتشمل العلامات والأعراض عدم إنتظام دقات القلب وإنخفاض ضغط الدم؛ تقدر كمية الدم المفقود بحوالي ٧٥٠-١٥٠٠ مليلتر، النسبة المئوية لكمية الدم المفقود ١٥-٢٥٪، والعلاج يكون بتعويض ما فقد من حجم الدم). يوصف نزف ما بعد الولادة المتوسط على النحو التالي (ACS class III) (قصور الإمداد الدموي الحاد للشريان التاجي من الدرجة الثالثة؛ العلامات والأعراض تشمل النبض السريع ١٠٠-١٢٠ نبضة/الدقيقة، ضغط الدم الانقباضي ٨٠-١٠٠ ملليمتر زئبق، قلة إخراج البول؛ تقدر كمية الدم المفقود بحوالي ١٥٠٠-٢٠٠٠ مليلتر، النسبة المئوية لكمية الدم المفقود ٢٥-٤٠٪، والعلاج عادة ما ينطوي على نقل مشتقات الدم. يوصف نزف ما بعد الولادة الشديد على النحو التالي: (ACS class IV) (قصور الإمداد الدموي الحاد للشريان التاجي من الدرجة الرابعة؛ العلامات والأعراض تشمل النبض السريع جداً ١٢٠-١٤٠ نبضة/الدقيقة، ضغط الدم الانقباضي أقل من ٨٠ ملليمتر زئبق، انقطاع البول؛ تقدر كمية الدم المفقود بحوالي أكثر من ٢٠٠٠ مليلتر، النسبة المئوية لكمية الدم المفقود أكثر من ٤٠٪، والعلاج ينطوي على نقل الدم وتفعيل بروتوكول نقل الدم بكمية هائلة [١٩].

وبالمثل تستخدم أساليب معملية مثل قياس نسبة الهيماتوكريت لتقييم درجة فقدان الدم. الاعتماد فقط على هذا النهج ليس عملياً في معظم الظروف. ربما كان أفضل وسيلة للقياس أن يتم تقدير كمية الدم المفقود سريرياً ومن ثم اتخاذ التدابير المناسبة وفقاً لذلك.

### التعامل الفوري مع نزف ما بعد الولادة

وينبغي أن يكون طلب المساعدة، و اتباع نهج متعدد التخصصات التي تشمل أكبر طبيب توليد، وطبيب التخدير، وطبيب أمراض الدم، وخدمات نقل الدم هم في الخط الأول للتعامل مع نزف ما بعد الولادة. وينبغي أن يكون لكل وحدة بروتوكول التعامل مع نزف ما بعد الولادة موضوع في مكان بارز في جناح عملهم.

**الإنعاش:** تصحيح حجم نقص الدم يمنع مضاعفات كثيرة من نزف ما بعد الولادة مثل الفشل الكلوي والتجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية. علامات وأعراض صدمة نقص حجم الدم تظهر عندما تفقد المرأة ١٥٪ من حجم الدم الدائر في الأوعية الدموية. هذه الأعراض قد تظهر في مرحلة مبكرة، إذا كانت المرأة مصابة بمرض فقر الدم (الأنيميا). يجب الحفاظ على مدخل للوصول إلى الوريد و ذلك عن طريق وضع اثنين كانيولا واسعه القطر (قطر ١٤)، وفي الوقت نفسه يجب سحب ٢٠ مليلتر من الدم لعمل صورة دم كاملة، وفحص تجلط الدم، و تحاليل وظائف الكبد والكلى، و معرفة فصيلة الدم و مطابقتها.

في المرأة التي تعاني من نزف شديد بعد الولادة، ينبغي وضع خط وريدي مركزي ليس فقط لتعويض فقد الدم بالسوائل بشكل فعال ولكن أيضا للمراقبة لتجنب التحميل الزائد على القلب المعرض للخطر (الشكل رقم ٩،١). وعلاوة على ذلك المرأة بعد الولادة أكثر عرضة للاستسقاء في الرئة، بسبب انخفاض الضغط التناضحي (الإسموزي) الغروي في هذه الفترة. ينبغي الحفاظ على الضغط الوريدي المركزي عند ٤-٨ سم فوق الماء. يفضل الوصول إلى الوريد الودجي (العنقي) الداخلي؛ لأن الوريد الفخذي لا يمكن الوصول إليه بسهولة، وقد وجد أن الوصول للوريد عن طريق تحت الترقوة يترافق مع زيادة خطر حدوث مضاعفات أثناء الحمل وأوائل فترة ما بعد الولادة. ويجب الحفاظ على معدل إخراج البول ب ٥٠٠ مليلتر / ساعة.

إن إختيار السوائل التي يتم استخدامها لتعويض النقص في حجم الدم لا تزال مسأله مختلف عليها و قابلة للنقاش. إن المواد البلورية مثل رينجر لاكتات، محلول هارتمان، ٠،٩٪ محلول كلوريد الصوديوم هي الاختيارات الأولى مقارنة بالمواد الغروية، التي تبقى في الجسم لفترة طويلة، وتتداخل مع عوامل التجلط كذلك. من بين المواد البلورية، يعدُّ محلول رينجر لاكتات أفضل من محلول الملح، كما أن مع محلول اللاكتات هناك فرص أقل للحموضه علاجية المنشأ في الدم.

و من بين المواد الغروية، هيماسيل بولي جلين الجيلاتيني البقري الذي يعرف بقدرته على زيادة تدفق الدم للكلية في حالة صدمة نقص حجم الدم. ومع ذلك، فقد أثبتت التجارب أن الاستمرار في استخدام المواد الغروية ضار حيث يرتبط مع زيادة معدل وفيات الأمهات [٢٠]. في عموم الكلام، المواد البلورية لها آثار جانبية قليلة و فرص تفاعلات الحساسية أقل، و لها تأثير ضئيل على عوامل التجلط، و هي أيضا اقتصادية. إن ٢٠٪ فقط من المواد البلورية تبقى داخل الجسم بعد ضخها. و في دراسة حديثة للمقارنة بين إستخدام محلول الملح و الألبومين في المرضى المصابين بأمراض خطيرة الموجودين في العناية المركزة لم يوجد أي اختلاف في معدل الوفيات مع استخدام أي منهما [٢١].

يتطلب نزف ما بعد الولادة نقل خلايا الدم الحمراء في الغالبية العظمى من النساء؛ ذلك لتصحيح نقص حجم الدم و كذلك الأنيميا (فقر الدم). كما أن فقدان ٢٠٠٠-٣٠٠٠ مليلتر من الدم عادة ما يتطلب نقل خلايا الدم الحمراء، بالإضافة إلى قياسات الدورة الدموية، قياس الضغط الوريدي المركزي، و وجود دليل جيد لمتطلبات

نقل الدم. و في حالة عدم وجود فصيلة دم مطابقه حالاً في حالة تهدد الحياة، يمكن نقل فصيلة الدم أو السالبة لإنقاذ حياة المرأة. وعلى الرغم من وجود مخاطر المضاعفات المعدية وغير المعدية المرتبطة بنقل خلايا الدم الحمراء، إلا أنه لا مفر منه في إنقاذ حياة مريضة النزف. و بعد نقل ست وحدات من خلايا الدم الحمراء يجب نقل ما لا يقل عن وحدتين إلى أربع وحدات من البلازما الطازجة المجمدة. وينبغي أن ينقل الدم ومشتقاته في درجة الحرارة المثلى لتجنب مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية. إن قياس كل من الحموضة و القلوية للدم ودرجة حرارة الجسم الأساسية يؤثر بشدة على وضع التجلط للمرضى. كما أن المريضة التي تنزف لأسباب توليدية ولا تستطيع الحفاظ على درجة حرارة الجسم الأساسية أو تعاني من حموضة في الدم تكون أكثر ميلاً إلى الدخول في مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية. و ينبغي تدفئة كل السوائل قبل نقلها لجسم المريض كخطوة أولية في الوقاية من مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية.

يفاقم انخفاض الحرارة مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية، عن طريق تثبيط وظيفة الصفائح الدموية، التي تمنع تحفيز عوامل تجلط الدم، وأيضاً من خلال التسبب في تقليل و انخفاض عمل عضلة القلب. إن البلازما الطازجة المجمدة غنية بعوامل التجلط ماعدا الفيبرينوجين؛ و يجب أن تستخدم نتائج تحاليل عوامل التجلط في التوجيه لنقل البلازما الطازجة المجمدة. و يكون المطلوب عادة ١٠-١٥ مليلتر/كيلوجرام من وزن الجسم أو ٤-٥ وحدات من الأكياس التي تسع ٢٠٠ مليلتر. يجب نقل الراسب القوي حيث إنه غني بالفيبرينوجين إذا حدث انخفاض في مستوى الفيبرينوجين. يحتوى كل ٢٠٠ مليلتر وحدة من الراسب القوي على ٠.٢ ملليجرام من الفيبرينوجين و ٨٠ وحدة من العامل السابع. و يكون المطلوب عادة ١٠-١٥ وحدة، قد يلزم نقل صفائح الدم إذا كان تعداد الصفائح الدموية أقل من ٥٠٠٠٠ وخاصة في المرضى الذين يعانون من تسمم الحمل الشديد، أو متلازمة هيلب (HELLP). إن كل كيس ٦٠ مليلتر يرفع عدد الصفائح الدموية ٥٠٠٠. و قد يستلزم الأمر ٥-٦ وحدات. إن خطر انتقال العدوى البكتيرية أكبر مع نقل الصفائح الدموية، جنباً إلى جنب مع تشكيل أجسام مضادة ضد الصفائح الدموية. وعلاوة على ذلك، أن لديهم نصف عمر قصير، وعليه ينبغي أن يبرر استخدامها بشكل واضح. ويمكن لمريضة النزف لأسباب تتعلق بالولادة أن تمرض سريعاً بمرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية إذا لم يتم نقل السوائل والدم ومشتقاته وفقاً لمتطلبات المريضة. و يكون خطر مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية أكبر إذا صاحبه نزف شديد ما بعد الولادة. وتشتمل القيم المعملية لنزف ما بعد الولادة الشديد على وقت الثرومبلاستين النشط الجزئي و وقت البروثرومبين يكون أكثر من ١.٥ مرة، تعداد الصفائح الدموية أقل من ٥٠٠٠٠ و تركيز الفيبرينوجين يكون ٠.٨ جرام/لتر. ونرى هذه الأرقام المعملية أيضاً في حالات التهتك الشديد للمشيمة و المشيمة الملتصقة وانقلاب الرحم. وقد عرض برتيلو وزملاؤه بروتوكول نقل الدم والسوائل بكميات

هائلة [٢٢]. ويتكون هذا البروتوكول من: ٦ وحدات من خلايا الدم الحمراء المكدسة و ٤ وحدات من البلازما السائلة أو المثلجة الطازجة و وحدة واحدة من الصفائح الدموية. تم تصميم هذا النظام في العلاج لإحلال ٧٠٪ من مجموع خلايا الدم الحمراء، و ٦٠٪ من إجمالي حجم البلازما في مريض وزنه ٧٠ كجم. و هذا يقارب ٤٠ : ٦٠ نسبة حجم إلى حجم من البلازما إلى خلايا الدم الحمراء. إن الاتجاه الحالي في إصابات الإنعاش هو توظيف خطة إحلال مكونات الدم التي تقارب نسبة ١ : ١ : ١ (خلايا الدم الحمراء المكدسة ؛ الصفائح الدموية ، البلازما الطازجة المجمدة).

قد تفرض المريضة نقل الدم ومشتقاته على أسس دينية. في مثل هذه الحالات ، ينبغي احترام رغباتها. هناك دور لنقل الدم من الشخص ذاته خلال العملية القيصرية في مثل هؤلاء المرضى مع إمكانية خطر حدوث جلطات نتيجة الإنسداد بالسائل الأمنيوسي.



الشكل رقم (٩,١). يمثل الرسم البياني للتعامل مع نزف ما بعد الولادة الشديد.

### السيطرة على نزف ما بعد الولادة طبيا باستخدام الأدوية

استخدام عوامل قابضة للرحم و تدليك الرحم هما الخط الأول في التعامل مع وهن الرحم .و يمكن أن يعطى السيبتوسينون عن طريق الوريد أو حقن في العضل أو عن طريق الضخ (أو التسريب) فمن المستحسن أنه عندما يعطى عن طريق الوريد ككتله أن تعطى بجرعة عشرة وحدات، و ينبغي أن يعطى ببطء، لتجنب انخفاض ضغط الدم .وقد تم الإبلاغ عن وفيات الأمهات ؛ بسبب قصور الإمداد الدموي لعضلة القلب ؛ وذلك نتيجة إعطاء كتلة السيبتوسينون بجرعة سريعة.إن السيبتوسينون لديه نصف عمر قصير (متوسط ثلاث دقائق)، و يتم تكسيره بفعل إنزيم أوكسيتينيز، وتفرزه المشيمة [٢٣]. و يساعد ضخ السيبتوسينون في الحفاظ على الرحم في حالة انقباض مستمر. و الجرعة المطلوبة هي ٢٠ وحدة دولية في ٥٠٠ مليلتر من محلول المواد البلورية. ويمكن الجمع بين السيبتوسينون مع الإرجومتري للحصول على تأثير مستمر. يبدأ السيبتوسينون في العمل فوراً حيث لديه نصف عمر قصير بينما الإرجومتري لديه نصف عمر متوسط حوالي ٣٠ دقيقة، وتأثيره السريري يستمر لثلاث ساعات، وعليه نحصل على تأثير مستمر. يسبب الإرجومتري القيء، وخاصة في النساء بعد التخدير الموضعي، ويحتاج إلى تخزينه بشكل صحيح بعيداً عن الحرارة و أشعة الشمس. و تشمل موانع الاستخدام ارتفاع ضغط الدم وأمراض الأوعية الدموية الطرفية وأمراض القلب. تتأثر المكونات النشطة للدواء بهذه العوامل، والعوامل التي تبعث على القلق في البلدان الاستوائية. وهكذا في الخط الأول، تشمل العوامل القابضة للرحم، الأوكسيتوسين والإرجومتريين.

لا يستخدم البروستاجلاندين في المقام الأول للوقاية من نزف ما بعد الولادة، ولكن يتم استخدامه بشكل رئيس في علاج نزف ما بعد الولادة. وعليه فهي تعدُّ الخط الثاني لعوامل انقباض الرحم في نزف ما بعد الولادة. إن البروستاجلاندين إف ٢ ألفا (١٥ ميثيل البروستاجلاندين إف ٢ ألفا) هو الدواء الذي يمكن إعطاؤه بطريقتين الحقن العضلي، و عن طريق الوريد. كما تم استخدامه في الرش المستمر داخل الرحم في حالات وهن الرحم و وجد أنه فعال بنسبة ٨٠-٩٠٪ من الحالات التي يفشل فيها القابض الابتدائي للرحم في السيطرة على النزف .إن الجرعة الموصى بها هي ٢٥٠ ميكروجرام عن طريق الحقن العضلي، ويمكن أن تتكرر، إذا اقتضى الأمر، ويمكن الوصول للجرعة القصوى ٢ ملليجرام. لم يكن الدواء فعالاً في حالة التهاب المشيمة و الغشاء الأمنيوسي. وتشمل الآثار الجانبية للدواء انخفاض ضغط الدم الشديد و السكتة القلبية. و تشمل موانع الاستعمال أمراض القلب والرئة.

كما يستخدم الميزوبروستول في علاج نزف ما بعد الولادة حيث أدرجته منظمة الصحة العالمية تحت عنوان الأدوية الأساسية .يمكن أن يعطى هذا الدواء عن طريق الفم، و المهبل أو الشرج. يعطى الميزوبروستول في الشرج

بجرعة ٨٠٠ ميكروجرام وقد وجد أنه فعال في علاج نزف ما بعد الولادة و أقل في الآثار الجانبية المعوية. ومن الآثار الجانبية الملحوظة معه الارتجاف والحمى ولا ينبغي أن يستخدم في وجود خلل بوظائف الكبد.

قد تم اكتشاف دواء جديد في الآونة الأخيرة ، وهو العامل السابع النشط المصنع (نوفو٧) الذي سيطر بنجاح على النزف في حالات نزف ما بعد الولادة الشديد [٢٥]. وقد صرح باستخدامه مع المرضى المصابين بالهيموفيليا مع المثبطات ، واضطرابات وظيفة الصفائح الدموية. إن العامل السابع النشط المصنع يعمل في موقع الإصابة داخل الأوعية الدموية في المكان الذي يوجد فيه عامل الأنسجة و الصفائح الدموية النشطة. و يرتبط العامل السابع النشط المصنع في الجرعات الدوائية مباشرة مع سطح الصفائح الدموية النشطة وبذلك يسرع من تكوين الثرومبين الموضعي و تكوين جلطة الفيبرين لإنتاج جلطة مستقرة [٢٦]. و بذلك فإنه يعدُّ عامل تجلط ؛ عام لأنه يؤدي إلى طفرة في توليد الثرومبين بواسطة العامل العاشر. وتعدُّ الجلطة التي شكلت في وجود هذا الثرومبين أقوى وأكثر مقاومة للتكسير. هناك تقارير عن استخدامه في مجال الإصابات ، والنزف من العمليات الجراحية ، والنزف الدماغية وقد تم مؤخراً استخدامه في نزف ما بعد الولادة. وصف أهونين و زملاؤه [٢٧] استخدامه في نزف ما بعد الولادة الذي يهدد الحياة. أظهرت بياناتنا الخاصة من ١٨ مريضاً يعانون من نزف شديد وجد أن معدل وفيات الأمهات قد انخفض بشكل ملحوظ باستخدام الدواء بشكل سليم. و ارتبط استخدام العامل السابع النشط المصنع بانخفاض الاحتياج إلى متطلبات الدم و مشتقاته [٢٥]. هناك الكثير من المبادئ التوجيهية وقد صدرت لتوحيد استخدام الدواء في النزف الهائل [٢٨]. و أجمعت الآراء على إعطاء الدواء بجرعة ٧٠-٩٠ ميكروجرام/كيلوجرام قبل الانتقال إلى استئصال الرحم في المريضة التي فشلت معها الطرق الطبية والجراحية للسيطرة على النزف.

إن تكلفة الدواء قضية كبرى. وتمثل عاملاً مهماً يحد من استخدامه. من ناحية أخرى فإن لهذا الدواء فائدة كبيرة من خلال عمله الموضعي حيث يقلل من التجلط العام في باقي أنحاء الجسم. و في خلال استخدامات الدواء في مجال التوليد وجد أن له أثراً جانبياً واحداً والذي أيضاً غير مرتبط مباشرة باستخدام الدواء. و لذلك توجد حاجة ملحة لعمل تجربة عشوائية لتشكيل المبادئ التوجيهية القائمة على الأدلة لاستخدام الدواء.

#### وقف النزف عن طريق الانسداد بالبالون Balloon Tamponade

تم تصميم اختبار التامبوناد (الانسداد) لتجنب العمليات الجراحية غير الضرورية في المرضى الذين يعانون من نزف ما بعد الولادة. يمكن تقييم الحاجة إلى مزيد من التدخل الجراحي في حالات وهن الرحم التي تؤدي إلى نزف ما بعد الولادة عن طريق استخدام اختبار التامبوناد (الانسداد). وقد استخدمت مختلف الأجهزة بنجاح للغرض المذكور أعلاه. وتشمل البالون الهيدروستاتيكي للمسالك البولية لراسك ، قسطرة المريء سنجستاكين - بلاكمور ، وبالون بكري. وقد تم استخدامها لتطبيق الضغط المضاد على جيوب الرحم المفتوحة في حالة النزف. في ظل غياب

الأجهزة المذكورة أعلاه، يمكن ملء تجويف الرحم بشاش معقم التعبئة لتحقيق التأثير الضاغط. في اختبار التامبوناد (الانسداد). تعطى المرأة التخدير، و يوضع الجهاز و يتم ملئه بحوالي ٨٠-٣٠٠ مليلتر محلول ملح دافئ و يشترط أثناء إدخال الجهاز عدم حدوث تهتك في المهبل أو عنق الرحم. إذا كان النزف مستمرا و التامبوناد (الانسداد) في مكانه، فهذا يعني فشل الاختبار وينبغي تبني الأساليب الجراحية على الفور، والعكس بالعكس. يمكن بقاء التامبوناد (الانسداد) أو كمادة الرحم في مكانه لمدة ٢٤-٤٨ ساعة مع استمرار ضخ الأوكسيتوسين ١٢-٢٤ ساعة. وينبغي أيضا استمرار المضادات الحيوية الوقائية. يتم إزالته تدريجيا بعد ٢٤ ساعة. ما زال علينا أن نرى في البيئات فقيرة الموارد ما إذا كان يمكن استخدامه بشكل فعال في المرأة التي تعاني من نزف حاد أو أنه يمثل مضيقا للوقت الثمين.

### السيطرة على نزف ما بعد الولادة جراحيا

تلعب العمليات الجراحية دورا هاما في التعامل مع نزف ما بعد الولادة. فقد يواجه المريض المضاعفات مثل مرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية لتأخير العملية الجراحية أو إجرائها بجراح غير كفء. ويمكن لفقدان الدم من خلال جيوب الرحم المفتوحة أو وهن الرحم أن يكون هائلا. وتشمل الإجراءات الجراحية المتوفرة ربط الشريان الرحمي، وربط المغاغة بين المبيض الرحم، وربط الشرايين الحرقفية الشائية الداخلية على الجانبين، غرز بي لينش، غرز بي لينش المعدلة والإنصمام الشرياني.

### غرز ضغط الرحم Uterine Compression Sutures

تم ذكرها لأول مرة بواسطة بي لينش وزملاؤه في عام ١٩٩٧، على شكل سلسلة من ٥ حالات مرضية. وقد تم تسجيل ما مجموعه ١١٨ حالة، منشورة في ٤ سلاسل مشهورة، مع تجنب عملية استئصال الرحم في ١٠٢ حالة (٨٢٪) [٢٩].

وهن الرحم هو السبب الرئيس لاستخدام غرز ضغط الرحم وكذلك يمكن استخدامه في حالات قليلة من المشيمة المنزاحة، والمشيمة الملتصقة. المبدأ الرئيس هو تقارب جدران الرحم الأمامية والخلفية من أجل توفير ضغط مستمر. في حالة المشيمة المنزاحة، تستخدم الغرز بضغط أفقي وقد أثبتت نجاحا ملحوظا. وتتضمن الأدوات المستخدمة غرزة رقم (١) مونوكريل (إيثيكون؛ بولي جليكابرون ٢٥) على إبرة ٧٠ ملليمتر نصف دائرية نصف العمر لهذه الغرزة ٢١ يوما. إن كلا من الفاكريل والوتر الرقم ٢ قد تم استخدامها بشكل متكرر للغرض المذكور أعلاه.

تشمل المضاعفات تقيح الرحم، قصور الإمداد الدموي للأنسجة، وفشل العملية. وقد أبلغ عن حالات الحمل الناجح بعد استخدامه [٢٩]. ويمكن تطبيقها بشكل فعال في النساء اللاتي تعانين من انخفاض ضغط الدم. كما أنها عملية آمنة وتحافظ على الرحم، ويتم خفض قوة الشد في ٤٨ ساعة، وعليه، فإنه لا يوجد أي ضرر دائم على الرحم.

## إزالة التوعية في الحوض Pelvic Devascularization

إزالة التوعية المتدرجة للأوعية الدموية الحوضية تشمل ربط الأوعية الدموية للمبيض والرحم والأوعية الحرقفية الداخلية. إن العملية تتطلب وجود طبيب على دراية تقنية ودراية بتشريح الحوض. كان أول ظهور لمبدأ ربط الشريان الحرقفي الداخلي لتأمين الإرقاء في مريضة مصابة بسرطان عنق الرحم و تخضع لعملية استئصال الرحم. وكان إدخاله في الممارسة التوليدية في منتصف القرن العشرين. إن ربط الوعاء الحرقفي يتسبب في فتح الأوعية الجانبية العجزية، والقطنية المتوسطة، و الباسورية العليا. و يؤدي ربط الشريان الحرقفي الداخلي إلى انخفاض في الضغط الشرياني، تدفق الدم في الحوض، و ضغط الدم في الشريان الحوضي. إن التأثير النهائي هو التحول من التداول في نظام الحوضي إلى النظام الوريدي. يمكن السيطرة على النزف الوريدي عن طريق الضغط بصورة مؤقتة. ويمكن ربط الأوعية الحرقفية الداخلية على وجه التحديد في حالة عدم وجود أي سبب محدد للنزف، في حالة التمزقات التي تشمل المهبل وعنق الرحم، أو نزف من الرباط العريض والجدران الجانبية للحوض. و يشتمل ربط الشريان الحرقفي الداخلي على الجانبين على تشريح في منطقة خلف الصفاق ثم ربط الأوعية الحرقفية الداخلية بغرز لا يمتصها الجسم. و لا يوجد أي آثار جانبية على المدى الطويل؛ بسبب الدورة الدموية الجانبية الوفيرة. وقد ذكر أن معدل النجاح يتراوح ما بين ٤٠ و ٧٠٪ [٧]. إن الإصابة غير المقصودة للوريد الحرقفي يمكن أن يؤدي إلى مزيد من فقدان الدم. و أيضا من المضاعفات المحتملة ربط الأوردة الحرقفية مع قصور الإمداد الدموي للعضلات الأولية. إن الإجراء لا محل له في المرضى الذين يعانون من نزف ما بعد الولادة الشديد الذين وصلوا للمضاعفات مثل أمراض تجلط الدم. وبالمثل قد نقلت عن نسبة نجاح العملية بأنها متدنية مقارنة بالمضاعفات الناتجة عنها [٣٠]. لا يبدو أن ربط الشريان الحرقفي الداخلي على الجانبين يتداخل مع فرص الإنجاب اللاحقة. قد يكون هناك توقف للطمث لبعض الوقت بعد العملية. وتفيد التقارير أيضا بوجود حالات حمل كثيرة بعد هذا الإجراء، قد تكون هناك حالات تقييد نمو الجنين داخل الرحم في الحمل اللاحق، جنبا إلى جنب مع خطر نزف ما بعد الولادة في الحمل اللاحق.

## الانصمام الشرياني (سدادة الوعاء الدموي) Arterial Embolization

تتطلب سدادة الوعاء الدموي وجود أخصائي أشعة علاجية. وهو إجراء يمكن اتباعه في العيادات الخارجية، ويتم الوصول عن طريق الشريان الفخذي حيث يتم إدخال القسطرة فوق التشعب من الشريان الأورطي، ويتم تحديد نقطة النزف عن طريق حقن صبغة. الشريان المحدد (الحرقفي الداخلي أو شريان الرحم أو المبيض) يتم قسطرته ثم حقن سدادة من الجيلاتين الأسفنجي التي تمتص عادة في فترة ١٠ أيام. ويمكن أيضا اختيار الشريان الهدف في موقع النزف. في حالات وهن الرحم يتم الحقن في الشريان الرحمي و في حالة إصابات الجهاز التناسلي

الداخلي يتم الحقن في الشريان الفرجي الغائر أو المهبل و يحقن الشريان الحرقفي الداخلي في حالة وجود ورم دموي في العضله فوق الرافعة. و يتطلب الإجراء ٦٠ دقيقة لاستكمالها، مع وجود شرط مسبق هو استقرار ديناميكا الدم. وقد تم الإبلاغ عن معدلات النجاح بين ٨٠ و ١٠٠ ٪. وقد وجد فيدانشام في مراجعة للإجراءات المتبعة للنزف الداخلي في الحوض أن معدل النجاح ١٠٠ ٪ بعد الولادة المهبلية و ٨٩ ٪ بعد العملية القيصرية [٣١]. و من المضاعفات الحمى، نخر في جدران المثانة أو المستقيم، وإصابة العصب الوركي.

لم تتضرر الوظيفة الإنجابية بما في ذلك الدورة الشهرية والخصوبة من هذا الإجراء [٣٢]. نستخلص من التقارير و المتابعة إلى أن هذا الإجراء آمن وقابل للتكرار مع الحفاظ على الوظيفة الإنجابية. إن وهن الرحم هو السبب الأكثر شيوعاً لنزف ما بعد الولادة التي يتم إجراء الإنصمام الشرياني لها. ويتم أيضاً عمله كوقاية في المرضى الذين يعانون من المشيمة الملتصقة. وبصرف النظر عن التعقيدات، فإن توافر الأشخاص المدربين بشكل مناسب ونقل المرضى إلى أجنحة التصوير الوعائي هي القضايا الرئيسة المعنية.

### استئصال الرحم

#### Hysterectomy

استئصال الرحم قد يكون كلياً أو جزئياً، هو الإجراء الأكثر شيوعاً خصوصاً في البلدان النامية، حيث التسهيلات للإجراءات ذات التقنية العالية مثل الإنصمام الشرياني غير متوفرة. يتسبب استئصال الرحم في فقدان القدرات الإنجابية مع عواقبها النفسية والاجتماعية. إن استئصال الرحم هو مسؤول أيضاً عن مضاعفات توليدية مثل زيادة تشكيل الناسور، والتخدير لفترة طويلة له مضاعفاته الخاصة و خاصة في مريضة النزف. لأسباب تتعلق بالولادة. تم الإبلاغ مؤخراً عن الوفيات نتيجة؛ استئصال الرحم في سلسلة من ٣١٨ امرأة من المملكة المتحدة بنسبة ٠,٦ ٪ [٣٣]. تضمنت الأسباب الشائعة لإستئصال الرحم، وهن الرحم (٥٣ ٪) والمشيمة الملتصقة (٣٩ ٪). على الرغم من أن استئصال الرحم الجزئي سريع نسبياً، فإنه قد لا يكون فعال في حالات المشيمة الملتصقة أو المشيمة المنخفضة.

في حال استمرار النزف بعد استئصال الرحم تستخدم كمادة الضغط للسيطرة على ديناميكية النزف في الحوض من المناطق المسلوخة. وقد استخدمت هذه التقنية بنجاح في حالات الإصابات الجراحية مثل حالات تمزق الكبد، وتسمم الحمل الشديد. وقد استخدمت تقنيات مختلفة مع أسماء مختلفة لهذا الإجراء. فهي تتطلب عادة إعادة فتح البطن لإزالة كمادة الضغط جنباً إلى جنب مع المضادات الحيوية حالما يتم استقرار الدورة الدموية.

### الإستنتاج

نزف ما بعد الولادة من حالات الطوارئ التي تهدد الحياة. وينبغي إتباع نهج متعدد التخصصات ليكون المفتاح في العلاج. هناك حاجة ماسة إلى تجارب عشوائية واسعة لتوضيح التقنيات الجراحية الجديدة والخيارات الطبية في التعامل مع نزف ما بعد الولادة. و الغالبية العظمى من هذه الوفيات تحدث في العالم النامي، وينبغي تصميم طريق مرسوم واضح مع الأخذ في الاعتبار المتطلبات والتسهيلات المتاحة هناك لإحداث تغيير فعال في أرقام الوفيات بسبب نزف ما بعد الولادة. يوجد طرق مستجدة لتقييم وعلاج نزف ما بعد الولادة و لكنها بحاجة إلى المزيد من التقييم قد تشمل إستخدام قياس و تقييم الجلطات وإعطاء مركز الفيبرينوجين [٣٤] وإستخدام حمض الترانيكساميك [٣٥، ٣٦].

### النقاط الرئيسية

- تحديد المرضى في عيادات ما قبل الولادة ذوات عوامل الخطر للنزف ما بعد الولادة ونصحهم بالولادة في المستشفى. وينبغي مناقشة المخاطر والمنافع لعملية الإنصمام الشرياني في المرأة التي تعاني من المشيمة المنزاحة أو المشيمة الملتصقة خاصة في وجود التسهيلات المتاحة.
- ينبغي إعتماد نهج متعدد التخصصات أول ما يتم التعرف على المريضة كحالة نزف ما بعد الولادة.
- وينبغي أن يكون طبيب التوليد ضليعاً في بروتوكول نقل كمية هائلة من الدم في حالات نزف ما بعد الولادة الشديد.
- غرز ضغط الرحم تكون فعالة وسهلة التطبيق، وينبغي أن تكون الاختيار الأول في المرضى الذين يعانون من وهن الرحم.
- هناك دور للعامل السابع النشاط المصنع في نزف ما بعد الولادة واسع، وينبغي أن يعطى بجرعة ٧٠-٩٠ ميكروجرام/كيلوجرام من وزن الجسم، قبل الانتقال إلى استئصال الرحم.

### المراجع

1. Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77(1):69-76.
2. Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; 77(1):77-82.
3. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3):275-7.
4. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94(3):243-53.
5. Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(6):595-603.
6. Shah N, Hossain N, Shoib R, Hussain A, Gillani R, Khan N. Socio-demographic characteristics and the three delays of maternal mortality. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19(2):95-8.
7. McLintock C. Postpartum haemorrhage. *Thromb Res* 2005; 115(Suppl 1):65-8.

8. King PA, Duthie SJ, Dong ZG, Ma HK. Secondary postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29(4):394-8.
9. Kominiarek MA, Kilpatrick SJ. Postpartum hemorrhage: a recurring pregnancy complication. *Semin Perinatal* 2007; 31(3):159-66.
10. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005; 98(4):419-22.
11. Brinsden PR, Clark AD. Postpartum haemorrhage after induced and spontaneous labour. *Br Med J* 1978; 2(6141):855-6.
12. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Fam Pract* 2000; 49(9):829-32.
13. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48(1):15-8.
14. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1165-9.
15. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000007.
16. Mathai M, Gulmezoglu AM, Hill S. Saving womens lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. *Bull World Health Organ* 2007; 85(4):322-3.
17. Maldjian C, Adam R, Pelosi M, Pelosi M, 3rd, Rudelli RD, Maldjian J. MRI appearance of placenta percreta and placenta accreta. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(7):965-71.
18. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36(2); 152-4.
19. Fuller AJ, Bucklin B. Blood component therapy in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3):443-58, xi.
20. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998 316(7136):961-4.
21. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2247-56.
22. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007; 47(9):1564-72.
23. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000201.
24. Kupferminc MJ, Gull I, Bar-Am A, et al. Intrauterine irrigation with prostaglandin F2-alpha for management of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5):548-50.
25. Hossain N, Shamsi T, Haider S, Soomro N, Khan NH, Memon GU. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(10): 1200-206.
26. Hedner U. Recombinant factor VIIa: its background, development and clinical use. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(3):225-9.
27. Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94(5):592-5.
28. Welsh A, McLintock C, Gatt S, Somerset D, Popham P, Ogle R. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(1): 12-16.
29. Baskett TF. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: efficacy, morbidity, and subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1):68-71.
30. Evans S, McShane P. The efficacy of internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160(3):250-53.
31. Vedantham S, Goodwin SC, McLucas B, Mohr G. Uterine artery embolization: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(4):938-48.
32. Sergeant F, Resch B, Verspyck E, Rachet B, Clavier E, Marpeau L. Intractable postpartum haemorrhages: where is the place of vascular ligations, emergency peripartum hysterectomy or arterial embolization?. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32(4):320-29.
33. Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG* 2007; 114(11):1380-87.

34. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, Rudigoz RC. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009; 116(8):1097-102.
35. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts I. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010 16;11:40.
36. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD007872

## تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية

### Disseminated Intravascular Coagulation

نازلي حسين ومايكل ج. بايداس

#### التجلط الطبيعي أثناء فترة الحمل

يحدث الحمل تغيرات بمستويات انتشار عوامل التجلط. ويعتمد نظام الإرقاء على تحقيق التوازن المعقد بين الصفائح ومحفزات التجلط ومسارات مضادات التحفز الذاتية. تزداد مستويات عامل فون ويلبراند VWF بنسبة ٤٠٠٪ على الأقل القريب، وباستثناء العاملين الخامس والثاني، فإن باقي العوامل تُظهر زيادة من ٢٠-١٠٠٠٪ عن المستويات بالجهاز الدوري [١]. تتضمن علامات مصل الدم للتجلط المفرط بالحمل الطبيعي مستويات متزايدة من بقايا دي-دير (D-Dimer) وإتحاد الثرومبين - ومضاد الثرومبين (TAT) وبقايا محفزات الثرومبين ١+٢ (F1+2). وفيما يتعلق بمسارات مضادات التجلط، فتشمل ميثبط مسار العامل النسيجي [TFPI] والمقاومة النشطة لبروتين سي [APCR] وميثبط البروتياز المعتمد على بروتين Z؛ علماً بأن هذا الميثبط يعمل على تعطيل العامل العاشر الفعال؛ كما أنه تم تحسين عملية التشبيط تلك ١٠٠٠ ضعف في وجود بروتين Z. و يظهر هبوط بمستويات نشاط مضادات التجلط وخاصة بروتين إس [protein S] على المستويين الحر والدوري [٢]؛ إذ تهبط مستويات هذا البروتين بشكل ملحوظ بقدر ما يصل إلى ٥٥٪ خلال فترة الحمل. هذا وبالإضافة إلى أن نسبة ٤٠٪ من السيدات قد يتطور لديهن مقاومة مكتسبة ضد بروتين سي النشط بما لا يتعلق بطفرة ليدن بالعامل الخامس. علماً بأن هذه المقاومة قد تكون؛ نتيجة لزيادة بنشاط العامل الثامن أو انخفاض بنشاط بروتين إس أو خلاف ذلك؛ نظراً لوجود آليات لم يتم تعريفها حتى الآن.

يقل نشاط انحلال الفيبرين خلال فترة الحمل وذلك من خلال إفراز المشيمة لميثبط - منشط البلازمينوجين مجموعة ٢ (PAI-2) وإفراز الكبد وبطانة الأوعية الدموية لميثبط - منشط البلازمينوجين مجموعة ١ (PAI-1)؛ بما يعمل على زيادة مستويات كلا الميثبطين خلال فترة الحمل. يعمل الميثبطان بلازمين ألفا ٢ وميثبط الثرومبين - إنزيم

انحلال الفيبرين القابل للتنشيط (TAFI) على تثبيط البلازمين بشكل مباشر وغير مباشر ؛ علما بزيادة مستويات إنزيم انحلال الفيبرين القابل للتنشيط (TAFI) في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل.

### الفسيولوجية المرضية

#### المبادئ العامة

يعد تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية بطب التوليد على نحو نموذجي ؛ نتيجة لسبب من الأسباب المرضية الثلاثة: [١] إصدار مواد شبيهة ببروتين ثرومبوبلاستين بما يعمل على تنشيط كل من المسارات الداخلية والخارجية و [٢] تلف الخلايا المبطنة للأوعية الدموية الذي قد يتسبب في تنشيط المسار الرئيسي و [٣] إطلاق السيوكين في أحوال إنتان الدم بواسطة بكتيريا سالبة الجرام. قد تسبب أي من الآليات السابقة تنشيطا لبروتين الثرومبين وإنزيم البلازمين بالجهاز الدوري. يتسبب الثرومبين في تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين وخلال عملية التحويل تلك، تتكون أحاديات الفيبرين. تتبلر هذه الأحاديات فيما بعد مكونة الفيبرين ؛ الأمر الذي يسبب في المقابل سد الأوعية الدقيقة. وقد يشمل سد الأوعية أعضاء متعددة أو جملة الأوعية المحيطة ، بل ويؤدي إلى إلحاق تلف متعدد بالعضو و يعد ذلك بالأمر الملحوظ بمرض تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية. يعمل ترسيب الفيبرين على حصر الصفائح مؤديا إلى قلة عددها ، علما بأن تنشيط البلازمينوجين يعمل أيضا على إصدار منتجات تفكك الفيبرين (FDP) من الفيبرينوجين المعروفة بالآتي [X, Y, D & E] و تتحد منتجات التفكك تلك مع أحاديات الفيبرين وذلك قبل التبلر في شكل أحادي الفيبرين المذاب ؛ الأمر الذي يُضعف من الناحية الأخرى الإرقاء مؤديا إلى حدوث نزيف. علاوة على ذلك ، تعيق هذه المنتجات انقباض عضلتي القلب والرحم ، ومن ثم يؤدي الأمر إلى إحداث نزيف وانخفاض بالضغط. يحفز الثرومبين إصدار الخلايا وحيدة النواة فيما يتعلق بالإنترلوكين ١ و ٦ وعوامل تنخر الورم إلى جانب الإصدار الباطني لمادة الثرومبوموديولين وبروتين الإندوثيلين والسليكتين. علما بأن بروتين الإندوثيلين يتسبب في حدوث التقلص والانقباض الوعائي ثم تكوين الجلطة وسد الأوعية الدموية. و يتسبب ربط سليكتين E (الارتباط الجزئي الباطني لكريات الدم البيضاء) بالخلايا الأحادية والليمفاوية والمجبية في إصدار السيوكينات (cytokines) . تتسبب هذه المنتجات في تركيب وإصدار مواد الإنترلوكين ١ و ٦ ومثبط - منشط البلاسمينوجين (PAI-1) المشتقة من الخلايا الأحادية والبلاعم الكبيرة. تحفز الإنترلوكينات التلف الباطني الإضافي ؛ في حين يثبط البلاسمينوجين انحلال الفيبرين مسبباً بذلك حدوث الجلطة مرة أخرى. يُحدث البلازمين الحر بالجهاز الدوري تنشيطاً بالنظام المكمل أيضا ؛ هذا الأمر يؤدي إلى مزيد من التدمير للصفائح ، بالإضافة إلى خفض عددها. إن التنشيط المكمل يؤدي أيضا إلى النفاذية الوعائية المتزايدة مسببة انخفاض بضغط الدم. هذا ، ويؤدي انتشار التلف الباطني إلى تنشيط

العامل الثاني عشر؛ علماً بأن هذا العامل المنشط يعمل على تحفيز تحويل بروتين البريكاليكرين إلى الكاليكرين؛ الأمر الذي يؤدي في المقابل إلى تنشيط الكاينينات منشطاً بذلك النفاذية الوعائية.

لذا، يمكن التلخيص بأن حدوث الانطلاق يؤدي إلى تنشيط الثرومبين والبلازمين بالجهاز الدوري، هذا وفور تنشيطهما، تصدر نتائج الدورة المفرغة، المؤدية إلى توليد منتجات تفكك الفيبرين وإصدار الإنترلوكين ١ و٦ وعوامل ألفا لتتخر الورم وتنشيط المكمل، علماً بأن التنشيط الباطني اللاحق يزيد مرة أخرى من تفاقم الموقف. وتظهر السيتوكينات الالتهابية؛ كإنترلوكين ٦ وعامل تنخر الورم - ألفا، محفزة للتجلط وذلك من خلال زيادة إنتاج عامل النسيج الباطني والتأثير على تنشيط بروتين سي من خلال إحداث تغييرات بالثرومبوموديولين ومتلقي بروتين سي الجانبي [٣]. تتسبب السيتوكينات أيضاً في تكوين الصفائح الزائد؛ وهذه الصفائح الجديدة تعد أكثر حساسية بالنسبة لتنشيط الثرومبين والنشاط الزائد المحفز للتجلط [٤]. وتزداد هذه الدورة مرة أخرى سوءاً؛ نظراً لانخفاض مضادات التجلط المنتشرة بالنظام الدوري والتي يطلق عليها مضادات الثرومبين إلى جانب بروتيني (سي) و(إس). يظهر هذا الانخفاض بشكل ملحوظ بحالات تسمم الحمل وتسمم الدم؛ إذ ترتبط المستويات المنخفضة بشكل مباشر بخطورة المرض أيضاً [٥]. ثمة استهلاك لعوامل وصفائح التجلط تؤدي إلى حدوث نزيف، علماً بأن التجلط والنزيف أمران متواجدان معاً؛ ولكن في الغالب يتطلب النزيف اهتماماً من جانب طبيب التوليد.

### العوامل المرضية المسببة للتجلط المنتشر داخل الأوعية

يوجد عدد من السيناريوهات العلاجية التي قد تؤدي إلى التجلط المنتشر داخل الأوعية:

- انصمام بالنخط (السائل الذي يملئ النخط ويحيط بالجنين).
- تسمم شديد بالحمل والدم.
- انقطاع الغشاء المشيمي.
- موت جنيني داخل الرحم.
- تسمم دموي بسبب البكتيريا موجبة أوسالبة.
- كبد دهني حاد بفترة الحمل.
- فقدان هائل للدم يؤدي إلى تجلط منتشر داخل الأوعية الدموية.
- نقل دم بكميات هائلة نتيجة لفقدان الدم.

## إنصمام بالسائل السلوي (السائل السلوي/الأمنيوسي) وتجلط منتشر داخل الأوعية الدموية

## Amniotic Fluid Embolism and DIC

## الآلية

يعد السائل السلوي سائلا غنيا بمواد محفزات التجلط وحل الفيبرين ؛ علما بأن النشاط المحفز للتجلط يعتمد بأكمله على وجود العامل النسيجي الذي يزداد تركيزه مع مرور العمر الحملي للجنين [٦]. ويرتبط الانصمام بالسائل السلوي في حالات الحمل المتكرر والأمهات الأكبر سناً وبالولادات القيصرية أو الولادات المهبلية المساعدة واستسقاء السلى وتسمم الحمل وانفصال المشيمة وتمزق الرحم وإرهاق الجنين [٧]. من الناحية الفسيولوجية المرضية، ينشأ هذا الإنصمام من القطع المتزامن بالأغشية الجنينية وأوعية الرحم التي ينتقل من خلالها السائل السلوي إلى دورة الرحم الوريدية، ثم إلى دورة الشريان الرئوي للأم [٨]. إن وجود السائل السلوي بالجهاز الدوري يتسبب في إصدار مادة مثيلة الثرومبوبلاستين التي تنشط في المقابل عامل عشرة؛ علما بأن عامل عشرة النشط يعد المنشط الأكثر فعالية للثرومبين. ومن ثم، يحدث هذا الأمر انسداد بالجملة الوعائية المجهرية الصغيرة بواسطة جلطات الفيبرين الصغيرة الغنية بالصفائح؛ مؤدياً بذلك لتجلط مداهم منتشر داخل الأوعية. يتسبب السائل السلوي أيضا في إصدار المكمل وصفائح ذات عامل ٣ مؤدياً بذلك حدوث جلطات الفيبرين الصغيرة الغنية بالصفائح [٩]. هذا، ويتم ملاحظة مرض التجلط في ٨٣٪ من حالات انسداد السائل السلوي، كما إنه قد يظهر بشكل مبكر في غضون أربع ساعات من بدء حدث الانطلاق [٨]. يقوم التشخيص المعملّي للتجلط المنتشر داخل الأوعية بناء على مستويات مضادات الثرومبين ٣ ومستويات الفيبرينوبتين وجزئيات دي- ديمر وعدد الصفائح، علما بأن تشكيل استقرار ديناميكية الدم واستنشاق الأكسجين واستخدام عقاقير رافعة التوتر الوعائي هي الركائز الأساسية لرحلة العلاج. إن الإنصمام بالسائل السلوي هو الحالة الوحيدة التي يتسنى استخدام عقار الهيبارين في التجلط المنتشر داخل الأوعية بها؛ وذلك لإزالة انسداد الأوعية الدقيقة [١٠، ١١].

## تسمم الحمل والتجلط المنتشر داخل الأوعية Eclampsia and DIC

هي عيوب تجلط الدم، التجلط المنتشر داخل الأوعية التي تحدث خلال اضطرابات الضغط المفرط بفترة الحمل، ولكنها ليست بالأمر الملحوظ من الناحية العلاجية.

لا تتأثر التقييمات العملية عادة: كتحديد زمن محفزات التجلط وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط ومستويات فيبرينوجين البلازما، أثناء اضطرابات الضغط الشديد بالحمل. يؤدي تسمم الحمل الشديد إلى تجلط بسيط منتشر داخل الأوعية بالجهاز الدوري؛ علما بظهوره عادة بنسبة ١٠٪ من حالات تسمم الحمل الشديد. إن الآلية الرئيسة تتمثل في إتلاف الخلايا الباطنية؛ الأمر الذي يؤدي إلى تنشيط مسارات التجلط بكلا نوعيها الداخلية والخارجية، كما يؤدي إلى اختفاء محفزات التجلط وظهور منتجات تكسير الفيبرين وتلف العضو الترفي بشكل

ثانوي لتكوين الجلطات الدقيقة. تظهر مستويات مرتفعة من معقد الثرومبين - مضاد الثرومبين، الفيبرين المذاب ومنتجات تكسير الفيبرين والبلازمين -مضاد البلازمين ألفا ٢ بالمرأة الحامل المصابة بتسمم الحمل [١٢]. تنشأ هذه الحالات بالجهاز الدوري المحيطي وكذلك بالجهاز الدوري للمشيمة الرحمية [٥]، انخفاض عدد الصفائح ترتبط بشدة المرض. إن حدوث أعراض انحلال الدم وارتفاع إنزيمات الكبد وانخفاض عدد الصفائح في حالات تسمم الحمل الشديد السابقة (متلازمة هيلب) تصل نسبتها من ١٣٪ وحتى ١٧٪. إن تنشيط الخلايا الباطنية تتسبب في إصدار زائد لعامل فون والبيراند الذي يؤدي بدوره إلى قلة الصفائح بسبب الاستهلاك واعتلال الأوعية الدقيقة المتجلطة [١٣]. في الحالات شديدة الخطورة، انخفاض محفزات التخثر كالفيبرينوجين والصفائح الدموية قد يحدث نزيفا تلقائيا للدم.

### فصل المشيمة والتجلط المنتشر داخل الأوعية

يعتبر تقدم سن الأم وارتفاع ضغط الدم واستخدام الكوكايين والتعرض للصدمة وتكرار الولادات من العوامل الخطرة المعتادة المرتبطة بانفصال المشيمة، هذا وقد تم تحديد تحولات التجلط الخلقي المتزايد أيضا بعامل خطر لحدوث انفصال المشيمة. تتضمن هذه العوامل تحول عامل ليدن الخامس ونقص بروتين إس وتحول بالجينات المحفزة للثرومبين؛ الأمور التي تم تحديدها بالأسباب المؤدية لانفصال المشيمة [١٤]. وبدراسة مرتقبة، تبين انخفاض جين عامل نمو المشيمة؛ ارتفاع وجود جين متلقي العامل النمو الباطني الوعائية ١ (s FLT1) لعوامل مضادات الأوعية الدموية المغذية للأورام في النساء اللاتي لديهن حالة متطورة من انفصال المشيمة وارتفاع شديد بضغط الدم [١٥].

تم تصنيف انفصال المشيمة على نحو الدرجات التالية [١٦]؛ تم تقديم نظام التصنيف بواسطة شير (Sher) في ١٩٧٨:

- درجة ٠: تشير إلى التشخيص التراجعي لانفصال المشيمة
- درجة ١: نزيف مهبلي
- درجة ٢: نزيف مهبلي ونزيف مستر وآلام الرحم ومعدل غير مطمئن لضربات قلب الجنين
- درجة ٣: نزيف مهبلي وحدوث صدمة ونزيف مستمر ممتد وآلام الرحم والموت الجنيني وأحيانا الإصابة بأمراض التجلط

ينقسم المستوى الثالث فرعياً إلى قسمين آخرين، وذلك على أساس وجود أو غياب مرض التجلط. إن مرض التجلط كما لوحظ بالمستوى الثالث فيما يتعلق بانفصال المشيمة يعمل على إصدار المواد المحفزة للتجلط ومادة مثل الثرومبوبلاستين بالجهاز الدوري؛ مسببا بذلك تنشيط مسار التجلط الخارجي مع العلم بأنه إذا ترك الأمر دون رقابة

لفترة طويلة، فإن الأمر يؤدي إلى استهلاك عوامل التجلط فضلاً عن حدوث تجلط عنيف منتشر داخل الأوعية. يظهر مرض التجلط الواضح في ١٠٪ من من الحالات التي بها [١٠] انفصال المشيمة؛ ففي حالة الانفصال الضخم، يتم ملاحظة الإصابة بالتجلط بنسبة ٢٠ إلى ٣٠٪ من الحالات. إن خطورة الإصابة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية يعتمد على درجة الانفصال والفترة الزمنية الواقعة بين انفصال المشيمة والولادة وكذلك حالة الجنين. في الانفصال الأقل درجة، يفترض أن الاحتشاء الكامن للمشيمة يتسبب في استهلاك عوامل التجلط، كالعامل الثامن، فضلاً عن إصدار منتجات التفكك. أما في حالات الانفصال الضخم، يبدأ بروتين الثرومبومودولين بالمشيمة وعوامل التجلط المنشطة في الظهور بالجهاز الدوري النظامي من خلال أوردة الرحم؛ الأمر الذي يسبب حدوث تجلط منتشر داخل الأوعية، هذا وتعد الخواص العلاجية كما هي موصوفة أدناه إلى جانب الدليل المعلمي. هذا، وتم تحديد مستويات مرتفعة من بروتين الثرومبومودولين حديثاً وذلك بمراحل الانفصال الحادة [٧]. لا يوجد هذا البروتين بالخلايا الباطنية فحسب، بل ويظهر أيضاً بالغشاء الباطني للمشيمة، هذا وقد تم تحديد وجود هذا البروتين بفرقية نقص خلايا التجلط وتسمم الحمل المسبق ومرض الذئبة الحمراء. لذا، يحتاج الأمر لتأكيد كفاءة البروتين باعتباره علامة لوجود تجلط منتشر داخل الأوعية بالمراحل الحادة لانفصال المشيمة بدراسات على نطاق أكبر.

#### الموت الجنيني داخل الرحم والتجلط المنتشر داخل الأوعية

يُصدر الموت الجنيني داخل الرحم إنزيمات ومواد نسيجية نخرية بالجهاز الدوري للأم، وذلك عند وفاة الجنين لأكثر من خمسة أسابيع. ففي هذه الحالة، تكون نسبة الإصابة بالتجلط ٢٥٪ تقريباً من الحالات وكذلك هو الحال فيما يتعلق بانفصال المشيمة، وذلك من خلال إصدار بروتين الثرومبومودولين بالجهاز الدوري، ولكن مع استهلاك عوامل التجلط ببطء على مدار أسابيع. هذا، وتنخفض مستويات الفيبرينوجين بمصل الدم، وترتفع منتجات تفككه بالجهاز الدوري. إن هذا السيناريو العلاجي تم ملاحظته أيضاً بحالات الزوال الفردي للجنين وفي حالات حمل التوأم؛ إذ يشكل العجز في تحقيق الإرقاء أمراً ذا شأن بالنسبة للجنين الباقي على قيد الحياة وليس للأم.

#### الالتهابات الداخلية للرحم والتجلط المنتشر داخل الأوعية

تسبب التهابات الرحم والاجهاض السام قبل وبعد الولادة تجلطاً منتشراً داخل الأوعية، هذا ويؤدي الجرح الباطني الناتج عن العامل النخري للورم - ألفا إلى إصدار عامل نسيجي؛ علماً بأن هذا العامل النسيجي يؤدي إلى إنتاج الثرومبين الذي يتحد مع بروتين الثرومبومودولين لتنشيط بروتين سي. ومن ثم، يتم تثبيط كل من العوامل النشطة الخامس والثامن؛ إذ يؤدي هذا الأثر المحفز للتجلط إلى ترسيب الفيبرين بجملة الأوعية المجهرية. في حالة التسمم، يوجد انخفاض بنشاط بروتيني سي و إس إلى جانب تعبير متلقي بروتين سي الباطني. يؤدي العامل النخري للورم - ألفا إلى زيادة مشط مفعول مولد البلازمين - ١، ومن ثم يحدث انخفاض انحلال الفيبرين [١٨].

ولهذا، يحدث التسمم تغييراً بالتوازن بين محفزات ومضادات التجلط فضلاً عن زيادة العوامل المحفزة للتجلط وخفض العوامل المضادة له. إن إفراغ الرحم في ظل استخدام المضاد الحيوي يساعد على وقف مزيد من تقدم المرض؛ علماً بأن اختيار المضاد الحيوي يعتمد على انتشار النماذج بالمستشفى وقابلية تأثرها. لذا، ينبغي اتخاذ المقاييس العملية والعلامات السريرية بالحسبان عند تشخيص تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية.

### الإصابة بالكبد الدهني الحاد بفترة الحمل

تعد الإصابة بالكبد الدهني الحاد أمراً نادر الحدوث ومضاعفة مميتة محتملة الحدوث بفترة الحمل، كما هو من الملاحظ عادة بالفترة الأخيرة. ثمة تقارير حالة تبين الظهور المبكر بالثلاثة أشهر الثانية بالحمل أيضاً؛ كما وجد ارتباطها بالإصابة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ الأمر الذي يظهر بأغلبية المرضى لما يزيد عن ٥٠٪. وجد كاسترو وزملاؤه إصابة مجموعة من ٢٨ مريضة بأكملها بتجلط منتشر داخل الأوعية [١٩]. تتضمن إضطرابات التجلط انخفاضاً ملحوظاً بمستويات مضادات الثرومبين؛ الأمر الذي يسبق بدءاً ظهور الأعراض السريرية، فضلاً عن قلة الصفائح والإصابة بالتجلط الإستهلاكي بما يؤدي إلى انخفاض عوامل التجلط الدورية. هذا، ويستمر الشعور باضطرابات التجلط لعدة أيام حتى بعد الولادة [٢٠]؛ علماً بارتفاع معدل وفيات الأمهات والأجنة في حالات الإصابة بالكبد الدهني الحاد أثناء الحمل. بعيداً عن العلاج المدعم، يفحص الباحثون الدور المحتمل لتركيز مضادات الثرومبين بالعلاج. إن العلاج التجريبي المزود بمضادات الثرومبين لا يُظهر أي تحسن بالنتيجة السريرية، ولكنه يبدو مبشراً [١٣].

### التشخيص السريري

قد يكون التمثيل السريري للتجلط المنتشر داخل الأوعية إما متميزاً بالنزيف وإما التجلط وعادة ما يكون التنوع المتعلق بالنزيف هو الأمر الملاحظ بممارسة طب التوليد. يشير التجلط النزفي المنتشر داخل الأوعية إلى الطبيعة الحادة للحالة؛ في حين يكون التجلط المنتشر داخل الأوعية ذو الطابع المتجلط يشير إلى التشييط المزمّن لسلسلة التجلط. يتضمن التجلط النزفي أغشية الجلد أو الأغشية المخاطية؛ مسبباً بذلك إزراقاق الدم وظهور الحبرات فضلاً عن نزيف أماكن السحب الوريدي ونزيف اللثة والإصابة بالبيلة الدموية والنزيف المعوي؛ أما بالنسبة للتجلط المنتشر داخل الأوعية ذو الطابع المتجلط، فإنه قد يتضمن الأجهزة العصبية وجهازي الكلى والجهاز الرئوي؛ إذ عادة ما يتم ملاحظته في حالات التجلط المعوض المزمّن المنتشر داخل الأوعية كما هو الحال في الورم الخبيث ووفاة الجنين داخل الرحم. وعادة ما يتضمن هذا النوع من التجلط إزاحة جلطات الفيبرين الدقيقة؛ محدثاً خللاً وظيفياً بالعضو. تسبب جلطة الأوعية الدقيقة للمخ خلافاً بقشرة المخ؛ الأمر الذي يعد من الناحية السريرية أمراً واضحاً يؤدي إلى تغير في

حالة الوعي. هذا، وعلى نحو مشابه، فإن ارتباط الكلى يؤدي إلى نخر الأوعية الحاد والفشل الكلوي؛ الأمرين الظاهرين بالتجلط المنتشر داخل الأوعية. وأما عن إصابة الأوردة والشرابين الطرفية، وبما يؤدي إلى التهابات بها تنتج عنه غرغرينا. وفي هذا المجال، يتميز التجلط المنتشر داخل الأوعية بإحداث النخر الدموي بالجلد والغرغرينا بأطراف الأصابع؛ نتيجة لإصابة الشريان بجلطة الفيبرين الدقيقة، كما إنه عادة ما يتم ملاحظة هذا الأمر بالمرضى المصابين بتسمم بكتيري سلبي الجرام [٢١] وكذلك بالمرضى المصابين بقصور بروتيني سي وإس.

### التشخيص المعملّي

تعد الاختبارات المعملية المجراة في حالة مريضة الولادة المصابة بالنزيف ذات قيمة، ولكن مع عدم الإغفال عن العلاج السريع؛ وذلك لقابلية توافر النتائج؛ فالتأخر غير الضروري في بدء العلاج يزيد من تفاقم الموقف. تتمثل الاختبارات المعملية الشائعة التي تعد ذات القيمة في الآتي:

١- اختبار زمن البروثرومين

٢- اختبار زمن الثرومبولاستين الجزئي

٣- اختبار زمن الثرومين

٤- عدد الصفيحات

٥- مستويات الفيبرينوجين

٦- منتجات تفكك الفيبرين

٧- فحص دي-ديمر

٨- مستوى مضادات الثرومين

تقيس اختبارات تحديد زمن البروثرومين نظام التجلط الخارجي. قد يكون هذا الإختبار محققاً زمناً غير طبيعي بنسبة ٥٠٪ من المرضى وقد يكون طبيعياً أو قصيراً بنسبة ٥٠٪ من الحالات، ولهذا يعدّ اختباراً أقل اعتماداً عليه في تشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية. وقد يكون الزمن طبيعياً أو قصيراً نظراً لعوامل التجلط المنشطة الدورية: كالعامل عشرة النشط، الذي يسرع عملية تكوين الفيبرين، ومن ثمّ يحقق زمناً طبيعياً أو قصيراً لمحفزات الثرومين. يشكل اختبار قياس زمن الثرومبولاستين الجزئي أقل أهمية وقد يمتد تطبيقه أيضاً في ٥٠٪ إلى ٦٠٪ من المرضى؛ فقد يكون زمن هذا الاختبار بالزمن الطبيعي أو القصير بنسبة ٥٠٪ من المرضى.

أما اختبار قياس زمن الثرومين، فيعد أكثر اعتماداً عليه مقارنة باختباري قياس زمني البروثرومين والثرومبولاستين المنشط الجزئي؛ علماً بأن جلطة الفيبرين غير المذابة في غضون عشرة دقائق تشير إلى عدم

احتمالية انحلال الفيبرين. في حالة بدء انحلال الجلطة في غضون هذه المدة، يظهر نشاط ملحوظ للبلازمين. يرتبط اختبار قياس زمن الثرومبين الممتد بحالات نقص الفيبرينوجين بالدم وحالات منتجات تفكك الزائدة للفيبرين.

**عدد الصفائح:** ينخفض عدد الصفائح بالتجلط المنتشر داخل الأوعية، كما هو مفسر أعلاه. ففي حالات نقص عدد الصفائح (أقل من ١٠٠,٠٠٠)، يجب تكرار إجراءات تبليغ مدتها أربع ساعات؛ علماً بأن العدد المنخفض المتكرر يشير إلى الإستهلاك الزائد الذي يحدثه الثرومبين المولد. إن قلة عدد الصفائح ليست بالسمة المميزة للتجلط المنتشر داخل الأوعية، كما لوحظ في ظهور الخلل القوي المسبب للتجلط المنتشر داخل الأوعية. ومن ثم، فعدد الصفائح المنخفض لا يعد أمراً مشخفاً للتجلط المنتشر داخل الأوعية.

**منتجات تفكك الفيبرين والفيبرينوجين:** تنخفض مستويات فيبرينوجين مصّل الدم دون ١٠٠ ملليجرام/ديسلتر وذلك قبل التمثيل السريري؛ في حين يرتفع قياس منتجات تفكك الفيبرين نظراً لنشاط البلازمين الزائد إذ يرتفع بنسبة ٨٥٪ - ١٠٠٪ بالحالات، ولكنها لا تتنبأ بالمسار السريري للتجلط المنتشر داخل الأوعية [٢٣]. لذا، فإن اختبار منتجات تفكك الفيبرين المرتفع يشكل اختباراً غير مباشر لانحلال الفيبرين؛ إذ تشير المنتجات إلى ظهور التجلط الحاد أو المزمّن المنتشر داخل الأوعية. في مواقف التجلط الحاد، تؤكد المنتجات فقط على وجود مرض التجلط المنتشر داخل الأوعية علماً بأن هذا الاختبار لا يعد اختباراً تشخيصياً. قد ترتفع نتيجة قياس منتجات تفكك الفيبرين في حالات الانسداد الرئوي واحتشاء عضلة القلب والصدمة الجراحية وكذلك في النساء المتناولات لأقراص منع الحمل وفي المرضى المصابين بالانصمام التجلطي الشرياني أو الوريدي.

يعد اختبار دي-دимер اختباراً محدداً لمنتجات تفكك الفيبرين بل ويعد أكثر تحديداً بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ على الرغم من وجود مستويات مرتفعة من دي-دимер أيضاً بالجلطة الوريدية العميقة والانسداد الرئوي. يعد دي-دимер مستضداً مستحدثاً متكون نتيجة هضم البلازمين للفيبرين المتشابك. إن استخدام اختبار قياس دي-دимер إلى جانب إختباري قياس مستويات منتجات تفكك الفيبرين ومضادات الثرومبين يعد أمر أكثر حساسية لتشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية وذلك بالممارسة العلاجية [٢٤].

تعد مستويات مضادات الثرومبين منخفضة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ وذلك نظراً لتكون معقدات الثرومبين وعوامل التجلط، إلى جانب مضات الثرومبين بما يؤدي إلى انخفاض ملحوظ بمستوى مضادات الثرومبين في الدورة الدموية. لذا، لا يساعد اختبار قياس مضادات الثرومبين في إجراء التشخيص فحسب، بل رصد العلاج في التجلط المستمر انتشاره داخل الأوعية.

يعد فحص بقايا محفزات الثرومبين ١+٢ علامة جزئية موثوق به؛ إذ يظهر توليد عامل عشرة الشط والثرومبين. يعد فحص المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم (إليزا) الآن أمراً متاحاً لتحديد مستويات بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢ ومعقدات الثرومبين- مضادات الثرومبين بالنظام الدوري [٢٥].

وعلى الرغم من توافر أغلب الاختبارات الواردة أعلاه بالمعمل الروتيني، فإن الإختبارين الآخرين يتطلبان معملا خاصا. هذا، ولا يوجد أي اختبار تحديدي منفرد يعمل على تشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية، علما بأن الطبيب الممارس قد يستفيد من الاختبارات العالمية الروتينية واختبارات تحديد مستويات مضادات الثرومبين ومنتجات تفكك الفيبرين، علما بأنه دائما ما يعدُّ الحصول على فحص متسلسل من الاختبارات الواردة أعلاه أمرا مرغوبا فيه.

### علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

إن توازن السائل والإرقاء النسيجي الملائم وتجنب نقص الأكسجة بالأنسجة وإزالة العامل المسبب الرئيس هي ركائز علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية. إن الدلائل التوجيهية لإدارة مريضة الولادة التي تعاني من النزف هي المبادئ ذاتها سواء ما إذا كان سبب أو معزز النزف عن طريق خلل ما بالتجلط. ومع إمكانية سحب الدم بغرض العمل المعمل، فلا ينبغي أن يؤخر توافر النتائج بدء العلاج. يعد تحديد العوامل المسببة وإزالتها هما حجر الزاوية لعلاج التجلط المنتشر داخل الأوعية في طب التوليد. إن ولادة الجنين والمشيمة هما الهدف الأول لإدارة هذا النوع من التجلط. تعود هذه الإدارة في المقابل بعوامل البلازما للمعدلات الطبيعية؛ وذلك في غضون ٢٤ ساعة من توقف التجلط المنتشر داخل الأوعية، تعود الصفائح لصورتها الطبيعية في غضون من سبعة إلى تسعة أيام، وهي المدة الزمنية المطلوبة لنضجها وإصدارها من نخاع العظام.

### السوائل الوريدية

في بادئ الأمر، قد يكون هناك احتياج إلى سوائل للحفاظ على توازن ديناميكية الدم مع توافر الدم ومشتقات الدم بغرض النقل. تعد السوائل البلورية: كمحلولي لكتات الرنجر و هارتمان، هي الخيارات الأولى لإستبدال السائل داخل الوريد. يبلغ حجم السائل المنقول من مرتين إلى ثلاث مرات عن فقدان التقديري للدم. إن نقل السائل البلوري يساعد أيضا على الحفاظ على وظيفة الكلى. ويمكن استخدام بدائل البلازما كمحلول ديكستران والجيلاتين، وكذلك محلول النشا. يرتبط الديكستران بتفاعلات الحساسية، بل ويتداخل مع فرز فصائل الدم وإختبارات التوافق المتزامنة. يعد الجيلاتين أيضا بديلا مهما إلى جانب حد أقل من التفاعلات المناعية؛ إذ يعمل على تحسين وظيفة الكلى في حالة نقص حجم الدم.

