

الجمهورية العربية السورية



جامعة تشرين

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة تحليلية لنقص الصفائح عند الحوامل في مشفى تشرين الجامعي
(الأسباب، الاختلالات، التدبير)

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم ونقل الدم

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. علاء سليمان معروف

المشارك بالإشراف

إشراف

أ.د. لؤي حسن

أ.د. فراس حسين

أستاذ في قسم التوليد والنسائية

أستاذ في قسم الأمراض الباطنة

2022

اللاذقية

الفهرس

٥	فهرس الجداول
٦	فهرس الصور والأشكال
٧	فهرس المختصرات
٩	الملخص
١٠	الملخص باللغة الإنكليزية (Abstract)
١١	أولاً- الدراسة النظرية
١٢	المقدمة
١٥	الفصل الأول: نقص الصفيحات الحلمي السليم
١٥	١-١- نظرة عامة
١٦	٢-١- الفيزيولوجيا المرضية
١٦	٣-١- المقارنة مع ITP
١٧	٤-١- التشخيص والتدبير
١٨	الفصل الثاني: نقص الصفيحات المناعي الذاتي
١٨	١-٢- نظرة عامة
١٨	٢-٢- الفيزيولوجيا المرضية
١٩	٣-٢- سريريا
١٩	٤-٢- التشخيص
٢١	٥-٢- العلاج
٢٣	٦-٢- التوصيات العالمية
٢٨	الفصل الثالث: الإرجاج وما قبل الإرجاج
٢٨	١-٣- نظرة عامة

٢٨	٢-٣- الفيزيولوجيا المرضية.....
٢٩	٣-٣- التظاهرات السريرية والمخبرية.....
٢٩	٤-٣- التشخيص.....
٣٠	٥-٣- التدبير والعلاج.....
٣٢	الفصل الرابع: متلازمة هيلب.....
٣٢	٤-١- نظرة عامة.....
٣٢	٤-٢- السبببات.....
٣٣	٤-٣- الفيزيولوجيا المرضية.....
٣٣	٤-٤- سريريا ومخبريا.....
٣٤	٤-٥- التدبير والعلاج.....
٣٥	٤-٦- الإنذار.....
٣٥	٤-٧- الإختلاطات.....
٣٦	الفصل الخامس: فرغرية نقص الصفائح الخثرية.....
٣٦	٥-١- نظرة عامة.....
٣٦	٥-٢- الفيزيولوجيا المرضية.....
٣٧	٥-٣- مخبريا.....
٤١	٥-٤- التدبير.....
٤٤	الفصل السادس: متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.....
٤٤	٦-١- نظرة عامة.....
٤٤	٦-٢- الوبائيات.....
٤٥	٦-٣- الآلية الفيزيولوجية.....
٤٦	٦-٤- التشخيص.....

٤٦	٥-٦- عوامل الخطر.....
٤٦	٦-٦- مخبريا.....
٤٧	٦-٧- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد والحمل.....
٤٨	٦-٨- التدبير والعلاج.....
٥٠	الفصل السابع: التخثر المنتشر داخل الأوعية.....
٥٠	٧-١- نظرة عامة.....
٥٠	٧-٢- آلية الحدوث.....
٥١	٧-٣- التشخيص.....
٥٣	٧-٤- التدبير والعلاج.....
٥٣	أسباب أخرى لنقص الصفائح.....
٥٥	ثانيا- الدراسة العملية.....
٥٦	تعريف المتغيرات المدروسة.....
٥٨	مقدمة.....
٦١	مبررات البحث.....
٦١	هدف البحث.....
٦١	عينة البحث.....
٦٤	النتائج.....
٧٤	المناقشة.....
٧٦	الاستنتاجات.....
٧٦	التوصيات.....
٧٧	المراجع.....

فهرس الجداول:

- جدول (1): مقارنة بين نقص الصفيحات الحلمي GT ونقص الصفيحات المناعي الذاتي ITP.....١٦
- جدول (2): مقارنة بين توصيات ASH و BCSH في علاج ITP لدى الحوامل.....٢٣
- جدول (3): مقارنة بين توصيات ASH و BCSH فيما يخص الولادة عند حوامل مع ITP.....٢٥
- جدول (4): التمييز بين TTP واعتلالات الأوعية الدموية الخثرانية الأخرى سريرياً ومخبرياً.....٣٩
- جدول (5): الأسباب نقص الصفيحات خلال الحمل.....٦٥
- جدول (6): مقارنة العمر والعمر الحلمي و عدد الصفيحات بين المجموعات السببية.....٦٦
- جدول (7): الاختلالات المشاهدة عند المريضات الحوامل مع نقص صفيحات.....٦٧
- جدول (8): مقارنة الاختلالات حسب سبب نقص الصفيحات.....٦٨
- جدول (9): مقارنة أشيع مجموعتين سببيتين لنقص الصفيحات من حيث الاختلالات.....٦٩
- جدول (10): مقارنة المتغيرات الديموغرافية بين مجموعتي الصفيحات.....٧١
- جدول (11): مقارنة الاختلالات بين مجموعتي الصفيحات.....٧٢
- جدول (12): مقارنة المتغيرات الديموغرافية وعدد الصفيحات بين مجموعتي الحوامل مع أو دون اختلالات.....٧٣

فهرس الصور و الأشكال :

- الصورة 1: الفيزيولوجيا المرضية ل ITP..... ١٨
- الصورة 2: فرطريات على الجلد في سياق ITP..... ١٩
- الصورة 3: صفيحات عرطلة في سياق ITP تحت المجهر..... ٢٠
- الصورة 4: خلايا مجزأة في سياق TTP..... ٣٨
- الشكل (1): تشخيص وعلاج ITP عند الحوامل..... ٤١
- الشكل (2): تدبير حوامل ITP بحالات حمل لاحقة..... ٤٢
- الشكل (3): نظام تشخيص DIC لدى الحوامل..... ٥٢
- الشكل (4): تشخيص وتدبير DIC لدى الحوامل..... ٥٣
- الشكل (5): شيوع نقص الصفيحات لدى الحوامل في مشفى تشرين الجامعي..... ٦٤
- الشكل (6): أسباب نقص الصفيحات خلال الحمل..... ٦٥
- الشكل (7): الإختلالات المشاهدة عند المريضات الحوامل مع نقص صفيحات..... ٦٨
- الشكل (8): مخطط ROC لعلاقة الصفيحات بالإختلالات الأمومية والجنينية..... ٧٠
- الشكل (9): توزع المريضات حسب مجموعتي الصفيحات..... ٧١
- الشكل (10): مقارنة الإختلالات بين مجموعتي الصفيحات..... ٧٣
- استمارة جمع بيانات المرضى..... ٦٣

فهرس المختصرات :

Platelet	PLT
Disseminated intravascular coagulation	DIC
myelodysplastic syndromes	MDS
thrombotic thrombocytopenic purpura	TTP
Hemolytic uremic syndrome	HUS
Gestational Thrombocytopenia	GT
systemic lupus erythematosus	SLE
Human Immunodeficiency Virus	HIV
Ethylenediaminetetraacetic acid	EDTA
Intravenous immune globulin	IVIG
Immune thrombocytopenia	ITP
Immunoglobulin G	IgG
American Society of Hematology	ASH
British Committee for the Standards in. Haematology	BCSH
anti-D immunoglobulin	ANTI D
computerized tomography	CT
Magnetic resonance imaging	MRI
Pre-eclampsia	PE
Prostacyclin	PGI2
Vascular endothelial growth factor	VEGF
thromboxane A2	TXA2
Prostaglandin F2 α	PGF2α
lactate dehydrogenase	LDH
Prothrombin time	PT
partial thromboplastin time	PTT
Central venous pressure	CVP
HELLP SYNDROME	HELLP
Complement C5	C5
aspartate aminotransferase	AST
ADAMTS 13	ADAMTS 13
von Willebrand Factor	VWF
Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	a TTP
Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	c TTP
Complete Blood Count	CBC
Thrombotic microangiopathies	TMA's
Plasma exchange	PEX

anti cd20	anti cd20
Rituximab Therapy	RTX
Plasma Infusion	P.I
Antiphospholipid syndrome	APS
Inflammatory bowel disease	IBD
Deep vein thrombosis	DVT
β 2-glycoprotein I	β2-glycoprotein I
Lupus anticoagulants	Lupus anticoagulants
Toll-like receptor 4	TLR-4
Immunoglobulin M	IgM
Immunoglobulin A	IgA
Escherichia coli	E-coli
Dandy-Walker Syndrome	Dandy-Walker
Tumor necrosis factor- α	TNF α
interleukin-1	IL1
Interleukin 6	IL6
D DIMER	D DIMER
DIC scoring systems	DIC scoring systems
Fibrinogen level	Fibrinogen level
Heparin induced thrombocytopenia	HIT
Cytomegalovirus	CMV
Epstein-Barr virus	EBV
Microangiopathic hemolytic anemia	MAHA

ملخص عن البحث

المقدمة: إن دراسة سبب نقص الصفيحات لدى الحوامل يساعد في تحديد السبب الأكثر شيوعاً لنقص الصفيحات والحاجة لتقديم العلاج المناسب عند اللزوم.

الهدف: في هذه الدراسة، تم تقييم انتشار نقص الصفيحات لدى الحوامل وتحديد أسبابه، وتم حساب رقم صفيحات حدي للتنبؤ بحدوث الاختلالات واتخاذ القرار العلاجي المناسب.

الطرق: قمنا بإجراء دراسة مستقبلية وحساب معدل شيوع نقص الصفيحات عند الحوامل في مشفى تشرين الجامعي بين عامي 2020 و 2021 وتحديد أسباب نقص الصفيحات ومعدل حدوثها وقمنا بتحديد رقم صفيحات حدي وتقسيم عينة المرضى الى مجموعتين والمقارنة بين المجموعتين من حيث العمر والعمر الحلمي ومعدل حدوث الاختلالات عند الأم والجنين.

النتائج: كانت نسبة شيوع نقص الصفيحات لدى الحوامل في مشفى تشرين الجامعي 8.4%، وكان السبب الأكثر شيوعاً هو نقص الصفيحات الحلمي السليم BGT وبنسبة تقدر ب 80%، وكانت نسبة حدوث ITP هي 10%، وكانت نسبة المريضات مع PE/HELLP هي 4%، وكانت الأسباب الأخرى النادرة بنسبة لا تتجاوز 3%، وكانت قيمة الصفيحات الحدية هي 80 ألف/ ميكرو لتر، وكانت أرقام الصفيحات أقل مع التقدم بعمر الأم والعمر الحلمي، وكان معدل حدوث الاختلالات أعلى لدى النساء مع عدد صفيحات أقل من 80 ألف بالميكرو لتر . (p value < 0.001)، وكان الزمن الوسطي لعودة الصفيحات الى الطبيعي بعد الولادة لدى مريضات نقص الصفيحات الحلمي السليم حوالي الشهر .

الاستنتاجات: يمكن الاعتماد على قيمة صفيحات حدية 80 ألف بالميكرو لتر كقيمة حدية للتنبؤ بحدوث اختلالات لدى الأم والجنين واتخاذ القرار العلاجي المناسب

كلمات مفتاحية: نقص صفيحات حملي سليم (BGT)، نقص صفيحات مناعي ذاتي (ITP)، ارجاج وما قبل ارجاج وتناذر هيلب (PE/HELLP)، العمر الحلمي

Abstract

Introduction: Studying the cause of thrombocytopenia in pregnant women helps in determine the most common cause of thrombocytopenia and the need to provide appropriate treatment when necessary.

Objectives: In this study, the prevalence of thrombocytopenia in pregnant women was evaluated and its causes were determined, and a threshold platelet number was calculated to predict the occurrence of complications and take the appropriate treatment decision.

Methods: We conducted a prospective study and calculated the prevalence of thrombocytopenia in pregnant women in Tishreen University Hospital between 2020 and 2021, and determined the causes of thrombocytopenia and its incidence. We determined a borderline platelet number and divided the sample of patients into two groups, comparing the two groups in terms of age, gestational age, and the rate of complications in the mother and fetus.

