

## 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 المحالل 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 الإرتفاع 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]. وقد 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 ويبلغ 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 اللاتي يتدنّى معدل الهيموجلوبين لديهن إلى أقل من هذه المعدلات مصابات بفقر الدم وينبغي أن يخضعن لتقييم معياري [٢٠]. ويصاب 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 للفيروبرتين.

### 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، فُتُنصَح 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	١٧٥-٤٠ ميكروجرام/ديسيلتر
سعة مجموع البلازما الملزم للحديد	٤٠٠-٢١٦ 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 الارتجاج 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 الحلمي 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 وتختفي 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 والثالث 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. وبعد 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 PAI-1، و PAI-2.
  - يظل عاملي التخثر الخامس والتاسع بدون تغير وينخفض مستوي 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 ± ١,٠٩٤	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	٥٠ >
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 [١١].

### بروتين إس (Protein S)

بروتين إس هو بروتين سكري يعتمد على فيتامين K ذي وظائف عديدة مضادة للتخثر [٤٩]. في وجود بروتين إس، يُعطل 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 انحلال 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 يُقلل 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 اللائي يعانين من نتيجة سلبية للحمل بالمقارنة مع الحوامل اللائي 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 و اختبارات 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]. و من 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 لديهن 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 التخثر 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)، والخلال الفايبرين كما يتضح من مستويات الفايبرين 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 التخثر، و قلة انحلال الفايبرين.
- 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 التمديدي 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 اللمفاوية.

- تتغير مستويات بعض عوامل التخثر أثناء الحمل ويساهم ذلك في التغييرات الداعمة للتخثر والمضادة لانحلال 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 hemodynamic 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, Stegmuller 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, Sorensen 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 I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dautat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional throm-bophilic disorder. *Blood*2004; 103:3695-9.
66. Gris JC, Amadio C, Mercier E, Lavigne-Lissalde G, Dechaud H, Hoffet M, Quere I, Amiral J, Dautat 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.