### الدم ومشتقاته

على الرغم من الاحتياج لدعم عملية نقل الدم، فإنه لا يوجد إجماع حول تصنيف العلاج الأمثل. ففي المريض المصاب بالنزف، يتم الاحتياج إلى مزيج مكون من البلازما المجمدة الطازجة وترسبات الدم المجمدة؛ علما

بأنه في حالة عدم وجود نزف، لا يتم الاحتياج إلى منتجات الدم بغض النظر عن الإختبارات المعملية؛ إذ لا يوجد دليل على الوقاية لاستخدام الصفائح والبلازما. قد يمثل نقل الدم بأكمله خيارا للعلاج اللازم لتصحيح الخلل الناتج عن التجلط، ولكنه ليس متوافرا في الحال، بل ويتطلب فترة من ١٨ إلى ٢٤ ساعة على الأقل للفحص. يعد نقل خلايا الدم الحمراء المعبأة أمرا ضروريا؛ وذلك لزيادة سعة الأكسجين التحميلة. في حالة عدم توافر فصيلة الدم ذاتها، ينبغي توفر فصيلة دم أو سالب لم يجز عليها اختبار لغرض النقل. يرجى ملاحظة أن دم البنك المخزن به نقص بالنسبة للصفائح ولعالمي التجلط الخامس والثامن القابلين للتغيير. لذا، ينصح بنقل وحدتين من البلازما المجمدة الطازجة لكل من ٤ إلى ٦ وحدات منقولة من الخلايا الحمراء؛ تحتوي البلازما على جميع عوامل التجلط كما هي ظاهرة بالدم في مجمله، فضلا عن إمكانية توافرها في الحال. يتم الحصول على هذه البلازما من مجمل الدم في غضون ٦ ساعات من التبرع، بل ويتم تخزينها على الفور بدرجة حرارة -٣٠ سلسيوس، علما بأنه في حالة تخزينها بشكل ملائم، يتسنى استخدامها لمدة عام. هذا وعلى الرغم من عدم وجود تجارب عشوائية لاستخدام هذه البلازما في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية؛ إذ تعد هذه البلازما كما هو مفهوم عموما ذات نفع إزاء المرضى المصابين بتجلط نشط منتشر داخل الأوعية وتجلط مسلول أو استهلاكي للذين يتلقون العلاج للاضطرابات المستبطنة قبل أي إجراء مبضعي. إن استخدام هذا النوع من البلازما في مثل هذه الظروف تم تحديده بشكل جيد بالمقارنة بالمرضى ذوي تصنيف منخفض من التجلط المنتشر داخل الأوعية مجرد من النزيف أو عملية مخططة، فلا ينبغي معالجتهم بهذه البلازما على نحو وقائي [٢٦].

تحتوي ترسبات الدم المبردة على مزيد من الفيبرينوجين مقارنة بالبلازما المجمدة الطازجة، ولكنها تحمل خطراً أكبر من الإصابة بالأمراض المعدية، كما إنها تفتقد لمضادات الثرومبين والتي تقل في الوالدات المصابات بالنزيف. لا يوجد دليل حول الاستخدام الوقائي للصفائح بالمرضى المصابين بالتجلط المنتشر بالأوعية غير المعانين من النزف وليست حالتهم بالخطورة المرتفعة المسببة للنزف. تعتمد الحاجة إلى نقل الصفائح على عدد الصفائح؛ ففي حالة ما إذا كان عدد الصفائح أقل من ٥٠,٠٠٠ وتطلبت الحالة للتدخل الجراحي، قد يقتضي الأمر نقل صفائح دموية للمرضى ذوي عدد صفائح منخفض ومصابين بالنزيف؛ مما يؤكد على أن السيناريو السريري وليست التقارير المعملية هي التي توجه الطبيب لتطبيق علاجاً آخر.

### إستخدام الهيبارين

قد يتطلب الأمر استخدام الهيبارين بتنوع الجلطات بمرض الجلطة المنتشرة داخل الأوعية متضمنا النظام الكلوي والغرغرينا المحيطة. ليس لعقار الهيبارين في حد ذاته أي نشاط مضاد للتجلط، ولكنه يمتزج بمضادات الثرومبين ويعمل على تحسين تفاعلها بواسطة بروتياز السيرين. ويعمل انخفاض مستويات مضادات الثرومبين بهذا

المرض على إبطال فعالية الهيبارين. يتم إعطاء الهيبارين في بادئ الأمر بجرعة التحميل يليها النقل بالحقن الوريدي المستمر بجرعة تصل من ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ وحدة في الساعة، علماً باقتضاء إجراء عمليات نقل الصفيحات في حالة قلة عددها. تعد الرقابة العملية لتأثير العلاج بالهيبارين أمراً صعباً. وفي طب التوليد، يقتضي استخدام الهيبارين في حالات الانصمام بالسائل السلوي ووفاة الجنين داخل الرحم؛ حيث يحدث الهيبارين في هذه الحالات سدا لمزيد من تحول الفيبرينوجين وعوامل التجلط الأخرى. يجب استخدام الهيبارين فقط بحالات النساء ذات جهاز دوري سليم، علماً بأنه في النزيف النشط وقطع الأوعية يمنع استخدام العلاج بالهيبارين.

#### استخدام بروتين سي المنشط

أظهر استخدام بروتين سي المنشط المؤتلف وجود الأثر النفعي له في علاج مرض التجلط المنتشر داخل الأوعية الناتج عن التسمم؛ فإن لديه آثار مضادة للالتهاب والتجلط، هذا وتبين احتواء الدواء على خواص محفزات انحلال الفيبرين. تتضمن الآثار الجانبية خطر النزيف الزائد المرتبط باستخدام هذا الدواء. أثبت اختبار التعمية المزدوجة والعلاج الوهمي المراقب والتجربة متعددة المراكز، الأمور التي تعمل على تقييم استخدام بروتين سي المنشط المؤتلف، نقصاً ملحوظاً بنسبة ٦.١٪ بالوفيات مقارنة بالعلاج الوهمي [٢٧]. هذا، ويوجد قليل من تقارير الحالة المعلنة باستخدام هذا البروتين في الحمل. استخدم كوباياشي وزملاؤه هذا البروتين في ١٦ حالة من الفصل المشيمي والمصابات بتجلط منتشر داخل الأوعية. وقد وجد هؤلاء ارتباطاً تناول هذا البروتين بنقص منتجات تفكك الفيبرين ومعقدات الثرومبين - ومضادات الثرومبين، بالإضافة إلى زيادة ملحوظة بمستوى الفيبرينوجين [٢٨]. وقد تبين أيضاً أن استخدام هذا البروتين ذو نفع في علاج الإصابة بالتجلط الناتج عن الإصابة بالكبد الدهني الحاد بفترة الحمل [٢٩].

#### دور مضاد الثرومبين الثالث في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

يمثل مضاد الثرومبين مثبطاً رئيسياً لبروتينات السيرين الذي يعمل على تثبيط أنشطة الثرومبين متمثلاً في العوامل النشطة لكل من العوامل العاشر، التاسع، السابع، والثاني عشر. لم يكشف تطبيق اختبار التعمية المزدوجة والدواء الوهمي المراقب والتجربة متعددة المراكز على المرضى المصابين بالتسمم الحاد عن وجود أي أثر نفعي للحياة أو الوفاة بشكل عام مع استخدام جرعة مرتفعة من مضاد الثرومبين [٣٠]. وجد الباحثون بالفعل بعض الأثر النفعي حال استخدامه مع الهيبارين في الدراسات الفرعية للمتابعة، هذا ويوجد خطراً زائدا للإصابة بالنزيف مع استخدام هذا المضاد، وذلك عند مزجه بالهيبارين. لذا، يوصي باستخدامه قبل إجراء الجراحة أو الولادة، وذلك في المرضى المصابين بالتجلط المنتشر داخل الأوعية حيث إن مستويات مضاد الثرومبين المنخفضة قد يحفز النزيف الشديد بالمرضى غير المعافى.

### استخدام العامل السابع النشط المؤتلف [rVIIa] في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

توجد عديد من تقارير وتسلسلات الحالة التي تدور حول الاستخدام غير المقنن الناجح للعامل السابع النشط المؤتلف في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية بنزيف مرحلة ما بعد الولادة [٣١-٣٤]. إن آلية أداء العامل السابع النشط المؤتلف تكمن في تكوين معقدات مع العامل النسيجي المنكشف، وذلك في غياب العاملين السابع والعاشر؛ إذ يؤدي هذا الأمر إلى نشأة البروز المفاجئ لبروتين الثرومبين. في إطار الدراسات العملية، تبين تميز الجلطة المكونة في وجود العامل السابع النشط المؤتلف بالصلابة والقوة والمقاومة بدرجة أكبر في هضم إنزيمات انحلال الفيبرين. تتمثل الاهتمامات التي تدور حول استخدام هذا العامل بالتجلط المنتشر داخل الأوعية في احتمالية إحداث رفع مستوياته بأكثر من ١٠٠٠ ضعف عن طريق إستخدام العقار للجلطات واسعة الانتشار؛ الفكرة التي لا تدعمها الدراسات العملية. علاوة على ذلك، يعد الحدث المعلن عنه للانصمام التجلطي في ما يزيد عن ٧٠٠,٠٠٠ جرعة معدة للأفراد المصابين بالهيموفيليا منخفضاً بنسبة ١٪؛ وفي تسلسل آخر، ولغرض الاستخدام في حالات الصدمات والنزيف الضخم، فتختلف نسبته فيما بين ٥ إلى ٧ ٪ [٣٥]. إن هؤلاء المرضى يعانون من عوامل مرضية أخرى مشتركة: كالإصابة بالبدانة والداء السكري والأورام الخبيثة وتقدم السن. هذا، ولم تظهر دراسة متخصصة ما أي رابط بالانصمام التجلطي بالمرضى الحوامل المتناولات للعقار. في إطار المجموعة الخاصة بنا المكونة من ثمانية عشر مريضاً، لم نجد أيضاً أي تأثير جانبي معاكس يتعلق بإستخدام العقار [٣٦]. هذا وعلى الرغم من إكتشاف هذا العقار باعتباره دواء منقذ للحياة لحالات الولادة المصابة بالنزيف، فإن إجراء مزيد من الدراسات يعد أمراً مطلوباً لتحديد استخدامه؛ علماً بوجود تقارير فردية تدور حول استخدام هذا العقار في حالة التجلط المنتشر داخل الأوعية؛ نظراً لاختلاف ظروف الولادة [٣٧، ٣٨].

### النقاط الرئيسة

- ١- يعد التجلط المنتشر داخل الأوعية في حالات التوليد بمثابة كارثة دائماً ما يكون ناتج عن باثولوجيا ضمنية.
- ٢- يؤدي التجلط المنتشر داخل الأوعية إلى دورة مفرغة تسبب تنشيط المسار المكمل وإصدار السيستوكينات واستهلاك الصفائح والفيبرينوجين، فضلاً عن إصدار أحديات الفيبرين ومنتجات التفكك الأخرى.
- ٣- تعد المحاليل البلورية: كمحلولي، لاكتات رينغر وهارتمان، الخيارات الأولى لاستبدال السوائل داخل الأوعية.

- ٤ - يعد الدم ومشتقاته علاجات مطلوبة في حالة النزيف فقط.
- ٥ - يتطلب استخدام عقار الهيبارين بالتجلط المتنوع المنتشر داخل الأوعية ؛ أما في طب الولادة ، فيستخدم الهيبارين في حالات الانصمام بالنخطة (السائل السلوي) والموت الجنيني داخل الرحم.
- ٦ - تتضمن وسائل العلاج الأخرى مضادات التجلط و بروتين سي المنشط والعامل السابع النشط المؤتلف بالحالات المختارة.

### المراجع

1. Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4):836-43.
2. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3(3):497-501.
3. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, Lockwood CJ. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. *Thromb Haemost* 2003; 90(6):1074-9.
4. Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(3):343-59.
5. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2):520-26.
6. Lockwood CJ, Bach R, Guha A, Zhou XD, Miller WA, Nemerson Y. Amniotic fluid contains tissue factor, a potent initiator of coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Part 1):1335-41.
7. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):921-31.
8. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Grit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S279-85.
9. Green BT, Umana E. Amniotic fluid embolism. *South Med J* 2000; 93(7):721-3.
10. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(4):623-44.
11. Richey ME, Gilstrap LC, 3rd, Ramin SM. Management of disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3):514-20.
12. Levi M, de Jonge E, Van Der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004; 36(1):41-9.
13. Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12):2569-75.
14. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 2003; 88(7):785-8.
15. Signore C, Mills JL, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2):338-44.
16. Sher G. A rational basis for the management of abruptio placentae. *J Reprod Med* 1978; 21(3):123-9.
17. Magriples U, Chan DW, Bruzek D, Copel JA, Hsu CD. Thrombomodulin: a new marker for placental abruption. *Thromb Haemost* 1999; 81(1):32-4.
18. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):213-24.
19. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Part 1):211-6.
20. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):389-95.

21. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB, Jr. Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987; 317(9):571-2.
22. Molos MA, Hall JC. Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 1985; 121(8):1057-61.
23. Rocha E, Paramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematologica* 1998; 83(II):1024-37.
24. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1777-80.
25. Wada H, Gabazza E, Nakasaki T, *et al.* Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(1):17-21.
26. Mueller MM, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl. 1):S9-17.
27. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.
28. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Activated protein C is effective for disseminated intravascular coagulation associated with placental abruption. *Thromb Haemost* 1999; 82(4):1363.
29. MacLean AA, Almeida Z, Lopez P. Complications of acute fatty liver of pregnancy treated with activated protein C. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273(2):119-21.
30. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, *et al.* Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006; 95(5):850-6.
31. Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3Pt 2):757-61.
32. Shamsi TS, Hossain N, Soomro N, *et al.* Use of recombinant factor VIIa for massive postpartum haemorrhage: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2005; 55(II):512-5.
33. Michalska-Krzanowska G, Czuprynska M. Recombinant factor VII (activated) for haemorrhagic complications of severe sepsis treated with recombinant protein C (activated). *Acta Haematol* 2006; 116(2):126-30.
34. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, *et al.* Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001; 114(1):174-6.
35. Scarpellini S, Rizoli S. Recombinant factor VIIa and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(4):351-6.
36. Hossain NST, Haider S, Soomro N, *et al.* Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(10): 1200-206.
37. Gowers CJ, Parr MJ. Recombinant activated factor VIIa use in massive transfusion and coagulopathy unresponsive to conventional therapy. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(2): 196-200.
38. Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(6):389-93.



## نقل الدم ومشتقاته في طب الولادة (التوليد).

طاهر اس. شمسي و نازلي حسين

### عملية نقل الدم في الممارسة الطبية العلاجية

#### نزيف الولادة

وفقاً لتقدير منظمة الصحة العالمية، أكثر من مائة ألف من مجموع وفيات الأمهات يحدث نتيجة مباشرة لنزيف الولادة وذلك في جميع أنحاء العالم [١]. ومن الحالات التي تؤدي إلى نزيف الولادة هي: المشيمة المنزاحة، انفكاك وانقطاع المشيمة ونزيف ما بعد الولادة [٢]. معدل تدفق الدم إلى المشيمة عند الولادة حوالي ٧٠٠ مل/دقيقة، لذلك فمن المرجح أن يكون النزيف سريعاً. وغالباً ما يكون هذا الأمر غير متوقعاً ويصعب السيطرة عليه. وعادة ما يحدث نزيف التوليد المتدفق بكمية هائلة بعد عملية الولادة. في الدول النامية يعدّ نزيف ما بعد الولادة واحداً من الأسباب الرئيسة لوفيات الأمهات [٣]. في حين إن نزيف ما بعد الولادة يعد أقل شيوعاً في الدول المتقدمة. ومن ثم تتضمن المقاييس التي تهدف إلى التحكم في نزيف ما بعد الولادة كلاً من المناهج الجراحية والطبية. وتشمل المناهج الطبية الإدارة الفعالة للمرحلة الثالثة من مخاض الولادة، استخدام حقن الأوكسيتوسين، والميسوبروستول البروستاجلاندين [٤]. وفي حالة فشل السيطرة على النزيف عن طريق تدابير طبية تتبعها الطرق الجراحية [٥-٩]. وفي أغلب الأوقات يكون استئصال الرحم هو الخيار الأكثر شيوعاً. ويكون لدى السيدات ذوات المشيمة المنزاحة أو المشيمة الملتصقة أعلى معدل نزيف بعد الولادة، وهم أكثر عرضة للخضوع للطارئ لجراحة الاستئصال الرحمي. ويساهم ارتفاع معدلات الولادة القيصرية وزيادة أعراض المرض المرافقة لتكرار الولادة القيصرية في زيادة خطر المشيمة الملتصقة، ومن ثمّ النزيف المرتبط بالمشيمة الملتصقة.

#### الرأي الخاص بالتقييم و الإدارة

سيكون التركيز في هذا الفصل على وجه التحديد منصّباً على العلاج بنقل الدم. ولن نتطرق في هذا الفصل على مناقشة المناهج الجراحية والطبية من أجل نزيف ما بعد الولادة، حيث سبق أن تمت مناقشته بالتفصيل في فصل نزيف الولادة. تعتمد الإدارة الناجحة لحالات الإرقاء والتجلط في التوليد وطب الأمراض النسائية من إمكانية تحديد سبب أو أسباب بشكل صحيح.

الجدول رقم (١١, ١). تصنيف صدمة نقص كمية الدم وفقاً لفقدان الدم.

| التصنيف الأول                                       | التصنيف الثاني            | التصنيف الثالث  | التصنيف الرابع                |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|
| حجم فقدان الدم (النسبة المئوية)                     | ١٥ <                      | ٣٠ - ١٥         | ٤٠ - ٣٠                       |
| الحجم (مليلتر)                                      | ٧٥٠                       | ١٥٠٠ - ٨٠٠      | ٢٠٠٠ - ١٥٠٠                   |
| ضغط الدم                                            | ثابت لا يتغير             | طبيعي           | منخفض جداً                    |
| الدم الإنقباضي الدم الانبساطي                       | ثابت لا يتغير             | مرتفع           | منخفض جداً/غير قابل للتقدير   |
| النبض (ضربات القلب بالدقيقة)                        | سرعة طفيفة في ضربات القلب | ١٢٠ - ١٠٠       | ١٢٠ > (ضعيفة جداً)            |
| الزمن الطبيعي اللازم لإعادة امتلاء الشعيرات الدموية | طبيعي                     | بطئ (> ٢ ثانية) | بطئ (> ٢ ثانية)               |
| معدل التنفس                                         | طبيعي                     | طبيعي           | زيادة سرعة التنفس             |
| معدل تدفق البول (مليلتر/الساعة)                     | ٣٠ >                      | ٣٠ - ٢٠         | ٢٠ - ١٠                       |
| الأطراف                                             | طبيعية اللون              | باهتة           | باهتة وباردة                  |
| البشرة                                              | طبيعية اللون              | باهتة           | شاحبة                         |
| الحالة العقلية                                      | متنبهة                    | قلقة أو عدوانية | قلقة أو عدوانية أو نعاسية     |
|                                                     |                           |                 | نعاسية أو مرتبكة أو غير واعية |

و تحديد العلاج المناسب ويبين الجدول رقم ١١, ١ تصنيف صدمة نقص كمية الدم وفقاً لفقدان الدم. وعادة ما قد يتم بالفعل استئصال الرحم إذا كان السبب هو المشيمة الملتصقة الكبيرة. ويعطى معوضات للحجم من البلورانيات والغروانيات، ومكونات الدم إلى المريضة [١٠١]. من أجل توضيح اختلال مرقى الدم المرتبط بنزيف ما بعد الولادة الأولى، سوف نستعرض الآن بالتدرج سلسلة من الأحداث الإرقائية التي تؤدي إلى قطع نزيف ما بعد الولادة المتطورة. إن السيناريو السريري أمر شائع جداً: امرأة سليمة صحياً قد وضعت طفلها للتو وحدث لديها نزيف ما بعد الولادة غير منضبط واسع النطاق ومستمر.

#### الباثوفسيولوجيا للفشل الإرقائي في نزيف ما بعد الولادة

بما أنه يتشنى إجراء الاختبارات المحدودة فقط لمثل زمن البروثرومين (PT)، زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (APTT)، عدد الصفيحات الدموية ومستويات الفيبرينوجين<sup>[١]</sup>، فإنه قد ينتج عن ذلك عدم تقييم المدى الفعلي للتجلط المرتبط بالإصابة التقدير الكافي. وتعد آلية فشل مرقى الدم في نزيف ما بعد الولادة من الآليات المعقدة ومتعددة العوامل:

١ - استبدال حجم كبير، في حالات فقدان كميات هائلة من الدم بمحاليل بلورانية، وغروانية ومنتجات الدم يؤدي إلى أمراض تجلط الدم الناتج عن التخفيف. يحدد شدة أمراض تجلط الدم الناتج عن التخفيف بحجم ونوع السوائل المعطاة.

٢ - يتم استحداث أمراض تخثر الدم؛ بسبب استهلاك العامل النسيجي (TF) لتعرضه إلى موقع الإصابة، مما يؤدي إلى تفعيل متتالية تجلط دم في هذا الموقع. إن الانصمام بالسائل السلوي والانسداد بالأجزاء الصغيرة من أنسجة المشيمة الدائرة في دم الأم قد يسبب الكثير من استهلاك الصفائح وعوامل التجلط الدموي. تسفر هذه العملية في نتائج المختبر إلى حد مشابه لما يحدث في تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، مثل زمن البروثرومين لفترات طويلة و زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط، انخفاضاً في عدد الصفائح الدموية ونقص الفيبرينوجين، ومستويات عالية من الـ دايمر وعلامات أخرى من تجلط الدم وتنشيط انحلال الفيبرين. ومع ذلك، في معظم الحالات، فإن هذه النتائج لا تعكس التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية، حيث لا يوجد دليل على تكوين جلطات صغيرة، وعليه لا يكون هناك تخثر في الدم داخل الأوعية الدموية.

٣ - فقر الدم الناجم عن أمراض تجلط الدم: بالإضافة إلى دورها في تقديم الأكسجين، فإن خلايا الدم الحمراء (RBC) توفر وظائف ميكانيكية وكيميائية حيوية مهمة في عملية تخثر الدم. ولذلك، يسبب فقر الدم إطالة وقت النزف، والتي يمكن تصحيحها من خلال نقل خلايا الدم الحمراء. علاوة على ذلك، فإن نسبة الهيماتوكريت القليلة (HCT) يمنع التصاق الصفائح الدموية وتجمعها، على سبيل المثال إن نسبة الهيماتوكريت ٢٠٪ تقيد التجمع لدرجة ماثلة لتلك التي لوحظت مع عدد صفائح دموية ٢٠٠٠٠/مليلتر.

٤ - يعد انخفاض حرارة الجسم من المضاعفات والنتائج الشائعة للصدمة النزفية التي تؤدي إلى ضعف تروية الأنسجة ونقل سوائل الإنعاش الباردة ومكونات الدم [١١]. ومن الممكن أن يؤدي انخفاض درجة الحرارة إلى انخفاض في أنشطة الصفائح الدموية وأنزيمات التخثر على حد سواء. وغالباً ما يتم التقليل من قياس هذه الآثار حيث تعمل معظم المختبرات على إعادة تسخين عينات من الدم إلى درجة تصل إلى ٣٧ درجة مئوية قبل إجراء الاختبار لفحوصات تخثر الدم، بمعنى أن زمن البروثرومين، وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط. أضف إلى ذلك، وظائف الصفائح الدموية، التي قد ثبتت بشكل ملحوظ بسبب انخفاض حرارة الجسم لا يتم رصدها، بشكل روتيني، والمساهمة في تقليل تقدير العيب المرقى.

٥ - تعد الحموضة الناجمة عن انخفاض الإرواء وإنتاج الأيض اللاهوائي المؤدي إلى تراكم حامض اللبنيك أمر شائع في المرضى الذين يعانون من النزف بعد الولادة. وعليه كلما كانت الصدمة أعمق، كانت الحموضة أشد.

ومن ثم عندما تقع درجة حموضة الدم عند نقطة أقل من ٧,٢، ينخفض انطلاق الثرومبين بنسبة ٥٠٪، بينما إذا كانت درجة حموضة الدم عند نقطة ٦,٩ ينخفض بالكاد لنسبة ١٠٪ عنها عند درجة الحموضة الطبيعية. وبالمثل، عندما تكون درجة حرارة الجسم ٣٣ درجة مئوية، فإنه يكون هناك توقف لتكدس الصفائح الدموية وزيادة في الاختبارات العالمية لتخثر الدم مثل زمن البروثرومبين و زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط. إن عوامل تخثر الدم النشطة التي تتمثل في الأنزيمات (البروتياز سيرين) والتي تعمل بشكل أفضل عند ٣٧ درجة مئوية تثبط وظيفتها مما يؤدي إلى الميل للنزف عند انخفاض درجة حرارة الجسم [١١].

الجدول رقم (١١,٢). نظام الحل الحسابي لتقييم شدة التَّخَثُّرُ المُنتَشِرُ داخلِ الأوعية.

اطلب اختبارات النخثر الشاملة:

عدد الصفائح، واختبارات زمن البروثرومبين لفترات طويلة واختبارات زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط، والفبرينوجين، و مونومرات الفبرين القابلة للذوبان أو منتجات تحليل الفبرين.

أعط علامات لنسائج اختبار تجلط الدم:

عدد الصفائح الدموية (< ١٠٠ = ٠ ؛ > ١٠٠ = ١ ، > ٥٠ = ٢)

مونومرات الفبرين القابلة للذوبان المرتفع أو منتجات تحليل الفبرين المرتفعة (لا زيادة = ٠ ؛ زيادة متوسطة = ٢ ، وزيادة قوية = ٣)

زمن البروثرومبين طويل (بواسطة > ٣ دقيقة = ٠ ؛ < ٣ ولكن > ٦ دقيقة = ١ ؛ < ٦ = ٢)

مستوى الفبرينوجين (< ١ جرام / لتر = ٠ ؛ > ١ جرام / لتر = ١)

النتيجة < ٥ متوافق مع التخثر المنتشر داخل الأوعية ؛ درجة > ٥ غير مؤكدة للتخثر المنتشر داخل الأوعية ؛ تكرر الاختبارات بعد يوم أو يومين.

قالب نظام تسجيل الدرجات للحالات الغير واضحة من النخثر المنتشر داخل الأوعية

تقييم المخاطر

هل المريض لديه اضطراب كامن معروف ليكون مرتبطاً بعملية التخثر المنتشر داخل الأوعية ؟ نعم = ٢ : لا = ٠

المعايير الأساسية

< ١٠٠ × ١٠<sup>٩</sup> / لتر = ١ ؛ مرتفع = ١ - ؛ مستقرة = ٠ ، ينخفض = ١

عدد الصفائح

> ٣ = ثانية = ٠ ؛ < ٣ ثانية = ١ ؛ ينخفض = ١ - ؛

زمن البروثرومبين طويل

الطبيعي = ٠ ؛ المرتفع = ١ ؛ ينخفض = ١ - ؛ مستقرة = ٠ ، يرتفع = ١

منتجات تحليل الفبرين

المعايير المحددة

طبيعي = ١ - ؛ منخفض = ١

مضاد الثرومبين

طبيعي = ١ - ؛ منخفض = ١

بروتين C

طبيعي = ١ - ؛ منخفض = ١

مركبات الثرومبين - مضادة الثرومبين

### الاعتبارات الخاصة بالتقييم و الإدارة

يتعين أن يتم ترتيب الدراسات الأساسية (صورة تعداد كامل لعناصر الدم، وإختبارات زمن البروثرومبين و اختبارات زمن الشرومبوبلاستين الجزئي المنشط، والفيريونوجين، و دي دايمر واليوريا والكرياتينين، و الأملاح بالدم والسكر في الدم ونظام وحدات ٤-٦ من مكونات الدم) عند الاشتباه بفقدان كمية كبيرة من الدم، وعليه يجب أن يتكرر هذا الأمر بشكل دوري كلما بررت الظروف الطبية ذلك.

### الإنعاش السائلي Fluid Resuscitation

تظهر المراجعات المنهجية عن عدم التيقن بشأن أفضل نهج لاستعادة كمية دورة الدم في حالة الصدمة بنقص حجم الدم. ومن الممكن أن تؤدي الاستعادة الكاملة للكمية إلى زيادة سوء النزف، وذلك من خلال زيادة ضغط الدم وإضعاف عوامل التخثر في الدم. الناتج عن التخفيف.

صدرت مؤخراً دراسة تجريبية حديثة تمت على عينات عشوائية تحت المراقبة تتناول ٥٪ الألبومين الإنساني في مقابل محلول الملح وأظهر الدراسة في عدد من مرضى وحدة العناية المركزة البالغين غير المتجانسين إمكانية اعتبار الألبومين آمن، وبدون إظهار ما يدل على أي ميزة فعالية واضحة عن محلول الملح [١٠]. تؤثر بعض محاليل المواد الغروانية على وظيفة المرقئ وهكذا يمكن أن يسهم هذا في الميل إلى النزف. لذلك فإنه من المستحسن أن يلتزم المريض بالجرعات القصوى الموصى بها من قبل الشركات المصنعة.

### الدليل الطبي والمعملي على أمراض تجلط الدم

#### أمراض تجلط الدم الناتج عن التخفيف Dilutional Coagulopathy

ينخفض تركيز الفيريونوجين إلى النصف بعد استبدال كل ٠,٧٥ من كمية الدم. وكدليل تقريبي فإنه من المرجح أن ينخفض مركز الفيريونوجين إلى  $> ١$  جرام / لتر بعد استبدال ١٢ وحدة من خلايا الدم الحمراء في الدم أو  $١,٥ \times$  حجم الدم. بينما تقل عوامل تخثر الدم الأخرى بنسب متفاوتة؛ وذلك لأن بعض العوامل، مثل العامل التاسع، موزع بنسبة كبيرة خارج الأوعية، في حين أن العامل الثامن موزع داخل الأوعية إلى حد كبير ولكنه ينطلق من داخل الخلايا البطانية للأوعية في أوقات الشدة. وكدليل، عندما يتم نقل خلايا الدم الحمراء في محلول مضاف تصل نسبة زمن البروثرومبين إلى  $< ١,٥$  (عوامل التخثر تقريباً ما تصل إلى ٥٠ ٪ كمعدل طبيعي)، وذلك بعد استبدال كمية من الدم تقدر ١-١,٥  $\times$  حجم الدم، أو نقل ٨-١٢ وحدة من خلايا الدم الحمراء. تصل نسبة زمن البروثرومبين إلى  $< ١,٨$  بعد استبدال  $٢ \times$  حجم الدم. ومن ثم سوف يصل عدد الصفائح إلى النصف لكل كمية

دم مستبدلة قدرها ١ × حجم الدم، وإعتماداً على بدء العد فإنه من العادة، ينخفض إلى ٥٠-١٠٠ × ١٠ / لتر بعد ٢ × من حجم الدم المستبدل، أو نقل < ١٥ من وحدات خلايا الدم الحمراء [١٢].

### دعم نقل الدم

استخدام بروتوكول الإدارة الشاملة يناسب كل الأشخاص المعينين [١٣]، [١٤]. إقامة اتصال واضح بين معمل المستشفى لنقل الدم وجناح الولادة. توظيف رمز أو شكل من أشكال الكلمات المتفق عليها والتي من شأنها:

- تنبه موظفي بنك الدم على ضرورة التسليم العاجل للدم من فصيلة O معامل الريزوس D سالب (أو نفس فصيلة دم المريضة من ABO ومجموعة الريزوس)
- تجنب التأخير بسبب إجراء المضاهاة الكاملة للدم الأمر الذي قد يهدد حياة المريضة و يعد غير مناسب عندما يكون هناك نزيف يهدد الحياة.

مفتاح الحل هو توافر دم موثوق به ولا يتم مضاهاته من فصيلة دم متوافقة في بنك الدم تسلم في غضون ١٥ دقيقة فور تلقي عينة الدم. ويتعين أن يكون هناك اتفاق قائم بين أخصائيي الدم والتوليد فيما يخص الصفائح الدموية، والبلازما الطازجة المبردة [FFP] و / أو الرُسَابَةُ البَرْدِيَّة [cryoprecipitate]. كما يجب أن يكون هناك اتفاق ينص على أن النقل المبدئي لمكونات الدم ينبغي ألا يتأخر حتى يتثنى ظهور نتائج إختبارات التخثر. وعلى نحو يتسم بالسرعة فسوف تساعد نتائج رصد التخثر المتاحة على تقييم مدى كفاية دعم التخثر وتوجيه اختيار مكونات الدم.

### نقل الدم بكميات كبيرة

في حالة النزيف بكميات كبيرة، أي حدوث فقد كمية دم واحدة خلال ٢٤ ساعة، أو فقد بنسبة ٥٠٪ خلال ثلاث ساعات أو فقد بمعدل ١٥٠ ملم / دقيقة [١٣]. وتكون الأهداف العلاجية في هذه الحالة كالتالي:

- الحفاظ على إرواء الأنسجة وتزويدها بالأكسجين عن طريق إستعادة كميات الدم والهيموجلوبين؛
- وقف النزف عن طريق معالجة أي جروح أو إصابات ناتجة عن الجراحة أو التوليد؛
- الإستخدام الجيد للعلاج بمكونات الدم لمعالجة الاعتلال الخثري.

### العلاج بمكونات الدم

يعدُّ الدم من المتبرعين مصدراً محدوداً وذو قيمة لذلك يجب إستخدامه بعناية وبشكل مناسب. وتكون الحاجة لنقل كريات الدم الحمراء إذا ما كانت نسبة حجم الدم المفقود تتراوح بين ٣٠-٤٠٪؛ فعندما تصل نسبة الفقد إلى ٤٠٪ تصبح حياة الشخص معرضة للخطر. ويمكن التقليل من خطورة فقد الدم خاصة إذا كان مخفياً وكان لدى أشخاص أصحاء، وصغار السن كما الحال بحالات الولادة. ويتم استخدام كريات الدم الحمراء عندما تكون نسبة

الهيموجلوبين > ٦ جرام / ديسيلتر. ويفضل أن يتم قياس مستويات الهيموجلوبين والهيماتوكريت بشكل متكرر، ولكن مع الأخذ في الاعتبار أن مستوى الهيموجلوبين يعد مؤشراً ضعيفاً على فقد الدم في الحالات الحادة. ويجب تغيير مجموعة نقل الدم كل ١٢ ساعة على الأقل خلال نقل كريات الدم الحمراء وقبل نقل الصفائح الدموية. وقد تساعد التغيرات الفسيولوجية مثل معدل نبضات القلب والضغط الشرياني والضغط الإسفيني الشعيري الرئوي والنتاج القلبي في عملية اتخاذ القرار، ولكن يجب التأكيد على أن نقص تروية الأنسجة والأعضاء الصامت يمكن أن يحدث في وجود الإشارات الحيوية الثابتة. وفي الحالات الخطرة التي تتطلب نقل الدم بشكل فوري ولا يعرف فيها فصيلة دم المريضة، يتم تزويد المريضة بكريات الدم الحمراء من فصيلة O سالب بدون إجراء توافق. أما بالنسبة للإناث في سن الإنجاب اللاتي لا تعرف فصيلة الدم الخاصة بهن فيتم إعطاؤهن كريات الدم الحمراء من فصيلة O السالبة معاملة الريزوس لتجنب الإصابة بالتحسس وخطر الإصابة بداء انحلال الدم الوليدي في الحمل التالي. ويجب أن يتم إعطاء مجموعات كريات الدم الحمراء في أول فرصة ممكنة [١٣، ١٤].