Results: The prevalence of thrombocytopenia among pregnant women in Tishreen University Hospital was 8.4%, and the most common cause was benign gestational thrombocytopenia (BGT), with an estimated rate of 80%, and the incidence of ITP was 10%, and the percentage of patients with PE/HELLP was 4%. Other rare causes by not more than 3%, and the threshold platelet count was 80000 / ul, and the platelet numbers were lower with advancing maternal and gestational age, and the incidence of complications was higher in women with a platelet count of less than 80000 per ul (p value < 0.001), and The median time to return platelets to normal after birth in benign gestational thrombocytopenia patients is about a month

Conclusion: A cut-off platelet count of 80,000 μ L can be used as a cut-off value to predict maternal and fetal complications and to make an appropriate therapeutic decision.

Key words: benign gestational thrombocytopenia (BGT), autoimmune thrombocytopenia (ITP), eclampsia and pre-eclampsia and HELLP syndrome, gestational age

أولاً: الدِّراسة النَّظريَّة

نقص الصفيحات عند الحوامل

مقدمة:

نقص الصفيحات هو انخفاض عدد الصفيحات تحت الحد الأدنى الطبيعي (أقل من 150 ألف/ ميكرو لتر)

يتم تصنيف نقص الصفيحات الى ثلاث مجموعات:

- ١- نقص صفيحات شديد (plt أقل من 50 بالميكرو لتر)
- ٢- نقص صفيحات متوسط (plt بين 50 و 100 بالميكرو لتر)
- ٣- نقص صفيحات خفيف (فوق 100 وأقل من 150 بالميكرو لتر)

على الرغم من توقع حدوث كدمات في المرضى الذين يعانون من نقص صفيحات أقل من 15 بالميكرو لتر إلا أن احتمالية حدوث النزف تصبح أعلى لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات أخرى تؤثر على الصفيحات الدموية كما في تليف الكبد والتخثر المنتشر داخل الأوعية DIC واستخدام مضادات التصاق الصفيحات والوسط اليوريميائي. (1)

Buckley MF, James JW, Brown DE: A novel approach to the assessment of variations in human platelet count. *Thromb Haemost* 83:480-484, 2000

يعزى نقص الصفيحات الى العديد من العوامل مثل انخفاض انتاج الصفيحات الدموية أو تخريب الصفيحات بأليه محيطيه أو فرط نشاط الطحال بالإضافة الى اليات مناعيه ذاتيه أو الإصابة الفيروسية المباشرة للنواءات

تصنف قلة الصفيحات للأسباب التالية:

- نقص الصفيحات الناجم عن نقص الانتاج ويتضمن أسباب مثل:
 ١. اضطرابات الصفيحات الوراثية
 ٢. اضطرابات الصفيحات المكتسبة مثل: (الاعواز الغذائية، ونقص الصفيحات المحرض بالكحول، عسر تصنع النقي MDS، الأبيضايات، اللمفومات، فقر الدم اللامصنع، ارتشاح النقي بورم صلب، الانتانات مثل البروسيلا والسل)
- نقص الصفيحات الناجم عن زيادة تخرب الصفيحات: مثل نقص الصفيحات المناعي، اعتلالات الأوعية الدقيقة الخثرية مثل TTP, HUS, DIC، نقص الصفيحات المحرض بالحمل، نقص الصفيحات لأسباب دوائية كما في اعطاء الهيبارين والكيندين . (1)

نقص الصفيحات المحرض بالحمل:

يعرف بأنه انخفاض عدد الصفيحات الدموية تحت ١٥٠ ألف ب مم٣ وهو يحدث بنسبة ٧ الى ١٢% (2).

JA, Dotters-Katz S. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2019;74(08): 490–496. Doi: 10.1097/OGX.0000000000000697

نقص الصفيحات الخفيف يكون فيه تعداد الصفيحات فوق ١٠٠ ألف ب مم٣ والمتوسط يكون فيه تعداد الصفيحات بين ٥٠ و ١٠٠ ألف ب مم٣ والشديد يكون فيه تعداد الصفيحات أقل من ٥٠ ألف ب مم٣. (3)

Thombocytopenia in pregnancy. Obstet Gynaecol. 2009;11:177–183. Doi: 10.1576/toag.11

ينتج عادة عن نقص الصفيحات النزوف المخاطية بسبب عيوب الارقاء الاولي (2)

الأعراض تشمل الرعاف ونزيف اللثة والنزوف الرحمية والكدمات والنمشات.

النزوف المهددة للحياة نادرة الحدوث ومحدده عادة بالمرضى الذين يعانون مستويات منخفضة من الصفيحات الدموية كالنزوف المعوية والنزوف الدماغية (2).

ومع ذلك فإن عدد صفيحات دمويه فوق ٥٠ ألف ب مم٣ عادة بدون أعراض بشرط عدم وجود اضطراب في وظيفتها. (3)

خلال الحمل معظم حالات نقص الصفيحات ناجمه عن النزوف وزيادة تخريب الصفيحات الدموية، بينما نقص الانتاج ليس شائعا وعندما يحدث فانه يرتبط بشكل أساسي بسوء التغذية. (2)

تشمل التغيرات الفيزيولوجية التي تحدث أثناء الحمل تمدد حجم البلازما وزيادة نشاط الصفيحات واستهلاكها (4)

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780–3817. Doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812

وعادة ما يبدأ انخفاض الصفيحات الدموية خلال الثلث الاول من الحمل ويتفاقم مع تقدم الحمل ويكون تعداد الصفيحات الدموية عند الحمل بتوائم أقل مقارنة مع الحمل المفرد (5)

Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet counts during pregnancy. N Engl J Med. 2018; 379(01):32–43. Doi: 10.1056/NEJMoa1802897

أسباب نقص الصفيحات خلال الحمل:

نقص الصفيحات الحملي السليم BGT

نقص الصفيحات المناعي

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

الذئبة الحمامية الجهازية SLE

عوز الفولات

الارجاج وما قبل الارجاج

متلازمة HELLP (انحلال دم ،ارتفاع خمائر كبد، نقص صفيحات)

فرقية نقص الصفيحات الخثرية TTP

التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC

فرط نشاط الطحال

انتانات فيروسيه (EBV,CMV,HIV)

نقص صفيحات محدث بالأدوية

تشحم الكبد الحاد أثناء الحمل

قصور نقي العظم (فقر دم لا مصنع ، ابيضاضات) وأسباب وراثية .(6)

Williams Hematology 9th Ed 2016

الفصل الأول

نقص الصفيحات الحملية السليم BGT

Gestational Thrombocytopenia

١-١- نظرة عامة:

هي أكثر أسباب نقص الصفيحات شيوعاً خلال فترة الحمل حيث تحدث بمعدل 5 الى 11% وتشكل حوالي 75% الى 80% من أسباب نقص الصفيحات عند الحوامل، ويرجح ان تكون ناتجة عن تمدد حجم البلازما خلال فترة الحمل بالإضافة لزيادة استهلاك الصفيحات خلال الحمل.

لا يوجد عادة تاريخ مرضي لنقص صفيحات خارج فترة الحمل ولكن يزداد معدل حدوثها حوالي 14 مره لدى النساء مع سوابق نقص صفيحات حملي سليم سابقاً. (7)

Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastre B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. Platelets. 2010; 21(08):587-595. Doi:10.3109/09537104.2010.5098

ويكون أكثر شيوعاً خلال النصف الثاني والثالث من الحمل، ويستطب عند الشك بحدوثه اجراء تعداد دم كامل ولطاخة محيطية لاستبعاد قلة الصفيحات الكاذبة بسبب وجود مانع التخثر EDTA او تجمعات صفيحية (7)

يعتبر عدد الصفيحات الدموية مستقراً عندما يكون أكثر من 100 ألف بـم³،

ويجب نفي وجود أسباب أخرى اذا كان تعداد الصفيحات الدموية أقل من 100 ألف لأنه فقط 1 الى 5% من حالات BGT يطورون نقص صفيحات أقل من ذلك. (8)

Myers B. Review thrombocytopenia in pregnancy. Obstet Gynaecol. 2009;11:17

كما تقترح دراسات بضرورة اجراء اختبارات لنفي الانسمام الحملية وتناذر هيلب HELLP syndrome وانحلال الدم بحال كان تعداد الصفيحات أقل من 70 ألف ب م³. (8)

٢-١- الفيزيولوجيا المرضية:

الآلية الامراضية غير معروفة بدقة ولكن يوجد عاملين أساسيين مرتبطين بحدوث GT:

١. حدوث استهلاك متسارع للصفائح الدموية بالدوران المشيمي
٢. انخفاض عمر الصفائح الدموية أثناء الحمل

بالإضافة الى زيادة حجم البلازما خلال الحمل مما يسبب انخفاض لتعداد الصفائح بالميكرو لتر دون وجود انخفاض حقيقي بالتعداد الكلي، كما تقترح فرضيات أخرى زيادة حجم الطحال خلال الحمل مما يسبب تخريب وتصفيه للصفائح الدموية بشكل أعلى. (37)

ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar. 133 (3):e181-e193.

٣-١- المقارنة مع ITP:

يجب التفكير بفرعية نقص الصفائح المناعية الذاتية ITP كتشخيص تفريقي أيضاً، مع الأخذ بعين الاعتبار عدم الاستجابة للكورتيكوستيروئيدات او الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG في حالة GT. (8)

جدول (1): مقارنة بين نقص الصفائح الحلمي GT ونقص الصفائح المناعي الذاتي ITP

ITP	GT
تحدث بأي وقت خلال الحمل	تحدث عادة بشكل متأخر بالثلث الثاني وبالثلث الثالث
الصفائح عادة أقل من 100 ألف بالميكرو لتر	الصفائح عادة فوق 70 ألف بالميكرو لتر
قد يحدث نقص الصفائح خارج أوقات الحمل	لا يحدث نقص الصفائح خارج فترات الحمل
قد لا يزول نقص الصفائح بعد الولادة	يتراجع نقص الصفائح بعد الولادة
قد يحدث نقص الصفائح لدى الولدان	لا يصيب نقص الصفائح الأجنة والولدان
قد يتكرر في حمول لاحقة	قد يتكرر في حمول لاحقة

التدخلات الجراحية كإجراء ولادة قيصرية غير مفضلة ، مع الأخذ بعين الاعتبار عدم وجود اختلالات نزفية لدى الام او الجنين، كما أن تعداد الصفائح يعود للمجال الطبيعي بغضون شهر إلى شهرين من الولادة لذلك يوصى بإجراء تعداد للصفائح الدموية بعد 6 أسابيع من الولادة. (8)

١-٤- التشخيص والتدبير:

من المهم نفي الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات من خلال اجراء تحاليل مخبريه تتضمن معايرة لأضداد موجهه للصفائح بالدم المحيطي ناتجه عن استخدام بعض الأدوية مثل الكينين quinine،بالإضافة لإجراء اختبارات تتعلق بالنزف والتخثر(9).

"Low Platelet Count (Thrombocytopenia)". *Healthline*. Retrieved 2015-12-02.

كما يجب إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية لتقييم الطحال ونفي وجود ضخامة طحاليه وفرط نشاط طحال، بالإضافة لأهمية إجراء دراسة لنقي العظم بالبرز aspiration او بالخرعة biopsy لنفي قلة انتاج الصفيحات من نقي العظم. (9)

النساء ، المصابات بنقص الصفيحات الحلمي ، يجب أن يخضعن لفحص دم كامل خلال كل زيارة قبل الولادة. (10)

بعد تشخيص قلة الصفيحات الحلمي ، يجب على النساء مواصلة أنشطتهن الطبيعية لأن التشخيص لا يغير مسار الحمل و لا يشكل أي ضرر أو خطر على الأم أو الجنين. لا توجد اختبارات تشخيصية متاحة لنقص الصفيحات الحلمي. بل يتم تشخيصه على أساس نفي الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات.(10)

Gernsheimer, T., A. H. James, and R. Stasi. "How I Treat Thrombocytopenia in Pregnancy." *Blood* 121.1 (2012): 38-47. Web.

