

### 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، ووضعاها 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 تَبَطُّن (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 ببتيد مشتق من جنين صغير، ويُسمى بعامل سابق الزرع، مما يُعزز عملية الزرع، وينظم المناعة، ويُقوي الالتصاق الساقلي للجنين، ويتحكم في عمليات الاستماتة المبرمجة [1].

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 المعمة، غزو مشيمي متضائل. يعدُّ تسمم الحمل مكون من متلازمات المشيمة، مع مكونات أخرى تُسبب تقييد نمو الجنين، وولادة جنين ميت، وولادة مبكرة، وإنفصال [2]. 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 إنشء الحمل [٣]. ويظهر في الشكل رقم (٥،١) لمحة عامة عن عامل الأنسجة ذات الصلة المصاحب لمسارات مرقئ وحال للفيبرين [٤].

وفي الطرف الآخر من حمل الإنسان، فإن أصعب تحدي لمخاطر المرقئ للمرأة الحامل هو النزف المفرط المصاحب للولادة؛ نظراً إلى تكوّن المشيمة الدموية وحقيقة أن طبقتين فقط (السلي المشيمي) يفصلان المضيف الأمومي والطعم الخيفي الجنيني. ولهذا السبب، فإن تغييرات مرقئ (التخثر أساساً، ومضاد انحلال الفيبرين) 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 الأنيوني 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 الأنيوني الذي يرتبط بالبروتينات المتخصصة، مكوناً مستضاد جديدة يُعرف عليها الجهاز المناعي. إن الأجسام المضادة لأضداد الفوسفوليبيد تسبب زيادة القابلية للتخثر عن طريق تثبيط الفوسفوليبيد الأنيوني 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
٤.١ (٧.٣-٢.٣)	التنية المساعدة للإنجاب
١٢.١ (٣٦.٩-٣.٩)	التدخين
٢٠.٢ (٦٣.٥-٦.٤)	الانصمام الخثري الوريدي (VTE) بعد الوضع
٦.٢ (٢٦.٣-٢.٤)	نزف (بدون جراحة)
٣.٨ (١٠.٢ - ١.٤) "	نزف (مع جراحة)
٣.١ (٥.٣-١.٨) "	العدوى (المهبلية)
٥.٨ (١٦.٠-٢.١)	العدوى (القيصرية)
٢.٧ (٤.١-١.٨) **	تأخر النمو داخل الرحم (IUGR)
٢.١ (٢.٤-١.٨)	مقدمة تسمم الحمل
١.٣ (٢.٢-٠.٧)	تأخر النمو داخل الرحم ومقدمة تسمم الحمل
٢.١ (٢.٤-١.٨)	الولادة القيصرية الطارئة
٠.٨ (١.١-٠.٦)	عوامل الخطر الممكنة الأخرى
١.١ (١.٤-٠.٩)	الولادة القيصرية
١.٧ (٢.٤-١.٢)	الولادة القيصرية
	السن
	السن
	رقم الولادة
	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 مقرر،  $p > ٠.٠٥$ .

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

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

ويتنبأ نوع وتركيز المضاد للفسفوليبيد بإمراضه. ونادراً ما يصاحب مضادات كارديولين IgM و IgG 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، الألكسين ٥ [٩، ١٠].

- تثبيط الترومبوموديولين، ونشاط بروتين سي المنشط ومضاد الثرمين
- تحريض عامل النسيج، وتعبير مثبط منشط البلازمينوجين -١ و عامل فولولبيراند في الخلايا البطانية.

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

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	
المعايير السريرية	توليدي
تاريخ لثلاثة إجهاضات عفوية متتابعة غير مفسرة $\geq 10$ أسابيع من العمر الحملي (للجنين)، أو	•
تاريخ لموت جنين واحد غير مفسر $\leq 10$ أسابيع من العمر الحملي (طبيعي من حيث الشكل ومن حيث النمط النووي)، أو	•
تاريخ لولادة مبكرة $< 34$ أسبوعاً من العمر الحملي، كتعاقب مقدمات تسمم الحمل أو قصور رحمي مشيمي، بما فيه ما يلي:	•
إختبار جنيني غير مطمئن يشير إلى نقص أكسجة دم الجنين (على سبيل المثال، مقياس سرعة تدفق موجات غير طبيعي)	•
قِلَّةُ الصَّاءِ ( قِلَّةُ السَّائِلِ السَّلْوِيِّ ) (مؤشر تدفق السائل السلوي أقل من أو يساوي ٥ سم)	•
تأخر نمو الجنين داخل الرحم أقل من ١٠ في المائة	•
إنفصال مشيمي	•
تخثر شرياني، بما فيه: أعراض مخية وعائية، و هجمات إقفارية عابرة، و احتشاء عضلي قلبي، و كمنة عابرة	•
انصمام خثاري وريدي (VTE)، بما فيه تخثر وريدي عميق (DVT)، أو صمات رئوية (PE)، أو تخثر وعاء دموي صغير	•
ينبغي أن تكون موجودة في مناسبتين، أكثر من ١٢ أسبوعاً على حده، وليس أكثر من خمسة سنوات قبل التظاهرة السريرية:	•
أجسام مضادة لمضاد الكارديوليبين	•
نمط أسوي من الجلوبيين المناعي جي وإم، موجود في العيارات المتوسطة أو المرتفعة (على سبيل المثال، فوسفوليبيد جي أو فوسفوليبيد إم $< 40$ ، أو $< 99$ في المائة)، أو مضاد البروتين السكري بيتا ٢	•
نمط أسوي من النوع من الجلوبيين المناعي جي وإم ( $< 99$ في المائة)، أو مضاد تخثر ذئبي في البلازما، مستخدماً واحداً من الاختبارات التالية:	•
تخفيف زمن زعاف أفعى راسل (dRWT)	•
مضاد تخثر ذئبي	•