#### الصفائح الدموية

من الممكن توقع أن يصل عدد الصفائح الدموية إلى  $10 \times 50^9$  / لتر عندما يتم إستبدال حجمين تقريباً من الدم بمكونات سائلة أو مكونات كريات الدم الحمراء، ولكن هناك اختلافات فردية ملحوظة. فيمكن إعطاء الصفائح الدموية من خلال مجموعة نقل دم غير مستخدمة، على الرغم من أن مجموعة نقل الصفائح الدموية تقلل نسبة الفقد؛ لأنها تحتوي على حيز ساكن بنسبة أقل. ولا ينصح بنقل صفائح الدم من خلال جهاز نقل أستخدم سابقاً في نقل كريات الدم الحمراء [١٣].

#### البلازما الطازجة المجمدة [FFP] و الراسبية الباردة [Cryoprecipitate]

نقص عامل تجلط الدم هو السبب الرئيس لأمراض تجلط الدم في عمليات نقل الدم الضخمة؛ بسبب تخفيف عوامل التجلط بعد إعطاء البدائل التي تزيد حجم الدورة الدموية سواء البلوري أو الغروي أو نقل مكونات من خلايا الدم الحمراء. أول ما يقل هو مستوى الفيبرينوجين، الحد الخطر يبدأ من ١ جرام/لتر وهذا الحد يمكن الوصول إليه بعد فقدان ١٥٠٪ من حجم الدم، يليه انخفاض غيرها من عوامل التجلط الغير مستقرة حيث يقل ٢٥٪ من نشاطها بعد فقدان الدم بنسبة ٢٠٠٪ ويرتبط إطالة أمد وقت الثرومبوبلاستين الجزئي النشط و وقت البروثرومبين إلى مرة ونصف متوسط القيمة العادية مع زيادة خطر أمراض تجلط الدم. لذلك فمن الضروري أن يتم رصد الاختبارات المعملية لتجلط الدم في كثير من الأحيان، وهذه قد تحتاج إلى تفسير من قبل أطباء أمراض الدم.

على الرغم من أنه لا ينصح بتغيير التركيب الكيميائي بالبلازما الطازجة، إلا أنه قد يكون مطلوباً في بعض الحالات التي لا يمكن ضمان القياس السريع لاختبارات تجلط الدم. وينبغي ضخ البلازما الطازجة المجمدة بعد

فقدان واحد من حجم الدم. لتر واحد من البلازما الطازجة المجمدة يوفر من ٢-٥ جرام من الفيبرينوجين، بينما الجرعة العلاجية للكبار (تجمعين) من الراسبة الباردة يوفر من ٣.٢ - ٤ جرام من الفيبرينوجين في حجم من ١٥٠ إلى ٢٠٠ مليلتر. بمجرد إذابة البلازما الطازجة المجمدة، فإنه يمكن تخزينها لمدة ٢٤ ساعة في درجة حرارة ٤ درجة مئوية. ولذلك ينصح للمعمل إن يذيب البلازما الطازجة المجمدة بقدر الجرعات العلاجية حالما يعرف بوجود نقل الدم ضخّم لتجنب التأخير.

#### احتمالات الخطورة المرتبطة بعمليات نقل الدم الضخمة

معظم الحالات السلبية المرتبطة بنقل الدم هي نقل الدم الخاطئ للمريض، والتي يمكن في أسوأ نتيجة له أن يؤدي لرد فعل انحلالي للدم قد يكون قاتل. إن إصابات الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم وغيرها من ردود الفعل المناعية الحادة غير شائعة. وقد تحدث تغيرات أيضية معقدة (التمثيل الغذائي)؛ نتيجة لانخفاض حجم الدورة الدموية، ونقص حجم الدم وانخفاض درجة الحرارة وضخ كميات كبيرة من خلايا الدم الحمراء المخزنة ومنتجات الدم، وخاصة البلازما. أما الأكثر شيوعاً هو نقص الكالسيوم المتأين (الفعال) في الدم بسبب التسمم من مادة السيترات. قد يحدث هذا نتيجة لضخ حجم كبير من البلازما، وخاصة في وجود وظائف كبد غير طبيعية، حيث يتم إبطاء عملية التمثيل الغذائي للسيترات. ويتم تصحيحه عن طريق إعطاء كلوريد الكالسيوم في الوريد (و ليس جلوكونات؛ لأن هذا يقتضي عملية التمثيل الغذائي في الكبد لتحرير الكالسيوم المتأين). و يوصي بإعطاء جرعة من ١٠ مليلتر من ١٠٪ كلوريد الكالسيوم في الوريد. إن انخفاض نسبة الكالسيوم المتأين في الدم يقلل من انقباض عضلة القلب، ويسبب توسع الأوعية الدموية ويزيد من تفاقم النزيف مما قد يؤدي إلى الصدمة. أفضل مقياس للعناصر النشطة هو الكالسيوم المتأين وتقوم أحدث أجهزة تحليل غازات الدم بعمل هذا القياس. قد يحدث زيادة في نسبة البوتاسيوم في الدم؛ وذلك لوجود تركيز عالي من البوتاسيوم الخارج من الخلايا في وحدات خلايا الدم الحمراء المخزنة. وقد يصاحب ذلك قلة حجم البول، و زيادة حموضه الدم الأيضية المرتبطة بالصدمة. و إذا زاد البوتاسيوم عن ٦ مليمول/ لتر يجب علاجه بالأنظمة العلاجية بالجلوكوز أنسولين مع البيكربونات لتصحيح حموضة الدم [١٣].

#### استخدام العناصر الدوائية لتقليل النزيف

##### الأدوية المضادة لانحلال الفيبرين Antifibrinolytic Drugs

استخدمت الأدوية المضادة لانحلال الفيبرين، مثل حامض الترانيكساميك والأبروتينين، لعكس عملية انحلال الفيبرين في الإعدادات لعمليات نقل الدم الضخم. و لكن المراجعات المنهجية إختتمت القول بأنه لا توجد أدلة كافية من التجارب العشوائية المحكمة من العناصر المضادة لانحلال الفيبرين في الإصابات سواء لدعم أو تفنيد تأثيره كعلاج طبي مهم والأدلة الأخيرة متضاربة.

### إعطاء العامل السابع النشط المؤتلف [rVIIa] في حالات النزيف الغزير المرتبط بالولادة

تم ترخيص هذا الدواء للاستخدام في علاج المصابين بنزف الدم مع وجود مشبطات لعلاج النزف النشط أو كوقاية في العملية الجراحية. وقد وصف استخدامه خارج الترخيص بأنه "عامل مرقئ عالمياً" في جميع حالات نقل الدم واسعة النطاق وهناك العديد من التقارير القصصية المشجعة لحالات نادرة تم استخدامه بنجاح. الموضوع المشترك بين هذه التقارير هو الانخفاض المفاجئ في فقدان الدم بعد إعطاء الدواء، مع بقاء المريض على قيد الحياة في الحالات ذات الخطورة العالية بشكل استثنائي. هذا الدواء باهظ الثمن، ولكن قد يثبت فعاليته من حيث التكلفة من خلال الحد من عمليات نقل الدم في هذا الصدد.

### علاج النزيف التجلطي

ولعل الحد الأكثر إلحاحاً للعلاج الاستبدالي في المرضى الذين يعانون من نزيف حاد هو الفشل في بعض الأحيان من إيقاف النزيف التجلطي. على سبيل المثال فإن النزيف التجلطي غير المستجيب للعلاج مسؤول عن حوالي نصف معدل الوفيات بين المرضى الذين يعانون من نزيف ما بعد الولادة. كما إن العوائق المتكررة التي يتم مواجهتها في العلاج التعويضي تؤكد على ضرورة وجود عوامل إضافية لعملية الإرقاء (إيقاف النزيف). منذ صدور التقرير الأول في عام ١٩٩٩م لاستخدام العامل السابع النشط المؤتلف لعلاج النزف الاستنزافي فيما بعد الولادة، قد وصف عدد متزايد من سلسلة تقارير فعاليته في السيطرة على النزيف الهائل [١٦ - ١٩]. ناقشت هذه التقارير مجموعة واسعة من حالات النزيف في المرضى دون تجلط الدم من قبل، مثل صدمة الجهاز التناسلي، ونزيف ما بعد الولادة، ونزف الجراحة العامة في المرضى الكبار والأطفال، وجراحة القلب، واستئصال البروستاتا وغيرها.

### طريقة عمل العامل السابع النشط المصنع

العامل السابع النشط المصنع يعمل عن طريق تكوين مجموعات معقدة مع العنصر النسيجي المكشوف في عدم وجود العامل السابع و العاشر حيث يكون نشاطه في مكان الإصابة خاصة. وقد وجد أن نشاطه النظامي في باقي الجسم منخفض أو معدوم حتى مع إعطاء جرعات كبيرة في المرضى الذين لا يعانون من أمراض التجلط. العامل السابع النشط الموجود طبيعياً يدور بكميات قليلة وله نشاط إنزيمي ضعيف حتى يرتبط بالعنصر النسيجي غير المكشوف في الدورة الدموية. عندما يتعرض العنصر النسيجي في مكان الإصابة فإن المجموعه المركبة من العامل السابع النشط و العنصر النسيجي تبدأ سلسلة تجلط من خلال تفعيل العامل التاسع و العاشر.

العامل التاسع النشط (العامل التاسع أ) يكون مجموعة معقدة مع العامل الثامن أ الموجود على الغشاء الدهني الفوسفوري (فوسفوليبيد) للصفائح الدموية النشطة (المرتبطة بمكان الإصابة) و ينشط العامل العاشر ٥٠ مرة

أسرع من المجموعة المعقدة من العامل السابع أ المصنع و العنصر النسيجي. العامل العاشر أ يكون مجموعة معقدة مع العامل الخامس (أيضا على الغشاء الدهني الفوسفوري (فوسفوليبيد) للصفائح الدموية النشطة)، الذي ينشط البروثرومبين لإنتاج كمية صغيرة من الثرومبين. في هذه المرحلة، يكون تركيز الثرومبين قليل و غير كافٍ لتحويل الفيبرينوجين إلى جلطة فيبرين، و لكن يزيد تسارع سلسلة التجلط من خلال تنشيط العامل الخامس، والثامن، والحادي عشر، والصفائح الدموية الإضافية. بعد هذا التسارع يتم تشكيل كمية كبيرة من الثرومبين التي ستحول الفيبرينوجين في وقت لاحق إلى جلطات صلبة من الفيبرين. إن إعطاء جرعات عالية من العامل السابع النشط المصنع يتسبب في زيادة كبيرة في مستوى العامل السابع أ، مقارنة مع الحالة الفسيولوجية، مما تسبب في تكوين كمية أعلى من الثرومبين بصورة أسرع. وبالإضافة إلى ذلك، الجرعات الدوائية من العامل السابع النشط المصنع تبدأ في تفعيل آلية تعتمد على الصفائح الدموية و ليست معتمدة على العنصر النسيجي والتي تؤدي إلى مضاعفة عملية التجلط [١٧، ١٨].

التحليلات الخارجية لجلطات الفيبرين التي تشكلت في وجود تركيز عالٍ من الثرومبين أظهرت أن مثل هذه الجلطات لديها نوع مختلف من البنية التي هي أقوى وأكثر مقاومة للتحلل من قبل إنزيمات التحلل الفيبرين مقارنة مع الجلطات الطبيعية. ويفسر هذا جزئياً من قبل مشط انحلال الفيبرين المنشط بالثرومبين والذي يتم تفعيله من خلال الاندفاع الغزير للثرومبين.

#### السلامة

كان هناك قلق حول زيادة معدل حدوث التجلط مع استخدام العامل السابع النشط المصنع. من عام ١٩٩٦ إلى عام ٢٠٠٤، تم إعطاء أكثر من ٧٠٠٠٠٠٠ جرعة قياسية (من ٩٠ - ١٢٠ ميكروجرام / كيلوجرام) من العامل السابع النشط المصنع إلى عدة آلاف من المصابين بالهيموفيليا مع المثبطات، وعلى المرضى الذين يعانون من الإضطرابات النزفية الأخرى. كان معدل وقوع أحداث سلبية خطيرة، بما في ذلك احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والانسداد الرئوي، ومرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية حوالي ١٪. مع ذلك هؤلاء المرضى كثيراً ما يعانون من عوامل مرضية مساعدة أخرى، مثل تصلب الشرايين والسكري وارتفاع ضغط الدم. وعلى الرغم من أن العامل السابع النشط المصنع يعدّ آمناً تماماً، يجب الأخذ في الاعتبار مخاطر التجلط في جميع الحالات عالية الخطورة التي تهيئ لتجلط الدم ومرض التجلط المنتشر بداخل الأوعية الدموية. في سلسلة حالاتنا من مرضى الولادة، لم تكن هناك تقارير عن أحداث سلبية، بما في ذلك احتشاء عضلة القلب والتجلط. استناداً إلى البيانات المتوفرة لدينا وغيرها من الكتابات المنشورة، يبدو أن الأحداث السلبية نادرة الحدوث في الأشخاص ذوي صحة جيدة قبل الولادة، حتى في مواجهة نزيف كبير. التجارب العشوائية في المستقبل يجب أن تشمل عدد أكبر من النساء لدراسة هذه النتائج السلبية بشكل موثق [١٦، ١٧].

### توصيات استخدام العامل السابع النشط المصنع في حالات النزيف الذي لا يمكن السيطرة عليه

عدم وجود تجارب محكمة على استخدام العامل السابع النشط المصنع في المرضى الذين يعانون نزيف ما بعد الولادة بالإضافة إلى البيانات المحدودة عن اختيار المريض، الجرعات، وتوقيت إعطائها حفزتنا لإنشاء لجنة من الخبراء لوضع مبادئ توجيهية أولية لاستخدام العامل السابع النشط المصنع في حالات النزيف الهائل ما بعد الولادة غير المتحكم فيه. وتستند هذه المبادئ التوجيهية على تحليل الحالات لدينا و البحوث المنشورة الواسعة التي تتكون من تقارير عن الحالات وسلاسل الحالات المرتبطة بالطبيعة المعقدة لأمراض تجلط الدم، واستخدام العامل السابع النشط المصنع.

#### دواعي الاستخدام

- ١ - نزيف ما بعد الولادة الهائل والخارج عن السيطرة مع وجود أدلة على :
    - فقدان حجم الدم كله في خلال ٢٤ ساعة (أكثر من ٦-٨ وحدات من خلايا الدم الحمراء المكسدة)
    - فقدان ٥٠٪ من حجم الدم في ٣ ساعات
    - فقدان الدم بمعدل ١٥٠ ملليلتر / الدقيقة
    - فقدان الدم بمعدل ١.٥ ملليلتر / كجم / دقيقة لمدة ٢٠ دقيقة
  - ٢ - في حالات الولادة القيصرية و يشبهه في وهن الرحم يتم إعادة تقييم المريضة و التأكد من سلامة عملية الإرقاء جراحيا.
  - ٣ - في حالة الولادة الطبيعية، والنزيف المستمر على الرغم من عدم وجود أي دليل على المشيمة الملتصقة، أو إصابة الأعضاء التناسلية .  
 الفشل في وقف النزف على الرغم من
    - تطبيق كل الإمكانات الجراحية المقبولة و المتوفرة مثل (ربط الأوعية التالفه - اختبار التامبوناد (الانسداد بالبالون) أو الضغط على مكان النزف و صنع جلطة صغيرة محددة في مكان النزف) [٥ - ٩].
- الشروط المسبقة لإعطاء العامل السابع النشط المؤتلف**
- المعايير الدموية حيث يعمل العامل السابع النشط المؤتلف على آليات التجلط الخاصة بالمريضة؛ ينبغي النظر في إعطائه بعد أن يكون إعطاء مشتقات الدم قد حقق الآتي :
- ١ - معدل الفيبرينوجين أعلى من ٥٠ ملليجرام/ديسيلتر (و يفضل ١٠٠ ملليجرام/ديسيلتر).
  - ٢ - معدل الصفائح الدموية أعلى من ٥٠ X ١٠<sup>٩</sup> / لتر إذا كانت هذه المعايير لا يمكن متابعتها على أساس فوري فيجب إعطاؤه العلاج التجريبي المناسب كما تم شرحه مسبقا.

٣- الحموضة: الأدلة السريرية و العملية توضح انخفاض كفاءة العامل السابع النشط المصنع في درجة حموضة = ٧,١ و لذلك يجب تصحيح درجة الحموضة إلى ٧,٢ قبل إعطائه.

٤- درجة حرارة الجسم: يحتفظ العامل السابع النشط المصنع بنشاطه في حالات انخفاض درجة حرارة الجسم مما لا يحد استخداماته. ومع ذلك يجب استعادة درجة حرارة الجسم الطبيعية الفسيولوجية على قدر المستطاع.

**العلاج التعويضي المناسب**

١- البلازما الطازجة المجمدة: ١٠-١٥ مليلتر/كيلوجرام (٤-٦ وحدات لمريض يزن من ٥٠-٧٠ كيلوجرام)

٢- الراسبة البردية: ١-٢ وحدة / ١٠ كيلوجرام (١٠-١٥ وحدات لمريض يزن من ٥٠-٧٠ كيلوجرام)

٣- صفيحات دموية: ١-٢ وحدة / ١٠ كيلوجرام (١٠-١٥ وحدات لمريض يزن من ٥٠-٧٠ كيلوجرام)

٤- تصحيح الحموضة (بحيث تصبح درجة الحموضة ٧,٢)

٥- تدفئة المريضة التي تعاني من انخفاض درجة الحرارة (يستحب ولكن ليس لازماً عند إعطاء العامل

السابع النشط المصنع).

#### موانع الاستخدام

**القاطعة:** المريضة التي لا يمكن إنقاذها (و يعرف طبقاً للتقييم بالفحص السريري للفريق الطبي المعالج).

**النسبية:** التاريخ المرضي بوجود حوادث متعلقة بأمراض التجلط في الستة أشهر السالفة (الانسداد الرئوي،

احتشاء عضلة القلب أو الحوادث الوعائية الدماغية، جلطة في الأوعية العميقة)

#### إرشادات إعطاء العامل السابع النشط المؤتلف

١- ينبغي تنبيه بنك الدم فوراً لأي حوادث نزيف حادة لتسهيل إعداد مكونات الدم المختلفة المطلوبة في

الوقت المناسب

٢- ينبغي إعطاء العامل السابع النشط المؤتلف في أسرع وقت ممكن (بعد فشل العلاجات التقليدية في

وقف النزيف) ويجب أن يعطى بالتزامن مع نقل الدم من ٨-١٠ وحدات من كريات الدم الحمراء المعبأة من أجل

تجنب المزيد من فقدان عوامل التجلط، تفاقم الحموضة، وكذلك خفض درجة حرارة الجسم (وكلها تؤثر سلباً

على حالة المريض مستقبلاً)

#### العامل السابع النشط المؤتلف و السيطرة على النزيف جراحياً

١- يفضل إعطاء العامل السابع النشط المؤتلف كعامل مساعد و مكمل للإجراءات الجراحية المصاحبة

حيث يعمل لوقف النزف الناتج عن الاختلال الخثري بدلاً من وقف النزف الجراحي [١٦]

٢- لنفس الأسباب إذا واجهت نزف خارج غرفة العمليات، ينبغي الأخذ في الاعتبار التصوير الوعائي أو

إلقاء نظرة ثانية، (تبعاً للظروف السريرية)؛ و ذلك لاستبعاد أسباب النزف الجراحية. من المهم أن نذكر أن هناك

حالات حيث إعطاء العامل السابع النشط المؤتلف وحده، قبل أو حتى من دون تدخل جراحي، أدى إلى وقف أو تباطؤ ملحوظ في النزيف.

## الجرعات

### الجرعة الأولى

الجرعة الأولى الموصى بها من العامل السابع النشط المصنع لعلاج نزيف حاد هو من ٩٠-١٢٠ ميكروجرام/كيلوجرام يتم إعطاؤها عن طريق الوريد على مدى من ٢ إلى ٥ دقائق. ويستند هذا إلى الخبرة في مرضى الهيموفيليا وتحليل البيانات من مرضى الإصابات. ليس هناك بيانات متاحة تشير إلى الجرعة المثلى في وضع نزيف ما بعد الولادة. يتوقف النزف في أقل من ٢٠ دقيقة في معظم الحالات. ومع ذلك، في بعض الحالات ما بعد الجراحة قد يستمر سائل مصلى ملون بدم خفيف لعدة ساعات. إن استقرار الدورة الدموية واستقرار الهيموجلوبين للمرضى يمكنه توجيه الإرقاء الناجح.

### تكرار الجرعة

لو استمر النزف لأكثر من ٣٠ دقيقة بعد إعطاء العامل السابع النشط المصنع فيجب إعادة فحص الإحتياجات المتخذة أثناء إعطائه و ذلك على قدر المستطاع و تصحيحها قبل إتخاذ قرار تكرار الجرعة. لو لم يكن ذلك عمليا و يمكننا يجب إعطاء علاج تجريبي (٤-٦ وحدات من البلازما الطازجة المجمدة، ٦-٨ وحدات من الرسابة البردية و ٨-١٠ وحدات من الصفائح الدموية (و يمكن الحصول عليها عن طريق تقنية فصل المكونات من متبرعين متعددين أو من متبرع واحد) و كما يجب فحص و تصحيح معدل الحموضة و مستوى الكالسيوم)

### المراقبة

لا يوجد حاليا اختبارات معملية لمراقبة تأثير العامل السابع النشط المصنع و لكن أفضل حكم على كفاءة العامل السابع النشط المؤتلف هو توقف النزيف على مرأى العين، الحفاظ على الدورة الدموية و تقليل الطلب على مكونات الدم. و من المتوقع أن يقل وقت البروثرومبين أقل من المدى المتوقع عادة (لوجود عامل الأنسجة في أنبوبة الاختبار) و لكن هذا لا ينعكس على الكفاءة. كما تحتاج اختبارات تخطيط المرونة التجلطية التناوبى وتوليد الشرومين إلى تقييم فعاليتها.

### ما هي طريقة العلاج لنزيف ما بعد الولادة الثانوي؟

يحدث النزيف الثانوي في ١٪ من الحمل وغالبا ما تكون أسباب حدوثه غير معروفه [١٢]. نزيف ما بعد الولادة قد يكون الإشارة الوحيدة لمرض فون ويلبراند للعديد من المرضى. و يبلغ معدل انتشاره من ١٠ - ٢٠ ٪ في

النساء اللاتي يعانين من غزارة الدورة الشهرية (الطمث). و لذلك يجب فحص النساء الحوامل اللاتي لديهن تاريخ مرضى بغزارة الطمث للأمراض النزفية؛ و ذلك بسبب زيادة خطورة حدوث نزيف ما بعد الولادة المتأخر أو الثانوي. كما يساهم النزيف الرحمي (بسبب بقاء الأنسجة المتبقية من مكونات الحمل داخل الرحم) مع أو بدون عدوى ميكروبيه في النزيف الثانوي. مع اتساع انتشار النزيف الثانوي ولكنه أقل حدة من الموجود في النزيف الابتدائي. يمكن أن يساعد التقييم بالموجات فوق صوتية في الكشف عن نسيج داخل الرحم أو أوب جزئي للرحم في موقع المشيمة. العلاج يتضمن مقويات للرحم، مضادات حيوية و كحت للرحم. غالباً ما تكون كمية النسيج المكحوت قليلة نسبياً و لكن النزيف يتوقف تماماً بعد الكحت. يجب اتخاذ الحذر أثناء الكحت لعدم ثقب الرحم. التقييم الحالي بالأشعة فوق صوتية في وقت الكحت يساعد في الوقاية من ذلك و يجب مشاوره المرضى في احتمالية استئصال الرحم قبل البدء بأي إجراءات جراحية.

من معايير استخدامه النزيف الشديد حيث يوجد إمكانية الشفاء طويل الأمد على سبيل المثال الإصابات المتعددة، نقاط النزيف المحدودة تم التعامل معها و تعويض مضادات التجلط و الصفائح الدموية بكفاءة كما تم توضيحه في الاختبارات المعملية (الفيرينوجين أكثر من ١ جم و الصفائح الدموية أكثر من ٥٠ و نسبة زمن البروثرومبين أقل من ١٠.٨). و ينبغي استبعاد أو تصحيح العوامل السلبية الأخرى مثل الهيبارين، و إنخفاض حرارة الجسم، الحموضة، نقص الكالسيوم في الدم، وما إلى ذلك، و استخدام وسائل التدخل الأخرى المتاحة، مثل مضادات تحلل الفيرين و العناصر الموضعية للإرقاء (لوقف النزيف)، و يتم تقييم مخاطر تجلط الدم في مفاغر (وصلات) الأوعية الدموية الصغيرة.

### نقل الدم في الحالات غير الطارئة

يمكن أن يحدث النزيف في المريضة التي تستخدم أدوية تحلل الفيرين أو مثبطات الصفائح الدموية مثل الأسبرين أو كلويدوجريل أو الأدوية مرتفعة النشاط مثل إيسيكسيماب أو إبتيفياتايد، تريوفيام. وتثبيط الصفائح الدموية بإحدى هذه العقاقير وحدها تسبب زيادة صغيرة في وقت النزف السريري. أما إذا تم استخدامهم معاً، هذه الأدوية تؤدي إلى خلل في الصفائح الدموية أهم من ذلك بكثير سريريا. كلا من هذه الأدوية تمنع المستقبلات في الصفائح الدموية بشكل دائم (عمر الصفائح الدموية = ١٠ أيام). حتى لو تم إعطاء آخر جرعة منذ خمسة أيام، يجب اعتبار هذه العقاقير سبباً في الميل إلى النزيف. لا يلزم اتخاذ إجراءات محددة ولكن في المريضة المستمرة على أي من هذه الأدوية و التي تعاني من النزيف ينبغي النظر في نقل الصفائح الدموية حتى لو كان عدد الصفائح الدموية طبيعي أو معتدل الانخفاض ويفضل نقل الصفائح الدموية في وقت مبكر من النزيف للمريضات اللاتي يتناولون هذه المجموعة من العقاقير.

### الجراحة المخطط لها مسبقا

هناك اختلافات واسعة في استخدام الدم لنفس العمليات التي تقوم بها الفرق الجراحية المختلفة في الجراحة المخطط لها [١٤]. تعريف منظمة الصحة العالمية ينص على أنه ينبغي النظر في فقر الدم لدى البالغين الذين مستويات الهيموجلوبين لديهم أقل من ١٣ جرام / ديسيلتر عند الذكور أو ١١ جرام / ديسيلتر في الإناث. المرضى الذين يعانون من فقر الدم قبل الجراحة هم الأكثر عرضة لنقل الدم ، لذلك فمن المنطقي محاولة تصحيح فقر الدم ونقص الحديد قبل الجراحة. صورة الدم الكاملة من أربعة الى ستة أسابيع قبل العملية تسمح بالكشف عن فقر الدم في الوقت المناسب ليتم فحص سبب و تعويض نقص الحديد حتى يأخذ مفعوله. في حالة فقر الدم بسبب نقص الحديد وإذا لم يكن هناك أسباب أخرى كامنة ، يعطى الحديد عن طريق الفم ٣ مرات في اليوم وسيتم تصحيح ٩٠٪ من العجز في أربعة أسابيع ، مهما كانت نسبة الهيموجلوبين التي تم البدء بها. يتم التصحيح الكامل في نحو ستة أسابيع.

يستخدم تركيز الهيموجلوبين ١٠ جرام / ديسيلتر كمنبه و محذر لنقل خلايا الدم الحمراء في فترة ما حول العملية. كما أن هناك أدلة كثيرة على أن المرضى الأصحاء الذين يعانون من فقر الدم بدون أعراض يمكن أن يتحملوا بأمان انخفاض مستوى الهيموجلوبين لقيمة قد تصل إلى ٨ جرام / ديسيلتر بدون آثار سلبية. وعلاوة على ذلك ، هناك أدلة على أن مرضى زرع الكلى وشهود جيهوفا (اتباع هذه العقيدة ترفض نقل الدم نهائياً) يمكنهم الخضوع لعملية جراحية بنجاح على الرغم من تركيز الهيموجلوبين المنخفض بدون أي آثار سلبية [٢٠]. مخاطر نقل الدم يجب أن تكون متوازنة ضد الفوائد المتصورة بالإضافة إلى أنه يجب الموازنة بين اعتبار تركيز الهيموجلوبين والنظر في حالة المريض الطبية هو جزء أساسي في اتخاذ قرار نقل كريات الدم الحمراء أم لا. لا يوجد أي حالة خضعت لنقل الدم تعود إلى وضعها الطبيعي قبل أو بعدها الجراحة. بينما يفضل في المريض ذو صحة جيدة و بدون أعراض فقر الدم يجب أن يتم تجنب نقل كريات الدم الحمراء و خاصة إذا كان تركيز الهيموجلوبين أعلى من ١٠ جرام / ديسيلتر.

### التخطيط لنقل الدم

الممارسة الآمنة لنقل الدم تبدأ من سلامة المتبرعين بالدم و حتى استعادة المتلقي للدم العافية في الوقت المناسب و بدون أحداث و بدون أن تترك أي فرصه لحدوث مضاعفات متأخرة [٢١]. وتهدف الخطوات التالية المبينة في هذا القسم للحد من مخاطر تلقي المريض وحدة مكون دم خاطئ أو متأخر. والفشل في اتباع هذه الخطوات قد يؤدي إلى وفاة المرضى الذين يتلقون نقل الدم الخطأ.

١ - بلغ المريض أو أحد أقاربه

٢ - وصف مكون الدم المناسب لعملية نقل الدم

### إجراءات توافق فصيلة الدم

#### فحص فصيلة الدم و اختبار توافق فصائل الدم بين المانح و المتلقي

يتم اختبار عينة دم المريض لتحديد فصيلة الدم أ ، ب ، أو و فصيلة الريسوس ، والكشف عن الأجسام المضادة لكريات الدم الحمراء ، بالإضافة إلى أضداد أ أو ب التي يمكن أن تكسر كريات الدم الحمراء المنقولة [٢٢] ، وعادة ينبغي أن يكون بنك الدم قادر على الحصول على و توفير الدم المتوافق في خلال ٦٠-٩٠ دقيقة. كما يجب إرسال عينة جديدة لتكرار اختبارات الأجسام المضادة إذا كان المريض قد تم نقل كريات الدم الحمراء له من أكثر من ثلاثة أيام سابقاً ، حيث يمكن تحفيز الأجسام المضادة الجديدة (أو تعزيز المستويات المنخفضة من الأجسام المضادة) نتيجة لعملية نقل الدم الأولي.

#### معدل و عدد مرات ضخ مكونات الدم للمرضى البالغين

معدلات و عدد مرات ضخ مكونات الدم تعتمد على الحالة الفردية للمريض و يجب أن يحددها الطبيب المعالج الذي أمر بنقل الدم كما إن استخدام المضخة المناسبة يسمح بتحديد المعدل بالضبط.

#### كريات الدم الحمراء

قد يكون الضخ السريع مطلوباً بمعدل وحدة كل ٥-١٠ دقائق و ذلك للتعامل مع نزيف كبير بينما في المرضى المسنين الضعفاء الذين يعانون من خطورة التحميل الزائد على الدورة الدموية ، يكون معدل الضخ البطيء مناسب في هذه الحالة. ضخ كل كيس دم لا يجب أن يأخذ أكثر من ٤ ساعات .

#### الصفائح الدموية

الصفائح الدموية لها عمر تخزيني قصير لذلك يجب ضخها فيما لا يزيد عن ٣٠-٦٠ دقيقة/الجرعة.

#### البلازما الطازجة المجمدة

قد يكون الضخ السريع مناسباً إذا تم تعويض مضادات التجلط أثناء النزيف ، هناك أدلة قصصية أن التفاعلات الحادة أكثر حدوثاً مع معدلات النقل السريعة.

### إعطاء الدم

#### عن طريق الوريد

ويمكن ضخ جميع مكونات الدم ببطء من خلال قنية (كانيولا) من العيار الصغير أو الإبر الفراشية مثلاً بقطر ٢١ جي. و هناك حاجة إلى قنية كبيرة الجوف ، على سبيل المثال بقطر ١٦ جي للتسريب السريع. يجب نقل كريات الدم الحمراء من خلال مجموعة ضخ دم معقمة مع فلتر فحص متكامل و يكون حجم الأخرام من ١٧٠-٢٠٠ ميكرومتر. يمكن إعطاء الصفائح الدموية ومكونات بلازما الدم عن طريق مجموعة نقل الدم الطبيعية أو من خلال مجموعة نقل الصفائح الدموية / الرسابة الباردة.

### تدفئة الدم

انخفاض حرارة الجسم يضعف من عملية تجلط الدم. وينبغي تجنب انخفاض حرارة الجسم أثناء الجراحات. وينبغي أن يتم تدفئة الدم وغيره من السوائل المعطاة. تم الإبلاغ عن أن الضخ السريع للسوائل الباردة لأكثر من ١٠٠ مليلتر / دقيقة يسبب عدم انتظام ضربات القلب التي قد تكون قاتلة. الضخ من خلال قسطرة مركزية تنتهي في أو بالقرب من الأذين الأيمن يؤدي إلى زيادة الخطورة. بعض مدفئات الدم تعمل حتى تصل إلى ٤٣ درجة مئوية ولكنها آمنة فقط شريطة أن تستخدم وفقا لتعليمات الشركة الصانعة. لا يجب أبدا أن تتم تدفئة الدم بطريقة غير منضبطة (على سبيل المثال في الميكروويف، في الماء الساخن، أو على المشعاع). كما لا يسمح إضافة أي من العقاقير و السوائل ماعدا محلول ملح عادي بنسبة ٠,٩٪ إلى أي كيس مكون من مكونات الدم؛ لأنه قد يسبب انحلال و تكسر الدم.