النساء اللواتي لديهن مستويات صفائح أقل من 70000 / ميكرو لتر ، أثناء الحمل ، ربما يعانين من قلة الصفيحات الحلمي الشديدة أو قلة الصفيحات المناعية. في مثل هذه الحالات ، إذا لم يؤدي علاج قلة الصفيحات المناعية (الكورتيكوستيرويدات أو الغلوبولين المناعي الوريدي) إلى تحسين عدد الصفيحات الدموية ، فسيتم تشخيص حالة المريضة بنقص الصفيحات الحلمي الشديد. (11)

Mccrae, Keith R. "Thrombocytopenia in Pregnancy." *Platelets* (2013): 909-28. Web

قلة الصفيحات الشديدة أثناء الحمل قد تشكل خطرًا لحدوث مضاعفات باستخدام التخدير فوق الجافية أو التخدير العام أثناء الولادة. (10)

النساء اللواتي ليس لديهن تاريخ سابق من قلة الصفيحات ، إلى جانب حدوثها في حالات الحمل السابقة (قلة الصفيحات الحلمي) ، ستعود مستويات الصفيحات الدموية إلى المعدل الطبيعي بعد شهر إلى شهرين من الولادة. (10)

بعد الولادة ، بحوالي ١-٣ أشهر ، يجب إجراء فحص دم كامل للنساء المصابات بنقص الصفيحات الحلمي.(10)

أخيرًا ، قلة الصفيحات الحلمي اضطراب قد يتكرر في حالات الحمل المستقبلية. (10)

الفصل الثاني

نقص الصفيحات المناعي الذاتي ITP

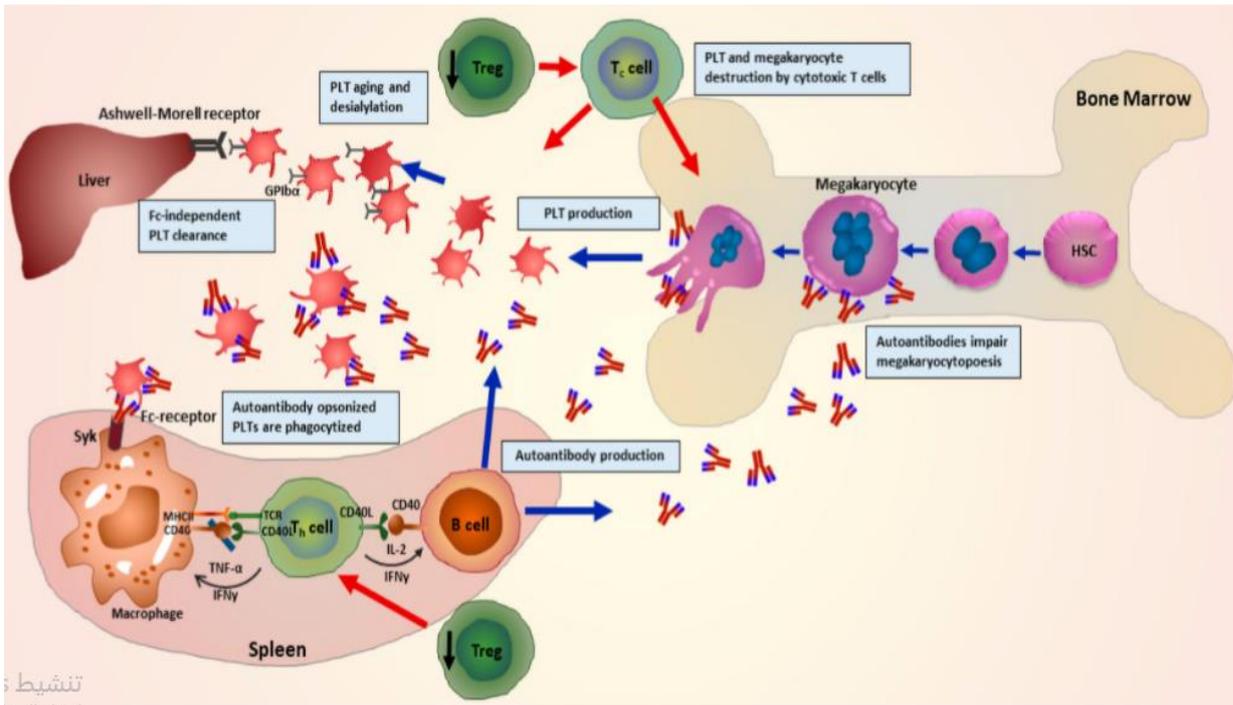
٢-١- نظرة عامة:

تحدث في حاله أو اثنتين من كل 1000 حالة حمل، وتمثل 5% من حالات قلة الصفيحات المرتبطة بالحمل، وعلى الرغم من ندرتها مقارنة بنقص الصفيحات الحلمي السليم فإنها تشكل السبب الأكثر شيوعاً لنقص الصفيحات المعزول خلال الثلثين الأول والثاني من الحمل (12)

Provan D, Newland A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(Suppl 1):S34.

٢-٢- الفيزيولوجيا المرضية:

تتم تصفية الصفيحات بواسطة أجسام مضادة IgG التي تتعرف على مواقع محددة يتم التعبير عنها في البروتينات السكرية مثل البروتين السكري IIIa / IIb أو البروتينات السكرية الأقل شيوعاً IX / Ib أو IIa / Ia ، تتم إزالة هذه الصفيحات الدموية المرتبطة بالأجسام المضادة بعد الارتباط بمستقبلات البلاعم Fcγ ، بشكل أساسي في الطحال (12)، وقد يحدث تفعيل مباشر للمتممة في بعض الحالات ومع ذلك تشير الدراسات الحديثة الى العديد من الاليات التي تتدخل في حدوث ITP بما في ذلك نقص انتاج الصفيحات من النقي بسبب وجود أضداد تخرب النواءات المنتجة للصفيحات. (12)



صورة (1) الفيزيولوجيا المرضية ل ITP

٢-٣-٣- سريريا:

تتظاهر ITP خلال الحمل كما في خارج الحمل ومن الممكن تشخيص المرضى بدون أعراض من خلال الاختبارات الروتينية وبشكل أقل شيوعا عن طريق الكدمات والفرغريات والنزوف. (13)



صورة (2) فرغريات على الجلد في سياق ITP

ITP السابق للحمل قد يزداد سوءا او يظل هادئا خلال الحمل، كما وجدت احدى الدراسات ان النساء المصابات سابقا ب ITP كن أقل حاجة للعلاج من اللواتي تم تشخيصهن حديثا (13).

Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(13):4306

٢-٤- التشخيص:

كما هو الحال في حالات غير الحمل فإن تشخيص ITP يعتمد على استبعاد الأسباب الأخرى، ومع ازدياد درجة نقص الصفيحات فإن احتمالية ITP تكون أعلى من نقص الصفيحات الحلمي السليم، ومع ذلك لم يتم تحديد قيمه دقيقه للتفريق بين الحالتين. (14)

Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 1999;93(2):169.

في دراسة كبيره تبين أن أقل من 7% من النساء الحوامل المصابات بنقص الصفيحات الحلمي لديهن أضداد ضد الصفيحات ولم يكن هنالك فرق كبير بين النساء الحوامل وغير الحوامل فيما يخص هذه النسبة، لذلك فإن أفضل الوسائل للتمييز هو التاريخ المرضي السابق (14)

إن وجود تاريخ سابق من قلة صفيحات أو مرض مناعي ذاتي أو قلة صفيحات شديده أقل من 50000/ميكرو لتر يتماشى مع تشخيص ITP .

إن قلة الصفيحات في الأشهر الثلاثة الأولى مع انخفاض عدد الصفيحات مع تقدم الحمل يتماشى مع ITP وبالمقابل فإن قلة الصفيحات الخفيفة التي تحدث خلال الثلثين الثاني والثالث ولا ترتبط بارتفاع ضغط الدم أو بيلة بروتينية تمثل قلة صفيحات عرضيه بسياق الحمل. (14)

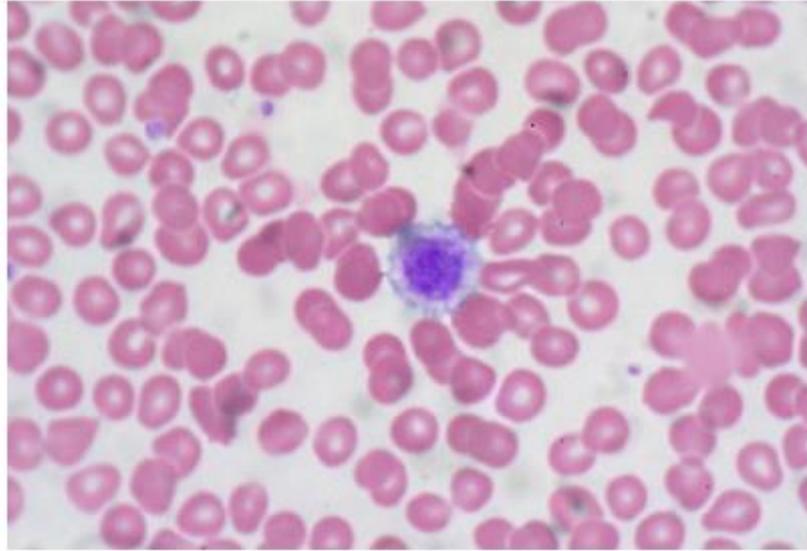
كما يجب الأخذ بعين الاعتبار وجود اختلالات سابقة خلال الحمل مثل حدوث نزوف حمليه أو نقص صفيحات أو نزوف عند الوليد ، كما يجب الانتباه لأسباب أخرى لنقص الصفيحات فعلى سبيل المثال قد يشير ارتفاع ضغط الدم مع أو بدون وذمه محيطيه أو زيادة الوزن الى نقص صفيحات في سياق انسمام حملي (15).

Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(9):598

كما يجب الانتباه للأعراض التي قد تحدث بشكل مبكر في سياق تناذر هيلب مثل ألم الربع العلوي الوحشي من البطن مع التعب الشديد وارتفاع خمائر الكبد. (15)

كما يجب تقييم جميع المرضى الحوامل لنفي الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV (15)

بالإضافة لفحص الدم الكامل وتعداد الصفيحات يعتبر إجراء فيلم الدم ضروريا لاستبعاد قلة الصفيحات الكاذبة أو فرقرية نقص الصفيحات الخثارية TTP واعتلالات الأوعية الدقيقة الخثارية الأخرى عن طريق نفي وجود الخلايا المجزأة (15).



صورة (3) صفيحات عرطلة في سياق ITP تحت المجهر

كما يجب إجراء اختبارات لوظائف الكبد وفحص بول وراسب وفيروسات الكبد .

لا ينصح بإجراء بزل نقي عظم الا بحال وجود اضطرابات دموية أخرى أو نتائج غير عادية بالفحص البدني، ولكن كما هو الحال عند غير الحوامل بحال عدم الاستجابة للعلاجات المعروفة ل ITP يجب اجراء بزل نقي عظم.(15)

متابعة الأم أثناء الحمل مهمه تحتاج تعاون وتنسيق بين طبيب التوليد وأخصائي أمراض الدم حيث تتطلب النساء الحوامل المصابات ب ITP متابعه دقيقه حيث يجب أن يتم فحصهن شهريا في الثلث الاول والثاني من الحمل وكل أسبوعين بعد الأسبوع الحلمي 28 وكل اسبوع بعد الاسبوع الحلمي 36 حيث تتم مراقبة الوزن وضغط الدم وتحري وجود بيلة بروتينية ومراقبة تعداد الصفيحات ، كما يتم تحديد الحاجه للعلاج من خلال أعراض المريضة لا سيما بحال وجود علامات نزفيه مع مراعاة الوصول لرقم صفيحات يتناسب مع التخدير فوق الجافية .(15)

٢-٥-العلاج:

يوصى بالعلاج للنساء اللواتي لديهن تعداد صفيحات أقل من 10000/ ميكرو لتر في أي وقت من أوقات الحمل، أو أقل من 30000/ ميكرو لتر في الثلثين الثاني والثالث أو عند حدوث نزف (16)

Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(13):995.

هناك اختلاف في الآراء فيما يخص مريضات الثلث الأول مع تعداد صفيحات أقل من 30000/ ميكرو لتر دون وجود علامات نزفيه وذلك لتجنب إعطاء الكورتيكوستيروئيدات خلال الحمل. (16)

على الرغم من أن علاج المرأة الحامل مع ITP لا يختلف كثيرا عن علاج الأفراد غير الحوامل إلا أن هناك بعض الاعتبارات.