• ازدياد تنشيط الصفائح الدموية

• تخريص تنشيط المتممة [١١]

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

تختلف النواتج الخثرية 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 تناول 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 ثمانية 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 السلبيهة في الأثلوث الأول، والمحددة على أنها ثلاثة إجهاضات عفوية متتابعة 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]. وحتى 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 الخثرية 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 مرور الأجسام المضادة خلال المشيمة. إن متلازمة أضداد فوسفوليبيد الولادية هي حالة سريرية نادرة يمكن أن تسبب نقص صفيحات دم ولادية، و تزرق 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، و نقص 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 للهوموسيسيتين، 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 تحلل العامل الثامن النشط (FVIIIa) [٢٦]. يقع جين العامل الخامس على الكرموزوم 1q23. يشير عامل الخامس لايدن (FVL) Leiden إلى تحويل جوانين إلى طفرة نقطة أدنين عند النيكليوتيد ١٦٩١، مسفراً عن إستبدال 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 الأهبة التخثرية.

الحالة	الوراثة	الانتشار في السكان الأوربيين	خطر التخثر بدون تاريخ مسبق	خطر التخثر مع تاريخ مسبق
نقص مضاد الثرومبين طفرة بروثرومبين، (PGM)	صبغي سائد صبغي سائد	٠.٢ - ١.١٪	٧.٢-٣.٠٪	٤٠-١١٪
متماثل الزيجوت متغاير الزيجوت		٠.٢٪	٢.٨٪	< ١٠٪
العامل الخامس لايدن	صبغي سائد	٢.٩٪	٠.٥ - ٣.٧٪	< ١٠٪
متماثل الزيجوت متغاير الزيجوت		٠.٧٪	١.٥٪	< ١٠٪
مركب متغاير الزيجوت العامل الخامس لايدن/ طفرة بروثرومبين		٥.٣٪	٠.٢٦٪	< ١٠٪
نقص بروتين سي	صبغي سائد	٠.٢ - ٠.٣٪	٤.٧٪	١.٧ - ٠.٨٪
نقص بروتين إس	صبغي سائد	٠.١٣ - ٠.٠٣٪		> 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 مقاوماً 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 الأوربيين، 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 الأوربيين، 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 الحوامل للعامل الخامس لايدن وغير الحوامل [١٣١].

الجدول رقم (٥,٥). الترابط بين الأهبة التخثرية الوراثية ومضاعفات الحمل بسبب المشيمة: تحاليل الدراسات السابقة المتعلقة بالملاحظة (أعيدت طباعتها ثانية بإذن من رودجر إم ايه، و بايداس إم، وكليبر إم، وآخرين. وأعيد النظر في الأهبة التخثرية الوراثية و مضاعفات الحمل ثانية. *Ostet Gynecol* ٢٠٠٨، ١١٢ (٢): ٣٢٠٢٤).

مقدمة تسمم الحمل	تأخر نمو الجنين بالرحم	انفصال المشيمة الباكر	إجهاض متكرر	فقدان جنيني متأخر*
٢,١٩	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)
٢,٥٤	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)
٢١,٥	-	-	١,٥٧	١,٤١
(٤١٤,٤-١,١)			(١٠,٥٤-٠,٢٣)	(٢,٠٧-٠,٩٦)
١٢,٧	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)
٧,١	-	٤,١	-	-
(١١٧,٤-٠,٤)		(٤٩,٩-٠,٣)		

نسبة أرجحيه 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 أرجحيه العامل الخامس لايدن، وغيره من الحالات التخثرية والمضاعفات التوليدية الشائعة [٦]، ٣٢-١٣٤. وجدت دراسة أن أكثر المجموعات المستقبلية الحالية (عدد = ٢٠٣٤) الخاصة بالمرأة الصحيحة التي لم تحمل أن تماثل أو تغاير 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 ١٠٠٠٠٠٠ حالة لمرضى حوامل في الفترة بين ١٩٩٦

و ٢٠٠٢، نجد أن العامل الخامس لا يبدن كان مرتبباً بشكل كبير مع PRE (٤٢٧/٤٣) 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 يبدن.

وقد وجدت دراسات عدة ارتباطات قوية بين العامل الخامس لا يبدن و فقدان الجنين في الاثلوث الثاني / الثالث، و ليس 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  $6.9 \pm 17$  ملليمتر زئبقي، و ترتفع لتصل إلى  $60.7 \pm 8.5$  ملليمتر زئبقي بحلول الأسبوع ١٣ [٣٧]. قد تنتج البيئة الناقصة التأكسج من قيس الأرومة الغاذية الخاصة بالشرابين الحلزونية و تدفق دوبلر المنخفض في الجملة الوعائية الرحمية، و تسمح لمعدلات غير مستكشفة من ديسميوتاز الأكسيد الفائق التالف في الأرومات الغاذية 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 و ذكر أن حالة حامل العامل الخامس لا يبدن 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 يبدن على الحمل المبكر في الأشخاص الذين يخضعون للإخصاب في المختبر (IVF)، حيث كانت معدلات الزرع فعلياً أعلى بين حاملات طفرة العامل الخامس لا يبدن 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 يبدن مع نسب ترجيح أعلى للإملاص (نسبة ترجيح ٢,٠، ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٥-٧,٧) من إجهاض عفوي (نسبة ترجيح ٢,٠، ٩٥٪ معامل ثقة: ٠,٥-٧,٧). وقد برهن دودنج وزملاؤه، أن العامل الخامس لا يبدن أكثر ارتباطاً بقوة بفقدان جنيني لاحق، كاشفاً عدم وجود