### مضاعفات نقل كريات الدم الحمراء

هناك حاجة إلى اتخاذ احتياطات خاصة لتجنب المشكلات بسبب العدوى، اكتساب مناعة ضد الدم المنقول من شخص آخر أو حمل الحديد الزائد على الدورة الدموية و الجسم، و ذلك في المرضى الذين يحتاجون إلى النقل المتكرر لكريات الدم الحمراء على مدى فترات طويلة. و قبل البدء في عمليات نقل الدم يجب أن يتم تحصين المرضى من التهاب الكبد الوبائي. كما ينبغي فحص النمط الظاهري لخلية الدم الحمراء (على الأقل معرفة عامل ريسوس وتصنيف كيل)

كذلك يجب تحديد وحدات كريات الدم الحمراء يوجب أن يكون عامل الريسوس وتصنيف كيل مطابقة في اختبار التوافق؛ و ذلك للحد من خطر اكتساب مناعة ضد الدم المنقول من شخص آخر. يقلل الاستخدام الروتيني لمكونات الدم التي تم تفرغها من كريات الدم البيضاء في هؤلاء المرضى من مخاطر ردود الفعل السلبية؛ بسبب الأجسام المضادة للخلايا البيضاء والسيتوكينات في الدم المخزن [٢٣-٢٥]

### ردود الافعال الحادة لنقل الدم

#### Acute Transfusion Reactions

#### رد الفعل الانحلالي (تكسر خلايا الدم) الحاد لنقل الدم Acute Hemolytic Reaction

كريات الدم الحمراء المتنافرة المنقولة تتفاعل مع الأجسام المضادة الخاصة بالمرضى أضداد أ و أضداد ب مما يتسبب في رد فعل طبي سريري حاد و شديد. يعزى غالبا نقل الدم المتنافر في الفصيلة أ، ب، أو إلى أخطاء في أخذ

عينة أو تصنيفها أو إحضار الدم الخاطئ من الثلاثة ، أو عدم تنفيذ الفحوصات المطلوبة مباشرة قبل بدء نقل الدم من الكيس. في حال تم إعطاء كريات الدم الحمراء عن طريق الخطأ للمريض الخطأ فإن فرصة تناثر فصائل الدم أ ، ب ، أو هو واحد من كل ثلاثة. وعادة ما يكون رد الفعل أشد إذا تم إعطاء كريات الدم الحمراء فصيلة أ أو فصيلة أو. قد يحدث انحلال الدم الحاد أيضا في حالة ضخ المكونات الغنية بالبلازما مثل الصفائح الدموية أو البلازما الطازجة المجمدة ، التي تحتوي على نسبة عالية من الأجسام المضادة للخلايا الحمراء وعادة ما تكون أضداد أ أو ب. حينها يجب أن يتوقف نقل الدم فورا و الحفاظ على خط وريدي عن طريق السائل البلوري. يجب النظر في تقديم مائه محفزة لانقباض العضلات إذا ما طال انخفاض ضغط الدم. يجب أخذ عينات من الدم و عينات من الكيس الذي به مكونات الدم المنقولة لزراعة البكتيريا. و يجب أن تبلغ بنك الدم. كذلك طلب المشورة من قسم الرعاية الحرجة العاجلة و أمراض الدم و يفضل أن يتم حجز المريض في وحدة العناية المركزة إذا كان ذلك ممكنا.

#### نقل الدم الملوث Transfusion contaminated Blood

من المرجح أن يؤدي نقل الدم الملوث إلى رد فعل حاد جدا مع ظهور سريع لأعراض انخفاض أو ارتفاع ضغط الدم ورعشات عنيفة و انهيار لوظائف الجسم قد تؤدي لغيوبة.

قد تكون العلامات والأعراض مشابهة لأعراض نقل الدم الانحلالي الحاد أو ردود فعل بحساسية حادة. التلوث الجرثومي لمكونات الدم أمر نادر الحدوث ، ولكنه يحدث في كثير من الأحيان مع مركز الصفائح الدموية (المخزنة في درجة حرارة ٢٢ مئوية) أكثر من خلايا الدم الحمراء (المخزنة في درجة ٤ - ٦ مئوية). فحص الكيس (لتقييم تغيير اللون ، والرائحة ، و عمل صبغة جرام) قد يؤكد التشخيص سريعا .الكائنات المرتبطة بتلوث الدم تشمل البكتريا الكرويه ستاف البشرويه ، المكورات العنقودية الذهبية ، العصوية الشمعية ، المجموعة ب من بكتريا سترت الكرويه ، و إي كولاي ، وأنواع سودوموناس وبكتريا جرام سلبية أخرى. أما عن رد الفعل الحاد للدم المنقول يتم إعطاء مجموعة من المضادات الحيوية التي من شأنها أن تكون نشطة ضد مجموعة واسعة من البكتيريا التي قد تكون المعنية.

#### الحمل الزائد من السوائل على الدورة الدموية Fluid Overload

قد يسبب نقل سوائل بكمية أكثر من اللازم أو بسرعة عالية في فشل البطين الأيسر الحاد مع حدوث صعوبة في التنفس و تسارع التنفس والسعال غير منتج للبلغم ، وارتفاع الضغط في الوريد الودجي و حدوث خشخشة في قاعدة الرئة نتيجة تجمع السوائل ، بلغم رغوي وردي ، وارتفاع ضغط الدم و زيادة دقات القلب. عندئذ يجب التوقف عن نقل الدم فورا واللجوء للمعايير الطبية في العلاج بما في ذلك مدر للبول والأكسجين.

## التفاعلات الحساسية

## Allergic Reactions

## الحساسية المفرطة Anaphylaxis

هي من المضاعفات النادرة ولكنها مهددة للحياة و عادة تحدث في وقت مبكر من عملية نقل الدم .أحد أسبابها هو التسريب السريع للبلازما. علامات حدوثها عبارة عن انخفاض ضغط الدم، تشنج قصبي، و تورم في الحنجرة و حول العين، والتقيؤ، إحمرار الجسم و حساسية الجلد والتهاب الملتحمة. كما تتضمن الأعراض ضيق التنفس وألام في الصدر، وألم في البطن وغثيان. الحساسية المفرطة تحدث عند المريض الذي تعرض من قبل لمثير للحساسية أدى إلى إنتاج الجلوبيولين المناعي إي لمستضد معين. و يمكن أن يسببها أيضا الجلوبيولين المناعي ج. عدد قليل من المرضى الذين يعانون من نقص حاد في الجلوبيولين المناعي أ يمكن أن يكون أجسام مضادة لها و يصاب بالحساسية الشديدة إذا تعرض للجلوبيولين المناعي أ أثناء نقل الدم.

## تفاعلات الحساسية الأقل حدة

إن الأكثر شيوعاً هو حدوث الحساسية الجلدية و/أو الحكة في غضون دقائق من بدء عملية نقل الدم ، وخصوصاً مع المكونات التي تشتمل على كميات كبيرة من البلازما، وعلى سبيل المثال مركز الصفائح الدموية والبلازما الطازجة المجمدة. عادة ما تهدأ الأعراض لو قلت سرعة نقل الدم مع إعطاء مضادات الهيستامين (على سبيل المثال كلورفينيرامين ١٠ ملليجرام عن طريق الحقن في الوريد ببطء أو الحقن العضلي في المرضى الذين لا يعانون من نقص الصفائح الدموية). و يمكن مواصلة نقل الدم إذا لم يكن هناك تطور للأعراض بعد مرور ٣٠ دقيقة. و يجب إعطاء فينيرامين قبل نقل الدم إذا كان المريض قد شهد هذه الحساسية سابقاً. إذا كانت العلامات والأعراض لا تستجيب للعلاج، اطلب المشورة من طبيب أمراض الدم.

## رد الفعل غير الانحلالي المصحوب بحمى Febrile Non-hemolytic Transfusion Reactions

الحمى أو الارتعاشات خلال عملية نقل خلايا الدم حمراء أو نقل الصفائح الدموية تؤثر على ١-٢٪ من المرضى، خاصة ذوي نقل الدم المتعدد أو المرضى الحوامل. ردود الفعل هذه ربما تكون أقل حدوثاً مع مكونات الدم الخالية من خلايا الدم البيضاء. أعراضها هي حمى ( $< ١.٥$  درجة مئوية فوق درجة الحرارة العادية)؛ عادة مع الارتعاش والشعور العام بعدم الارتياح و يحدث ذلك عموماً قرب نهاية نقل الدم أو حتى بعد ساعتين من الانتهاء. يمكن التعامل مع معظم ردود الفعل المصحوبة بحمى عن طريق إبطاء أو وقف نقل الدم وإعطاء خافض للحرارة، على سبيل المثال الباراسيتامول (وليس الأسبرين). ردود الفعل هذه، مزعجة ولكنها لا تهدد الحياة، و من المهم أن نتذكر أن الحمى أو الرعشة يمكن أن تكون أول تحذير لرد الفعل الحاد لنقل الدم.

### المضاعفات المتأخرة لنقل الدم

#### رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم (DHTR) Delayed Hemolytic Transfusion Reaction

رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم هو رد انحلال خلايا الدم التي تحدث بعد أكثر من ٢٤ ساعة من نقل الدم، في المريض الذي تم تحصينه لمستضد الكريات الحمراء عن طريق نقل الدم السابق أو الحمل. قد لا يمكن الكشف عن الجسم المضاد بواسطة فحص الدم الروتيني في بنك الدم. ومع ذلك، يمكن أن يسبب نقل خلايا الدم الحمراء استجابة مناعية ثانوية تعزز مستوى الأجسام المضادة. الأجسام المضادة للكيد و عامل ريسوس هي السبب الأكثر شيوعاً لرد الفعل الانحلالي المتأخر. تحدث عادة الأعراض في غضون ١ - ١٤ يوماً من نقل الدم، وقد تشمل انخفاض تركيز الهيموجلوبين، وارتفاع صغير بشكل غير متوقع في الهيموجلوبين، و الصفراء والحمى و نادراً فقدان الهيموجلوبين في البول، والفشل الكلوي. وتشمل الفحوصات مستوى الهيموجلوبين، و شريحة الدم، وقياس مستوى إنزيم مؤكسد حمض اللاكتيك، اختبار أضداد الجلوبيولين المباشر، فحص كلوي، قياس البيليروبين في الدم و فحص الهابتوجلوبين، وتحليل البول لفحص الهيموجلوبين في البول. يجب أن يتكرر فحص هذه المجموعة والأضداد، وينبغي إعادة فحص التطابق للوحدات كل من مرحلة ما قبل وبعد نقل الدم.

### المضاعفات النادرة القاتلة

#### نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة (TRALI) Transfusion-Related Acute-Lung Injury

عادة في غضون ست ساعات من نقل الدم، يعاني المريض من ضيق في التنفس وسعال غير منتج للبلغم [٢٣]. تظهر الأشعة على الصدر بشكل مميز عقيدات متغلغلة في الرئتين مثل غط جناحي الخفاش، نموذجياً كمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة. من الأمور الشائعة فقدان جزء كبير من حجم الدم في الدورة الدموية وانخفاض ضغط الدم. يمكن للمريض أن يعاني أو قد لا يعاني من حمى أو شعيرة. قد يكون من الصعب جدا التمييز بين نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة و بين الأمراض التي تؤدي لارتشاح غير قلبي و رئوي أو فشل القلب. احجز المريض في وحدة العناية المركزة إذا كان ذلك ممكناً. العلاج يتشابه مع علاج متلازمة الضائقة التنفسية من أي سبب. وينبغي تجنب مدرات البول. الستيرويدات ليست ذات فائدة مؤكدة.

#### نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف (TA-GvHD) Transfusion Associate Graft-versus-Host Disease

النقل المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف هو من المضاعفات نادرة الحدوث ولكنها خطيرة؛ وذلك بسبب التصاق وتكاثر الخلايا الليمفاوية المنقولة من الشخص المتبرع [٢٦]. وهذا يؤدي إلى تدمير الخلايا المتلقية التي تحمل مستضدات الكريات الدموية البيضاء البشرية (إتش إل إيه) (HLA)، مما يؤثر على الجلد والأمعاء والكبد والطحال

ونخاع العظام، الذي عادة ما يحدث من أسبوع إلى أسبوعين بعد نقل الدم، في البداية يسبب الحمى و الطفح الجلدي والإسهال والتهاب الكبد. هذه الحالة عادة ما تكون قاتلة. المرضى المعرضين للخطر هم ذوى المناعة الضعيفة أو أولئك الذين يتلقون نقل الدم من أقارب الدرجة الأولى أو الثانية؛ (نظرا لتقاسم النوع الفردي من إتش إل إيه). و لذلك فمن الضروري أن يتلقى جميع المرضى المعرضين لخطر النقل المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف مكونات الدم فقط التي تم تشيعها لتعطيل أي من الخلايا اللمفاوية من الشخص المانح.

#### الفرقية في مرحلة ما بعد نقل الدم (PTP) Post-Transfusion Purpura

غالباً ما يكون المرضى من النساء. وهو ناتج عن الأجسام المضادة الخارجية للصفائح الدموية . عادة بعد سبعة أيام من نقل الدم، فإن المريض يعاني من نقص كبير في عدد الصفائح الدموية و النزف. العلاج الحالي هو جرعة عالية من الجلوبيولين المناعي الوريدي و تحدث استجابة في حوالي ٨٥٪ من الحالات، و غالباً ما يكون هناك زيادة سريعة وفورية في عدد الصفائح الدموية. لا يوجد أي دليل يشير إلى أن عمليات نقل الدم الأخرى في المرحلة الحادة تطيل مدة أو شدة انخفاض معدل الصفائح الدموية.

#### العدوى المنقولة عن طريق نقل الدم

##### فحص العدوى للتبرع

ويتم اختبار فحص وحدات الدم المتبرع بها للعوامل المعدية التي من المعروف أنها تنتقل عن طريق الدم وتسبب أمراض خطيرة، حيث يوجد لها اختبارات عملية وفعالة. هناك غيرها من العوامل المعدية المعروفة التي تنتقل بالدم التي تحدث في الناس العاديين، وبالتالي بين المتبرعين بالدم، ولكنها لا ترتبط بأي مرض، والأمراض الأخرى التي قد تظهر وكأنها مخاطر نقل الدم. يتم اختبار كل تبرع للمستضد السطحي للالتهاب الكبدي الوبائي ب، و الأجسام المضادة والحمض النووي الريبوزي للالتهاب الكبدي سي، الجسم المضاد لفيروس نقص المناعة البشرية وأضداد الزهري [٢٣، ٢٧]. ويمكن إجراء اختبارات الأجسام المضادة للملاريا و التكسوبلازما الكرونية والحمض النووي الريبوزي لفيروس النيل الغربى عندما يتعرض لها الشخص المتبرع للدم عند السفر. ويتم اختبار بعض التبرعات عن الجسم المضاد للفيروس المضخم للخلايا (فيروس سيتوميغالو) لتلبية احتياجات مجموعات محددة من المرضى. ويتم رصد الأمراض الوبائية بين المتبرعين من قبل وكالة حماية الصحة من أجل الإبلاغ عن استراتيجيات الاختبار المستقبلية للحد من أي مخاطر أخرى.

في حالات نادرة جدا يفشل الفحص للكشف عن مرض معين في التبرع. ويمكن تقدير الخطر بواسطة الحساب، وأيضا من العدد الفعلي عن الإصابات المرتبطة بنقل الدم. إن معدل انتشار فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي ب و سى و فيروس نقص المناعة البشرية المعدية في الدم المتبرع به في باكستان هو ٣.٥ و ٣.٦ و ٠.٠٠٠١ ٪ على التوالي.

### الملاريا

في كثير من البلدان النامية، لا سيما في البلدان الواقعة في مناطق حزام الملاريا، تعد الملاريا المنقولة مع الدم من الأسباب المجهولة التي تسبب رد فعل خطير لنقل الدم تصل إلى موت المتلقي. لا توجد بيانات متاحة عن عدد الحالات سنويا، ولكن لزاما على جميع بنوك الدم الكشف عن طفيلي الملاريا في كل تبرع بالدم. إجراءات اختيار المتبرع بالدم، وفي بعض الأحوال اختبارات الأجسام المضادة للملاريا نفسها، ويتم استخدامها لتحديد و استبعاد الأشخاص الذين يمكن أن تنقل الملاريا عبر الدم الخاص بهم.

### مرض كروتزفيلد جاكوب اللانموذجي (مرض جنون البقر) Variant Creutzfeldt-Jacob Disease vCJD

إنه نوع من مرض كروتزفيلد جاكوب (اللانموذجي) تم تحديده في عام ١٩٩٦. وهو إنتقال مرض التهاب المخ الإسفنجي المنتقل الذي يعتقد أن يكون ناجما عن نفس مسبب الاعتلال الدماغي البقري (جنون البقر) [٢٧]. هو شكل من أشكال تغير من بروتين طبيعي يسمى بروتين بريون. معدل البقاء على قيد الحياة من بعد التشخيص هو ٦-٢٤ شهراً. حتى الآن حوالي ١٦٠ حالة مؤكدة ومحملة لمرض كروتزفيلد جاكوب اللانموذجي الذي تم الإبلاغ عنها في المملكة المتحدة، و ١٤ في فرنسا، وثلاث حالات في أيرلندا، و حالة واحدة في عدد من البلدان الأخرى. العدد في نهاية المطاف من الحالات التي يمكن توقعها في المملكة المتحدة غير مؤكد. تم الإبلاغ عن ثلاث حالات من مرض كروتزفيلد جاكوب اللانموذجي تم انتقالها عن طريق نقل الدم. توفي واحد من المرضى لأسباب غير ذات صلة.

### النقاط الرئيسية للعلاج بنقل مكونات الدم

- نقل الدم هو قرار خطير وينبغي النظر فيه بحذر.
- معظم تفاعلات نقل الدم تحدث ؛ بسبب أخطاء كتابية.
- يجب نقل الدم ومكونات الدم الصحيحة للمريض الصحيح في الوقت المناسب.
- وينبغي أن تستخدم مكونات الدم بدلا من الدم الكامل.

## المراجع

1. Abou Zahr C, Wardlaw T, Stanton C, Hill K. Maternal mortality. *World Health Stat Q* 1996; 49(2):77-87.
2. Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77(1):69-76.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics and the International Confederation of Midwives. Maternal mortality: the need for global participation (Editorial Review). *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:107-9.
4. McLintock C. Postpartum haemorrhage. *Thromb Res* 2005; 115(Suppl. 1):65-8.
5. El-Hamamy E, B-Lynch C. A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(2):143-9.
6. Allam MS, B-Lynch C. The B-Lynch and other uterine compression suture techniques. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(3):236-41.
7. Akoury H, Sherman C. Uterine wall partial thickness necrosis following combined B-Lynch and Cho Square Sutures for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(5):421-4.
8. Grotegut CA, Larsen FW, Jones MR, Livingston E. Erosion of a B-Lynch suture through the uterine wall: a case report. *J Reprod Med* 2004; 49(10):849-52.
9. Sziller I, Hupuczi P, Papp Z. Hypogastric artery ligation for severe hemorrhage in obstetric patients. *J Perinat Med* 2007; 35(3):187-92.
10. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:961-4.
11. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55:886-91.
12. Shevell T, Malone FD. Management of Obstetric Hemorrhage. *Semin Perinatol* 2003; 27:86-104.
13. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss; British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2006; 135(5):634-41.
14. American Association of Blood Banks (2002) In: DJ Triulzi (ed), *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*, 7th edn. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks.
15. Duguid J, O'Shaughnessy DF, Atterbury C, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2004; 126:11-28.
16. Welsh A, McLintock C, Gatt S, Somerset D, Popham P, Ogle R. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(1):12-6.
17. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding-a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4):R120.
18. Hossain N, Shamsi T, Haider S, et al. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007 Aug 29; 1-7 [Epub ahead of print].
19. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet* 2003; 9:167-70.
20. Sacks DA, Koppes RH. Caring for the female Jehova;s Witness: balancing medicine, ethics and the first amendment. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:452-5.
21. Jahr JS, Nesargi SB, Lewis K, et al. Blood substitutes and oxygen therapeutics: an overview and current status. *Am J Ther* 2002; 9:437-43.
22. Schulman IA, Downes KA, Sazama K, et al. Pre-transfusion compatibility testing for red cell administration. *Curr Opin Hematol* 2001; 8:397-404.
23. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH. Transfusion medicine. First of two parts - blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340:438-47.
24. Janatpour K, Holland PV. Non infectious serious hazards of transfusion. *Curr Hematol Rep* 2002; 1:149-155.
25. Perrota PL, Snyder EL. Non infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev* 2001; 15:69-83.
26. Schroeder ML. Transfusion associate graft versus host disease. *Br J Haematol* 2002; 117:275-82.
27. Dodd RY. Emerging infection, transfusion safety and epidemiology. *N Engl J Med* 2003; 349:1205-1206.



## قاموس المصطلحات

**بروثرومبين** : السلائف غير نشط من الثرومبين التي يتم تشكيلها في الكبد وتتواجد عادة في البلازما. تكوينها يعتمد على فيتامين K.

**فرفرية** : بقع صغيرة على الجلد التي شكلتها انصباب تحت الجلد من الدم.

**ثرومبين** : انزيم تشكل من البروثرومبين الذي يحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين.

**تسمم الحمل** : حالة خطيرة و فريدة من نوعها لفترة الحمل ، والتي تتميز ارتفاع ضغط الدم و البروتين في البول وتورم شديد. يمكن تسمم الحمل تحدث في أي وقت بعد ٢٠ أسبوعاً من الحمل وحتى ستة أسابيع بعد الولادة.

**ثرومبوبلاستين** : المادة التي تبدأ عملية تخثر الدم. يتم تحريرها من النسيج المصاب و / أو شكلتها تفكك الصفائح الدموية بالاقتران مع عوامل عدة البلازما.

**ثلاسيميا** : نوع من فقر الدم المزمن التدريجي تبدأ في وقت مبكر من الحياة ويتميز بالعديد من الأقسام النورموبلاست في الدم ، تضخم الطحال واستعداداً عائلياً وعرقياً.

**عد الدم الكامل** : دراسة أمراض الدم التي تتكون من عدد خلايا الدم الحمراء و البيضاء ، الهيماتوكريت ، الهيموغلوبين ، والصفائح الدموية دراسة مسحة بما في ذلك عدد الفرق الخلايا البيضاء.

**فقر الدم الانحلالي** : هذا النوع من فقر الدم يتميز بالتكسير المفرط للخلايا الحمراء داخل الأوعية الدموية .

**فقر الدم** : هو نقص في الدم من كمية أو نوعية الكريات الحمراء.

**الفيبرين** : المنتج النهائي لمنظومة تخثر التي تشكل شبكة من الألياف التي تصطاد عناصر من الدم. **الفيبرينوجين** : السلائف التي يتكون منها الفيبرين التي موجود عادة في البلازما و ينتجها الكبد.

**مضاد التخثر** : المادة التي تمنع تخثر الدم. تلك المستخدمة شيوياً هي أكسالات البوتاسيوم ، والصوديوم أكسالات ، وسيترات الصوديوم ، EDTA والهيبارين.

**نقاط أبغار** : تقييم عافية الطفل حديث الولادة ؛ تجرى عادة في دقيقة واحدة وخمس دقائق بعد الولادة.

**هيموفيليا**: مرض وراثي يصيب الذكور وينتقل فقط عن طريق الإناث والذكور المتضررة يتميز بطول الوقت للتخثر وتكرر النزيف. السبب هو نقص في العامل الثامن أو التاسع بالبلازما (الجلوبيولين المضاد للناعور أو مولد الثرومبوبلاستين) مما يؤدي إلى خلل في آلية التخثر.

**وقت النزف**: الوقت اللازم لجرح صغير موحدة، المحرز في الشعيرات الدموية من الإصبع أو شحمة الأذن؛ لوقف النزيف.

**وقت التخثر**: الوقت اللازم للدم الوريدي، في غياب جميع العوامل الأنسجة، وعلى تجلط في أنابيب زجاجية تحت ظروف خاضعة للرقابة.

## ثبت المصطلحات

أولاً: عربي إنجليزي

### أ

|                                 |                                                |
|---------------------------------|------------------------------------------------|
| Eptifibatide                    | أبتيفيباتيد                                    |
| Abciximab                       | إبسيكسيماب                                     |
| leukemia                        | ابيضاض الدم                                    |
| acute leukemia                  | ابيضاض الدم الحاد                              |
| acute leukemia                  | ابيضاض الدم الحاد                              |
| chronic myeloid leukemia        | ابيضاض الدم النقوي المزمن                      |
| chronic myeloid leukemia        | ابيضاض الدم النقوي المزمن                      |
| thrombin-antithrombin complexes | إتحاد الثرومبين - مضاد الثرومبين               |
| clinical/laboratory evidence of | الإثبات السريري / المعملية لـ                  |
| peripartum                      | أثناء الولادة                                  |
| compatibility procedures        | إجراءات التوافق                                |
| HPA-1 a antigen                 | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ١ أ |
| HPA 4 antigen                   | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٤   |
| HPA 5 b antigen                 | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٥ ب |
| Non-RhD antibodies              | الأجسام المضادة لغير RhD                       |
| iron requirements               | الاحتياجات من الحديد                           |
| iron requirements               | الاحتياجات من الحديد                           |
| iron requirements in            | الاحتياجات من الحديد في                        |

|                                       |                                            |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| folate requirements                   | الاحتياجات من الفولات                      |
| folate requirements in                | الاحتياجات من الفولات في                   |
| precautions                           | الاحتياطات                                 |
| neonatal alloimmune                   | الاختلاف المناعي في حديثي الولادة          |
| fluid choices                         | اختيارات السوائل                           |
| cordocentesis                         | أخذ عينة من الحبل السري                    |
| fetal blood sampling                  | أخذ عينة من دم الجنين                      |
| management of                         | إدارة العلاج                               |
| management                            | إدارة العلاج                               |
| management of                         | إدارة العلاج                               |
| management of                         | إدارة العلاج                               |
| diagnostic tools                      | أدوات التشخيص                              |
| diagnostic tools                      | أدوات التشخيص                              |
| diagnostic tools                      | الأدوات التشخيصية                          |
| cytotoxic drugs                       | الأدوية السامة للخلايا                     |
| non-steroidal anti-inflammatory drugs | الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات |
| antifibrinolytic drugs                | الأدوية المضادة لانهلال الفيبرين           |
| antifibrinolytic drugs                | الأدوية المضادة لانهلال الفيبرين           |
| antiplatelet agents                   | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| antiplatelet agents                   | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| antiplatelet agents                   | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| adenosine diphosphate                 | أدينوزين ثنائي الفوسفات                    |
| hyperkalemia                          | ارتفاع البوتاسيوم بالدم                    |
| hyperhomocysteinemia                  | ارتفاع الهوموسيتئين في الدم                |
| hyperhomocysteinemia                  | ارتفاع الهوموسيتئين في الدم                |
| hyperhomocysteinemia                  | ارتفاع الهوموسيتئين في الدم                |

|                           |                                                    |
|---------------------------|----------------------------------------------------|
| elevated factor VIII      | ارتفاع مستوى العامل الثامن                         |
| elevated factor XI        | ارتفاع مستوى العامل الحادي عشر                     |
| elevated factor VII       | ارتفاع مستوى العامل السابع                         |
| Argatroban                | أرجاتروبان                                         |
| ergometrine               | أرجومتريين                                         |
| administration guidelines | إرشادات إعطاء                                      |
| cytotrophoblasts          | الأرومات الغازية المخلاوية                         |
| syncytiotrophoblasts      | الأرومة الغازية المخلاوية                          |
| erythropoietin            | إريثروبيوتين (البروتين المصنع لكريات الدم الحمراء) |
| pelvic devascularization  | إزالة التوعية عن الحوض                             |
| pelvic devascularization  | إزالة التوعية عن الحوض                             |
| pelvic devascularization  | إزالة التوعية عن الحوض                             |
| etiology                  | الأسباب                                            |
| etiology                  | أسباب                                              |
| causes of                 | أسباب                                              |
| causes of                 | أسباب                                              |
| etiology                  | الأسباب                                            |
| etiology                  | أسباب                                              |
| etiology                  | أسباب                                              |
| causes of                 | أسباب الـ                                          |
| infectious etiologies     | الأسباب المعدية                                    |
| immunologic causes        | الأسباب المناعية                                   |
| immunologic causes        | الأسباب المناعية                                   |
| sensitizing events        | أسباب مؤدية للحساسية                               |
| Aspirin                   | أسبرين                                             |
| use of r VIIa in          | استخدام العامل السابع النشط المؤتلف في             |

|                                  |                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| use of activated protein C       | استخدام بروتين سي النشط           |
| hydrops fetalis                  | استسقاء جنيني                     |
| prepregnancy counseling          | استشارة قبل الحمل                 |
| antithrombin replacement in      | استعاضة مضاد الثرومبين في         |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                     |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                     |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                     |
| Ascaris                          | أسكاريس                           |
| desmopressin acetate (DDAVP)     | أسيئات الديزموبرسين               |
| acetaminophen                    | أسيتامينوفين                      |
| red cell disorder                | إصابات الخلايا الحمراء            |
| genital tract trauma             | إصابة المجرى التناسلي             |
| hookworm infection               | الإصابة بالأنكليستوما             |
| HIV infection                    | الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري |
| HIV infections                   | الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري |
| red cell membrane disorders      | إضطرابات غشاء الخلايا الحمراء     |
| bleeding disorders, inherited    | اضطرابات النزف ، الوراثية         |
| genetic disorder associated with | الاضطرابات الوراثية المرتبطة بـ   |
| red cell disorders               | اضطرابات خلايا الدم الحمراء       |
| red cell membrane disorders      | اضطرابات غشاء الخلايا الحمراء     |
| red cell membrane disorders      | اضطرابات غشاء الخلايا الحمراء     |
| platelet function disorders      | اضطرابات وظائف الصفائح الدموية    |
| platelet function disorder and   | اضطرابات وظائف الصفائح الدموية    |
| platelet function disorders      | اضطرابات وظائف الصفائح الدموية    |
| inherited bleeding disorders     | أضطرب النزف الوراثية              |
| Re-testing at 28-30 weeks        | إعادة الاختبار عند ٢٨-٣٠ أسبوع    |

|                                           |                                                                        |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| DDAVP administration                      | إعطاء (دى دى إيه فى بى)(DDAVP)                                         |
| early detection                           | الاكتشاف المبكر                                                        |
| ovarian cysts, fetal                      | أكياس مبيضية ، جنيني                                                   |
| modified antigen capture ELISA            | التقاط مولد المضاد المعدل وذلك بمقايضة المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم |
| chorioamnionitis                          | التهاب الغشاء الأمنيوسي                                                |
| intrauterine infection                    | التهابات الداخلية للرحم                                                |
| safety of                                 | الأمان                                                                 |
| safety for fetus/infant                   | الأمان للجنين/الطفل                                                    |
| hematological malignancies                | الأمراض الدموية الخبيثة                                                |
| hematological malignancies                | الأمراض الدموية الخبيثة                                                |
| hemoglobinopathies                        | الأمراض المتعلقة بالهيموجلوبين                                         |
| genetic disorder associated with          | الأمراض الوراثية المصحوبة بـ                                           |
| dilutional coagulopathy                   | أمراض تجلط الدم الناتج عن التخفيف                                      |
| pathogenecity                             | الإمراضية                                                              |
| pathogenicity                             | الإمراضية                                                              |
| hypocalcemia                              | انخفاض الكالسيوم بالدم                                                 |
| hypothermia                               | انخفاض درجة الحرارة                                                    |
| hypovolemia                               | انخفاض كمية الدم                                                       |
| balloon tamponade                         | الانسداد بالبالون                                                      |
| balloon tamponade                         | الانسداد بالبالون                                                      |
| ballon tamponade for                      | الانسداد بالبالون                                                      |
| arterial embolization                     | الانصمام التخثري الشرياني                                              |
| venous thromboembolism                    | الانصمام التخثري الوريدي                                               |
| venous thromboembolism (VTE) in Pregnancy | الانصمام التخثري الوريدي في الحمل                                      |
| pulmonary embolism                        | الانصمام الرئوي                                                        |

|                                                  |                                                  |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| pulmonary embolism                               | الانصمام الرئوي                                  |
| pulmonary embolism                               | الانصمام الرئوي                                  |
| arterial embolization                            | الانصمام الشرياني                                |
| amniotic fluid embolism and                      | الانصمام بالسائل السلوي و                        |
| amniotic fluid embolism                          | الانصمام بالنخبط (السائل السلوي)                 |
| arterial embolization                            | انصمام شرياني                                    |
| fluid resuscitation                              | الإنعاش بالسوائل                                 |
| fluid resuscitation                              | الإنعاش بالسوائل                                 |
| placental abruption                              | انفصال المشيمة                                   |
| Ankylostoma                                      | الأنكليستوما                                     |
| types of                                         | أنواع                                            |
| coagulopathy                                     | أهبة التخثر                                      |
| thrombophilia                                    | أهبة التخثر                                      |
| thrombophilia                                    | أهبة التخثر                                      |
| acquired thrombophilia <i>see also</i>           | أهبة التخثر المكتسبة أنظر                        |
| inherited thrombophilia <i>see also</i> acquired | أهبة التخثر الوراثية - أنظر أهبة التخثر المكتسبة |
| thrombophilia                                    | أهبة التخثر الوراثية                             |
| thrombophilia , inherited                        | أهبة التخثر ، الموروثة                           |
| oxytocin                                         | أوكسيتوسين                                       |
| enoxaparin                                       | إينوكسابارين                                     |

## ب

|                                     |                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| Rusch urological hydrostatic ballon | البالون الهيدروستاتيكي للمسالك البولية لراسك |
| Bakri ballon                        | بالون باكري                                  |
| replacement in preeclampsia         | البدائل في تسمم الحمل                        |
| alternative anticoagulants for      | بدائل مضادات التجلط                          |
| protein C                           | بروتين سي                                    |

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| serine proteases                | بروتياز السيرين                |
| protein Z                       | بروتين Z                       |
| protein S                       | بروتين أس                      |
| protein S in                    | بروتين أس (S) في               |
| protein Z                       | بروتين زد (Z)                  |
| protein Z in                    | بروتين زد (Z) في               |
| activated protein c             | بروتين سي المنشط               |
| protein S                       | بروتين S                       |
| prothrombin                     | بروثرومبين                     |
| progesterone                    | بروجسترون                      |
| prostaglandin                   | بروستاجلاندين                  |
| prednisone                      | بريدنيزون                      |
| prekallikrein                   | بريكالليكرين                   |
| postpartum                      | بعد الولادة                    |
| postnatal                       | بعد الولادة                    |
| PF 1+2 assay                    | بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢   |
| PF 1+2 assay                    | بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢   |
| Bacillus cereus                 | البكتريا العصوية الشمعية       |
| <i>staphylococcus epidermis</i> | البكتريا الكرويه ستاف البشروية |
| <i>Escherichia coli</i>         | البكتريا أي كولاي              |
| fresh frozen plasma             | البلازما الطازجة المجمدة       |
| fresh frozen plasma             | البلازما الطازجة المجمدة       |
| crystalloids                    | البلوريات                      |

## ن

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| tamponade       | تامبوناد (دكاك) |
| decidualization | التحتانية       |

|                                            |                                       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| fetal platelet typing                      | تحديد نمط الصفيحات الدموية في الجنين  |
| fetal platelet typing                      | تحديد نمط الصفيحات الدموية عند الجنين |
| coagulation                                | التخثر                                |
| coagulation                                | التخثر                                |
| normal coagulation during                  | التخثر الطبيعي أثناء                  |
| in disseminated intravascular coagulation  | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية   |
| disseminated intravascular coagulation     | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية   |
| disseminated intravascular coagulopathy    | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية   |
| disseminated intravascular coagulation and | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية   |
| deep vein thrombosis                       | التخثر الوريدي العميق                 |
| deep vein thrombosis                       | التخثر الوريدي العميق                 |
| coagulation in                             | التخثر في                             |
| planning                                   | تخطيط                                 |
| management of                              | التدابير العلاجية                     |
| management of                              | التدابير العلاجية                     |
| management during pregnancy                | التدابير العلاجية أثناء الحمل         |
| immediate management of                    | التدابير العلاجية الفورية             |
| management in pregnancy                    | التدابير العلاجية في الحمل            |
| prenatal management                        | التدابير العلاجية قبل الولادة         |
| prenatal management                        | التدابير العلاجية قبل الولادة         |
| immediate management of                    | التدابير الفورية                      |
| immediate management                       | التدابير الفورية                      |
| fetal intervention for, idiopathic         | التدخل الجنيني لـ ، غير مسببة         |
| medical interventions                      | التدخل الطبي                          |
| medical interventions                      | التدخلات الطبية                       |
| trimethoprim - sulfamethoxazole            | تراي ميثوبريم - سلفاميثوكسازول        |