نظرا لفعاليتها وتكلفتها المنخفضة تعتبر الستيروئيدات القشرية خط العلاج الاول ل ITP أثناء الحمل (16)

ترجع آلية عملها إلى تثبيط بلعمة الصفيحات الدموية والانقاص من انتاج الأضداد. (17)

Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000;37(3):275.

الجرعة العلاجية النموذجية من البريدنيزون هي 1 مغ/كغ/اليوم (بناء على وزن ما قبل الحمل) والتي بعد تحقيق الاستجابة يمكن انقاصها الى أقل جرعه فعاله ممكنه ، مع الانتباه للأثار الجانبية له على الحمل مثل السكري الحلمي، وزيادة الوزن، وهشاشة العظام، وارتفاع ضغط الدم، وربما انفصال المشيمة والولادة المبكرة .(18)

علاوة على ذلك ربطت بعض الدراسات استخدام الكورتيكوستيروئيدات بالتشوهات الخلقية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل مثل الشفة المشقوقة والحنك المشقوق. (18)

نظرا لذلك يقترح البدء بالعلاج بجرعات منخفضة ربما 20-30 مغ/ اليوم من البريدنيزون واقترح آخرون استخدام الامينوغلوبيولين المناعي IVIG كخط أول في ITP الحملية خاصة عندما لا تكون هناك حاجة لفترة طويلة من العلاج.

يعتبر العلاج بجرعه عالية من الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG (٢ مغ/كغ من ٢ الى ٥ أيام) وسيلة فعالة لزيادة عدد الصفيحات الدموية بسرعة.

بالمقارنة مع الكورتيكوستيروئيدات تعتبر IVIG أقل سمية، وبحسب توصيات المجلة الأمريكية لأمراض الدم ASH تعتبر IVIG الخط الأول لدى المريضات مع نقص صفيحات شديد أو نزيف التلث الثالث مع نقص صفيحات. (19)

ومع ذلك تميل الاستجابة ل IVIG لأن تكون عابره وغالبا ما تحتاج المريضات لعدة أشواط وقد تستجيب مجموعه فرعيه من المريضات اللواتي لم يستجبن بشكل كاف للكورتيكوستيروئيدات أو IVIG وحدها للمشاركة بين الميثيل بريدنيزيلون 1 غ مع IVIG بجرعة ٢-٥ مغ/كغ. (19)

يعتبر استئصال الطحال خط آخر بحال الفشل، يتم تحقيق هدأة في ITP بالبداية لدى حوالي 75% من الحوامل اللواتي خضعن لاستئصال الطحال، وبحال اجرائه يفضل أن يتم خلال الثلث الثاني من الحمل لأن الجراحة في وقت مبكر من الحمل قد تحفز الولادة الباكرة ومع تقدم الحمل يصبح استئصال الطحال صعبا تقنيا بسبب ازدياد حجم الرحم كما يمكن اجراء الاستئصال بالمنظار لدى الحوامل. (20)

٦-٢- التوصيات العالمية:

مقارنة بين توصيات الجمعية الامريكية لأمراض الدم ASH و الجمعية البريطانية
لأمراض الدم BCSH في توصيات علاج ITP لدى الحوامل

الجدول (2)

BCSH	ASH	
<ul style="list-style-type: none"> • صفيحات تحت 20 ألف بالميكرو لتر 	<ul style="list-style-type: none"> • صفيحات > 10000 /ميكرو لتر • صفيحات بين 20 و 30 ألف بالميكرو لتر خلال الثلث الثاني أو الثالث مع علامات نزفيه 	استطبابات العلاج
<p>الستيروئيدات القموية والغلوبولينات المناعية الوريدية تمثل نفس الاستجابة لدى النساء غير الحوامل بالمقارنة مع الحوامل</p>	<ul style="list-style-type: none"> • خط أول في الثلث الثالث مع صفيحات أقل من 100000 • خط أول مع صفيحات بين 10 و 30 ألف مع نزوف • فشل الستيروئيدات مع صفيحات تحت 10000 • فشل ستيروئيدات مع صفيحات بين 10 و 30 الف مع نزف • فشل ستيروئيدات مع ثلث ثالث حمل مع تعداد صفيحات بين 10 و 30 الف غير عرضي 	IVIG
<ul style="list-style-type: none"> • اذا كان ضروريا في الثلث الثاني • الأفضلية للجراحة التنظيرية 	<p>ثلث ثاني، صفيحات تحت 10000 ، نزف</p>	استئصال الطحال
<ul style="list-style-type: none"> • الولادة الطبيعيه 50 ألف بالميكرو لتر • الولادة القيصرية 80 ألف بالميكرو لتر • التخدير فوق الجافية 80 ألف بالميكرو لتر 	<p>50000 /ميكرو لتر</p>	تعداد الصفيحات الآمن للولادة

المريضات اللواتي لم يستجبن على العلاج بالستيروئيدات أو IVIG وتجاوزن النافذة الزمنية التي تسمح بإجراء استئصال للطحال أظهرت دراسات فعالية استخدام ANTI D الوريدي بنجاح والذي أبدى استجابة جزئية خلال الثلثين الثاني والثالث مع عدم وجود آثار هامة على الأم أو الجنين (21)

Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood*. 2005;106(7):2244

مع ذلك لا تزال الخبرة في إعطائه محدودة ولم تثبت دلائل واضحة على استخدامه بأمان. (21)

العلاجات الأخرى المستخدمة عند النساء غير الحوامل مثل الأدوية السامة للخلايا ومثبطات المناعة من المحتمل أن تكون مشوهة للأجنة لذلك يجب تجنب الدانازول والسكلوفوسفاميد وقلويدات الفينكا أثناء الحمل.

الأزاثيوبرين هو استثناء محتمل تم استخدامه بأمان لدى الحوامل مع زرع كلية ومع ذلك تم الإبلاغ عن اضطرابات دموية ومناعية لدى حديثي الولادة وما زال تصنيفه الحلمي D (22)

Bar J, Stahl B, Hod M, et al. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(1):31.

تم استخدام الريتوكسيماب في العديد من النساء الحوامل المصابات باللمفوما ولم ترتبط تشوهات جنينية كبيرة باستخدامه، على الرغم من الأطفال الذين ولدوا للأمهات عولجن به قد يعانون من تطور غير طبيعي للخلايا اللمفاوية البائية بالسنة الأولى من حياتهم أشارت العديد من الدراسات لتحسن المناعة بعمر 6 أشهر دون مضاعفات تتعلق بالانتان ، ونظرا لعدم وجود أدله كافي على السلامة يوصى بتجنب الريتوكسيماب في علاج ITP المرتبط بالحمل (23).

Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:271363

بشكل عام يجب أن يقتصر استخدام العوامل السامة للخلايا ومثبطات المناعة على الحالات الشديدة المعندة على العلاجات الأخرى وفي الثلثين الثاني والثالث فقط (23).

هنالك دراسات قليلة فيما يخص استخدام العوامل المحرصة للنوآات أثناء الحمل مثل Eltrombopag و Romiplostim وكلاهما يصنف حمليا C ومن غير المعروف اذا كان اي منهما يفرز في حليب الأم وبالتالي لم يتم اثبات سلامتهما لدى المرضع. (23)

فيما يخص الولادة فإن الغاية الرئيسية هي تحقيق عدد صفيحات كافي لتقليل خطر النزف أثناء الولادة الطبيعية أو القيصرية والتخدير فوق الجافية باعتباره شائعا أثناء الولادة .

تقترح ارشادات الجمعية الامريكية لأمراض الدم أن عدد صفيحات 50000 بالميكرو لتر كاف للولادة المهبلية والقيصرية بينما توصي ارشادات BCSH ان عدد صفيحات 80000 بالميكرو لتر كاف للولادة الطبيعية والقيصرية وكذلك للتخدير فوق الجافية (الجدول 2)

مقارنة بين توصيات الجمعية الأمريكية والبريطانية فيما يخص الولادة عند حوامل مع الاصابة ب ITP

الجدول (3)

BCSH	ASH	
غير منصح به	<ul style="list-style-type: none"> ليس ضروريا غير ضروري عند النساء الغير معروفات ب ITP 	بزل الحبل السري/ أخذ عينات من فروة رأس الجنين
<ul style="list-style-type: none"> استطبابات توليديه فقط 	<ul style="list-style-type: none"> في حالات محددة مناسب اذا كان عدد صفيحات الجنين أقل من 20000 بالميكرو لتر غير مستطب اذا كان تعداد صفيحات الجنين غير معروف غير مستطب اذا كان تعداد صفيحات الأم فوق 50 ألف 	العملية القيصرية
<ul style="list-style-type: none"> الطبيعية 50 ألف القيصرية 80 ألف التخدير فوق الجافية 80 ألف 	<ul style="list-style-type: none"> الطبيعية 50 ألف القيصرية 50 ألف 	رقم الصفيحات الآمن للولادة

يوجد أيضاً بعض الاعتبارات الخاصة فيما يتعلق بعدد الصفيحات الدموية عند الجنين لأمهات حوامل مع ITP حيث أن أضعاف IGG عند الأم تعبر إلى الدوران الجنيني وترتبط بمستقبلات خاصة بالمشيمة . (24)

Stuart SG, Simister NE, Clarkson SB, et al. Human IgG Fc receptor (hFcRII; CD32) exists as multiple isoforms in macrophages, lymphocytes and IgG-transporting placental epithelium. *EMBO J.* 1989;8(12):3657

هذه الاضداد ترتبط بصفيحات الجنين مما يؤدي الى نقص صفيحات عنده والتي ترتبط بزيادة خطر حدوث نزيف أثناء الولادة . (24)

أشارت إحدى الدراسات التي أجريت على 288 رضيعاً لأمهات ITP أن نسبة 10.1% من هؤلاء الأطفال لديهم صفيحات أقل من 50000 /ميكرو لتر وان نسبة 4.2% كان لديهم صفيحات أقل من 20000 /ميكرو لتر ولكن لم يلاحظ حالات نزف داخل القحف أثناء الولادة عند أي منهم. (25)

Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48(12):781.

في دراسة حشدية كبيرة كان معدل حدوث النزف داخل القحف أقل من 1%، حيث شملت الدراسة 284 من الأمهات مع ITP مع أطفالهن 286 حيث لوحظ قلة صفيحات عند الأطفال PLT أقل من 100 ألف بالميكرو لتر بنسبة 22.6% على الرغم من ان نسبة 6.3% منهم فقط عانت من حوادث نزفية دون وجود نزوف داخل القحف .

لم يكن هناك علاقة إحصائية هامة بين عدد الصفيحات الدموية أو حالة ITP عند الأمهات وتطور نقص صفيحات لدى الولدان وقد أشارت العديد من الدراسات الى ذلك. (26)

McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood.* 1992;80(11):2697.

تشير الدراسات أن أكثر العوامل التي يمكن الإعتماد عليها للتنبؤ بنقص الصفيحات عند الوليد هي وجود قصة نقص صفيحات عند أخ سابق. (27)

CHRISTIAENS GCML, NIEUWENHUIS HK, BUSSEL JB. Comparison of Platelet Counts in First and Second Newborns of Mothers With Immune Thrombocytopenic Purpura. *Obstetrics & Gynecology.* 1997;90(4 Part 1):546.

نظراً لعدم القدرة على التنبؤ بعدد الصفيحات عند الجنين بناء على المعطيات عند الأم تم اللجوء لاجراءات غازية مثل اخذ عينات ورؤية من فروة رأس الوليد أثناء المخاض أو عينات من الدم السري.

من الصعب تقنيا أخذ عينات من فروة الرأس أثناء المخاض كما أنه قد يتنبأ بشكل خاطئ بتعداد الصفيحات ربما بسبب تخثر الدم أثناء أخذ العينات وبالمقابل يعتبر الدم السري أكثر دقة ولكنه يرتبط بحدوث مضاعفات بنسبة 2% وقد يتطلب نصفها تقريبا ولادة طارئة وقد يؤدي في النهاية إلى فقدان الحمل وبالتالي فإن مخاطر تحديد عدد الصفيحات الدموية عند الجنين تساوي على الأقل ومن المحتمل أن تتجاوز مخاطر النزف داخل الجمجمة مما يلغي فائدتها السريرية . (28)

Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, et al. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 1995;15(5):439.