ترابط بين خسائر الأثلوث الأول و العامل الخامس لايدن لكن زيادة متسقة و متدرجة 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 و ذكرت 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 بايطاليا 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 الحاملات 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 الترجيح ٦,٩ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٤-٣٣,٥) [٦٠]. قام هولوي 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 استعدادية) 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 الإثلوث 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) 11p11-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 الأوربيين [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 الزيغوت هو ٠,٢٪ تقريباً. إن المريضات متماثلة الزيغوت اللاتي ليست لديهن تاريخ أسري شخصي أو قوي من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) يعانين من خطر قدره ٢,٨٪ من الإنصمام الخثاري الوريدي (VTE) في الحمل، بينما اللاتي تعانين من تاريخ إيجابي فيمنحهم خطر أعلى (انظر الجدول رقم ٥,٤). و يسفر تغير الزيغوت 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 (معامل 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 لاريكريت 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 كوفيرمينك 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 ١٠p36.3. 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. يسبب C677T (العلوب بالحرارة) خلل أنزيمي خفيف ومستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم وذلك في المرضى الذين يعانون من نقص حمض الفوليك. A1298C (ويشار إليه أيضاً باسم أليل C1298A) طفرة نقطية في أكسون ٧ تؤدي إلى ترميز جلوتامات بدلا من بقايا ألانين، ولا تسبب مستويات عالية من بروتين هوموسيستين في الدم. ومع ذلك، تخالف لواقع المركب A1298C/C677T، قد تشجع شاكلة كيميائية حيوية ماثلة 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 أيضا

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

إن وجود مستويات عالية من بروتين هموستيستن في الدم يمثل عامل خطر للانصمام الخثري الوريدي (VTE) مع نسبة ترجيح ٢,٥ (٩٥٪ معمل ثقة: ١,٨-٣,٥) [٧٥، ٧٤]. لا تظهر طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) معزولة دون مستويات عالية من بروتين هموستيستن 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 هموستيستن في الدم و طفرات مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) في المتلازمات المشيمية. وفي الأغلب تكون العلاقة بين المستويات العالية من بروتين هموستيستن 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 هموستيستن في الدم و ١,٤ (٩٥٪ معامل ثقة: ١,٠-٢,٠) لطفرة مختزلة الميثيلين تتراهيدروفوليت (MTHFR) معزولة [٧٨]. قيمت دراسة هوردالاند للهوموستيستن العلاقة بين قيم شريحة رباعية لبالزما هوموستيستن في ٥٨٨٣ امرأة ونتائج حمل ١٤٤٩٢ سابقة لهن. وارتفعت مستويات هوموستيستن 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 هموستيستن 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 ل 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 هموستيستن 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 بالمتمة 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 الكلبي والحر؛ والنوع الثاني، مستوى منخفض للشكل الحر لتحسن ارتباطه بالبروتين ٤ [٨٤]. وتصاحب مقايضة نشاط البروتين إس تقلب مقايضة متبادلة رئيسية ومقايضة متبادلة، ويرجع ذلك جزئياً في كثير من الأحيان إلى تغيير المستويات الفسيولوجية للبروتين ٤ ب. 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 (< ٢٢ أسبوعاً أو > ٢٥ أسبوعاً) (نسبة ترجيح: ١٤.٧ ؛ ٩٥٪ معامل ثقة: ١-٢١٨١) بالإضافة إلى عدم تكرار فقدان الجنين في < ٢٢ أسبوعاً (نسبة ترجيح: ٧.٤ ؛ ٩٥٪ معامل ثقة: ١.٣-٤٣) [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 ١٦.٢ ، ٩٥٪ معامل ثقة: ٥.٠-٥٢.٣) [٥٩]. ووضح سادي وماكلينتوك وجود ارتباط بين نقص البروتين إس وفقدان الجنين في وقت متأخر، مع تعديل نسبة ترجيح ٤١ (٩٥٪ معامل ثقة: ٤.٨-٣٥٩) [٨٦]. وفي مراجعة منهجية، يصاحب نقص البروتين إس فقدان الحمل في وقت متأخر مع نسبة ترجيح ٢٠.١ (٩٥٪ معامل ثقة: ٣.٧-١٠٩) [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 ١٢.٧ ، ٩٥٪ معامل ثقة ٤-٣٩.٧) وتأخر نمو الجنين داخل الرحم (نسبة ترجيح ١٠.٢ ؛ ٩٥٪ معامل ثقة ١.١-٩١.٠)، 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 إختلافا 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 الوظيفية 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 وعقاييل 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 محثر 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٪ تقريباً انخفاض في مستويات نشاط مضاد الثرومبين والمستضد في حالة متغاير الزيجوت. ويعدُّ 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 شيوعاً 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٪ تقريباً من الانصمام الخثري الوريدي (VTE) في الحمل، ويصاحبه نسبة ٢٠-٥٠٪ ضعف المخاطر المزیدة من الانصمام الخثري 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 الخثري 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 اعتدالاً مع الإجهاض أقل من ٢٨ أسبوعاً (نسبة الترجيح ١,٧، ٩٥٪ معامل الثقة: ١-٢,٨) [٤٢]. ووجد 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 أيضاً صفات و خصائص لمستوى مضاد الثرومبين في الحمل الطبيعي على