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| C677T allele frequency            | تردد أليل C677T                      |
| eclampsia                         | تسمم الحمل                           |
| preeclampsia                      | تسمم الحمل                           |
| preeclampsia                      | تسمم الحمل                           |
| eclampsia and                     | تسمم الحمل و                         |
| diagnosis of                      | التشخيص                              |
| diagnosis                         | التشخيص                              |
| diagnosis of                      | التشخيص                              |
| diagnosis                         | التشخيص                              |
| diagnosis                         | تشخيص                                |
| diagnosis                         | تشخيص                                |
| diagnosis                         | تشخيص                                |
| diagnosis                         | التشخيص                              |
| prenatal diagnosis of             | تشخيص الـ قبل الولادة                |
| differential diagnosis            | التشخيص التفريقي                     |
| preimplantation genetic diagnosis | التشخيص الجيني في مرحلة ما قبل الغرس |
| clinical diagnosis of             | التشخيص السريري لـ                   |
| laboratory diagnosis              | التشخيص المعمل                       |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| categories                        | تصنيفات                              |
| venography                        | تصوير الأوردة                        |
| magnetic resonance venography     | تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي     |
| pulmonary angiography             | تصوير الأوعية الرئوية                |
| pulmonary angiography             | تصوير الأوعية الرئوية                |

|                                           |                                              |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| CT pulmonary angiography                  | تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية       |
| CT pulmonary angiography                  | تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية       |
| venography                                | التصوير الوريدي                              |
| compression ultrasound leg vein imaging   | تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية   |
| compression ultrasound leg vein imaging   | تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية   |
| parasitemia                               | تطفل الدم                                    |
| basophil count                            | تعداد القعدة (خلية تتلون بالملونات القاعدية) |
| monocyte count                            | تعداد الكريات وحيدة النواة                   |
| A1298C polymorphism                       | تعدد أشكال A1298C                            |
| definition of                             | تعريف                                        |
| definition of                             | تعريف                                        |
| definition                                | تعريف                                        |
| definition of                             | تعريف الـ                                    |
| hemostatic changes in                     | التغيرات الدموية                             |
| hemostatic changes in pregnancy           | التغيرات الدموية في الحمل                    |
| hemostatic changes in pregnancy           | التغيرات المرقنة في للحمل                    |
| changes in pregnancy                      | التغيرات في الحمل                            |
| hematologic changes, pregnancy associated | التغيرات في الدم ، المصاحبة للحمل            |
| allergic reactions                        | التفاعلات الحساسية                           |
| evaluation of                             | تقدير                                        |
| blood loss estimation                     | تقدير كمية الدم المفقود                      |
| blood loss estimation                     | تقدير كمية الدم المفقود                      |
| risk stratification                       | التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة             |
| risk stratification                       | التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة             |
| evaluation of                             | تقييم الـ                                    |
| clinical assessment                       | التقييم السريري                              |

|                                     |                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| clinical assessment                 | التقييم السريري                                                                |
| Doppler assessment of fetal MCA PSV | تقييم دوبلر بالموجات فوق الصوتية لسرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط |
| prenatal evaluation                 | تقييم ما قبل الولادة                                                           |
| prenatal evaluation                 | تقييم ما قبل الولادة                                                           |
| recurrence of                       | تكرار                                                                          |
| recurrence of                       | تكرار                                                                          |
| repeat dosage                       | تكرار الجرعة                                                                   |
| chondromalacia punctata             | تلين الغضاريف المنقطة                                                          |
| isoimmunization                     | تمنيع أسوي                                                                     |
| isoimmunization and                 | تمنيع أسوي و                                                                   |
| administration                      | التناول                                                                        |
| chondroplasia punctata              | التنسج المشاشي المنقط                                                          |
| recommendations for use             | توصيات استخدام                                                                 |
| tirofiban                           | تيروفيبام                                                                      |

## ث

|                  |                 |
|------------------|-----------------|
| secondary        | ثانوي           |
| secondary        | ثانوي           |
| thrombomodulin   | ثرومبوموديولين  |
| thalassemia      | الثلاسيميا      |
| thalassemia      | ثلاسيميا        |
| thalassemia      | الثلاسيميا      |
| thalassemia      | ثلاسيميا        |
| beta thalassemia | الثلاسيميا بيتا |

## ج

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| in planned surgery  | الجراحة المخطط لها |
| gynecologic surgery | الجراحة النسائية   |

|                       |                                 |
|-----------------------|---------------------------------|
| first dose            | الجرعة الأولى                   |
| Anti-D immunoglobulin | الجلوبولين المناعي ضد المستضد D |
| anti-D immunoglobulin | الجلوبيولين المناعي للمضاد د    |
| fetal                 | جنيني                           |
| gelatin               | جيلاتين                         |
| HAMP gene             | جين HAMP                        |

## ح

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| pregnancies at risk        | حالات الحمل المعرضة للخطر      |
| pregnancies at risk        | حالات الحمل المعرضة للخطورة    |
| primigravida               | الحامل لأول مرة                |
| oral contraceptive pills   | حبوب منع الحمل عن طريق الفم    |
| plasma volume              | حجم البلازما                   |
| plasma volume              | حجم البلازما                   |
| plasma volume in           | حجم البلازما في                |
| gynaecologic surgery for   | الجراحة النسائية               |
| urticaria                  | الحساسية الجلدية               |
| anaphylaxis                | الحساسية المفرطة               |
| anaphylaxis                | الحساسية المفرطة               |
| intravenous gamma globulin | الحقن الوريدي للجاما جلوبيولين |
| transxemic acid            | حمض الترانسكسميك               |
| folic acid                 | حمض الفوليك                    |
| acidosis                   | حموضة الدم                     |
| pregnancy                  | الحمل                          |
| fluid overload             | الحمل الزائد من السوائل        |
| gestational                | الحملي                         |
| gestational                | الحملي                         |

|                              |                                                            |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| gestational                  | الحمل                                                      |
| fever                        | حمى                                                        |
| RhD- sensitized pregnancies  | الحوامل اللائي لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD     |
| RhD unsensitized pregnancies | الحوامل اللائي ليس لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD |

## خ

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| deep vein thrombosis      | الخثار الوريدي العميق        |
| characteristics of        | خصائص                        |
| characteristics of        | خصائص                        |
| characteristics of        | خصائص الـ                    |
| characteristics of        | خصائص الـ                    |
| clinical features         | الخصائص السريرية             |
| risks in                  | الخطورة في                   |
| white blood cells         | خلايا الدم البيضاء           |
| red blood cells           | خلايا الدم الحمراء           |
| red blood cells           | خلايا الدم الحمراء           |
| red blood cells in        | خلايا الدم الحمراء في        |
| reticuloendothelial cells | الخلايا الشبكية الباطنية     |
| B lymphocytes             | الخلايا الليمفاوية ب         |
| T lymphocytes             | الخلايا الليمفاوية تي        |
| May-Hegglin anomaly       | الخلل المعروف بـ May-Hegglin |

## د

|                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| Rhesus hemolytic disease         | داء انحلال الدم الريسوسي |
| rhesus hemolytic disease         | داء انحلال الدم الريسوسي |
| Hemolytic disease of the newborn | داء انحلال الدم الوليدي  |

|                                                               |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| hemolytic disease of the newborn                              | داء انحلال الدم في حديثي الولادة                                                    |
| ABO hemolytic disease                                         | داء انحلال الدم للفصائل ABO                                                         |
| ABO hemolytic disease                                         | داء انحلال الدم للفصائل ABO                                                         |
| intrauterine                                                  | داخل الرحم                                                                          |
| dalteparin                                                    | دالتبارين                                                                           |
| danaparoid                                                    | دانابارويد                                                                          |
| severity of                                                   | درجة الخطورة                                                                        |
| severity of                                                   | درجة الخطورة                                                                        |
| support                                                       | دعم                                                                                 |
| blood and blood products                                      | الدم ومنتجات الدم                                                                   |
| Indications for anti-D immunoglobulin in RhD-negative mothers | دواعي استخدام الجلوبيولين المناعي ضد المستضد D في الأم السالبة لمعامل ريسوس "RhD" D |
| indications for                                               | دواعي الاستخدام                                                                     |
| indications for Rh D-negative mothers                         | دواعي الاستعمال للأمهات حاملتي معامل الريسوس السلبي                                 |
| <i>Trichuris trichiura</i>                                    | الدودة المسلكة الشعرية الذيل                                                        |
| role of anti-thrombin III                                     | دور مضاد الثرمبين 3                                                                 |
| D-dimer                                                       | دي - ديمر                                                                           |
| D-dimer                                                       | دي ديمر                                                                             |
| D-dimer                                                       | دي ديمر                                                                             |
| nematodes                                                     | الديدان الخيطية                                                                     |
| helminths                                                     | الديدان الطفيلية                                                                    |
| dextran                                                       | ديكستران                                                                            |
| citrate phosphate dextrose                                    | ديكستروز سترات الفوسفات                                                             |

## د

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| cryoprecipitate | الراسبة البردية |
| cryoprecipitate | الراسبة البردية |

|                                             |                                      |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| iliac artery ligation                       | ربط الشريان الحرقفي                  |
| internal iliac artery ligation              | ربط الشريان الحرقفي                  |
| uterus, atonic                              | الرحم، الوهني                        |
| acute hemolytic reaction                    | رد الفعل الانحلالي الحاد لنقل الدم   |
| delayed hemolytic transfusion reactions     | رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم |
| delayed hemolytic transfusion reactions     | رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم |
| febrile reaction                            | رد الفعل المصحوب بحمى                |
| febrile non-hemolytic transfusion reactions | رد الفعل غير الانحلالي المصحوب بحمى  |
| acute transfusion reactions                 | ردود الافعال الحادة لنقل الدم        |
| monitoring                                  | رصد                                  |
| screening                                   | رصد                                  |
| monitoring effect of                        | رصد تأثير                            |
| care during labor                           | الرعاية أثناء الحمل                  |
| care during labor                           | الرعاية أثناء الولادة                |
| care during labor                           | الرعاية أثناء الولادة                |
| antenatal care                              | الرعاية قبل الولادة                  |
| antenatal care                              | رعاية ما قبل الولادة                 |
| antenatal care                              | رعاية ما قبل الولادة                 |
| antenatal care                              | رعاية ما قبل الولادة                 |
| retrovir                                    | ريتروفير                             |
| rituximab                                   | ريتوكسيماب                           |

## ز

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| partial thromboplastin time | زمن البروثرومبين الجزئي    |
| prothrombin time            | زمن البروثرومبين           |
| partial thromboplastin time | زمن الثرومبوبلاستين الجزئي |
| thrombin time               | زمن الثرومبين              |
| thrombin time               | زمن الثرومبين              |

**س**

|                                       |                                             |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| etiology                              | سبب                                         |
| peak systolic activity                | سرعة الجريان الانقباضي                      |
| selectin E                            | سلكتين E                                    |
| pseudomonas                           | سودوموناس                                   |
| cytokines                             | سيتوكينات                                   |
| women with personal/family history    | السيدات اللائي لديهن تاريخ شخصي / عائلي     |
| women with personal/family history    | السيدات اللائي لديهن تاريخ شخصي / عائلي     |
| women with no personal/family history | السيدات اللائي ليس لديهن تاريخ شخصي / عائلي |
| women with no personal/family history | السيدات اللائي ليس لديهن تاريخ شخصي / عائلي |
| syntocinon                            | سيتوسينون                                   |

**ش**

|                                  |                       |
|----------------------------------|-----------------------|
| preconditions for administration | الشروط المسبقة لإعطاء |
|----------------------------------|-----------------------|

**ص**

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| philadelphia chromosome | صبغة فيلادلفيا     |
| hypovolemic shock       | صدمة نقص كمية الدم |
| platelets               | الصفائح الدموية    |
| platelets               | الصفائح الدموية    |

**ض**

|               |               |
|---------------|---------------|
| megaloblastic | ضخمة الأرومات |
|---------------|---------------|

**ط**

|                                            |                                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| medical                                    | طبي                               |
| mode of action                             | طريقة العمل                       |
| methyltetrahydrofolate reductase mutations | طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت |
| methyltetrahydrofolate reductase mutations | طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت |

|                                   |                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| prothrombin mutation              | طفرة البروثرومبين                         |
| FV Leiden mutation                | طفرة العامل الخامس لايدن                  |
| prothrombin gene mutation         | طفرة جين البروثرومبين                     |
| prothrombin gene mutation         | طفرة جين البروثرومبين                     |
| prothrombin gene mutation G20210A | طفرة جين البروثرومبين G20210A             |
| PAI-1 4G /5G mutation             | الطفرة فى مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| PAI-1 4G/5G mutation              | الطفرة فى مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| PAI-1 4G/5G mutation              | الطفرة فى مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| long-term                         | طويل الأمد                                |

## عم

|                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| factor IX                        | العامل التاسع               |
| factor VIII                      | العامل الثامن               |
| factor V Leiden                  | العامل الخامس لايدن         |
| activated recombinant factor VII | العامل السابع النشط المؤتلف |
| recombinant activated factor VII | العامل السابع النشط المؤتلف |
| recombinant FVIIa                | العامل السابع النشط المؤتلف |
| r FVIIa                          | العامل السابع النشط المؤتلف |
| factor X                         | العامل العاشر               |
| factor X                         | العامل العاشر               |
| factor X a                       | العامل العاشر النشط         |
| factor X in                      | العامل العاشر فى            |
| tumor necrosis factor            | العامل التخرى للورم         |
| preimplantation factor           | عامل سابق الزرع             |
| von Willebrand factor            | عامل فون ويلبرلند           |
| complete blood count             | عد الدم الكلي               |
| platelet count                   | عدد الصفائح الدموية         |

|                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| platelet counts                      | عدد الصفائح الدموية                 |
| platelet counts                      | عدد الصفائح الدموية                 |
| platelet counts in                   | عدد الصفائح الدموية في              |
| infusion times for blood components  | عدد مرات ضخ مشتقات الدم             |
| infection                            | العدوى                              |
| parvovirus B19 infections            | عدوى الحمى الصغيرة B19              |
| intrauterine infections              | عدوى داخل الرحم                     |
| infections form                      | العدوى من                           |
| infection, anemia                    | عدوى ، فقر دم                       |
| pharmacologic                        | عقاقيري                             |
| treatment of                         | علاج                                |
| treatment of                         | علاج                                |
| surgical management of               | العلاج الجراحي                      |
| surgical management of               | العلاج الجراحي                      |
| medical management                   | العلاج الطبي                        |
| thrombolytic therapy for             | العلاج المذيب للجلطات               |
| treat of coagulopathic bleeding with | علاج النزيف التجلطي بـ              |
| hormonal therapy for                 | العلاج الهرموني                     |
| rFVII therapy for                    | العلاج بالعامل السابع النشط المؤتلف |
| hormone replacement therapy          | العلاج ببدائل الهرمونات             |
| blood component therapy              | العلاج بمشتقات الدم                 |
| blood component therapy              | العلاج بمكونات الدم                 |
| anticoagulant therapy                | العلاج تخثر الدم                    |
| medical management of                | العلاجات الطبية                     |
| “snowman sign”                       | علامة رجل الجليد                    |
| massive blood transfusion in         | عمليات نقل الدم الضخمة في           |

|                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| intravenous access       | عن طريق الوريد               |
| Tissue factor            | العنصر النسيجي               |
| consequences of          | عواقب                        |
| consequences of          | عواقب الـ                    |
| clinical consequences    | العواقب السريرية             |
| risk factors             | عوامل الخطورة                |
| risk factors             | عوامل الخطورة                |
| risk factors             | عوامل الخطورة                |
| risk factors             | عوامل الخطورة                |
| risk factor              | عوامل الخطورة                |
| risk factors             | عوامل الخطورة                |
| risk factor of           | عوامل الخطورة لـ             |
| etiological factors      | العوامل المسببة              |
| fetal blood sampling and | العينة المأخوذة من الجنين    |
| fetal blood sampling     | العينة المأخوذة من الجنين    |
| fetal blood sampling     | العينة المأخوذة من دم الجنين |
| fetal blood sampling     | العينة المأخوذة من دم الجنين |

## غـ

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم |
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم |
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم |
| colloids                    | العرويات      |
| menorrhagia                 | غزارة الطمث   |
| menorrhagia and             | غزارة الطمث   |
| menorrhagia and             | غزارة الطمث   |

## ف

|                                          |                                                |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| antepartum period                        | فترة ما قبل الولادة                            |
| infection screening                      | فحص العدوى                                     |
| screening for                            | الفحص لـ                                       |
| thrombotic thrombocytopenic purpura      | الفرغرية القليلة الصفيحات الخثارية             |
| thrombotic thrombocytopenic purpura      | الفرغرية القليلة الصفيحات الخثارية             |
| post –transfusion purpura                | الفرغرية في مرحلة ما بعد نقل الدم              |
| post-transfusion purpura                 | الفرغرية في مرحلة ما بعد نقل الدم              |
| idiopathic thrombocytopenic purpura      | الفرغرية قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب |
| idiopathic thrombocytopenic purpura      | الفرغرية قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب |
| idiopathic thrombocytopenic purpura      | الفرغرية قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب |
| ferritin                                 | فريتين                                         |
| pathophysiology of hemostatic failure in | الفسولوجيا المرضية لفشل الإرقاء في             |
| blood groups                             | فصائل الدم                                     |
| blood group and                          | فصائل الدم و                                   |
| placental abruption and                  | فصل المشيمة                                    |
| ABO blood group                          | فصيلة الدم أ ، ب ، أو (ABO)                    |
| group O blood                            | فصيلة الدم أو                                  |
| Rh blood group                           | فصيلة الدم ريسوس                               |
| blood loss                               | فقدان الدم                                     |
| anemia                                   | فقر الدم                                       |
| aplastic anemia                          | فقر الدم اللاتنسجي                             |
| aplastic anemia                          | فقر الدم اللانسيجي                             |
| renal anemia                             | فقر الدم المصاحب لأمراض الكلي                  |
| renal anemia                             | فقر الدم المصاحب لأمراض الكلي                  |
| anemia in pregnancy                      | فقر الدم المصاحب للحمل                         |

|                                        |                                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| anemia of infection                    | فقر الدم المصاحب للعدوى                |
| iron deficiency anemia                 | فقر الدم الناتج عن نقص الحديد          |
| iron deficiency anemia                 | فقر الدم الناتج عن نقص الحديد          |
| anemia-induced coagulopathy            | فقر الدم الناجم عن أمراض تجلط الدم     |
| microcytic anemia, diagnosis of        | فقر الدم صغير الكريات                  |
| megaloblastic anemia                   | فقر الدم ضخيم الأرومات                 |
| megaloblastic anemia, see also anemia; | فقر الدم ضخيم الأرومات ، أنظر فقر الدم |
| anemia in                              | فقر الدم في                            |
| Fanconi anemia                         | فقر الدم من نوع Fanconi                |
| sickle cell anemia                     | فقر دم الخلايا المنجلية                |
| pheniramine                            | فنيرامين                               |
| folate                                 | الفولات                                |
| Fondaparinux                           | فوندابارانوكس                          |
| in gynecology surgery                  | في الجراحة النسائية                    |
| in non- emergency situations           | في الحالات غير الطارئة                 |
| in pregnancy                           | في الحمل                               |
| in pregnant women                      | في السيدات الحوامل                     |
| in pregnant women                      | في السيدات الحوامل                     |
| in pregnant women                      | في السيدات الحوامل                     |
| in pregnant women                      | في المرأة الحامل                       |
| in gynecology                          | في أمراض النساء                        |
| in gynecology                          | في أمراض النساء                        |
| in gynecology                          | في أمراض النساء                        |
| In coagulopathy                        | في أهبة التخثر                         |
| fibrinogen                             | فيبرينوجين                             |
| fibrinogen                             | فيبرينوجين                             |

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| pathophysiology of               | الفيسيولوجيا المرضية             |
| pathophysiology of               | الفيسيولوجيا المرضية             |
| pathophysiology                  | الفيسيولوجيا المرضية             |
| pathophysiology during pregnancy | الفيسيولوجيا المرضية أثناء الحمل |

## ق

|                                          |                                    |
|------------------------------------------|------------------------------------|
| consumption coagulopathy                 | قابلية التخثر الناتجة عن الاستهلاك |
| evidence-based                           | القائم على الأدلة                  |
| antenatal                                | قبل الولادة                        |
| prior VTE                                | قبل حدوث الانصمام التخثري الوريدي  |
| Sengstaken-Blackmore esophageal catheter | قسطرة المريء سنجستاكين-بلاك مور    |
| issues                                   | قضايا                              |
| pancytopenia                             | قلة عدد الكريات العام              |
| clinical prediction rules                | قواعد التنبؤ السريرية              |
| clinical prediction rules                | قواعد التوقع السريرية              |
| general principals                       | القواعد العامة                     |

## ك

|                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| kallikrein                     | كاليكرين                       |
| acute fatty liver of           | الكبد الدهني الحاد             |
| acute fatty liver of pregnancy | الكبد الدهني الحاد بفترة الحمل |
| acute fatty liver of pregnancy | الكبد الدهني الحاد بفترة للحمل |
| white blood cells              | كريات الدم البيضاء             |
| white blood cells in           | كريات الدم البيضاء في          |
| erythrocytes                   | كريات الدم الحمراء             |
| Chlorpheniramine               | كلورفينيرامين                  |
| renal                          | الكلوي                         |
| kinins                         | كينينات                        |

## J

|                                         |                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| aplastic                                | اللاتنسجي                         |
| Ringer's lactate                        | لاكتات الرينجر                    |
| for mechanical heart valve              | لصمام القلب الاصطناعي             |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism in pregnancy | للانصمام التخثري الوريدي في الحمل |
| for pulmonary embolism                  | للانصمام الرئوي                   |
| lepirudin                               | ليبيرودين                         |

## M

|                                         |                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Bernard-Soulier syndrome                | متلازمة Bernard - Soulier                      |
| HELLP syndrome                          | متلازمة HELLP                                  |
| HELLP syndrome                          | متلازمة HELLP                                  |
| HELLP syndrome                          | متلازمة HELLP                                  |
| Wiskott-Aldrich syndrome                | متلازمة Wiskott-Aldrich                        |
| Asherson's syndrome                     | متلازمة أشرسون                                 |
| catastrophic antiphospholipid syndrome  | متلازمة أضداد فوسفوليبيد الفاجعة               |
| antiphospholipid antibody syndrome      | متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفسفوليبيد     |
| hemolytic uremic syndrome               | متلازمة انحلال الدموي اليوريمية                |
| Alport syndrome                         | متلازمة البورت                                 |
| hemolytic uremic syndrome               | متلازمة انحلال الدم اليوريمية                  |
| antiphospholipid antibody syndrome      | متلازمة مضاد أضداد الفوسفوليبيد                |
| thrombocytopenia-absent radius syndrome | متلازمة نقص الصفيحات الدموية وعدم اكتمال تكوين |
| mean corpuscular hemoglobin(MCH)        | عظمة الكعبرة                                   |
|                                         | متوسط نسبة الهيموجلوبين الكروي                 |

|                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| inhibitor                                                     | مثبط                                                |
| tyrosine kinase inhibitor                                     | مثبط التيروسين كيناز                                |
| thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor                   | مثبط إخلال الفيبرين القابل للتنشيط بواسطة الثرومبين |
| tissue factor pathway inhibitor                               | مثبط مسار العامل النسيجي                            |
| plasminogen activator inhibitor-1                             | مثبط منشط البلازمينوجين - ١                         |
| plasminogen activator inhibitor-2                             | مثبط منشط البلازمينوجين - ٢                         |
| group of cross match                                          | مجموعات الدم والتوافق                               |
| group B streptococci                                          | المجموعة ب من بكتريا سترت الكرويه                   |
| anticoagulation trials                                        | محاولات العلاج بمضادات التجلط                       |
| Hartmann's solution                                           | محلول هارتمان                                       |
| methylnetetrahydrofolate reductase                            | مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت                         |
| blood warmers                                                 | مدفئات الدم                                         |
| blood warmers                                                 | مدفئات الدم                                         |
| prevalence                                                    | مدى انتشار                                          |
| maternal and fetal surveillance during pregnancy              | مراقبة الأم والجنين أثناء الحمل                     |
| peripartum period                                             | مرحلة أثناء الحمل                                   |
| postpartum period                                             | مرحلة مابعد الحمل                                   |
| antepartum period                                             | مرحلة ما قبل الولادة                                |
| sickle cell disease                                           | مرض الخلية المنجلية                                 |
| sickle cell disease                                           | مرض الخلية المنجلية                                 |
| sickle cell disease                                           | مرض الخلية المنجلية                                 |
| von Willebrand disease                                        | مرض فون ويلبيراند                                   |
| von Willebrand disease                                        | مرض فون ويلبيراند                                   |
| von Willebrand disease, see also inherited bleeding disorders | مرض فون ويلبيراند ، انظر اضطرابات النزف الوراثية    |
| von Willebrand disease and,                                   | مرض فونويلبيراند                                    |
| variant Creutzfeldt-Jacob disease                             | مرض كروتزفيلد جاكوب الالاموذجي (مرض جنون            |

|                                          |                                                 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD) | مرض كروتزفيلد جاكوب اللائموذجي (مرض جنون البقر) |
| renal transplant patients                | مرضى زرع الكلى                                  |
| prothrombin complex                      | مركب البروثرومبين                               |
| ristocetin cofactor                      | مساعد عامل الريستوستين                          |
| infectious etiologies                    | المسببات الخمجية                                |
| serum transferrin receptor               | مستقبلات الترانسفيرين الذائبة                   |
| anti –thrombin levels                    | مستويات مضاد الثرمبين                           |
| ventilation perfusion scanning           | المسح الضوئي للتهوية والإرواء                   |
| ventilation perfusion scanning           | المسح الضوئي للتهوية والإرواء                   |
| Imatinib mesylate                        | مسيلات إيماتينيب                                |
| placenta , adherent                      | المشيمة ، التصاق                                |
| adherent placenta                        | المشيمة المتصقة                                 |
| placenta accreta                         | المشيمة المتصقة الكبيرة                         |
| placenta previa                          | المشيمة المنزاحة                                |
| pregnancy –related                       | المصاحب للحمل                                   |
| parasitic disease                        | المصاحبة للأمراض الطفيلية                       |
| of infection                             | المصاحبة للعدوى                                 |
| anti –A                                  | مضاد – أ                                        |
| anti –B                                  | مضاد – ب                                        |
| anti-c                                   | مضاد – ج                                        |
| Antenatal anti-D                         | المضاد D قبل الولادة                            |
| antithrombin                             | مضاد الثرومبين                                  |
| anti- Kell                               | مضاد كيل                                        |
| oral anticoagulants                      | مضادات التخثر عن طريق الفم                      |
| cardiolipin antibodies                   | مضادات الكارديوليبيين                           |

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| vitamin K antagonists       | مضادات فيتامين ك  |
| vitamin K antagonists       | مضادات فيتامين ك  |
| vitamin K antagonists       | مضادات فيتامين ك  |
| complications               | المضاعفات         |
| complications of            | المضاعفات         |
| complications               | المضاعفات         |
| obstetrical complications   | مضاعفات الولادة   |
| obstetrical complications   | مضاعفات الولادة   |
| obstetric complications and | مضاعفات الولادة و |
| gestosis index              | معامل الحمل       |
| incidence of                | معدل الحدوث       |
| incidence of                | معدل الحدوث       |
| incidence of                | معدل الحدوث       |
| mortality rate              | معدل الوفاة       |
| mortality rate              | معدل الوفاة       |
| mortality rate              | معدل الوفاة       |
| morality rate               | معدل الوفاة       |
| prevalence                  | معدل انتشار       |
| epidemiology                | معدل انتشار المرض |
| epidemiology                | معدل انتشار المرض |
| epidemiology                | معدل انتشار المرض |
| incidence of                | معدل حدوث         |
| incidence of                | معدل حدوث         |
| incidence of                | معدل حدوث         |
| Incidence of                | معدل حدوث         |
| incidence of                | معدل حدوث         |

|                                     |                                        |
|-------------------------------------|----------------------------------------|
| infusion rates for blood components | معدل ضخ مشتقات الدم                    |
| factor V Leiden resistance          | مقاومة العامل الخامس لايدن             |
| factor V Leiden resistance          | مقاومة العامل الخامس لايدن             |
| factor V Leiden resistance          | مقاومة العامل الخامس لايدن             |
| resistance to activated protein C   | مقاومة بروتين سي المنشط                |
| resistance to activated protein C   | المقاومة لبروتين سي المنشط             |
| activated protein C resistance      | المقاومة لبروتين سي المنشط             |
| activated protein C resistance      | المقاومة لبروتين سي المنشط             |
| activated protein C resistance      | المقاومة لبروتين سي المنشط             |
| ELISA assays                        | مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم |
| acquired                            | المكتسبة                               |
| <i>staphylococcus aureus</i>        | المكورات العنقودية الذهبية             |
| recombinant erythropoietin          | المكون البشري المؤتلف للكريات الحمراء  |
| malaria                             | ملاريا                                 |
| malaria                             | ملاريا                                 |
| malaria                             | ملاريا                                 |
| malaria and                         | الملاريا و                             |
| fibrin degradation product          | منتجات تفكك الفيبرين                   |
| fibrin degradation products         | منتجات تفكك الفيبرين                   |
| disseminated                        | المنتشر                                |
| tissue plasminogen activator        | منشط البلازمينوجين النسيجي             |
| prevention                          | منع                                    |
| prevention                          | المنع                                  |
| prevention of                       | المنع                                  |
| prevention of                       | منع                                    |
| prevention of                       | منع حدوث                               |

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| contraindications  | موانع الإستخدام  |
| intrauterine death | موت داخل الرحم   |
| intrauterine death | الموت داخل الرحم |
| activation markers | مؤشرات التنشيط   |
| activation markers | مؤشرات التنشيط   |
| activation markers | مؤشرات التنشيط   |
| misoprostol        | ميزوبروستول      |

## ن

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| dilutional              | الناتج عن التخفيف           |
| iron-deficiency         | الناتجة عن نقص الحديد       |
| nadroparin              | نادروبارين                  |
| obstetric hemorrhage    | النزف المصاحب للولادة       |
| postpartum hemorrhage   | النزف بعد الولادة           |
| postpartum hemorrhage   | نزف ما بعد الولادة          |
| hemorrhage ,postpartum  | النزف ، بعد الولادة         |
| obstetric hemorrhage    | نزيف الولادة                |
| obstetric hemorrhage    | نزيف مصاحب للولادة          |
| prothrombin time ratio  | نسبة زمن البروثرومبين       |
| rennin activity         | نشاط الرنين                 |
| dose regime             | نظام الجرعة                 |
| dose regime for anti- D | نظام الجرعة لـ ضد المستضد D |
| Gerbish antigen system  | نظام مولد المضاد جيربيتش    |
| Duffy antigen system    | نظام مولد المضاد دافي       |
| Dombroke antigen system | نظام مولد المضاد دومبروك    |
| Diego antigen system    | نظام مولد المضاد ديجو       |
| Rhesus antigen system   | نظام مولد المضاد ريسوس      |

|                                                                          |                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scianna antigen system                                                   | نظام مولد المضاد سيانا                                                                             |
| Kid antigen system                                                       | نظام مولد المضاد كيد                                                                               |
| Kell antigen system                                                      | نظام مولد المضاد كيل                                                                               |
| protein S deficiency                                                     | نقص بروتين أس                                                                                      |
| deficiency                                                               | نقص                                                                                                |
| ADAMST13 deficiency                                                      | نقص ADAMST13                                                                                       |
| nasal hypoplasia                                                         | نقص التنسج الأنفي                                                                                  |
| thrombocytopenia                                                         | نقص الصفيحات الدموية                                                                               |
| thrombocytopenia                                                         | نقص الصفيحات الدموية                                                                               |
| fetal thrombocytopenia, see also maternal thrombocytopenia               | نقص الصفيحات الدموية الجنينية (انظر نقص الصفيحات الدموية في الأم)                                  |
| amegakaryocytic thrombocytopenia                                         | نقص الصفيحات الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا كبيرة النواة                                     |
| congenital amegakaryocytic thrombocytopenia                              | نقص الصفيحات الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا كبيرة النواة الموروثة                            |
| gestational thrombocytopenia                                             | نقص الصفيحات الدموية المصاحبة للحمل                                                                |
| gestational thrombocytopenia                                             | نقص الصفيحات الدموية المصاحبة للحمل                                                                |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia                                     | نقص الصفيحات الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة                                    |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia, see also maternal thrombocytopenia | نقص الصفيحات الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة، انظر نقص الصفيحات الدموية في الأم |
| heparin induced thrombocytopenia                                         | نقص الصفيحات الدموية الناتجة من تحفيز الهيبارين                                                    |
| heparin-induced thrombocytopenia                                         | نقص الصفيحات الدموية الناتجة من تحفيز الهيبارين                                                    |
| thrombocytopenia                                                         | نقص الصفيحات الدموية                                                                               |
| maternal thrombocytopenia , see also fetal thrombocytopenia              | نقص الصفيحات الدموية في الأم انظر نقص الصفيحات الدموية الجنينية                                    |

|                                       |                                                                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| neonatal alloimmune thrombocytopenia  | نقص الصفيحات الدموية للاختلاف المناعي الخاص<br>بجديتي الولادة   |
| thrombocytopenia, fetal               | نقص الصفيحات الدموية ، جنيني                                    |
| thrombocytopenia, neonatal alloimmune | نقص الصفيحات الدموية ، الاختلاف المناعي الخاص<br>بجديتي الولادة |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia  | نقص الصفيحات الدموية للاختلاف المناعي الخاص<br>بجديتي الولادة   |
| factor XIII deficiency                | نقص العامل الثالث عشر                                           |
| factor XI deficiency                  | نقص العامل الحادي عشر                                           |
| factor V deficiency                   | نقص العامل الخامس                                               |
| factor VI deficiency                  | نقص العامل السادس                                               |
| factor X deficiency                   | نقص العامل العاشر                                               |
| folate deficiency                     | نقص الفولات                                                     |
| folate deficiency                     | نقص الفولات                                                     |
| protein S deficiency                  | نقص بروتين أس                                                   |
| protein S deficiency                  | نقص بروتين أس                                                   |
| protein C deficiency                  | نقص بروتين سي                                                   |
| protein C deficiency                  | نقص بروتين سي                                                   |
| protein C deficiency                  | نقص بروتين سي                                                   |
| alpha –delta storage pool deficiency  | نقص جميعة اختزان ألفا - دلتا                                    |
| platelets storage pool deficiency     | نقص جميعة الاختزان في الصفيحات                                  |
| delta storage pool deficiency         | نقص جميعة التخزين دلتا                                          |
| vitamin B12 deficiency in             | نقص فيتامين ب ١٢                                                |
| vitamin B12 deficiency                | نقص فيتامين ب ١٢                                                |
| antithrombin deficiency               | نقص مضاد الثرومبين                                              |
| antithrombin deficiency               | نقص مضاد الثرومبين                                              |

|                                                 |                                           |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| red cell transfusion                            | نقل الخلايا الحمراء                       |
| blood transfusion                               | نقل الدم                                  |
| transfusion –related acute-lung injury          | نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة |
| transfusion –related acute-lung injury          | نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة |
| transfusion associate graft-host disease        | نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف     |
| transfusion associate graft-versus-host disease | نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف     |
| transfusion contaminated blood                  | نقل الدم الملووث                          |
| massive blood transfusion                       | نقل الدم بكميات هائلة                     |
| intrauterine transfusion                        | نقل الدم داخل الرحم                       |
| Intrauterine transfusion                        | نقل الدم داخل الرحم                       |
| platelets transfusion                           | نقل الصفائح الدموية                       |
| platelet transfusion for                        | نقل الصفائح الدموية                       |
| contaminated blood transfusion                  | نقل ، الدم الملووث                        |
| pattern and severity                            | النمط ومدى الخطورة                        |
| Novoseven                                       | نيفوسفين                                  |