كان يعتقد سابقاً أن الولادة القيصرية تقلل من خطورة النزف داخل القحف لدى الأطفال المولودين لأمهات مع ITP ولكن دراسات أجريت لاحقاً أثبتت عدم دقة هذا الاعتقاد.

في إحدى الدراسات تمت متابعة 31 حالة حمل في 25 امرأة مصابة ب ITP خلال فترة عشر سنوات ، 14 رضيعا ولدوا ولادة طبيعية و 18 ولادة قيصرية دون اي مضاعفات على الرغم من أن عدد الصفيحات كان أقل من 100 ألف بالميكرو لتر لدى 5 أطفال وأقل من 50 ألف بالميكرو لتر لدى طفلين. (29)

Cook RL, Miller RC, Katz VL, et al. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991;78(4):578.

في دراسة راجعة شملت 601 رضيعا لأمهات مصابات ب ITP تم الإبلاغ عن قلة صفيحات شديدة بنسبة 12% حيث أصيب 6 أطفال بنزيف داخل الجمجمة اثنان منهم بعملية قيصرية وكان 4 من هؤلاء الأطفال يعانون من نقص صفيحات وليدي شديد (29)

وبالتالي وبما أن النزف داخل القحف الوليدي هو احد الاختلاطات النادرة للغاية ل ITP الامومي وبما أنه غير مرتبط بطريقة الولادة لذلك يبقى استطباب القيصرية متعلقا بحالة الأم فقط . (29)

بعد الولادة يجب مراقبة تعداد الصفيحات لدى الولدان خلال الأسبوع الأول لأن نقص الصفيحات قد يتأخر قليلا لديهم بسبب تأثير أضداد IGG الوالدية.

تشير إرشادات ASH ان الاطفال الذين لديهم عدد صفيحات أقل من 20 ألف بالميكرو لتر أو الذين تعرضوا لنزيف يستجيبون بشكل جيد على العلاج بالغلوبيولينات المناعية الوريدية IVIG بجرعة 1 مغ/كغ .

أما الاستخدام المتزامن للستيروئيدات مثير للجدل بسبب احتمالية الانتان الوليدي .

يجب إجراء تصوير بالأموح فوق الصوتية أو طبقي محوري للدماغ CT أو مرنان مغناطيسي MRI عند جميع الاطفال الذين تقل لديهم الصفيحات عن 50 ألف بالميكرو لتر لاستبعاد احتمالية وجود نزف داخل القحف الذي يتطلب تدخلا سريعا، وأخيرا لا ينبغي الابتعاد عن الرضاعة الطبيعية لدى النساء مع ITP حيث لم يثبت وجود ارتباط بين الرضاعة الطبيعية ونقص الصفيحات الوليدي . (30)

Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):893.

الفصل الثالث

الإرجاج وما قبل الإرجاج

pre-eclampsia

٣-١- نظرة عامة:

يحدث بنسبة 3-14% من حالات الحمل وهي أكثر اضطرابات الحمل الطبية شيوعاً وتحدث عادة في الثلث الثالث من الحمل وتصيب عادة النساء الحوامل بعمر أقل من 20 عاماً أو أكبر من 30 عاماً. (31)

Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326(14):927.

تشمل المعايير ارتفاع ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي 140 ملم زئبق ، ضغط الدم الانبساطي 90 ملم زئبق) والبييلة البروتينية < 300 ملغ بروتين / 24 ساعة) تتطور بعد 20 أسبوعاً من الحمل ومن المحتمل أن يكون هناك دور للوراثة في الانسمام الحلمي حيث أظهرت بعض الدراسات ذلك. (31)

تتطور قلة الصفائح في حوالي 50% من المريضات وقد تسبق التظاهرات الأخرى لذلك يجب أن نأخذ بعين الاعتبار ما قبل الإرجاج عند كل مريضه لديها نقص صفائح معزول خاصة خلال المراحل المتأخرة من الحمل (31)

٣-٢- الفيزيولوجيا المرضية:

الآلية غير معروفة بدقة ولكن وجود أعداد طبيعية الى متزايدة من النوات يشير إلى الآلية المحيطية. (31)

العديد من الدراسات أثبتت أنها تبدأ وتتوسط بعوامل داخل المشيمة، فعندما تغزو الأرومة الغازية الجنينية بطانة الرحم وتعيد تشكيل الأوعية الدموية الرحمية ويحدث شذوذ في التعبير عن جزيئات التصاق الخلية (عامل نمو البطانة الوعائية VEGF ومستقبلاته على سطح الأرومة الغازية) مما ينتج عنه نقص تروية الجنين مما يسبب ضعف اطلاق البروستاغلاندينات واستقلابها.

حيث تم الإبلاغ عن انخفاض إنتاج البروستاسكلين PGI2 و PGE2 وزيادة إنتاج الترومبوكسان TXA2 و PGF2α مما يساهم في تطور ارتفاع ضغط الدم وتنشيط الصفائح الدموية. (32)

Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1993;91(3):950

٣-٣- التظاهرات السريرية والمخبرية:

حالات ما قبل الإرجاج الشديدة تتظاهر بواحدة على الأقل من التظاهرات التالية:

- ارتفاع التوتر الشرياني الانقباضي < 160 مم زئبقي والانقباضي < 110 مم زئبقي بقياسين منفصلين بفاصل 4 ساعات على الأقل أثناء راحة المريض في الفراش (ما لم يتم البدء بالعلاج الخافض للضغط مسبقاً)
- ارتفاع خمائر الكبد لضعفي الطبيعي و الألم الشرسوفي الشديد الذي لا يستجيب على العلاج الدوائي ولا يمكن تفسيره بتشخيص آخر
- القصور الكلوي (ارتفاع كرياتينين المصل < 1.1 مغ/دل أو مضاعفة تركيز الكرياتينين بالمصل بحال عدم وجود أمراض كلوية أخرى)
- اضطرابات دماغية أو بصرية شديدة
- نقص صفائح أقل من 100 ألف بالميكرو لتر
- وذمة رئوية (33)

American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov. 122 (5):1122-31

لدى مريضة تعاني من ارتفاع توتر شرياني حديث بدون بيلة بروتينية فإن ظهور أي مما يلي يعتبر ما قبل إرجاج : صفائح أقل من 100 ألف بالميكرو لتر، ارتفاع كرياتينين المصل فوق 1.1 مغ/دل، ارتفاع خمائر الكبد للضعف على الأقل، وذمة رئوية، أعراض دماغية أو بصرية.

يعرف الإرجاج بأنه نوب اختلاجه لا يمكن أن تعزى لسبب آخر لدى امرأة مصابه بما قبل إرجاج وقد تؤدي متلازمة هيلب HELLP syndrome (انحلال دم، ارتفاع خمائر كبد، نقص صفائح) الى مضاعفات انسمام حملي شديد. (33)

٣-٤- التشخيص:

عند جميع الحوامل مع ظهور ارتفاع توتر شرياني حديث يجب اجراء تعداد عام وصيغه ، وظائف كبد وكلية، تحري بروتين ببول 24 ساعه، بالاضافة لاجراء فيلم دم وشبكيات مع LDH وبلروبين غير مباشر عند الاشتباه بمتلازمة هيلب بالإضافة لأهمية تقييم عوامل التخثر بإجراء زمن البروترومبين PT وزمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT والفيبرينوجين. (34)

Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep. 94(3):364-70

إجراء طبقي محوري CT للدماغ يعتبر هاماً لتحري وجود نزف داخل القحف عند ظهور أي مما يلي:

صداع شديد مفاجئ، علامات عصبية بؤرية، نوب اختلاجه متكررة، علامات غير نوعية للانسمام الحلمي. (34)

٣-٥-التدبير والعلاج:

الولادة هي العلاج الوحيد للانسمام الحلمي، وغالبا يتم تحفيز المريضات اللواتي يعانين من انسمام حلمي بدون سمات حادة بعد الأسبوع 37 الحلمي.

قبل ذلك، يجب قبول المريضة بالمشفى ومراقبتها بعناية من أجل تفاقم حالة الانسمام الحلمي أو حدوث المضاعفات ويتم علاج الجنين غير الناضج بالستيروئيدات لتسريع نضج الرئة استعدادا للولادة المبكرة.

في المريضات مع علامات انسمام حلمي شديدة ينبغي النظر في تحريض الولادة بعد 34 اسبوعا حمليا وفي هذه الحالة يجب الموازنة بين شدة الاصابة ومخاطر الخداجة عند الرضع ويجب أن تكون السيطرة على الضغط من الأولويات. (35)

Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun. 190(6):1520-6

فيما يخص علاج نوبات الارجاج والوقاية منها، بالإضافة لقاعدة ABC التي تشمل تأمين طريق هوائي ودوراني تعتبر سولفات المغنيزيوم Magnesium sulfate هي الخط الأول في تدبير نوبات الارجاج البدئية والمتكررة، حيث تعالج النوبة النشطة بالطريق الوريدي بجرعة تحميل مقدارها 4 غ تسرب ضمن مضخة على مدة زمنية تتراوح بين 5 إلى 10 دقائق يليها تسريب 1 غ بالساعة لمدة 24 ساعة بعد النوبة الأخيرة، وتعالج النوبات المتكررة بجرعة 2 غ إضافية أو زيادة معدل التسريب إلى 1.5 أو 2 غ في الساعة.

كما تشير الدراسات إلى أهمية العلاج الوقائي بسولفات المغنيزيوم لجميع المريضات مع سمات شديدة للانسمام الحلمي. (35)

يمكن استخدام لورازيبام والفيننتونين كعوامل خط ثاني بحال النوب المعندة. (35)

فيما يخص علاج ارتفاع ضغط الدم الشديد أثناء الحمل يوصى بخفض ضغط الدم بحال كان الانقباضي < 160 ملم زئبقي والانبساطي < 110 ملم زئبقي بحيث يتم الحفاظ على قيم ضغط حوالي 140/90 ملم زئبق وتشمل الأدوية المستخدمة : الهيدرالازين Hydralazine، لابيتالول Labetalol، نيفيديبين Nifedipine، نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside (في حالات الطوارئ الشديدة لارتفاع ضغط الدم المعند على الأدوية الأخرى) (35)

فيما يخص تعويض السوائل والإماهة يجب تجنب إعطاء المدرات كما أن التعويض المفرط للسوائل قد يسبب الوذمة الرئوية لذلك يجب تحديد الوارد من السوائل حتى فترة ما بعد الولادة.

كما يمكن مراقبة الضغط الوريدي المركزي CVP حيث يشير ضغط 5مم زئبقي عند النساء المصابات بأمراض قلبية إلى وجود حجم كافي داخل الأوعية الدموية.

يجب أن يقتصر إجمالي السوائل على 80 مل/ساعة أو 1 مل/كغ / ساعة. (35)

لاحقا بعد الولادة تعاني العديد من المريضات من فترة قصيرة من قلة البول قد تصل إلى 6 ساعات، كما يستمر العلاج الوقائي بسولفات المغنسيوم لمدة 24 ساعة بعد الولادة ، ويجب مراقبة وظائف الكبد وتعداد الصفيحات قبل الخروج من المشفى، واستخدام النيفديبين أو اللابيتالول لضبط ضغط الدم بعد الولادة وعند تخريج المريضة مع ادوية ضابطة للضغط يجب أن يعاد تقييمها بعد أسبوع واحد على أقل تقدير.

ما لم تكن المرأة مصابة بارتفاع ضغط الدم المزمن غير المشخص تعود قيم ضغط الدم الى حالتها الطبيعية بحلول 12 أسبوع بعد الولادة .

يجب مراقبة المريضات بعناية بحثا عن الانسمام الحلمي المتكرر والذي من الممكن أن يحصل لمدة تصل إلى 4 أسابيع بعد الولادة . (36)

Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul. 102(1):181-92.