مدار فترة الحمل ولم يجدوا اختلافات كبيرة طوال فترة الحمل [٩٣]. ومؤخراً ماريثا 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 واحده 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 الام 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 الصفيحات 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 إستخدام 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  $\leq ٦$ . 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 مستضد 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.

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

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 الرئيسية لمرض وفيات الأمهات وحديثي الولادة وطينيا وعالميا إلا أن السبب الدقيق لمقدمة تسمم الحمل وكيفية 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 [٦٦].

إن نماذج علاج مقدمة تسمم الحمل الشديد وإحتمالات 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 ولكنها 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 الدماغيه و الإصابه بمرض السكرى [١١٤]. بالإضافة إلى ذلك، باستخدام 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 التقليل من مخاطر المرض لاحقًا 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 تسانتيس 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.

واتساقا 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 متماثل للوقاح 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 متماثلي 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 متماثلي 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 جدا عن انفصال المشيمة المبكر و الطفرة في جين مثبت 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 الدواعى 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 الصفيحات الدموية
مضاد تجلط الذئبة
الأجسام المضادة للكارديوليبين 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 ألقوا 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 أنجبن 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 لبيدات 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 ودراسات الجماعات الاستباقية لسبع المضاعفات في السيدات الحوامل اللاتي يعانين من مرض أهبة التخثر مروج (١٣٠).

الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

الدراسة / السنة	التدخل العلاجى	تدخل المرضى	حساسية الجين	ناتج نمو الجنين داخل الرحم	تسمم الحمل	انفصال المشيمة المبكر
		المدد/المجموع (%)	المدد/المجموع (%)	المدد/المجموع (%)	المدد/المجموع (%)	المدد/المجموع (%)
مرض قابلية الصلابة المكتسب-الأرجسام المعددة للسبح المدهى التورمطوري كارشوك وريس (١٣٥)١٩٩٧	إستين ٨١ ملجرام/اليوم و الرعاية العادية	إستين (١٠٠٠)١١ الرعاية العادية (١٠٠)	إستين (٩١)١١٧١ الرعاية العادية ٨٠/٠ نسبة الترجيح ٢٢٥ الرجيح ٢٧ %٩٥ معامل التقليل ٤٩٠٤-١٠٠	إستين ١٠/٥٠ الرعاية العادية (١٢٥) نسبة الرجيح ٢٧ %٩٥ معامل التقليل ٥٩٢-١٠١	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
توبينولا وآخرون ١٩٩٧ (١٣٦)	إستين ٥٠ ملجرام/اليوم و دواء وهي	إستين (٨٣)٢٧/٥ الدواء الوهمي ٢٥/٢٠	إستين (٨٠٠)٥/٤ الدواء الوهمي ٣/ ٢ (١٦٧) الرجيح ١٢٠ %٩٥ معامل التقليل ٢٩٩-١٠٤٨	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
باتيمون وآخرون ٢٠٠٠ (١٣٧)	إستين ٧٥ ملجرام/اليوم و دواء وهي	إستين (٨٠٠)٢٥/٢٠ الدواء الوهمي ٢٥/٢٠ (٨٠٠)	إستين (٢٠٠)٢٠/٤ الدواء الوهمي ٢٠/٢ (١٥٠) الرجيح ١٣٣ %٩٥ معامل التقليل ٥٢١-٢٢٤	إستين (١٦٢)١٧/١ الدواء الوهمي ١٧/٤ (٢٣٥) نسبة الرجيح ٢٧ %٩٥ معامل التقليل ٢١٢-١٠٠٣	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
لاسكين وآخرون ١٩٩٧ (١٣٨)	بريتازون ٠,٨ ملجرام/كجم/اليوم + (عد أقصي ٦٠ ملجرام) يتبع ب ٠,٥ ملجرام/كجم/اليوم (عد أقصي ٤٠ ملجرام) إستين ١٠٠ ملجرام/اليوم حتى الأسبوع ٣٦ أو قبل إعطاء الدواء الوهمي بقليل	بريتازون + إستين ١٠١/١٠١ الدواء الوهمي ١٠١/١٠١	بريتازون + إستين (٣٤٦)١٠١/٣٥ الدواء الوهمي ١٠١/٤٤ (٤٢٦) نسبة الرجيح ٨٠ %٩٥ معامل التقليل ١,١٣-٠,٥٦	إستين (١٢٧)٥١/٢٧ زوجان من الدواء الوهمي ٦١/١١ (١٨) نسبة الرجيح ١٠٥ %٩٥ معامل التقليل ٣٢٠-١٠٧٩	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
راى وآخرون (١٣٩)١٩٩٧	إستين ٧٥ ملجرام/اليوم و ٥٠٠٠ وحده تحت إبط من اليباتين غير الجرأ مرتين يومياً و إستين ٧٥ ملجرام/اليوم	إستين (٤٥)٤٥/٢٦ الجرأ ٤٥/٤٥	إستين (٥٧)٨)٤٥/٢٦ الاحتالية=١ (٢٧٨)٩ نسبة الترجيح ٥٠٠,٥٠	إستين (٥٣)١٩/١ إستين و اليباتين غير الجرأ ٣٢/٣ (٩٤)	إستين (٢٢)٤٥/١ إستين و اليباتين غير الجرأ (١٠٠)٤٥/٠ نسبة الترجيح ٠,٣٣	لا توجد نتيجة
						٧٨٢ -١٠١ معامل التقليل /٩٥
						١٥٩٢ -١٠٢ معامل التقليل /٩٥
						٣٨٠ -١٠٣ معامل التقليل /٩٥