## هـ

|                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| massive                       | هائل                        |
| massive                       | هائل                        |
| osteoporosis                  | هشاشة العظام                |
| unfractionated heparin        | هيبارين غير مجزأ            |
| unfractionated heparin        | هيبارين غير مجزأ            |
| unfractionated heparin        | هيبارين غير مجزأ            |
| unfractionated heparin        | هيبارين غير مجزأ            |
| low molecular weight heparin  | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |
| low-molecular –weight heparin | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |
| low molecular weight heparin  | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |

|                                                  |                                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|
| low molecular weight heparin                     | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي        |
| hepcidin                                         | هيسيدين                            |
| hydroxyurea                                      | هيدروكسي اليوريا                   |
| hematocrit                                       | هيماتوكريت                         |
| hemoglobin                                       | هيموجلوبين                         |
| hemosiderin                                      | هيموسيدرين                         |
| hemophilia                                       | هيموفيليا                          |
| hemophilia see also inherited bleeding disorders | هيموفيليا أنظر أمراض الدم الوراثية |
| hemophiliacs                                     | الهيموفيليات                       |

## 9

|                                           |                                                            |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| surgical hemostasis                       | و السيطرة على النزيف جراحيا                                |
| warfarin                                  | وارفارين                                                   |
| and pregnancy                             | والحمل                                                     |
| inherited                                 | وراثي                                                      |
| Prophylaxis                               | الوقاية                                                    |
| postpartum prophylaxis                    | الوقاية بعد الولادة                                        |
| mechanical heart valve thromboprophylaxis | الوقاية ضد الخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية |
| mechanical heart value thromboprophylaxis | الوقاية ضد الخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية |
| thromboprophylaxis                        | الوقاية من التخثر                                          |
| antenatal anti-D prophylaxis              | الوقاية من مضاد د قبل الولادة                              |
| activated partial thromboplastin time     | وقت الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط                          |
| labor                                     | الولادة                                                    |
| caesarian section                         | ولادة قيصرية                                               |
| hemolytic uremic syndrome                 | ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية                             |

protien Z dependent protease inhibitor

ومثبط البروتياز المعتمد على بروتين Z

atonic uterus

وهن الرحم

ثانياً: إنجليزي - عربي

A

|                                        |                                    |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| A 1298C polymorphism                   | تعدد اشكال A1298C                  |
| Abciximab                              | إبسيكسيماب                         |
| ABO blood group                        | فصيلة الدم أ، ب، أو (ABO)          |
| ABO hemolytic disease                  | داء انحلال الدم للفصائل ABO        |
| ABO hemolytic disease                  | داء انحلال الدم للفصائل ABO        |
| acetaminophen                          | أسيتامينوفين                       |
| acidosis                               | حموضة الدم                         |
| acquired                               | المكتسبة                           |
| acquired thrombophilia <i>see also</i> | أهبة التخثر المكتسبة انظر          |
| activated recombinant factor VII       | العامل السابع النشط المؤتلف        |
| activated partial thromboplastin time  | وقت الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط  |
| activated protein c                    | بروتين سي المنشط                   |
| activated protein C resistance         | المقاومة لبروتين سي المنشط         |
| activated protein C resistance         | المقاومة لبروتين سي المنشط         |
| activated protein C resistance         | المقاومة لبروتين سي المنشط         |
| activation markers                     | مؤشرات التنشيط                     |
| activation markers                     | مؤشرات التنشيط                     |
| activation markers                     | مؤشرات التنشيط                     |
| acute fatty liver of                   | الكبد الدهني الحاد                 |
| acute fatty liver of pregnancy         | الكبد الدهني الحاد بفترة للحمل     |
| acute fatty liver of pregnancy         | الكبد الدهني الحاد بفترة الحمل     |
| acute hemolytic reaction               | رد الفعل الانحلالي الحاد لنقل الدم |
| acute leukemia                         | ابيضاض الدم الحاد                  |
| acute leukemia                         | ابيضاض الدم الحاد                  |

|                                      |                                                                   |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| acute transfusion reactions          | ردود الافعال الحادة لنقل الدم                                     |
| ADAMST13 deficiency                  | نقص ADAMST13                                                      |
| adenosine diphosphate                | أدينوزين ثنائي الفوسفات                                           |
| adherent placenta                    | المشيمة الملتصقة                                                  |
| administration                       | التناول                                                           |
| administration guidelines            | إرشادات إعطاء                                                     |
| allergic reactions                   | التفاعلات الحساسية                                                |
| alpha –delta storage pool deficiency | نقص جميعة اختزان ألفا - دلتا                                      |
| Alport syndrome                      | متلازمة البورت                                                    |
| alternative anticoagulants for       | بدائل مضادات التجلط                                               |
| amegakaryocytic thrombocytopenia     | نقص الصفيحات الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا<br>كبيرة النواة |
| amniotic fluid embolism              | الانصمام بالنخبط (السائل السلوي)                                  |
| amniotic fluid embolism              | الانصمام بالسائل السلوي                                           |
| anaphylaxis                          | الحساسية المفرطة                                                  |
| anaphylaxis                          | الحساسية المفرطة                                                  |
| and pregnancy                        | والحمل                                                            |
| anemia                               | فقر الدم                                                          |
| anemia in                            | فقر الدم في                                                       |
| anemia in pregnancy                  | فقر الدم المصاحب للحمل                                            |
| anemia of infection                  | فقر الدم المصاحب للعدوى                                           |
| anemia-induced coagulopathy          | فقر الدم الناجم عن أمراض تجلط الدم                                |
| Ankylostoma                          | الأنكليستوما                                                      |
| antenatal                            | قبل الولادة                                                       |
| Antenatal anti-D                     | المضاد D قبل الولادة                                              |
| antenatal anti-D prophylaxis         | الوقاية من مضاد د قبل الولادة                                     |

|                                    |                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------|
| antenatal care                     | الرعاية قبل الولادة                        |
| antenatal care                     | رعاية ما قبل الولادة                       |
| antenatal care                     | رعاية ما قبل الولادة                       |
| antenatal care                     | رعاية ما قبل الولادة                       |
| ante partum period                 | فترة ما قبل الولادة                        |
| ante partum period                 | مرحلة ما قبل الولادة                       |
| anti -A                            | مضاد - أ                                   |
| anti -B                            | مضاد - ب                                   |
| anti- Kell                         | مضاد كيل                                   |
| anti -thrombin levels              | مستويات مضاد الثرومبين                     |
| anti-c                             | مضاد - ج                                   |
| anticoagulant therapy              | العلاج تخثر الدم                           |
| anticoagulation trials             | محاولات العلاج بمضادات التجلط              |
| Anti-D immunoglobulin              | الجلوبولين المناعي ضد المستضد D            |
| anti-D immunoglobulin              | الجلوبيولين المناعي للمضاد د               |
| antifibrinolytic drugs             | الأدوية المضادة لانهلال الفيبرين           |
| antifibrinolytic drugs             | الأدوية المضادة لانهلال الفيبرين           |
| antiphospholipid antibody syndrome | متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفسفوليبيد |
| antiphospholipid antibody syndrome | متلازمة مضاد أضداد الفوسفوليبيد            |
| antiplatelet agents                | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| antiplatelet agents                | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| antiplatelet agents                | الأدوية المضادة للصفائح الدموية            |
| antithrombin                       | مضاد الثرومبين                             |
| antithrombin deficiency            | نقص مضاد الثرومبين                         |
| antithrombin deficiency            | نقص مضاد الثرومبين                         |
| antithrombin replacement in        | استعاضة مضاد الثرومبين في                  |

|                       |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| aplastic              | اللاتنسجي                 |
| aplastic anemia       | فقر الدم اللاتنسجي        |
| aplastic anemia       | فقر الدم اللانسيجي        |
| Argatroban            | أرجاتروبان                |
| arterial embolization | الانصمام التخثري الشرياني |
| arterial embolization | الانصمام الشرياني         |
| arterial embolization | انصمام شرياني             |
| Ascaris               | أسكارس                    |
| Asherson's syndrome   | متلازمة أشرسون            |
| Aspirin               | أسبرين                    |
| atonic uterus         | وهن الرحم                 |

## B

|                               |                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------|
| B lymphocytes                 | الخلايا الليمفاوية ب                         |
| Bacillus cereus               | البكتريا العصوية الشمعية                     |
| Bakri ballon                  | بالون باكري                                  |
| ballon tamponade for          | الإنسداد بالبالون                            |
| balloon tamponade             | الانسداد بالبالون                            |
| balloon tamponade             | الانسداد بالبالون                            |
| basophil count                | تعداد القعدة (خلية تتلون بالملونات القاعدية) |
| Bernard-Soulier syndrome      | متلازمة Bernard - Soulier                    |
| beta thalassemia              | الثلاسيميا بيتا                              |
| bleeding disorders, inherited | اضطرابات النزف ، الوراثية                    |
| blood and blood products      | الدم ومنتجات الدم                            |
| blood component therapy       | العلاج بمشتقات الدم                          |
| blood component therapy       | العلاج بمكونات الدم                          |
| blood group and               | فصائل الدم و                                 |
| blood groups                  | فصائل الدم                                   |

|                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| blood loss            | فقدان الدم              |
| blood loss estimation | تقدير كمية الدم المفقود |
| blood loss estimation | تقدير كمية الدم المفقود |
| blood transfusion     | نقل الدم                |
| blood warmers         | مدفئات الدم             |
| blood warmers         | مدفئات الدم             |

## C

|                                        |                                 |
|----------------------------------------|---------------------------------|
| C677T allele frequency                 | تردد أليل C677T                 |
| caesarian section                      | ولادة قيصرية                    |
| cardiolipin antibodies                 | مضادات الكارديوليبيين           |
| care during labor                      | الرعاية أثناء الحمل             |
| care during labor                      | الرعاية أثناء الولادة           |
| care during labor                      | الرعاية أثناء الولادة           |
| catastrophic antiphospholipid syndrome | متلازمة أضاد فوسفوليبيد الفاجعة |
| categories                             | تصنيفات                         |
| causes of                              | أسباب                           |
| causes of                              | أسباب                           |
| causes of                              | أسباب الـ                       |
| changes in pregnancy                   | التغيرات في الحمل               |
| characteristics of                     | خصائص                           |
| characteristics of                     | خصائص                           |
| characteristics of                     | خصائص الـ                       |
| characteristics of                     | خصائص الـ                       |
| Chlorpheniramine                       | كلورفينيرامين                   |
| chondromalacia punctata                | تلين الغضاريف المنقطة           |
| chondroplasia punctata                 | التنسج المشاشي المنقط           |
| chorioamnionitis                       | التهاب الغشاء الأمنيوسي         |

|                                             |                                                   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| chronic myeloid leukemia                    | ابيضاض الدم النقوي المزمن                         |
| chronic myeloid leukemia                    | ابيضاض الدم النقوي المزمن                         |
| citrate phosphate dextrose                  | ديكستروز سترات الفوسفات                           |
| clinical assessment                         | التقييم السريري                                   |
| clinical assessment                         | التقييم السريري                                   |
| clinical consequences                       | العواقب السريرية                                  |
| clinical diagnosis of                       | التشخيص السريري لـ                                |
| clinical features                           | الخصائص السريرية                                  |
| clinical prediction rules                   | قواعد التنبؤ السريرية                             |
| clinical prediction rules                   | قواعد التوقع السريرية                             |
| clinical/laboratory evidence of             | الإثبات السريري/المعملي لـ                        |
| coagulation                                 | التخثر                                            |
| coagulation                                 | التخثر                                            |
| coagulation in                              | التخثر في                                         |
| coagulopathy                                | أهبة التخثر                                       |
| colloids                                    | الغرويات                                          |
| compatibility procedures                    | إجراءات التوافق                                   |
| complete blood count                        | عد الدم الكلي                                     |
| complications                               | المضاعفات                                         |
| complications                               | المضاعفات                                         |
| complications of                            | المضاعفات                                         |
| compression ultrasound leg vein imaging     | تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية        |
| compression ultrasound leg vein imaging     | تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق الصوتية        |
| congenital amegakaryocytic thrombocytopenia | نقص الصفيحات الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا |
|                                             | كبيرة النواة الموروثة                             |
| consequences of                             | عواقب                                             |

|                                |                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| consequences of                | عواقب الـ                              |
| consumption coagulopathy       | قابلية التخثر الناتجة عن الاستهلاك     |
| contaminated blood transfusion | نقل ، الدم الملوث                      |
| contraindications              | موانع الاستخدام                        |
| cordocentesis                  | أخذ عينة من الحبل السري                |
| cryoprecipitate                | الراسبة البردية                        |
| cryoprecipitate                | الراسبة البردية                        |
| crystalloids                   | البلوريات                              |
| CT pulmonary angiography       | تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية |
| CT pulmonary angiography       | تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية |
| cytokines                      | سيتوكينات                              |
| cytotoxic drugs                | الأدوية السامة للخلايا                 |
| cytotrophoblasts               | الأرومات الغازية المخلاوية             |

## D

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| dalteparin           | دالتبارين                       |
| danaparoid           | دانابارويد                      |
| DDAVP administration | إعطاء (دي دي إيه في بي) (DDAVP) |
| D-dimer              | دي - ديمر                       |
| D-dimer              | دي ديمر                         |
| D-dimer              | دي ديمر                         |
| decidualization      | التحتانية                       |
| deep vein thrombosis | الخثار الوريدي العميق           |
| deep vein thrombosis | التخثر الوريدي العميق           |
| deep vein thrombosis | التخثر الوريدي العميق           |
| deficiency           | نقص                             |
| definition           | تعريف                           |
| definition of        | تعريف                           |

|                                            |                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| definition of                              | تعريف                                |
| definition of                              | تعريف الـ                            |
| delayed hemolytic transfusion reactions    | رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم |
| delayed hemolytic transfusion reactions    | رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم |
| delta storage pool deficiency              | نقص جميعة التخزين دلتا               |
| desmopressin acetate (DDAVP)               | أسيتات الديزموبرسين                  |
| dextran                                    | ديكستران                             |
| diagnosis                                  | التشخيص                              |
| diagnosis                                  | التشخيص                              |
| diagnosis                                  | تشخيص                                |
| diagnosis                                  | تشخيص                                |
| diagnosis                                  | تشخيص                                |
| diagnosis                                  | التشخيص                              |
| diagnosis of                               | التشخيص                              |
| diagnosis of                               | التشخيص                              |
| diagnostic tools                           | أدوات التشخيص                        |
| diagnostic tools                           | أدوات التشخيص                        |
| diagnostic tools                           | الأدوات التشخيصية                    |
| Diego antigen system                       | نظام مولد المضاد ديجو                |
| differential diagnosis                     | التشخيص التفريقي                     |
| dilutional                                 | الناتج عن التخفيف                    |
| dilutional coagulopathy                    | أمراض تجلط الدم الناتج عن التخفيف    |
| disseminated                               | المنتشر                              |
| disseminated intravascular coagulation     | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية  |
| disseminated intravascular coagulation and | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية  |
| disseminated intravascular coagulopathy    | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية  |

|                                     |                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Dombroke antigen system             | نظام مولد المضاد دومبروك                                                       |
| Doppler assessment of fetal MCA PSV | تقييم دوبلر بالموجات فوق الصوتية لسرعة الجريان الانقباضي للشريان المخي المتوسط |
| dose regime                         | نظام الجرعة                                                                    |
| dose regime for anti- D             | نظام الجرعة لـضد المستضد D                                                     |
| Duffy antigen system                | نظام مولد المضاد دافي                                                          |

## E

|                      |                                                    |
|----------------------|----------------------------------------------------|
| early detection      | الاكتشاف المبكر                                    |
| eclampsia            | تسمم الحمل                                         |
| eclampsia and        | تسمم الحمل و                                       |
| elevated factor VII  | ارتفاع مستوى العامل السابع                         |
| elevated factor VIII | ارتفاع مستوى العامل الثامن                         |
| elevated factor XI   | ارتفاع مستوى العامل الحادي عشر                     |
| ELISA assays         | مقاييسه الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم            |
| enoxaparin           | إينوكسابارين                                       |
| epidemiology         | معدل انتشار المرض                                  |
| epidemiology         | معدل انتشار المرض                                  |
| epidemiology         | معدل إنتشار المرض                                  |
| Eptifibatide         | أبتيفيباتيد                                        |
| ergometrine          | أرجومتريين                                         |
| erythrocytes         | كريات الدم الحمراء                                 |
| erythropoietin       | إريثروبويتين (البروتين المصنع لكريات الدم الحمراء) |
| Escherichia coli     | البكتريا أي كولاي                                  |
| etiologial factors   | العوامل المسببة                                    |
| etiology             | الأسباب                                            |
| etiology             | أسباب                                              |
| etiology             | الأسباب                                            |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| etiology       | أسباب             |
| etiology       | أسباب             |
| etiology       | سبب               |
| evaluation of  | تقدير             |
| evaluation of  | تقييم الـ         |
| evidence-based | القائم على الأدلة |

## F

|                                             |                                     |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|
| factor IX                                   | العامل التاسع                       |
| factor V deficiency                         | نقص العامل الخامس                   |
| factor V Leiden                             | العامل الخامس لايدن                 |
| factor V Leiden resistance                  | مقاومة العامل الخامس لايدن          |
| factor V Leiden resistance                  | مقاومة العامل الخامس لايدن          |
| factor V Leiden resistance                  | مقاومة العامل الخامس لايدن          |
| factor VI deficiency                        | نقص العامل السادس                   |
| factor VIII                                 | العامل الثامن                       |
| factor X                                    | العامل العاشر                       |
| factor X                                    | العامل العاشر                       |
| factor X a                                  | العامل العاشر النشط                 |
| factor X deficiency                         | نقص العامل العاشر                   |
| factor X in                                 | العامل العاشر في                    |
| factor XI deficiency                        | نقص العامل الحادي عشر               |
| factor XIII deficiency                      | نقص العامل الثالث عشر               |
| Fanconi anemia                              | فقر الدم من نوع Fanconi             |
| febrile non-hemolytic transfusion reactions | رد الفعل غير الانحلالي المصحوب بحمى |
| febrile reaction                            | رد الفعل المصحوب بحمى               |
| ferritin                                    | فريتين                              |
| fetal                                       | جنيني                               |

|                                                            |                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| fetal blood sampling                                       | أخذ عينة من دم الجنين                                           |
| fetal blood sampling                                       | العينة المأخوذة من الجنين                                       |
| fetal blood sampling                                       | العينة المأخوذة من دم الجنين                                    |
| fetal blood sampling                                       | العينة المأخوذة من دم الجنين                                    |
| fetal blood sampling and                                   | العينة المأخوذة من الجنين                                       |
| fetal intervention for, idiopathic                         | التدخل الجنيني لـ ، غير مسببة                                   |
| fetal platelet typing                                      | تحديد نمط الصفائح الدموية في الجنين                             |
| fetal platelet typing                                      | تحديد نمط الصفائح الدموية عند الجنين                            |
| fetal thrombocytopenia, see also maternal thrombocytopenia | نقص الصفائح الدموية الجنينية (انظر نقص الصفائح الدموية في الأم) |
| fever                                                      | حمى                                                             |
| fibrin degradation product                                 | منتجات تفكك الفيبرين                                            |
| fibrin degradation products                                | منتجات تفكك الفيبرين                                            |
| fibrinogen                                                 | فيبرينوجين                                                      |
| fibrinogen                                                 | فيبرينوجين                                                      |
| first dose                                                 | الجرعة الأولى                                                   |
| fluid choices                                              | اختيارات السوائل                                                |
| fluid overload                                             | الحمل الزائد من السوائل                                         |
| fluid resuscitation                                        | الإنعاش بالسوائل                                                |
| fluid resuscitation                                        | الإنعاش بالسوائل                                                |
| folate                                                     | الفولات                                                         |
| folate deficiency                                          | نقص الفولات                                                     |
| folate deficiency                                          | نقص الفولات                                                     |
| folate requirements                                        | الاحتياجات من الفولات                                           |
| folate requirements in                                     | الاحتياجات من الفولات في                                        |
| folic acid                                                 | حمض الفوليك                                                     |

|                                         |                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Fondaparinux                            | فونداپارانونكس                    |
| for mechanical heart valve              | لصمام القلب الاصطناعي             |
| for pulmonary embolism                  | للانصمام الرئوي                   |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism              | للانصمام التخثري الوريدي          |
| for venous thromboembolism in pregnancy | للانصمام التخثري الوريدي في الحمل |
| fresh frozen plasma                     | البلازما الطازجة المجمدة          |
| fresh frozen plasma                     | البلازما الطازجة المجمدة          |
| FV Leiden mutation                      | طفرة العامل الخامس لايدن          |

## G

|                                  |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| gelatin                          | جيلاتين                             |
| general principals               | القواعد العامة                      |
| genetic disorder associated with | الاضطرابات الوراثية المرتبطة بـ     |
| genetic disorder associated with | الأمراض الوراثية المصحوبة بـ        |
| genital tract trauma             | إصابة المجرى التناسلي               |
| Gerbish antigen system           | نظام مولد المضاد جيربيتش            |
| gestational                      | الحملي                              |
| gestational                      | الحملي                              |
| gestational                      | الحملي                              |
| gestational thrombocytopenia     | نقص الصفيحات الدموية المصاحبة للحمل |
| gestational thrombocytopenia     | نقص الصفيحات الدموية المصاحبة للحمل |
| gestosis index                   | معامل الحمل                         |
| group B streptococci             | المجموعة ب من بكتريا سترت الكرويه   |
| group O blood                    | فصيلة الدم أو                       |
| group of cross match             | مجموعات الدم والتوافق               |
| gynaecologic surgery for         | الجراحة النسائية                    |
| gynecologic surgery              | الجراحة النسائية                    |

## H

|                                                  |                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| HAMP gene                                        | جين HAMP                                       |
| Hartmann's solution                              | محلول هارتمان                                  |
| HELLP syndrome                                   | متلازمة HELLP                                  |
| HELLP syndrome                                   | متلازمة HELLP                                  |
| helminths                                        | الديدان الطفيلية                               |
| HELP syndrome                                    | متلازمة HELLP                                  |
| hematocrit                                       | هيماتوكريت                                     |
| hematologic changes, pregnancy associated        | التغيرات في الدم ، المصاحبة للحمل              |
| hematological malignancies                       | الأمراض الدموية الخبيثة                        |
| hematological malignancies                       | الأمراض الدموية الخبيثة                        |
| hemoglobin                                       | هيموجلوبين                                     |
| hemoglobinopathies                               | الأمراض المتعلقة بالهيموجلوبين                 |
| Hemolytic disease of the newborn                 | داء انحلال الدم الوليدي                        |
| hemolytic disease of the newborn                 | داء انحلال الدم في حديثي الولادة               |
| hemolytic uremic syndrome                        | متلازمة الانحلال الدموي اليوريمية              |
| hemolytic uremic syndrome                        | متلازمة انحلال الدم اليوريمية                  |
| hemolytic uremic syndrome                        | ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية                 |
| hemophilia                                       | هيموفيليا                                      |
| hemophilia see also inherited bleeding disorders | هيموفيليا أنظر أمراض الدم الوراثية             |
| hemophiliacs                                     | الهيموفيليات                                   |
| hemorrhage ,postpartum                           | النزف ، بعد الولادة                            |
| hemosiderin                                      | هيموسيدرين                                     |
| hemostatic changes in                            | التغيرات الدموية                               |
| hemostatic changes in pregnancy                  | التغيرات الدموية في الحمل                      |
| hemostatic changes in pregnancy                  | التغيرات المرقنة في للحمل                      |
| heparin induced thrombocytopenia                 | نقص الصفيحات الدموية الناتجة من تحفز الهيبارين |

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| heparin-induced thrombocytopenia | نقص الصفائح الدموية الناتجة من تحفيز الهيبارين |
| hepcidin                         | هيسيدين                                        |
| HIV infection                    | الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري              |
| HIV infections                   | الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري              |
| hookworm infection               | الإصابة بالأنكليستوما                          |
| hormonal therapy for             | العلاج الهرموني                                |
| hormone replacement therapy      | العلاج ببدائل الهرمونات                        |
| HPA 4 antigen                    | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٤   |
| HPA 5 b antigen                  | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٥ ب |
| HPA-1 a antigen                  | الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ١ أ |
| hydrops fetalis                  | استسقاء جنيني                                  |
| hydroxyurea                      | هيدروكسي اليوريا                               |
| hyperhomocysteinemia             | ارتفاع الهوموسيستين في الدم                    |
| hyperhomocysteinemia             | ارتفاع الهوموسيستين في الدم                    |
| hyperhomocysteinemia             | ارتفاع الهوموسيستين في الدم                    |
| hyperkalemia                     | ارتفاع البوتاسيوم بالدم                        |
| hypocalcemia                     | انخفاض الكالسيوم بالدم                         |
| hypothermia                      | انخفاض درجة الحرارة                            |
| hypovolemia                      | انخفاض كمية الدم                               |
| hypovolemic shock                | صدمة نقص كمية الدم                             |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                                  |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                                  |
| hysterectomy                     | استئصال الرحم                                  |

## I

|                                     |                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| idiopathic thrombocytopenic purpura | الفرقية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب |
| idiopathic thrombocytopenic purpura | الفرقية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب |
| idiopathic thrombocytopenic purpura | الفرقية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب |

|                                           |                                     |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| iliac artery ligation                     | ربط الشريان الحرقفي                 |
| Imatinib mesylate                         | مسيلات إيماتينيب                    |
| immediate management                      | التدابير الفورية                    |
| immediate management of                   | التدابير العلاجية الفورية           |
| immediate management of                   | التدابير الفورية                    |
| immunologic causes                        | الأسباب المناعية                    |
| immunologic causes                        | الأسباب المناعية                    |
| In coagulopathy                           | في أهبة التخثر                      |
| in disseminated intravascular coagulation | التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية |
| in gynecology                             | في أمراض النساء                     |
| in gynecology                             | في أمراض النساء                     |
| in gynecology                             | في أمراض النساء                     |
| in gynecology surgery                     | في الجراحة النسائية                 |
| in non- emergency situations              | في الحالات غير الطارئة              |
| in planned surgery                        | الجراحة المخطط لها                  |
| in pregnancy                              | في الحمل                            |
| in pregnant women                         | في السيدات الحوامل                  |
| in pregnant women                         | في السيدات الحوامل                  |
| in pregnant women                         | في السيدات الحوامل                  |
| in pregnant women                         | في المرأة الحامل                    |
| incidence of                              | معدل الحدوث                         |
| incidence of                              | معدل الحدوث                         |
| incidence of                              | معدل الحدوث                         |
| incidence of                              | معدل حدوث                           |
| incidence of                              | معدل حدوث                           |
| incidence of                              | معدل حدوث                           |

|                                                               |                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Incidence of                                                  | معدل حدوث                                                                         |
| incidence of                                                  | معدل حدوث                                                                         |
| indications for                                               | دواعي الاستخدام                                                                   |
| Indications for anti-D immunoglobulin in RhD-negative mothers | دواعي استخدام الجلوبيولين المناعي ضد المستضد D في الأم السالبة لمعامل ريسوس "RhD" |
| indications for Rh D-negative mothers                         | دواعي الاستعمال للأمهات حاملتي معامل الريسوس السلبي                               |
| infection                                                     | العدوى                                                                            |
| infection screening                                           | فحص العدوى                                                                        |
| infection, anemia                                             | عدوى ، فقر دم                                                                     |
| infections form                                               | العدوى من                                                                         |
| infectious etiologies                                         | الأسباب المعدية                                                                   |
| infectious etiologies                                         | المسببات الخمجية                                                                  |
| infusion rates for blood components                           | معدل ضخ مشتقات الدم                                                               |
| infusion times for blood components                           | عدد مرات ضخ مشتقات الدم                                                           |
| inherited                                                     | وراثي                                                                             |
| inherited bleeding disorders                                  | اضطرابات النزف الوراثية                                                           |
| inherited thrombophilia                                       | أهبة التخثر الوراثية                                                              |
| inherited thrombophilia see also acquired thrombophilia       | أهبة التخثر الوراثية - أنظر أهبة التخثر المكتسبة                                  |
| inhibitor                                                     | مثبط                                                                              |
| internal iliac artery ligation                                | ربط الشريان الحرقفي                                                               |
| intrauterine                                                  | داخل الرحم                                                                        |
| intrauterine death                                            | موت داخل الرحم                                                                    |
| intrauterine death                                            | الموت داخل الرحم                                                                  |
| intrauterine infection                                        | الالتهابات الداخلية للرحم                                                         |
| intrauterine infections                                       | عدوى داخل الرحم                                                                   |
| intrauterine transfusion                                      | نقل الدم داخل الرحم                                                               |

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| Intrauterine transfusion   | نقل الدم داخل الرحم            |
| intravenous access         | عن طريق الوريد                 |
| intravenous gamma globulin | الحقن الوريدي للجاما جلوبيولين |
| iron deficiency anemia     | فقر الدم الناتج عن نقص الحديد  |
| iron deficiency anemia     | فقر الدم الناتج عن نقص الحديد  |
| iron requirements          | الاحتياجات من الحديد           |
| iron requirements          | الاحتياجات من الحديد           |
| iron requirements in       | الاحتياجات من الحديد في        |
| iron-deficiency            | الناتجة عن نقص الحديد          |
| isoimmunization            | تمنيع أسوي                     |
| isoimmunization and        | تمنيع أسوي و                   |
| issues                     | قضايا                          |

## K

|                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| kallikrein          | كاليكرين             |
| Kell antigen system | نظام مولد المضاد كيل |
| Kid antigen system  | نظام مولد المضاد كيد |
| kinins              | كينينات              |

## L

|                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| labor                         | الولادة                     |
| laboratory diagnosis          | التشخيص المعملية            |
| lepirudin                     | ليبيرودين                   |
| leukemia                      | إبيضاض الدم                 |
| long-term                     | طويل الأمد                  |
| low molecular weight heparin  | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |
| low molecular weight heparin  | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |
| low molecular weight heparin  | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |
| low-molecular –weight heparin | هيبارين منخفض الوزن الجزيئي |

## M

|                                                             |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| magnetic resonance venography                               | تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي                                |
| malaria                                                     | ملاريا                                                          |
| malaria                                                     | ملاريا                                                          |
| malaria                                                     | ملاريا                                                          |
| malaria and                                                 | الملاريا و                                                      |
| management                                                  | إدارة العلاج                                                    |
| management during pregnancy                                 | التدابير العلاجية أثناء الحمل                                   |
| management in pregnancy                                     | التدابير العلاجية في الحمل                                      |
| management of                                               | إدارة العلاج                                                    |
| management of                                               | إدارة العلاج                                                    |
| management of                                               | إدارة العلاج                                                    |
| management of                                               | التدابير العلاجية                                               |
| management of                                               | التدابير العلاجية                                               |
| massive                                                     | هائل                                                            |
| massive                                                     | هائل                                                            |
| massive blood transfusion                                   | نقل الدم بكميات هائلة                                           |
| massive blood transfusion in                                | عمليات نقل الدم الضخمة في                                       |
| maternal and fetal surveillance during pregnancy            | مراقبة الأم والجنين أثناء الحمل                                 |
| maternal thrombocytopenia , see also fetal thrombocytopenia | نقص الصفيحات الدموية في الأم انظر نقص الصفيحات الدموية الجنينية |
| May-Hegglin anomaly                                         | الخلل المعروف ب May-Hegglin                                     |
| mean corpuscular hemoglobin(MCH)                            | متوسط نسبة الهيموجلوبين الكروي                                  |
| mechanical heart valve thromboprophylaxis                   | الوقاية ضد الخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية      |
| mechanical heart valve thromboprophylaxis                   | الوقاية ضد الخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب الاصطناعية      |
| medical                                                     | طبي                                                             |
| medical interventions                                       | التدخل الطبي                                                    |

|                                            |                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| medical interventions                      | التدخلات الطبية                                                        |
| medical management                         | العلاج الطبي                                                           |
| medical management of                      | العلاجات الطبية                                                        |
| megaloblastic                              | ضخمة الأرومات                                                          |
| megaloblastic anemia                       | فقر الدم ضخمة الأرومات                                                 |
| megaloblastic anemia, see also anemia;     | فقر الدم ضخمة الأرومات ، انظر فقر الدم                                 |
| menorrhagia                                | غزارة الطمث                                                            |
| menorrhagia and                            | غزارة الطمث و                                                          |
| menorrhagia and                            | غزارة الطمث و                                                          |
| methyltetrahydrofolate reductase mutations | طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت                                      |
| methyltetrahydrofolate reductase           | مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت                                            |
| methyltetrahydrofolate reductase mutations | طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت                                      |
| microcytic anemia, diagnosis of            | فقر الدم صغير الكريات                                                  |
| misoprostol                                | ميزوبروستول                                                            |
| mode of action                             | طريقة العمل                                                            |
| modified antigen capture ELISA             | إلتقاط مولد المضاد المعدل وذلك بمقايضة المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم |
| monocyte count                             | تعداد الكريات وحيدة النواة                                             |
| monitoring                                 | رصد                                                                    |
| monitoring effect of                       | رصد تأثير                                                              |
| morality rate                              | معدل الوفاة                                                            |
| mortality rate                             | معدل الوفاة                                                            |
| mortality rate                             | معدل الوفاة                                                            |
| mortality rate                             | معدل الوفاة                                                            |