الفصل الرابع

متلازمة هيلب HELLP SYNDROME

٤-١- نظرة عامة:

تم تصنيف هذه المتلازمة التي تتظاهر بانحلال دم وارتفاع خمائر كبد وانخفاض تعداد الصفيحات الدموية على أنها من مضاعفات الحالات الشديدة لما قبل الإرجاج ، ولكن أشارت بعض الدراسات الحديثة أن هذه المتلازمة لها مسبباتها الخاصة.(38)

على الرغم من وجود تداخل بين حالات ما قبل الإرجاج وحالات هيلب لكن الارتباط بين الحالتين لم يعد ينظر إليه كما هو الحال سابقا حيث أظهرت الدراسات وجود عوامل مناعية ووراثية تلعب دورا في التسبب بهذه المتلازمة.(38)

Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. Acta Clin Belg. 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.

٤-٢- السببيات:

لم يتم تحديد أسباب دقيقة لتناذر هيلب ولكن الفرضيات تشمل طفرات جينية تصيب الأم والجنين.

أظهرت دراسة نشرت في عام 2013 أن ارتكاز المشيمة الضعيف في المراحل المبكرة من الحمل يمكن أن يفسر التطور اللاحق لما قبل الإرجاج وبالمثل في تناذر هيلب يحدث ارتكاز مشيمة ضعيف مع إصابة للكبد واضطراب بشلال التخثر.

كما أظهرت دراسات أخرى تحسنا عند النساء المصابات بمتلازمة هيلب عند إعطاء مثبطات عامل المتممة C5 .

يمكن أن تضعف الإستجابة المناعية للأم المشيمة في وقت مبكر من الثلث الأول من الحمل عن طريق التأثير على تعشيش الأرومة الغازية.

كما وجدت دراسات أخرى أن عوز السلسلة الطويلة من أنزيم 3-هيدروكسي أسيل ديهيدروجيناز عند الجنين وعند الأم ارتبط بتطور متلازمة هيلب مما يقدم دليلا قويا على امكانية اصابة الكبد لدى الامهات بأجنه تمتلك عوزا في ذلك الانزيم مما يستدعي اجراء دراسات جينية لدى الأمهات والأجنة لتجنب الاختلاطات المستقبلية. (39)

van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Rinnard Heimel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. Pregnancy Hypertens. 2019 Oct;18:42-48.

٤-٣- الفيزيولوجيا المرضية:

تحصل أذية الكبد بسبب نقص التروية ، حيث وبسبب اضطرابات تتعلق بغزو الارومة الغازية لبطانة الرحم، يحدث فشل في تشكيل الأوعية الدموية، مما يسبب نقص تروية المشيمة، مما يؤدي إلى تنشيط البطانة وإفراز المزيد من العوامل المضادة لتشكل الأوعية، مما يسبب ارتفاع ضغط الدم والبييلة البروتينية .

قد تحدث إصابة أوعية دموية دقيقة بأعضاء متعددة، وهذا سبب الأذية الكبدية بالإضافة للأكسدة غير الطبيعية للأحماض الدهنية من قبل الجنين وما ينتج عنها من مواد تنطلق في الدوران الدموي للأم تؤدي إلى خلل بوظائف الكبد والأوعية الدموية، ويحدث ذلك عندما يكون لدى الجنين عيب موروث بأكسدة الأحماض الأمينية في الميتوكوندريا، كما يحدث ارتفاع بالكريات البيض والسيوتوكينات كاستجابة للالتهاب.(40)

Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and Adaptive Immune Responses in HELLP Syndrome. Front Immunol. 2020;11:667.

يتم تنشيط شلال التخثر عن طريق التصاق الصفائح على بطانة الأوعية الدموية المتأذية حيث تطلق الصفائح الترومبوكسان A والسيروتونين مما يتسبب في تشنج الأوعية الدموية وتكدس الصفائح الدموية والمزيد من الضرر البطني مما يسبب استهلاك الصفائح ونقص عددها.

تتكسر الكريات الحمراء أثناء مرورها عبر هذه الأوعية الدموية المتضيق بالخرثرات مما يسبب حدوث فقر الدم الانحلالي.

إصابة الأوعية الدموية الدقيقة والتخر الكبدية يؤدي إلى تطور متلازمة هيلب.(40)

تعتبر الخلايا المجزأة Schistocytes والخلايا الخوذية helmet cells التي تشاهد باللطاخة المحيطية مشخصة لفقر الدم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة والذي يعتبر سمة هامة في تشخيص متلازمة هيلب مما يؤكد أهمية اللطاخة المحيطية بالتشخيص.

في الكبد تؤدي رواسب الفيبرين داخل الأوعية إلى انسداد الجيوب واحتقان الأوعية الدموية داخل الكبد مما يسبب تخر الكبد وحدث نزيف داخل البرانشيم الكبدية أو تحت المحفظة وتمزق المحفظة أحيانا.(41)

Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. Clin Chim Acta. 2015 Dec 07;451(Pt B):117-20.

٤-٤- سريرياً ومخبرياً:

يبلغ متوسط عمر الحمل لحدوث هذه المتلازمة 34 أسبوع حملي، وغالبية النساء المصابات يعانين من ارتفاع ضغط الدم والبييلة البروتينية قبل التشخيص ، وعادة ما تكون المريضة متعددة الولادات وبعمر أكثر من 35 عام.

غالبا ما يكون لدى المريضات وزن زائد ووذمات في 50% من الحالات ويصاب العديد منهم بألم في الربع العلوي الأيمن أو ألم شرسوفي مع غثيان وقيء.

30-60% من المرضى يعانون من صداع و 20% منهم لديهم اضطراب بصري وتتفاقم الأعراض ليلا وتتطور بشكل مستمر. (42)

Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e19798

بغض النظر عن العلامات والأعراض السريرية يلزم إجراء فحوصات مخبرية لتشخيص متلازمة هيلب حيث يتم استخدام تصنيفين للتشخيص "Tennessee" و "Mississippi" و

تصنيف Tennessee يعتمد على الموجودات التالية:

انحلال دم، ارتفاع LDH < 600 وحدة دولية / لتر، ارتفاع AST أكثر أو يساوي 70 وحدة دولية / لتر، انخفاض عدد الصفيحات أقل من 100 ألف / ميكرو لتر.

يقيس تصنيف Mississippi شدة المتلازمة باستخدام أقل عدد ملاحظ من الصفيحات الدموية بالإضافة للمعيارين الرئيسيين (AST, LDH) ، الفئة الأولى هي الأكثر شدة مع وجود مخاطر عالية نسبيا للمراضة والوفيات مقارنة بالفئتين الأخريين .

● الفئة الأولى Class I:

تتميز بعدد صفيحات أقل من 50 ألف بالميكرو لتر مع LDH أكثر أو يساوي 600 وحدة دولية بالتر و AST أكبر أو يساوي 70 وحدة دولية بالتر.

● الفئة الثانية Class II :

تتميز بعدد صفيحات بين 50000-100000 / ميكرو لتر مع LDH أكثر أو يساوي 600 وحدة دولية بالتر و AST أكبر أو يساوي 70 وحدة دولية بالتر.

● الفئة الثالثة Class III:

تتميز بعدد صفيحات بين 100000-150000 /ميكرو لتر مع LDH أكثر أو يساوي 600 وحدة دولية بالتر و AST أكبر أو يساوي 40 وحدة دولية بالتر

. (43)

Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e19798

٤-٥- التدبير والعلاج:

نظرا لأن سير المتلازمة قد يتحول لشكل مهدد للحياة لكل من الأم والجنين ،لذلك يوصى بإدخال المريضات إلى المشفى ومراقبة التحاليل المخبرية ومعاملتهم بحذر لإمكانية تطور حالات ما

قبل إرجاج ، وكذلك تسريب سلفات المغنزيوم للوقاية من حدوث نوب إرجاج مع أهمية ضبط ضغط الدم باستخدام الهيدرازين أو اللابيتالول أو النيفيدبين بالطريقة المعتادة الموصى بها.

يجب مراقبة المريضات والأجنة خلال كل مرحلة من مراحل العلاج، ويوصى بالولادة الفورية لمريضات هيلب باستثناء الحالات المستقرة للأم والجنين بين الأسبوعين 24 إلى 34 أسبوع حملي حيث ينصح بإعطاء هذه المجموعة من المرضى الكورتيكوستيروئيدات (بيتامينازون 12 مغ عضلي كل 12 ساعة لجرعتين أو ديكساميثازون 12 مغ وريدي كل 12 ساعة لأربع جرعات) ثم إجراء التوليد بعد 24 ساعة من آخر جرعة. إن إعطاء الستيروئيد ليس مفيدا فقط للجنين من أجل نضج الرئة ولكن أيضا لتحسين القيم المخبرية لدى المريضات خاصة زيادة عدد الصفيحات الدموية، قد تحتاج بعض المريضات لنقل الكريات الحمراء والبلازما والصفيحات.(44)

O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. Am J Obstet Gynecol. 2002 Mar;186(3):475-9.

٤-٦- الإنذار:

متلازمة هيلب هي حالة مهددة للحياة حيث تتراوح نسبة حدوث الوفيات بين 0-24% ، مع معدل وفيات فيما حول الولادة يصل إلى 37% . تحدث وفيات الأمهات بسبب التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC أو انفصال المشيمة أو نزيف ما بعد الولادة أو القصور الكلوي الحاد .

DIC يحصل بنسبة 15-62% ، انفصال المشيمة بنسبة 11-25% ، نزيف ما بعد الولادة بنسبة 12.5-40% ، القصور الكلوي الحاد 36-50% من الحالات . تتعرض المريضات لخطر الإصابة بالحمول اللاحقة بنسبة 19-27% ، وتتميز متلازمة هيلب Class I بأعلى معدل تكرار وتحدث عادة في الجزء الأخير من الحمل وتكون أقل خطورة بعد نوبتين . يمكن أن يساعد التشخيص والعلاج المبكر مع العناية الجيدة بالأمهات وحديثي الولادة في تقليل معدل الوفيات.(45)

Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. Am Fam Physician. 1999 Sep 01;60(3):829-36, 83

٤-٧- الاختلاطات:

تشمل كل مما يلي:

الانسمام الحلمي، انفصال مشيمة، الحاجة لإجراء قيصرية، DIC، الخثار المتكرر، أذية الكبد، احتشاء دماغي، نزف دماغي، وذمة رئوية / دماغية، أذيات القلب والأوعية الدموية، قصور كلوي حاد، انتانات، وفاة الأم (46)

Lam MTC, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. Int J Crit Illn Inj Sci. 2017 Jul-Sep;7(3):136-141

الفصل الخامس

فرغرية نقص الصفيحات الخثرية TTP

١-٥- نظرة عامة:

TTP هي اضطراب نادر مهدد للحياة، يتميز بفقر دم انحلاي باعتلال الأوعية الدقيقة، ونقص صفيحات مع قصور كلوي، وتظاهرات عصبية. سابقا كان معدل البقيا على قيد الحياة للمرضى يصل ل 10% تقريبا، ولكن مع استخدام تبديل البلازما plasma exchange فقد ازدادت النسبة لأكثر من 80% . يحدث في TTP نقص في البروتيناز ADAMTS 13 الذي يقوم بشطر عامل von Willebrand، هناك أشكال خلقية ومكتسبة من هذا الاضطراب وكلاهما مصنفا على أساس مستويات متناقصة من ADAMTS13 (47) .

George JN How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:2040-2069

٢-٥- الفيزيولوجيا المرضية:

النقص الحاد في البروتيناز ADAMTS13 المسؤول عن شطر جزيئات عامل فون ويلبراند VWF تسبب وجود جزيئات كبيرة منه تسبب تجمع للصفيحات الدموية في الأوعية الدموية الدقيقة مما يسبب حدوث اقفار في أي عضو من أعضاء الجسم ولكنه يؤثر بشكل كبير على الدماغ والجهاز الهضمي والقلب والكلية. (47) في الغالبية العظمى من الحالات يحدث نقص ADAMTS13 أي مستويات نشاط أقل من 10% بسبب وجود أضداد موجهة ضده "TTP مكتسبة"، بينما تشكل TTP البدئية أقل من 5% من الحالات.

الحمل (بما في ذلك فترة ما بعد الولادة) هو عامل خطر معترف به للنوبات الحادة (الأولى أو المتكررة) من TTP (47) .