الدراسة / السنة	التدخل العلاجي	تحميل المرضى	خسارة العين	تأخر نمو العين داخل الرحم	نسب الحمل	انفصال المشيمة المبكر (%)
	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)
كويت ١٩٩٦ / ١٩٩٦	إسبين ٨١ ملجم/يوم و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من الستيرويد غير الستيرويدي في اليوم وتمتلص ل٦ ساعات بعد الحقن	إسبين ٢٥/٢٥ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ٢٥/١٤ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ١١/١ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ١١/١ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	لا يوجد نتيجة
كويت و أرسل	٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من الستيرويد غير الستيرويدي مرتين في اليوم وتمتلص للمحافظة على وقت الترومبولاستين الجزئي بعد عمل على الأساس + إسبين ٨١ ملجم/يوم	إسبين ٢٥/٢٥ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ٢٥/١٤ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ١١/١ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ١١/١ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	لا يوجد نتيجة
١٩٩٦ (١٩٩٦)	١٢-١٥ الوقت الأساسي (الجرعة العالية) + إسبين ٨١ ملجم/يوم و ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد من الستيرويد غير الستيرويدي مرتين في اليوم وتمتلص للمحافظة على وقت الترومبولاستين الجزئي على أعلى حد من الوقت الأساسى العظيبي (جرعة أقل) + إسبين ٨١ ملجم/يوم	إسبين ٢٥/٢٥ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ٢٥/٢٥ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ٢٥/٥ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	إسبين ٢٥/٢ إسبين و الستيرويد غير الستيرويدي	لا يوجد نتيجة
٢٠٠٢ و تكليين (١٩٩٦)	١٥٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يوميا إذا كان المرض أكثر من ١٥٠ كجم أو ٢٠٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يوميا إذا كان المرض أكثر من ١٥٠ كجم	المجموعة الأولى: ٢٥/٢٥ المجموعة الثانية: ٢٨/٢٨ المجموعة الثالثة: ٢٦/٢٦	المجموعة الأولى: ٢٥/٦ المجموعة الثانية: ٢٥/٥ المجموعة الثالثة: ٢٦/٦	المجموعة الأولى: ١٩/٢ المجموعة الثانية: ١٦/٢ المجموعة الثالثة: ١٨/١	المجموعة الأولى: ١٩/٢ المجموعة الثانية: ٢٤/٥ المجموعة الثالثة: ٢٢/٥	لا يوجد نتيجة
	١٥٠ كجم	١٥٠ كجم	١٥٠ كجم	١٥٠ كجم	١٥٠ كجم	لا يوجد نتيجة
	١٥٠ كجم أو فوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول أو الفوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبين ٨١ ملجم/يوم	١٥٠ كجم أو فوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبين ٨١ ملجم/يوم	١٥٠ كجم أو فوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبين ٨١ ملجم/يوم	١٥٠ كجم أو فوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبين ٨١ ملجم/يوم	١٥٠ كجم أو فوسفاتيديل سيمين أو فوسفاتيديل الجلسرول إسبين ٨١ ملجم/يوم	لا يوجد نتيجة

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

تابع الجدول رقم (٩, ٥).