## N

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| nadroparin       | نادروبارين        |
| nasal hypoplasia | نقص التنسج الأنفي |

|                                                                          |                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nematodes                                                                | الديدان الخيطية                                                                                    |
| neonatal alloimmune                                                      | الاختلاف المناعي في حديثي الولادة                                                                  |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia, see also maternal thrombocytopenia | نقص الصفيحات الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة، أنظر نقص الصفيحات الدموية في الأم |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia                                     | نقص الصفيحات الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة                                    |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia                                     | نقص الصفيحات الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة                                         |
| neonatal alloimmune thrombocytopenia                                     | نقص الصفيحات الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة                                         |
| Non-RhD antibodies                                                       | الأجسام المضادة لغير RhD                                                                           |
| non-steroidal anti-inflammatory drugs                                    | الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات                                                         |
| normal coagulation during                                                | التخثر الطبيعي أثناء                                                                               |
| Novoseven                                                                | نيفوسفين                                                                                           |

## O

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| obstetric complications and | مضاعفات الولادة و           |
| obstetric hemorrhage        | النزف المصاحب للولادة       |
| obstetric hemorrhage        | نزيف الولادة                |
| obstetric hemorrhage        | نزيف مصاحب للولادة          |
| obstetrical complications   | مضاعفات الولادة             |
| obstetrical complications   | مضاعفات الولادة             |
| of infection                | المصاحبة للعدوى             |
| oral anticoagulants         | مضادات التخثر عن طريق الفم  |
| oral contraceptive pills    | حبوب منع الحمل عن طريق الفم |
| osteoporosis                | هشاشة العظام                |
| ovarian cysts, fetal        | أكياس مبيضية، جنيني         |
| oxytocin                    | أوكسيتوسين                  |

## P

|                                          |                                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| PAI-1 4G /5G mutation                    | الطفرة في مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| PAI-1 4G/5G mutation                     | الطفرة في مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| PAI-1 4G/5G mutation                     | الطفرة في مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) |
| pancytopenia                             | قلة عدد الكريات العام                     |
| parasitemia                              | تطفل الدم                                 |
| parasitic disease                        | المصاحبة للأمراض الطفيلية                 |
| partial thromboplastin time              | زمن البروثرومين الجزئي                    |
| partial thromboplastin time              | زمن الثرومبوبلاستين الجزئي                |
| parvovirus B19 infections                | عدوى الحمى الصغيرة B19                    |
| pathogenecity                            | الإمراضية                                 |
| pathogenicity                            | الإمراضية                                 |
| pathophysiology                          | الفيسيولوجيا المرضية                      |
| pathophysiology during pregnancy         | الفيسيولوجيا المرضية أثناء الحمل          |
| pathophysiology of                       | الفيسيولوجيا المرضية                      |
| pathophysiology of                       | الفيسيولوجيا المرضية                      |
| pathophysiology of hemostatic failure in | الفيسيولوجيا المرضية لفشل الإرقاء في      |
| pattern and severity                     | النمط ومدى الخطورة                        |
| peak systolic activity                   | سرعة الجريان الانقباضي                    |
| pelvic devascularization                 | إزالة التوعية عن الحوض                    |
| pelvic devascularization                 | إزالة التوعية عن الحوض                    |
| pelvic devascularization                 | إزالة التوعية عن الحوض                    |
| peripartum                               | أثناء الولادة                             |
| peripartum period                        | مرحلة أثناء الحمل                         |
| PF 1+2 assay                             | بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢              |
| PF 1+2 assay                             | بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢              |
| pharmacologic                            | عقاقيري                                   |

|                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| pheniramine                       | فينيرامين                        |
| philadelphia chromosome           | صبغة فيلادلفيا                   |
| placenta , adherent               | المشيمة ، إلتصاق                 |
| placenta accreta                  | المشيمة الملتصقة الكبيرة         |
| placenta previa                   | المشيمة المنزاحة                 |
| placental abruption               | إنفصال المشيمة                   |
| placental abruption and           | فصل المشيمة                      |
| planning                          | تخطيط                            |
| plasma volume                     | حجم البلازما                     |
| plasma volume                     | حجم البلازما                     |
| plasma volume in                  | حجم البلازما في                  |
| plasminogen activator inhibitor-1 | مثبط منشط البلازمينوجين - ١      |
| plasminogen activator inhibitor-2 | مثبط منشط البلازمينوجين - ٢      |
| platelet count                    | عدد الصفيحات الدموية             |
| platelet counts                   | عدد الصفيحات الدموية             |
| platelet counts                   | عدد الصفيحات الدموية             |
| platelet counts in                | عدد الصفيحات الدموية في          |
| platelet function disorder and    | اضطرابات وظائف الصفيحات الدموية  |
| platelet function disorders       | اضطرابات وظائف الصفيحات الدموية  |
| platelet function disorders       | اضطرابات وظائف الصفيحات الدموية  |
| platelet transfusion for          | نقل الصفيحات الدموية             |
| platelets                         | الصفيحات الدموية                 |
| platelets                         | الصفيحات الدموية                 |
| platelets storage pool deficiency | نقص جميعة الاختزان في الصفيحات   |
| platelets transfusion             | نقل الصفيحات الدموية             |
| post –transfusion purpura         | الفرقية في مرحلة ما بعد نقل الدم |

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| postnatal                         | بعد الولادة                          |
| postpartum                        | بعد الولادة                          |
| postpartum hemorrhage             | النزف بعد الولادة                    |
| postpartum hemorrhage             | نزف ما بعد الولادة                   |
| postpartum period                 | مرحلة ما بعد الحمل                   |
| postpartum prophylaxis            | الوقاية بعد الولادة                  |
| post-transfusion purpura          | الفرقية في مرحلة ما بعد نقل الدم     |
| precautions                       | الاحتياطات                           |
| preconditions for administration  | الشروط المسبقة لإعطاء                |
| prednisone                        | بريدنيزون                            |
| preeclampsia                      | تسمم الحمل                           |
| preeclampsia                      | تسمم الحمل                           |
| pregnancies at risk               | حالات الحمل المعرضة للخطر            |
| pregnancies at risk               | حالات الحمل المعرضة للخطورة          |
| pregnancy                         | الحمل                                |
| pregnancy –related                | المصاحب للحمل                        |
| preimplantation factor            | عامل سابق الزرع                      |
| preimplantation genetic diagnosis | التشخيص الجيني في مرحلة ما قبل الغرس |
| prekallikrein                     | بريكالليكرين                         |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| prenatal diagnosis                | التشخيص قبل الولادة                  |
| prenatal diagnosis of             | تشخيص الـ قبل الولادة                |
| prenatal evaluation               | تقييم ما قبل الولادة                 |
| prenatal evaluation               | تقييم ما قبل الولادة                 |
| prenatal management               | التدابير العلاجية قبل الولادة        |

|                         |                                   |
|-------------------------|-----------------------------------|
| prenatal management     | التدابير العلاجية قبل الولادة     |
| prepregnancy counseling | استشارة قبل الحمل                 |
| prevalence              | مدى انتشار                        |
| prevalence              | معدل انتشار                       |
| prevention              | منع                               |
| prevention              | المنع                             |
| prevention of           | المنع                             |
| prevention of           | منع                               |
| prevention of           | منع حدوث                          |
| primigravida            | الحامل لأول مرة                   |
| prior VTE               | قبل حدوث الانصمام التخثري الوريدي |
| progesterone            | بروجسترون                         |
| Prophylaxis             | الوقاية                           |
| prostaglandin           | بروستاجلاندين                     |
| protein C               | بروتين سي                         |
| protein C deficiency    | نقص بروتين سي                     |
| protein C deficiency    | نقص بروتين سي                     |
| protein C deficiency    | نقص بروتين سي                     |
| protein S               | بروتين أس                         |
| protein S               | بروتين S                          |
| protein S deficiency    | نقص بروتين أس                     |
| protein S deficiency    | نقص بروتين أس                     |
| protein S deficiency    | نقص بروتين أس                     |
| protein S in            | بروتين أس (S) في                  |
| protein Z               | بروتين Z                          |
| protein Z               | بروتين زد (Z)                     |

|                                        |                                      |
|----------------------------------------|--------------------------------------|
| protein Z in                           | بروتين زد (Z) في                     |
| prothrombin                            | بروثرومبين                           |
| prothrombin complex                    | مركب البروثرومبين                    |
| prothrombin gene mutation              | طفرة جين البروثرومبين                |
| prothrombin gene mutation              | طفرة جين البروثرومبين                |
| prothrombin gene mutation G20210A      | طفرة جين البروثرومبين G20210A        |
| prothrombin mutation                   | طفرة البروثرومبين                    |
| prothrombin time                       | زمن البروثرومبين                     |
| prothrombin time ratio                 | نسبة زمن البروثرومبين                |
| protien Z dependent protease inhibitor | ومثبط البروتياز المعتمد على بروتين Z |
| pseudomonas                            | سودوموناس                            |
| pulmonary angiography                  | تصوير الأوعية الرئوية                |
| pulmonary angiography                  | تصوير الأوعية الرئوية                |
| pulmonary embolism                     | الانصمام الرئوي                      |
| pulmonary embolism                     | الانصمام الرئوي                      |
| pulmonary embolism                     | الانصمام الرئوي                      |

## R

|                                  |                                       |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| r FVIIa                          | العامل السابع النشط المؤتلف           |
| recombinant activated factor VII | العامل السابع النشط المؤتلف           |
| recombinant erythropoietin       | المكون البشري المؤتلف للكريات الحمراء |
| recombinant FVIIa                | العامل السابع النشط المؤتلف           |
| recommendations for use          | توصيات إستخدام                        |
| recurrence of                    | تكرار                                 |
| recurrence of                    | تكرار                                 |
| red blood cells                  | خلايا الدم الحمراء                    |
| red blood cells                  | خلايا الدم الحمراء                    |
| red blood cells in               | خلايا الدم الحمراء في                 |

|                                   |                                                            |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| red cell disorder                 | إصابات الخلايا الحمراء                                     |
| red cell disorders                | اضطرابات خلايا الدم الحمراء                                |
| red cell membrane disorders       | إصابات غشاء الخلايا الحمراء                                |
| red cell membrane disorders       | اضطرابات غشاء الخلايا الحمراء                              |
| red cell membrane disorders       | اضطرابات غشاء الخلايا الحمراء                              |
| red cell transfusion              | نقل الخلايا الحمراء                                        |
| renal                             | الكلوي                                                     |
| renal anemia                      | فقر الدم المصاحب لأمراض الكلي                              |
| renal anemia                      | فقر الدم المصاحب لأمراض الكلي                              |
| renal transplant patients         | مرضى زرع الكلى                                             |
| rennin activity                   | نشاط الرنين                                                |
| repeat dosage                     | تكرار الجرعة                                               |
| replacement in preeclampsia       | البدائل في تسمم الحمل                                      |
| resistance to activated protein C | مقاومة بروتين سي المنشط                                    |
| resistance to activated protein C | المقاومة لبروتين سي المنشط                                 |
| Re-testing at 28-30 weeks         | إعادة الاختبار عند ٢٨-٣٠ أسبوع                             |
| reticuloendothelial cells         | الخلايا الشبكية الباطنية                                   |
| retrovir                          | ريتروفير                                                   |
| rFVII therapy for                 | العلاج بالعامل السابع النشط المؤتلف                        |
| Rh blood group                    | فصيلة الدم ريسوس                                           |
| RhD- sensitized pregnancies       | الحوامل اللائي لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD     |
| RhD unsensitized pregnancies      | الحوامل اللائي ليس لديهن حساسية من الجلوبيولين المناعي RhD |
| Rhesus antigen system             | نظام مولد المضاد ريسوس                                     |
| Rhesus hemolytic disease          | داء انحلال الدم الريسوسي                                   |
| rhesus hemolytic disease          | داء انحلال الدم الريسوسي                                   |
| Ringer's lactate                  | لاكتات الرينجر                                             |

|                                          |                                              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| risk factor                              | عوامل الخطورة                                |
| risk factor of                           | عوامل الخطورة لـ                             |
| risk factors                             | عوامل الخطورة                                |
| risk factors                             | عوامل الخطورة                                |
| risk factors                             | عوامل الخطورة                                |
| risk factors                             | عوامل الخطورة                                |
| risk factors                             | عوامل الخطورة                                |
| risk stratification                      | التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة             |
| risk stratification                      | التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة             |
| risks in                                 | الخطورة في                                   |
| ristocetin cofactor                      | مساعد عامل الريستوستين                       |
| rituximab                                | ريتوكسيماب                                   |
| role of anti-thrombin III                | دور مضاد الترمبين 3                          |
| Rusch urological hydrostatic ballon      | البالون الهيدروستاتيكي للمسالك البولية لراسك |
| <b>S</b>                                 |                                              |
| safety for fetus/infant                  | الأمان للجنين/الطفل                          |
| safety of                                | الأمان                                       |
| Scianna antigen system                   | نظام مولد المضاد سيانا                       |
| screening                                | رصد                                          |
| screening for                            | الفحص لـ                                     |
| secondary                                | ثانوي                                        |
| secondary                                | ثانوي                                        |
| selectin E                               | سلكتين E                                     |
| Sengstaken-Blackmore esophageal catheter | قسطرة المريء سنجستاكين-بلاك مور              |
| sensitizing events                       | أسباب مؤدية للحساسية                         |
| serine proteases                         | بروتياز السيرين                              |
| serum transferrin receptor               | مستقبلات الترانسفيرين الذائبة                |

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| severity of                     | درجة الخطورة                   |
| severity of                     | درجة الخطورة                   |
| sickle cell anemia              | فقر دم الخلايا المنجلية        |
| sickle cell disease             | مرض الخلية المنجلية            |
| sickle cell disease             | مرض الخلية المنجلية            |
| sickle cell disease             | مرض الخلية المنجلية            |
| snowman sign                    | علامة رجل الجليد               |
| <i>staphylococcus aureus</i>    | المكورات العنقودية الذهبية     |
| <i>staphylococcus epidermis</i> | البكتريا الكرويه ستاف البشروية |
| support                         | دعم                            |
| surgical hemostasis             | و السيطرة على النزيف جراحيا    |
| surgical management of          | العلاج الجراحي                 |
| surgical management of          | العلاج الجراحي                 |
| syncytiotrophoblasts            | الأرومة الغازية المخلاوية      |
| syntocinon                      | سيتوسينون                      |

## T

|                                             |                                                     |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| T lymphocytes                               | الخلايا الليمفاوية تي                               |
| tamponade                                   | تامبوناد (دكاك)                                     |
| thalassemia                                 | الثلاسيميا                                          |
| thalassemia                                 | ثلاسيميا                                            |
| thalassemia                                 | الثلاسيميا                                          |
| thalassemia                                 | ثلاسيميا                                            |
| thrombin time                               | زمن الثرومبين                                       |
| thrombin time                               | زمن الثرومبين                                       |
| thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor | مثبط إتحال الفيبرين القابل للتنشيط بواسطة الثرومبين |
| thrombin-antithrombin complexes             | إتحاد الثرومبين - مضاد الثرومبين                    |
| thrombocytopenia                            | نقص الصفيحات الدموية                                |

|                                                 |                                                                 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| thrombocytopenia                                | نقص الصفيحات الدموية                                            |
| thrombocytopenia                                | نقص الصفيحات الدموية في                                         |
| thrombocytopenia, fetal                         | نقص الصفيحات الدموية ، جنيني                                    |
| thrombocytopenia, neonatal alloimmune           | نقص الصفيحات الدموية ، الاختلاف المناعي الخاص<br>بحديثي الولادة |
| thrombocytopenia-absent radius syndrome         | متلازمة نقص الصفيحات الدموية وعدم اكتمال تكوين<br>عظمة الكعبرة  |
| thrombolytic therapy for                        | العلاج المذيب للجلطات                                           |
| thrombomodulin                                  | ثرومبوموديولين                                                  |
| thrombophilia                                   | أهبة التخثر                                                     |
| thrombophilia                                   | أهبة التخثر                                                     |
| thrombophilia , inherited                       | أهبة التخثر ، الموروثة                                          |
| thromboprophylaxis                              | الوقاية من التخثر                                               |
| thrombotic thrombocytopenic purpura             | الفرقية القليلة الصفيحات الخثارية                               |
| thrombotic thrombocytopenic purpura             | الفرقية القليلة الصفيحات الخثارية                               |
| tirofiban                                       | تيروفيبام                                                       |
| Tissue factor                                   | العنصر النسيجي                                                  |
| tissue factor pathway inhibitor                 | مثبط مسار العامل النسيجي                                        |
| tissue plasminogen activator                    | منشط البلازمينوجين النسيجي                                      |
| transfusion associate graft-host disease        | نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف                           |
| transfusion associate graft-versus-host disease | نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف                           |
| transfusion contaminated blood                  | نقل الدم الملووث                                                |
| transfusion –related acute-lung injury          | نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة                       |
| transfusion –related acute-lung injury          | نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة                       |
| transxemic acid                                 | حمض الترانسكسميك                                                |
| treat of coagulopathic bleeding with            | علاج النزيف التجلطى بـ                                          |

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| treatment of                    | علاج                           |
| treatment of                    | علاج                           |
| <i>Trichuris trichiura</i>      | الدودة المسلكة الشعرية الذيل   |
| trimethoprim - sulfamethoxazole | تراي ميثوبريم - سلفاميثوكسازول |
| tumor necrosis factor           | العامل النخري للورم            |
| types of                        | أنواع                          |
| tyrosine kinase inhibitor       | مثبط التيروسين كيناز           |

## U

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| unfractionated heparin      | هيبارين غير مجزأ                       |
| unfractionated heparin      | هيبارين غير مجزأ                       |
| unfractionated heparin      | هيبارين غير مجزأ                       |
| unfractionated heparin      | هيبارين غير مجزأ                       |
| urticaria                   | الحساسية الجلدية                       |
| use of activated protein C  | استخدام بروتين سي النشط                |
| use of r VIIa in            | استخدام العامل السابع النشط المؤتلف في |
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم                          |
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم                          |
| uterine compression sutures | غرز ضغط الرحم                          |
| uterus, atonic              | الرحم، الوهني                          |

## V

|                                           |                                                 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| variant Creutzfeldt-Jacob disease         | مرض كروتزفيلد جاكوب اللائموذجي (مرض جنون البقر) |
| variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD)  | مرض كروتزفيلد جاكوب اللائموذجي (مرض جنون البقر) |
| venography                                | تصوير الأوردة                                   |
| venography                                | التصوير الوريدي                                 |
| venous thromboembolism                    | الانصمام التخثري الوريدي                        |
| venous thromboembolism (VTE) in Pregnancy | الانصمام التخثري الوريدي في الحمل               |
| ventilation perfusion scanning            | المسح الضوئي للتهوية والإرواء                   |

|                                                               |                                                  |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| ventilation perfusion scanning                                | المسح الضوئي للتهوية والإرواء                    |
| vitamin B12 deficiency                                        | نقص فيتامين ب ١٢                                 |
| vitamin B12 deficiency in                                     | نقص فيتامين ب ١٢                                 |
| vitamin K antagonists                                         | مضادات فيتامين ك                                 |
| vitamin K antagonists                                         | مضادات فيتامين ك                                 |
| vitamin K antagonists                                         | مضادات فيتامين ك                                 |
| von Willebrand disease                                        | مرض فون ويلبيراند                                |
| von Willebrand disease                                        | مرض فون ويلبيراند                                |
| von Willebrand disease and,                                   | مرض فونويلبيراند                                 |
| von Willebrand disease, see also inherited bleeding disorders | مرض فون ويلبيراند ، انظر اضطرابات النزف الوراثية |
| von Willebrand factor                                         | عامل فون ويلبرلند                                |

## W

|                                       |                                            |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| warfarin                              | وارفارين                                   |
| white blood cells                     | خلايا الدم البيضاء                         |
| white blood cells                     | كريات الدم البيضاء                         |
| white blood cells in                  | كريات الدم البيضاء في                      |
| Wiskott-Aldrich syndrome              | متلازمة Wiskott-Aldrich                    |
| women with no personal/family history | السيدات اللائي ليس لديهن تاريخ شخصي /عائلي |
| women with no personal/family history | السيدات اللائي ليس لديهن تاريخ شخصي /عائلي |
| women with personal/family history    | السيدات اللائي لديهن تاريخ شخصي /عائلي     |
| women with personal/family history    | السيدات اللائي لديهن تاريخ شخصي /عائلي     |

## كشاف موضوعات

- إزالة التوعية عن الحوض ١٩٨
- استسقاء جنيني ٣١، ٣٤
- استئصال الرحم ١٩٩
- إضرابات غشاء الخلايا الحمراء ٢٢
- اضطرابات النزف، الوراثة ١٦٩، ١٧٤
- اضطرابات غشاء الخلايا الحمراء ٢٢
- اضطرابات وظائف الصفائح الدموية
- ١٦٩، ١٧٣، ١٨٢، ١٨٣
- اضطرابات النزف الوراثة ١٦٩، ١٧٥
- التقاط مولد المضاد المعدل وذلك بمقايضة المتمز
- المناعي المرتبط بالإنزيم
- التهاب الغشاء الأمنيوسي ١٩٥
- الالتهابات الداخلية للرحم ٢٠٨، ٢٠٩
- الأمراض الدموية الخبيثة ٢٢، ٢٣
- الأمراض المتعلقة بالهيموجلوبين ١٨، ٢٠
- الانسداد بالبالون ١٩٦
- الانصمام التخثري الشرياني ١٩٨، ١٩٩
- الانصمام الرئوي ١٢٣، ١٢٥، ١٣٨
- الانصمام بالنخط (السائل السلوي) ٢٠٦
- أهبة التخثر المكتسبة انظر ٧٨
- أ
- ابيضاض الدم النقوي المزمن ٢٢
- أبيضاض الدم ٢٢، ٢٣
- إتحاد الثرومبين - مضاد الثرومبين ٢٠٣
- الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ١١
- ٥٥، ٥٩، ٥٦ ش
- الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٤
- ٥٥، ٥٩، ٥٦ ش
- الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح - ٥ ب
- ٥٥، ٥٩، ٥٦ ش
- أخذ عينة من الحبل السري ٦٠
- أخذ عينة من دم الجنين ٦٢
- الأدوية السامة للخلايا ٢٣
- الأدوية الغير استيرودية المضادة للالتهابات ١٨٢
- الأدوية المضادة لإنحلال الفيبرين ٢٢٦
- الأدوية المضادة لإنحلال الفيبرين ٢٢٦
- الأدوية المضادة للصفائح الدموية ١٥٨
- ارتفاع الهوموسيستين في الدم ٩٤، ٩٥
- الأرومات الغازية المخلاوية ٧٧
- الأرومة الغازية المخلاوية ٧٧

التصوير الوريدي ١٢٩ ، ١٣٥ ، ١٣٠ ج ، ١٣٧ ش  
تصوير أوردة الساق بضغط الموجات فوق  
الصوتية ١٣٠

تطفل الدم ٢١  
تعداد القعدة (خلية تتلون بالملونات القاعدية) ٥  
تعداد الكريات وحيدة النواة ٥  
تعدد اشكال A1298C ، ٩٤ ، ٩٥  
التغيرات المرقنة في للحمل ٦ ج  
التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة ٦٥  
التقسيم الطبقي حسب درجات الخطورة ٦٥  
تقييم دوبلر بالموجات فوق الصوتية لسرعة الجريان  
الانقباضي للشريان المخي المتوسط  
تلين الغضاريف المنقطة ١٤٤  
التنسج المشاشي المنقط ١٥٦

## ث

ثلاسيميا ٢٦

## ج

الجراحة المخطط لها ٢٣٣  
الجلوبولين المناعي ضد المستضد D  
الجلوبيولين المناعي للمضاد د ٣٧

## ح

الحقن الوريدي للجاما جلوبيولين ٥٩ - ٦١  
حمض الفوليك ٤ ، ١٧ ، ١٨ ، ٢٧  
حمضنة الدم ٢٢١  
الحوامل اللائي لديهن حساسية من الجلوبيولين  
المناعي RhD

أهبة التخثر الوراثية - انظر أهبة التخثر المكتسبة ٨٥  
أهبة التخثر الوراثية ٨٥

## ب

البالون الهيدروستاتيكي للمسالك البولية  
لراسك ١٩٦  
بالون باكري ١٩٦  
بروتين S ٧  
بروتين Z ٨  
بروتين أس (S) في ٩٦  
بروتين زد (Z) في ٨  
بروتين سي المنشط ٢١٤  
بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢ ٢٢١  
بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢ ٢١٠ ، ٢١١  
البكتريا العصوية الشمعية ٢٣٦  
البكتريا الكرويه ستاف البشروية ٢٣٦  
البلازما الطازجة المجمدة ٢٢٥ ، ٢٣٤

## ن

التحتانية ٧٨  
تحديد نمط الصفائح الدموية في الجنين ٥٩  
تحديد نمط الصفائح الدموية عند الجنين ٥٩  
التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية ٢٠٥ - ٢٠٨ ،  
٢١٤ ، ٢١٥ ، ٢٢٢  
تردد أليل C677T ، ٩٤ ، ٩٥  
التشخيص الجيني في مرحلة ما قبل الغرس ١٧٥  
تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي ١٣٧  
تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية ١٢٧

الحوامل اللائي ليس لديهن حساسية من الجلوبيولين  
المناعي RhD

## ز

زمن الترومبوبلاستين الجزئي ٢١٠

## ص

صبغة فيلادلفيا ٢٣

صدمة نقص كمية الدم ٢٢٠

الصفائح الدموية ٤، ٦، ٤٧، ٥٣، ٥٥، ١٨٢،

١٨٣، ٢٢٥، ٢٣٤، ٥٤ ج

ض

ضخمة الأرومات ٢٧

## ط

طفرات مختزلة ميثيل تتراهيدروفوليت ٩٤، ٩٥

طفرة العامل الخامس لايدن ٨٥، ٢٠٧

طفرة جين البروثرومبين G20210A ٩١، ٩٢،

٨٧ ج

طفرة جين البروثرومبين ٩٢، ٩٤

الطفرة في مثبط منشط البلازمينوجين (4G/5G) ١٠٣

## ع

العامل السابع النشط المؤلف ٢١٥، ٢٢٧،

٢٢٩، ٢٣١

العامل النخري للورم ٢٠٨

عامل سابق الزرع ٧٧

عدد مرات ضخ مشتقات الدم ٢٣٤

عدوى الحماة الصغيرة B19، ٦٦، ٦٧

العلاج ببدائل الهرمونات ١٥٢، ١٥٣

العلاج بمكونات الدم ٢٢٤، ٢٢٥

## ف

الختار الوريدي العميق ١٢٩

الخلايا الشبكية الباطنية ١٦

الخلل المعروف ب May-Hegglin ٦٩

## د

داء انحلال الدم الريسوسي ٣٣، ٣٥

داء انحلال الدم الوليدي ٣١، ٤٤

داء انحلال الدم للفصائل ABO ٣٢، ٣٣

داء انحلال الدم للفصائل ABO ٣٢

دواعي استخدام الجلوبيولين المناعي ضد المستضد D في

الأم السلبية لمعامل ريسوس "RhD"

دواعي الاستعمال للأمهات حاملتي معامل الريسوس

السليبي ٤٠

الدودة المسلكة الشعرية الذيل ٢١

الديدان الخيطية ٢١

## ر

الراسبة البردية ٢٢٥، ٢٢٦

ربط الشريان الحرقفي ١٩٨

رد الفعل الانحلالي الحاد لنقل الدم ٢٣٥، ٢٣٦

رد الفعل الانحلالي المتأخر لنقل الدم ٢٣٨

رد الفعل المصحوب بحمى ٢٣٧

رد الفعل غير الانحلالي المصحوب بحمى ٢٣٧

ردود الأفعال الحادة لنقل الدم ٢٣٥، ٢٣٦

## J

لصمام القلب الاصطناعي ١٥٤، ١٥٦  
لعلاج تخثر الدم ١٢٣  
للانصمام التخثري الوريدي ٨٦، ١٢٣، ١٣٢،  
١٤٧، ١٤٩

## م

متلازمة Bernard - Soulier ٦٩  
متلازمة HELLP ٥٠، ٥١، ٥٤، ٥٧، ١٩٣  
متلازمة Wiskott-Aldrich ٦٩  
متلازمة أضاد فوسفوليبيد الفاجعة ٨٥  
متلازمة الأجسام المضادة لأضداد الفسفوليبيد ٧٨،  
٨٢، ٨٥  
متلازمة الانحلال الدموي اليوريمية ٥٠، ٥٣  
متلازمة نقص الصفائح الدموية وعدم اكتمال  
تكوين عظمة الكعبرة  
مثبط التيروزين كيناز ٢٣  
مثبط انحلال الفبرين القابل للتنشيط بواسطة  
الشرومين ٢٠٤  
مثبط مسار العامل النسيجي ٢٠٣  
مثبط منشط البلازمينوجين ١- ١٠٣، ١٠٤، ٢٠٣  
مثبط منشط البلازمينوجين ٢- ٢٠٣  
المجموعة ب من بكتريا سترت الكرويه ٢٣٦  
مدفئات الدم ٢٣٥  
مرض الخلية المنجلية ١٩، ٢٠  
مرض فون ويلبراند ١٨٠، ١٨١  
مرض فون ويلبراند ١٦٩، ١٧٠، ١٨٠، ١٨١

العلاج بمكونات الدم ٢٢٤، ٢٢٥

علامة رجل الجليد ٥١

العنصر النسيجي ٢٢٧، ٢٢٨، ٧٩ ش

## غ

غرز ضغط الرحم ١٩٧  
غزارة الطمث ١٨٢، ١٨٣، ١٨٠ ش

## ف

الفرفرية القليلة الصفائح الخثرية ٥٠، ٥٣، ٥٤ ج  
الفرفرية في مرحلة ما بعد نقل الدم ٢٣٩  
الفرفرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب ٤٨  
الفرفرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب ٤٨  
فقر الدم الانسيجي ٢٣  
فقر الدم الناجم عن أمراض تجلط الدم ٢٢١  
فقر الدم ضخّم الأرومات، انظر فقر الدم ١٧، ٢٧  
فقر دم الخلايا المنجلية ١٩، ٢٠  
فقر دم صغير الكريات ٢٧ ش  
فقر دم من نوع Fanconi ٦٨، ٦٩  
فيبرينوجين ٢١٠، ٢١١، ٢٤٣، ٧٩ ش

## ق

قسطرة المريء سنجستاكين-بلاك مور ١٩٦  
قواعد التنبؤ السريرية ١٢٥ ج

## ك

الكبد الدهني الحاد بفترة للحمل ٢٠٩  
كريات الدم البيضاء ٥

- مرض كروتزفيلد جاكوب اللاغودجي (مرض جنون البقر) ٢٤٠
- مستقبلات الترانسفيرين الذائبة ٢٤
- المسح الضوئي للتهوية والإرواء ١٢٧
- المسح الضوئي للتهوية والإرواء ١٢٧
- المشيمة الملتصقة الكبيرة ٢٢٠
- المشيمة الملتصقة ١٨٩
- المشيمة المنزاحة ١٨٩ ، ٢١٩
- مضادات التخثر عن طريق الفم ١٣١
- مضادات الكارديولين ٦ ج
- مضادات فيتامين ك ١٥٦
- مضادات فيتامين ك ١٥٦ ، ١٥٧
- معدل الوفاة ١٣٢ ، ١٨٧
- معدل ضخ مشتقات الدم ٢٣٤
- مقاومة العامل الخامس لايدن ٨٥ ، ٩١
- المقاومة لبروتين سي المنشط ٧ ، ٨٥
- مقايضة المتمر المناعي المرتبط بالإنزيم ١٢٦
- المكورات العنقودية الذهبية ٢٣٦
- المكون البشري المؤتلف للكريات الحمراء ٢٢
- منتجات تفكك الفيبرين ٢١٠ ، ٢١١
- الموت داخل الرحم ٢٠٨
- مؤشرات التنشيط ٩
- ن**
- نزيف الولادة ٢١٩
- نسبة زمن البروثرومين ٢٢٣
- نشاط الرنين ٢
- نظام مولد المضاد كيد ٣٧ ج
- نظام مولد المضاد كيل ٣٦ ج
- نقص بروتين أس ٩٦
- نقص ADAMST13 ٥١ ، ٥٠
- نقص التنسج الأنفي ١٥٦
- نقص الصفائح الدموية الجنينية (انظر نقص الصفائح الدموية في الأم) ٥٣ ، ٥٦
- نقص الصفائح الدموية الخلقي المتعلق بغياب الخلايا كبيرة النواة ٦٩
- نقص الصفائح الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة
- نقص الصفائح الدموية الناتجة من تحفز الهيبارين ٥٢ ، ٥٣ ، ٥٤ ج
- نقص الصفائح الدموية في الأم انظر نقص الصفائح الدموية الجنينية
- نقص الصفائح الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة
- نقص الصيحات الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة ٥٥ ، ٦٥
- نقص الفولات ٤ ، ١٧ ، ١٨
- نقص بروتين سي ٩٦ ، ٩٧
- نقص جميعة اختزان ألفا- دلتا ١٨٣
- نقص جميعة الاختزان في الصفائح ١٨٣
- نقص جميعة التخزين دلتا ١٨٣
- نقص فيتامين ب ١٢ ١٨
- نقص مضاد الثرومين ٩٧ ، ٩٩

**و**

الوقاية ضد الخثرات المتكونة بحالات صمامات القلب  
الاصطناعية ١٥٤، ١٦٠  
وقت الشروموبلاستين الجزئي المنشط ١٤١، ٢٠٦  
ولادة قيصرية ٦٣، ١٨٩  
ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية ٥٠  
ومثبط البروتيناز المعتمد على بروتين Z ٢٠٣  
وهن الرحم ١٩٧

نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة ٢٣٨

نقل الدم المرتبط بالإصابات الرئوية الحادة ٢٣٨

نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف ٢٣٨

نقل الدم المرتبط بمرض الطعم ضد المضيف ٢٣٨، ٢٣٩

**ـ**

هشاشة العظام ١٥٠

هيبارين غير مجزأ ١٤٠، ١٤١، ١٥٧

هيبارين منخفض الوزن الجزيئي ١٤١، ١٤٣، ١٥٧

هيماتوكريت ٢

هيموفيليا انظر أمراض الدم الوراثية ١٧٣