كاضطراب مناعي ذاتي يؤثر TTP المكتسب على النساء الشابات وبشكل رئيسي في العقدين الثالث والرابع من العمر وبنسبة كبيرة خلال الحمل الأول، وتشير الإحصائيات أن حوالي نصف حالات TTP الحادة تقريبا لدى النساء تحدث في سن الانجاب، وأن الحالات المرتبطة بالحمل تشكل 12% الى 25% من الحالات. (48)

Scully M, Thomas M Underwood M, et al; collaborators of the UK TTP Registry. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-219

لم يعد الارتباط بين الحمل و TTP مصادفة ولكنه مرتبط بالتغيرات المؤقتة والمناعية التي تميز فترة الحمل وفترة ما بعد الولادة .

يصاحب الحمل الفيزيولوجي تغيرات واسعة في جميع جوانب الإرقاء مما يسبب جالة من فرط التخثر ، والتي تكون أكثر وضوحا في الثلث الثالث لتقليل مضاعفات النزيف اثناء الولادة يليها تعديل بهذه التغيرات خلال 4-6 أسابيع بعد الولادة.

إن تركيز VWF ترتفع بشكل تدريجي خلال فترة الحمل لتصل إلى أعلى مستوى بالأشهر الثلاثة الأخيرة وعلى العكس من ذلك تنخفض مستويات ADAMTS13 تدريجياً من الثلث الثاني من الحمل (أكثر من 12 أسبوع حملي)، حتى نهاية فترة ما بعد الولادة (1-3 أيام بعد الولادة) لتصل إلى قيم منخفضة تصل ل 25-30% ثم تعود لوضعها الطبيعي بحلول فترة النفاس المتأخرة (7-21 يوم بعد الولادة) حيث ارتبطت المستويات المنخفضة منه باستهلاكه من قبل VWF بالإضافة لدور هرمون الأستروجين في تخفيض مستوياته أيضاً. لذا يوجد ارتباط بين الشكل البدئي ونوب TTP المتعلقة بالحمل بنسبة عالية جداً تصل ل100 ل (49).%

Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004;44(8):1149-1158

قد تلعب التبدلات المناعية التي تحصل خلال فترة الحمل دوراً في حدوث TTP ، كما يمكن أن تكون ثانوية لاضطرابات مناعية ذاتية أخرى كالذئبة الحمامية الجهازية SLE وغيرها. (49)

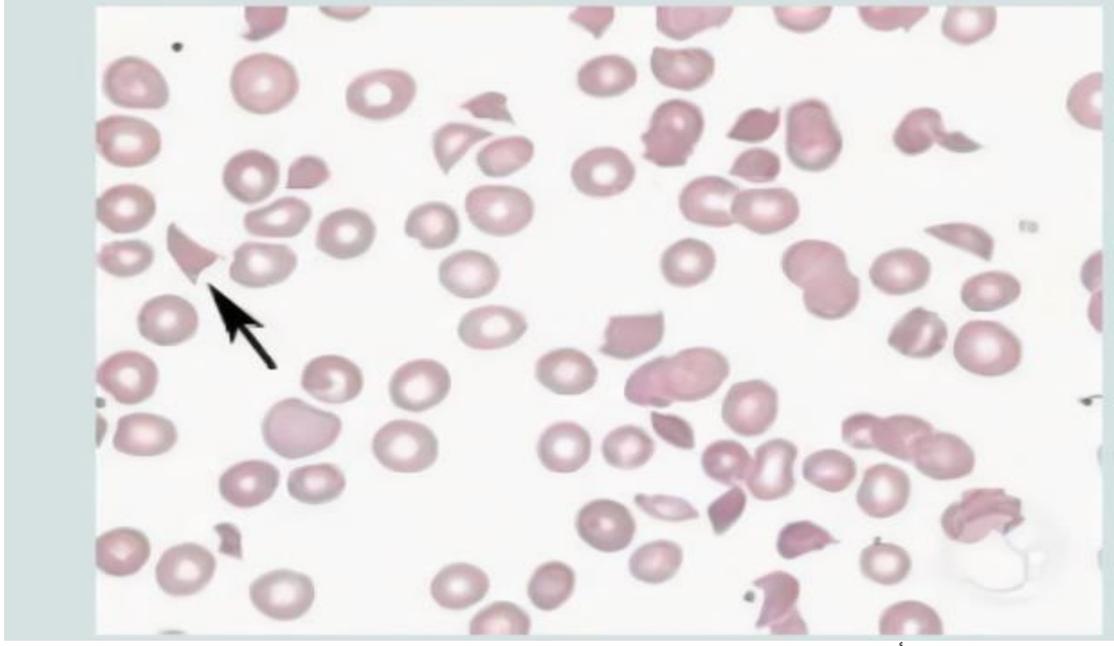
٣-٥- مخبرياً:

في TTP الحادة تظهر التحاليل المخبرية نقص شديد بالصفائح الدموية > 30 ألف بالميكرو لتر مع خضاب أقل من 8 غ/دل وارتفاع LDH أكثر من ضعف الطبيعي وزيادة معتدلة بالكرياتينين وخمائر الكبد .

بالنسبة للشكل المكتسب عادة ما تكون التظاهرات السريرية مفرطة الحدة بينما في الشكل البدئي تسبق عادة قلة الصفائح المعزولة انحلال الدم الصريح وخاصة في الثلثين الثاني والثالث ومن المحتمل أن يتم تشخيصه بشكل خاطئ على أنه نقص صفائح حملي أو مناعي ذاتي، وفي تلك المرحلة قد تكون النساء المصابات بدون اعراض ، لذلك فإن السوابق التوليدية (اجهاضات، تأخر نمو الجنين داخل الرحم، الاضطرابات العصبية المرتبطة بالحمل مثل الصداع أو الاكتئاب) إلى جانب المراقبة المخبرية قد يساعد في إجراء التشخيص الدقيق .

يجب مراقبة CBC لكل امرأة حامل مع نقص صفائح أقل من 100 ألف بالميكرو لتر مع إجراء فيلم دم وشبكيات وLDH بحال كانت الصفائح أقل من 75 ألف بالميكرو لتر نظراً لارتفاع معدل TTP البدئي بنسبة تصل إلى 5%. (50)

Delmas Y, Helou S Chabanier P, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15 (1):137



صورة (4) خلايا مجزأة في سياق TTP

في الممارسة السريرية من المحتمل أن نواجه حالات ما قبل الإرجاج PE أو انحلال الدم وارتفاع خمائر الكبد وانخفاض عدد الصفيحات الدموية HELLP أكثر من TTP ومع ذلك فإن معدل وفيات الأمهات المرتفع اذا لم يتم التعرف عليه أو معالجته يتطلب درجة عالية من الشك ب TTP. (50)

من الضروري التمييز بين TTP واعتلالات الأوعية الدموية الخثرية الأخرى المصاحبة للحمل وفترة ما بعد الولادة TMAs مثل ما قبل الإرجاج PE والمتلازمة الانحلالية اليوريمائية HUS ومتلازمة هيلب والتهابات الاوعية الدموية Vasculitis و التخثر المنتشر داخل الاوعية DIC. (50)

	Gestational age of onset	Symptoms and signs	Laboratory	Effect of delivery
Diatinotive featuresa (do help in differentiating)				
PE-SF	Do not consider if <20 wk or >72 h pp	New-onset hypertension Peripheral edema	AST/ALT increase >>LDH increase	Resolution (<48-72 h pp)
HELLP	Do not consider if <20 wk or >72 h pp	Predominant splanchnic involvement, jaundice Visual disturbances	AST/ALT increase >>LDH increase	Resolution (<48-72 h pp)
TTP	Strongly consider in late third trimester or >72 pp Almost the only TMA in the first trimester	Severe neurological impairment	PLT <30 000/ μ L LDH increase, >>AST/ALT increase	Possible worsening >48-72 h pp

cHUS	Strongly consider in late third trimester or >72 pp Rare in the first half of pregnancy	Hypertension	Creatinine usually >2 mg/dL LDH \geq 8 \times ULN (>>AST/ALT increase)	Possible worsening >48-72 h pp
Acute systemic vasculitis	All trimesters and postpartum	Hypertension Acute nephritis Small- and large-vessel thrombosis	MAHA rare Creatinine usually >2 mg/dL aPL/ANA/ANCA positivity aPTT may be increased	Possible worsening >48-72 h pp
Acute DIC	All trimesters and postpartum	Critical settings Severe bleeding	MAHA rare PT, aPTT, D-dimer increase Low fibrinogen	Possible worsening >48-72 h pp

جدول (4) التمييز بين TTP واعتلالات الأوعية الدموية الخثرانية الأخرى سريريا ومخبرياً

يعتبر TTP المرتبط بالحمل أكثر شيوعاً في الثلث الثالث وفترة ما بعد الولادة ولكنه يمكن أن يحدث في أي وقت من أوقات الحمل وبشكل أشيع بين منتصف الحمل (< 20 أسبوع حملي) وفترة ما بعد الولادة مباشرة (أقل من 48 ساعة).
جميع اعتلالات الأوعية الدموية الخثرانية الأخرى متساوية بمعدل الحدوث في جميع أوقات الحمل ولكن عندما تحدث بفترة زمنية بين 48 إلى 72 ساعة بعد الولادة يجب استبعاد كل من TTP و HUS والتهاب الأوعية الحاد.

إن عدم وجود استقرار أو تحسن خلال 48 ساعة بعد الولادة عادة ما يستبعد متلازمات ما قبل الارجاج PE و HELLP. (51)

George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(5):339-344

لا تساعد المظاهر العصبية الشائعة مثل الصداع والتخليط والغثيان والقيء على التمييز بين أشكال TMA.

نقص الصفيحات شائع في جميع اعتلالات الاوعية الدموية الخثرية ولكنه يكون أكثر حدة مع TTP و HUS حيث تكون ارقام الصفيحات عادة أقل من 30 ألف بالميكرو لتر، بينما يكون نقص الصفيحات متوسطا عادة في حالات PE و DIC والتهابات الأوعية.

ارتفاع LDH واسم لانحلال الدم وأذية الأنسجة الإقفارية وهو يرتفع عادة بحالات TTP و HUS وبقيم تفوق ثمانية أضعاف الحد الطبيعي، كما أن النسبة LDH/AST أكبر من 10:1 تفيد في تمييز TTP عن PE/HELLP حيث تسود أذية الكبد على انحلال الدم.

أذية الكلية (كرياتينين أعلى من 2 مغ/دل، بيلة بروتينية) وارتفاع ضغط الدم (انقباضي >160 مم ز وانبساطي <110 مم ز) قد يحدث أحيانا في سياق TTP ولكنها أكثر شيوعا مع HUS و PE وفي التهابات الأوعية الحادة.

فيما يخص التهاب الأوعية الدموية الحاد يعتمد التشخيص التفريقي على مظاهر الأذية العضوية (إصابة عضو محدد أو قصور أعضاء متعدد) المرتبط بحجم الأوعية المصابة مع معطيات نسيجية معينة.

علاوة على ذلك فإن مجموعة من المريضات يصبن بالتهاب الاوعية بالاقتران مع أمراض مناعية ذاتية أخرى بما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية. (52)

Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(7):1059-1063

يعد تقييم مستويات ADAMTS13 أساسيا للتأكد (>10%) قبل أي علاج باستخدام البلازما أو لنفي التشخيص، ولكن تم الإبلاغ عن مستويات متوسطة له (من 10-40%) في حالات TMA الأخرى.

تشخيص TTP يعتمد على معطيات سريرية ومخبرية وبمجرد الشك يجب البدء بالعلاج المناسب وعدم التأخر وانتظار مستويات ADAMTS13.

عيار ADAMTS13 وأضداده يساعد في التمييز بين الشكل البدئي والثانوي (المكتسب) لذلك من المهم إجراء تقييم مخبري قبل البدء بالعلاج بالبلازما.