الدراسة / السنة	المدخل العلاجي	تحليل المرضى	حساسية العجين	تأخر نمو العجين داخل الرحم	تسم الحمل	انقصال المشيمة المبكر
		المدد/المجموع (٪)	المدد/المجموع (٪)	المدد/المجموع (٪)	المدد/المجموع (٪)	المدد/المجموع (٪)
توريلو ٢٠٠٣ (١٤٣٢)	جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد ٤٠٠ ملجم/كجم/اليوم في يومين متتاليين ثم جرعة واحدة كل شهر	جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد ٢١٧/٢١ (١٠٠) إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل (٩٠٠٥)	جلوبيولين مناعي عن طريق الوريد ٢١٧/٩ (٤٢.٩) إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل (١٩٧٣) نسبة الترجيح ٠.٣٧ ١.١٦ - ٠.١٢ معامل الثقة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
فان كرهلرسون وآخرون ٢٠٠٢ (١٤٤)	إسبرين ٨٥ ملجم/كجم/اليوم و هيبارين ذو وزن ذري قليل ٥٠٠٠ وحدة تحت الجلد / اليوم حتى يوم الولادة + إسبرين ٧٥ ملجم/اليوم	إسبرين ٤٧/٤٧ (١٠٠) إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ٥١/١١ (١٠٠)	إسبرين ٤٧/١٣ (٢٧.٦) إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ٥١/١١ (٢١.٦) نسبة الترجيح (٠.٧٨) ١.٥٧ - ٠.٣٩ معامل الثقة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
ستيفنسون وآخرون ٢٠٠٤ (١٤٥)	إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل + هيبارين ذو وزن ذري قليل (في فترة أول ثلاثة أشهر في الحمل أو الفترة المتبقية بالحجم الأمثل في البيض يتم إعطائه دالتيين بمعدل ٢٥٠٠ وحدة ذرية تحت الجلد كل يوم) (في آخر ثلاثة أشهر الحمل كل إعطائه دالتيين بمعدل ٧٥٠٠ وحدة ذرية تحت الجلد مرتين يومياً) آخر ثلاثة أشهر الحمل ١٠٠٠٠ وحدة تحت الجلد مرتين يومياً	إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ١٤/١٤ (١٠٠) إسبرين و هيبارين غير الجزأ ١٣/٩ (٦٩.٢) نسبة الترجيح ٠.٤٤ ١.٨ - ٠.١٨ معامل الثقة	إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ١٣/٤ (٣٠.٧) إسبرين و هيبارين غير الجزأ ١٣/٩ (٦٩.٢) نسبة الترجيح ٠.٤٤ ١.٨ - ٠.١٨ معامل الثقة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
توريلو و آخرون ٢٠٠٥ (١٤٦)	إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل - هيبارين ذو وزن ذري قليل (البيوكسيبان) ٤٠ ملجم/كجم/اليوم تحت الجلد + إسبرين ٨١ ملجم/كجم/اليوم قبل الحمل و ٥٠٠٠ - ٢٠٠٠ وحدة تحت الجلد من هيبارين غير الجزأ مرتين في اليوم اعتماداً على الوزن	إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ٢٥/٢٥ (١٠٠) إسبرين و هيبارين غير الجزأ ٢٥/٢٥ (١٠٠) نسبة الترجيح ٠.٨٠ ٢.١٤ - ٠.٢٤ معامل الثقة	إسبرين و هيبارين ذو وزن ذري قليل ٢٥/٤ (٦٢.٥) إسبرين و هيبارين غير الجزأ ٢٥/٢٥ (٦٢.٥) نسبة الترجيح ٠.٩٥ ١.٤٢٣ - ٠.١٦٦ معامل الثقة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة

تابع الجدول رقم (٩, ٥).

الدراسة / السنة	التدخل العلاجي	تحويل المرضى	خسائر العيّن	تأخر نمو العيّن داخل الرحم	تسمم الحمل	انفصال المشيمة المبكر
مرض قابلية التجلط الوراثي		العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)
كافوريتش و آخرون (٢٠٠١)	السيارين ذو الوزن اللذي القليل	٢٣/٢٣	١٠٠	٢٣/٢٧ (٨٥)	٢٣/٢٣ (١٠٠)	٢٣/٢٣ (١٠٠)
(١٤٧)	(أيوكسيارين) ٤٠ ملجم/اليوم تحت الجلد + أسبرين ١٠٠ ملجم/اليوم					
بريتز وآخرون (٢٠٠٠) (١٤٨)	السيارين ذو الوزن اللذي القليل	٥٠/٥٠	٦١/١٥ حمل (٧٦,٢)	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة	لا توجد نتيجة
	(أيوكسيارين ٤٠ ملجم/اليوم تحت الجلد إذا كانت هناك جطفه واحده أو ٨٠ ملجم/اليوم إذا كان هناك جطفين) و يزيد أسبرين ٧٥ ملجم/اليوم إذا وجد مرض الأجسام الغدادة للنسج الدهني المتوسطي.					
كارب وآخرون (٢٠٠٣) (١٤٩)	السيارين ذو الوزن اللذي القليل	القليل (١٠٠) ٢٧/٢٧	٣٧/١١	لا توجد نتيجة	السيارين ذو الوزن اللذي القليل (٧٦) ٢١/٢٢	لا توجد نتيجة
	(أيوكسيارين ٤٠ ملجم/اليوم تحت الجلد عيّنات تحت السيطرة مخبره مسبقا وليس للوقاية	٤٨/٢٧ مسبقا (١٠٠) ٤٨/٤٨	٤٨/٢٧ عيّنات تحت السيطرة مخبره مسبقا	لا توجد نتيجة	عيّنات تحت السيطرة مخبره مسبقا (٣٨) ٢١/٢١	لا توجد نتيجة
		نسبة التراجع ١,٨٩	نسبة التراجع ١,٨٩	نسبة التراجع ٢,٠٠	نسبة التراجع ٢,٠٠	نسبة التراجع ٢,٠٠
		٣٢٩ - ١٠٩	٣٢٩ - ١٠٩	٣٢٩ - ١٠٩	٣٢٩ - ١٠٩	٣٠٧٢ - ١١٩
تزاباز وآخرون (٢٠٠٥) (١٥٠)	السيارين ذو الوزن اللذي القليل	القليل (١٠٠) ٢٤/٢٤	١٤/٨	لا توجد نتيجة	مرض قابلية التجلط (٧٠) ٢٧/٢٧	لا توجد نتيجة
	(نابروبرين ١٠٣ مل/مرتين في اليوم تحت الجلد + أسبرين ٨٠ ملغ	١١٣ (١٠٠) ٢٧/٢٧	١١٣ نسبة التراجع ١,١٣	نسبة التراجع ١,٧٣	نسبة التراجع ٥,٢٠	نسبة التراجع ٥,٢٠
		٤٠١ - ٠٣٢	٤٠١ - ٠٣٢	٤٠١ - ٠٣٢	٤٠١ - ٠٣٢	١١١٥ - ٠٧٨

أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد

## الإرقاء والتخثر في أمراض النساء والولادة

الدراسة / السنة	المتدخل العلاجي	تحليل المرضى	حساسية التحليل	تأثير نمو الجنين داخل الرحم	تسمم الحمل	انفصال المشيمة المبكر
		العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)	العدد/المجموع (%)
جريس وآخرون (٢٠٠٤) (١٥٦)	إسبرين ١٠٠ ملجم / اليوم وحمض الفوليك ٥ ملجم/اليوم	إسبرين ٨٠/٨٠ (١٠٠) /الذين ذو الوزن الذي القليل	إسبرين ٨٠/٥٧ (٧١,٢)	إسبرين ٢٣/٧ (٣٠,٤)	إسبرين ٨٠/٢٣ (٣٤,٨)	لا توجد نتيجة
	(اليونكسبارون ٤٠ ملجم/اليوم تحت الجلد و حمض الفوليك ٥ ملجم/اليوم	القليل ٨٠/٨٠ (١٠٠) /الذين ذو الوزن الذي القليل	نسبة احتمالية الخطأ أقل من ٠,٠٠٠١	نسبة الترتيج ٠,٣٢	نسبة الترتيج ١,٣٣	
			نسبة الترتيج ٠,١٩	نسبة الترتيج ٠,٨٣	نسبة الترتيج ٠,٩٥	
			٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١١-٠,٣٤	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١٣-٠,٨٣	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١٦-	
بريزو وآخرون (٢٠٠٥) (١٥٦)	إيونكسبارون ٤٠ ملجم/اليوم تحت الجلد	٤٠ إيونكسبارون /اليوم	٤٠ إيونكسبارون /اليوم	٤٠ إيونكسبارون /اليوم	٤٠ إيونكسبارون /اليوم	٤٠ إيونكسبارون /اليوم
		٨٩/٨٣ (٩٢,٦)	٨٩/١٩ (٤٠)	٦٥/٧ (١٠,٨)	٦٥/٣ (٣,٤)	٨٩/٤ (٤,٥)
		٨٠ إيونكسبارون /اليوم	٩١/٢٦ (٩١,٦)	٨٠ إيونكسبارون /اليوم	٨٠ إيونكسبارون /اليوم	٨٠ إيونكسبارون /اليوم
		٩١/٨٣ (٩١,٦)	٩١/٢٦ (٩١,٦)	٨٠ إيونكسبارون /اليوم	٨٠ إيونكسبارون /اليوم	٨٠ إيونكسبارون /اليوم
		نسبة الترتيج ١,٣٤	نسبة الترتيج ٠,٧٤	نسبة الترتيج ٠,٢٥	نسبة الترتيج ٠,٧٢	نسبة الترتيج ٠,١٨
		٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,٨٠-٢,٢٤	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,٢٢-٠,٢٥	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١٧-٠,١٧	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١٦-	٩٥/٩٥ /مماثل الثقة ٠,١٦-
		٠,٣٠	٠,٣٠	٠,٣٠	٠,٣٠	٠,٣٠

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

الجدوة	نوع الضدات لكل مريض معالج ١٠٠	نسبة التبريح و نسبة النفاة %٩٥	الدواء الوهمي العدد/المجموع (٦)	الإسبرين العدد/المجموع (٦)	قوة الرابطة	تصميم	عدد الدراسات
قليل	غير مؤثر	٩/٣٦ (٢٥,٥)	٥/٣١ (١٦,١)	١-٢٨(٢-٦٨)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	إسبرين مقابل الدواء الوهمي أو العائبة المادية
قليل	غير مؤثر	١/٢٦ (٣,٨)	٥/٢٥ (٢٠,٠)	٠,٣٧(٠,٠٥-١,٥٠)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	خسارة الجنين ٣ تأخر نمو الجنين داخل الرحم ٢
قليل	غير مؤثر	٣/٢٠ (١٥,٠)	٣/٢٠ (١٥,٠)	١,٠٠(٠,٢٣-٤,٣٧)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تسمم الحمل ١
قليل	غير مؤثر	٩/٢٠ (٤٥,٠)	٧/٢٠ (٣٥,٠)	١,٢٩(٠,١٠-٢,٧٧)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	نزيف الأم ١ بريدتيرون + إسبرين في مقابل الدواء الوهمي
عالي	١٠٠٠/٨٧	(٣٤,٦)٣٥/١٠١	٤٤/١٠١(٤٣,٦)	٠,٨٠(٠,٥٦-١,١٣)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	خسارة الجنين ١
متوسط	غير مؤثر	١٧/٦١(٢٧,٩)	١١/٦١(١٨,٠)	١,٥٥(٠,٧٩-٣,٢٠)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تأخر نمو الجنين داخل الرحم ١ الهيبارين غير المعجزا و إسبرين في مقابل إسبرين
متوسط	١٠٠٠/٢٨١	٣٤/١٢٣(٢٧,٦)	٥٤/٩٦(٥٦,٣)	٠,٥٠(٠,٣٥-٠,٧٠)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات	خسارة الجنين ٣
قليل	غير مؤثر	٩/٨٩(١٠,١)	٣,٤٣(٧,١)	١,٤٣(٠,٤١-٤,٩٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات	تأخر نمو الجنين داخل الرحم ٣
قليل	غير مؤثر	٤/١٠٢(٣,٩)	٣/٦٨(٤,٤)	٠,٧٠(٠,١٦-٢,٢٩٦)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية و دراسات الجماعات	تسمم الحمل ٣ الهيبارين غير المعجزا و إسبرين (الجرعة العالية) في مقابل إسبرين و الهيبارين غير المعجزا (جرعة أقل)

أهبة التخثر الموروثة والمكتسبة في التوليد



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

الجدوة	التاثير (نسبة الترخيح و معدل مضاعفات) ١٠٠ مريض مقابل ١٠٠٠	العلاج المعدل/المجموع (%)	قوة الرابطة	تصميم	عدد الدراسات
قليل	النسبة المئوية	١٩/١١٨(١٦.١)	غير متوفرة	دراسات الجماعات	اسبرين و هيبارين قبل الوزن الجزيري
قليل	النسبة المئوية	٨/٥٣(١٥.١)	غير متوفرة	دراسات الجماعات	خسارة الجنين ٣
قليل	النسبة المئوية	٧/٥٧(١٢.٣)	غير متوفرة	دراسات الجماعات	تاخر نمو الجنين داخل الرحم ٢
قليل	النسبة المئوية	٢/٥٧(٣.٥)	غير متوفرة	دراسات الجماعات	تسمم الحمل ٢
قليل	النسبة المئوية	١/٩٤ (١.١)	غير متوفرة	دراسات الجماعات	انفصال المشيمة المبكر ٢
					نزيف الام ٢
قليل	٢٦٤ لكل ١٠٠٠٠	٠.٥٣ (-٠.٩٢)	لا توجد رابطة قوية	دراسات الجماعات	هيبارين قبل الوزن الجزيري مقابل عدم وجود علاج وقائي
قليل	غير مؤثرة	٢.٠٠ (-٢.٠٧٢)	لا توجد رابطة قوية	دراسات الجماعات	خسارة الجنين ١
عالي	٥٧٥ لكل ١٠٠٠٠	٥.١٨(٢.٩٤ -٩.١٣)	توجد رابطة قوية جدا	التجارب السريرية العشوائية	اسبرين مقابل هيبارين قبل الوزن الجزيري
قليل	206 per 1000	٣.٠٩(١.٢١ -٧.٧٨)	توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تسمم الحمل ١
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥ (-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	خسارة الجنين ١
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥(-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تاخر نمو الجنين داخل الرحم ١
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥(-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تسمم الحمل ١
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥(-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	هيبارين قبل الوزن الجزيري إينوكسيمارين ٤٠ ملجم/اليوم
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥(-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	مقابل هيبارين قبل الوزن اللذي إينوكسيمارين ٨٠ ملجم/اليوم
قليل	غير مؤثرة	٠.٧٥(-٠.٤٥ -١.٢٥)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	خسارة الجنين
قليل	غير مؤثرة	١٩/٨٩(٢١.٣)،٢٦/٩١(٢٨.٦)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تاخر نمو الجنين داخل الرحم ١
قليل	غير مؤثرة	٧/٦٥ (١٠.٨) ،٥/٦٣(٧.٩)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	تسمم الحمل ١
قليل	غير مؤثرة	٣/٨٩(٣.٤) ،٤/٩١(٤.٤)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	انفصال المشيمة المبكر
قليل	غير مؤثرة	٤/٨٩(٤.٥)،٣/٩١(٣.٣)	لا توجد رابطة قوية	التجارب السريرية العشوائية	نزيف الام

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 للدراستات المختلفة وجميع نتائجها ما بين نقص العامل الخامس لايدين و الطفره في جين البروثرومبين مقارنة بعمر الحمل والمشيمة والمضاعفات المحتملة في الدراستات المستقبلية أثبتت أن احتمالات فقدان الحمل لدى النساء المرضي بنقص العامل الخامس لايدين (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 لايدين (نسبة الخطر المطلق ٣,٢٪). وجد هؤلاء المؤلفون أنه لا يوجد أي ارتباط مهم بين نقص العامل الخامس لايدين و تسمم الحمل (نسبة الترجيح = ١,٢٣ ، ٩٥٪ معامل الثقة ٠,٨٩-١,٧) أو بين نقص العامل الخامس لايدين 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 الدراستات الموثقة الحديثة التي أجريت تشير إلى أن الدراستات الارتباطية على نطاق واسع والتجارب السريرية سوف توفر أدلة قوية لتوجيه معظم أنماط الممارسة ويجب على الأطباء انتظار نتائج مثل هذه الدراستات 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. و ينصح 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 سريرياً. مع الأخذ بعين الإعتبار عمر الحمل، وإذا كانت صحة الأم أو الجنين آخذة في التدهور يمكن اخذ الولادة المبكره في الإعتبار. 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، فضلاً 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 و منع 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 Investig*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. OpatrnýL, 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 D W, 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 EndocrinolMetab* 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, Thakkinstian 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, Slavfk 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. Sottilotto G, Oriana V, Latella C, *etal.* 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, Urreiziti 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 Abruptio Study Investigators. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abruptio. *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 abruptio, 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(6):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. *IntJFertil Worn ens Med* 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.e1-7. 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):e1000292.
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; 337:1485-3.

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. Kupfermanc 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.