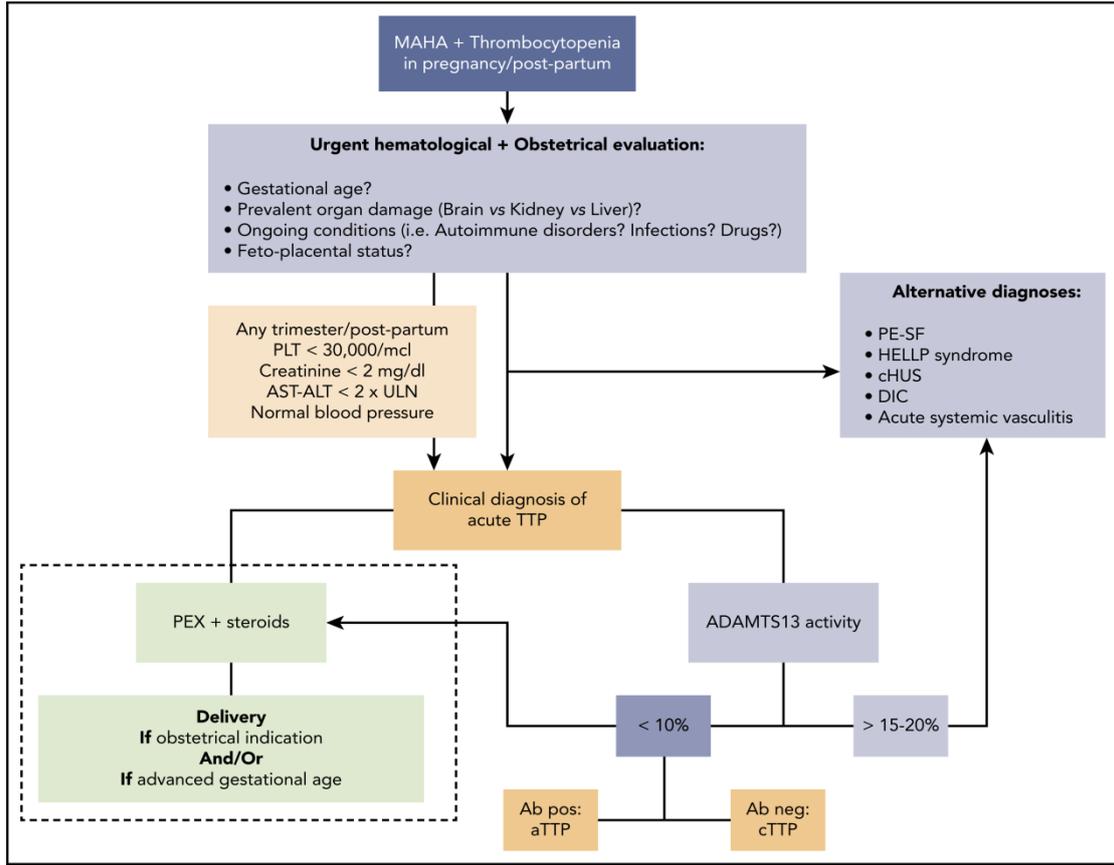
يعتبر تعداد الصفيحات الدموية وعيار مستوى الكرياتينين أمرا بالغ الأهمية لأن عدد صفيحات دموية أكثر من 30 ألف بالميكرو لتر وكرياتينين أعلى من 2 مغ/دل يستبعد تشخيص TTP.

عادة لا ينخفض عدد الصفيحات الدموية بشده بحالات HUS بينما تكون الإصابة الكلوية أكثر أهمية بها، ومن الممكن أن تتطور إصابة كلوية شديدة وتتطلب إجراء تحال مع خطورة حدوث قصور كلوي انتهائي اذا لم يتم العلاج المناسب باستخدام Eculizumab وأدوية أخرى.

بالممارسة العملية عند تقييم امرأة حامل مع علامات ل TMA ونقص صفيحات شديد أقل من 30 ألف بالميكرو لتر مع أذية كلوية متوسطة (كرياتينين أقل من 2 مغ/دل، خمائر كبد ALT،AST أقل من ضعفي الطبيعي) خاصة بحال وجود تظاهرات عصبية مع عدم وجود ارتفاع بضغط الدم فيجب وضع TTP كتشخيص تفريقي حتى يثبت العكس والبدء بالعلاج اللازم

بأقرب وقت ممكن.(53)

Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;3(1):26-37



الشكل (1) تشخيص وعلاج TTP عند الحوامل، PEX فصادة البلازما

٤-٥- التدبير:

لا يختلف علاج TTP المرتبط بالحمل عن الحالات الأخرى مع الأخذ بعين الاعتبار السمية الدوائية المحتملة على الجنين ، يجب البدء بفصادة البلازما العلاجية PEX بأسرع وقت ممكن بمعدل 1-1.5 من حجم البلازما الكلي بشكل يومي مع إمكانية تسريب البلازما بحال لم تكن الفصادة ممكنة .

في الحالات التي يتم فيها تأكيد تشخيص النمط البدئي cTTP يكون تسريب البلازما كافياً لتصحيح النقص الحاد في ADAMTS13 حيث يتم تسريب البلازما بمعدل 10-15 مل/ كغ يومياً حتى الوصول لهدأة مخبرية وعودة قيم الصفائح وLDH إلى الطبيعي ثم دفعات من البلازما كصيانة خلال بقية فترة الحمل والنفاس (عادة مرتين شهرياً).

أما في حالات TTP الثانوية يجب إعطاء الكورتيكوستيروئيدات (بريدنيزولون بجرعة 1 مغ/ كغ يومياً بالطريق الفموي) أيضاً مع إمكانية إعطاء الأزاثيوبرين كدواء داعم للستيروئيد ببعض الحالات.

على الرغم من أهمية الريتوكسيماب anti cd20 كعلاج بالحالات المهددة للحياة لكن يفضل تجنبه لاختلاطاته على الجنين واستخدامه بفترة ما بعد الولادة فقط. (54)

Scully M, Starke R, Lee R, Mackiel, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(6):459-463

بعد الوصول الى الهدأة المخبرية والسرييرية يستمر الحمل طالما حالة الأم والجنين تسمح بذلك مع التأكيد على المراقبة المخبرية المستمرة بما في ذلك مستويات ADAMTS13 .

كما يجب فحص الجنين الدوري بالأموح فوق الصوتية وإجراء دوبلر للشريان الرحمي، والمتابعة على العلاج الداعم حتى خلال فترة ما بعد الولادة. عادة تكون الستيروئيدات كافية لوقف انتاج الأضداد بينما في الحالات الأكثر خطورة تستمر الفصادة طوال فترة الحمل .

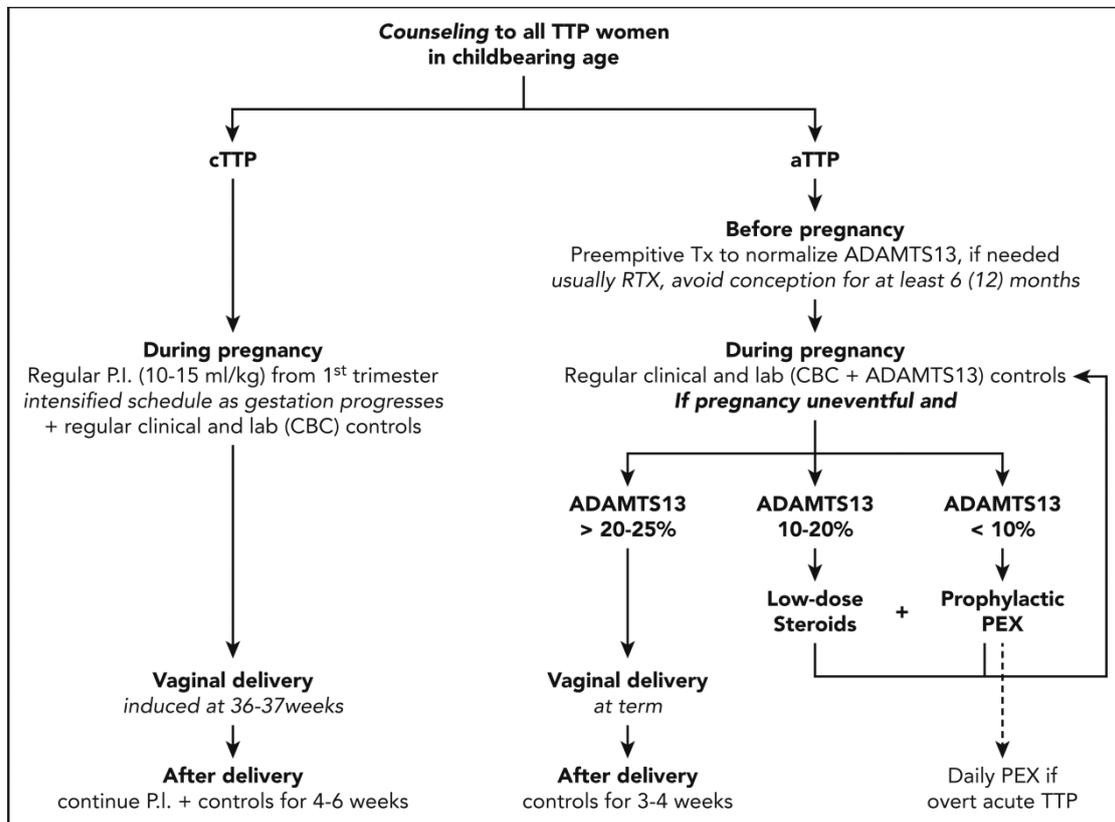
كذلك يجب مراقبة مستوى ADAMTS13 شهريا على الأقل بعد الهدأة بهدف الحفاظ عليه بمستوى $< 10\%$ ويفضل أن يكون $< 20-25\%$. تم اختيار هذه القيمة لسببين هامين:

السبب الأول أن الفعالية الفيزيولوجية لadamts13 تصل إلى الحد الأدنى لدى الحوامل الأصحاء بالمجال $25-30\%$ وثانيا أن انخفاض مستواه لأقل من 25% في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل تترافق مع خطر حدوث المضاعفات كالإجهاض . (55)

Scully M, Starke R, Lee R, Mackiel, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2006;17(6):459-463

بعد تحسن قيم الصفائح لأعلى من 50 ألف بالميكرو لتر يمكن إعطاء جرعة منخفضة من الأسبرين و/ أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لتقليل مخاطر تلف الأوعية الدموية بالمشيمة، ولكن بالممارسة السريرية لا يوصف الأسبرين عادة بشكل روتيني لكل النساء مع TTP إلا بوجود استطباب آخر من الناحية النسائية لأن التسبب في الجلطات بسباق TTP لا يعتمد على تراكم الصفائح الدموية بواسطة أنزيمات الأكسدة الحلقية . (55)

هنالك خطورة لتكرار TTP أثناء الحمل لذلك يجب مراقبة مستويات ADAMTS13 عن كثب خلال الحمل مع الحفاظ على مستويات نشاط أعلى من $20-25\%$ ، وبحال تكرار حدوث TTP الحمل على الرغم من العلاج المناسب تزداد خطورة حدوث الاختلالات الجنينية كتأخر نمو الجنين داخل الرحم والإجهاض وولادة جنين ميت كما أن هنالك خطورة لحدوث الانسمام الحلمي PE واختلاطاته. (55)



الشكل (2) تدبير حوامل TTP بحالات الحمل اللاحقة، RTX ريتوكسيماب، P.I. تسريب البلازما

في aTTP يتم تسريب الريتوكسيماب anti cd20 للحالات التي تعاني من نقص شديد ومستمر ب ADAMTS13 لتعديل مستواه قبل الحمل وبعد إعطاء الريتوكسيماب ينصح بالانتظار لمدة 6 الى 12 شهر قبل محاولة الحمل .

وأثناء الحمل يجب مراقبة التعداد العام والصيغة شهريا ومستويات ADAMTS13 مره واحدة على الأقل كل 3 أشهر.

إذا كان الحمل هادئا وظل مستوى ADAMTS13 أعلى من 20-25% ينصح بالولادة المهبلية بالموعد المحدد مع مراقبة CBC كل يومين على الأقل لمدة 3-5 أيام بعد الولادة ومستويات ADAMTS13 بغضون 3 أسابيع بعد الولادة.

إذا انخفضت مستويات ADAMTS13 إلى ما دون 20-25% لكن دون وجود علامات ل TTP حادة صريحة (تعداد صفيحات طبيعي، مستويات LDH طبيعية، لا يوجد انحلال دم) فيجب عندها البدء بجرعات منخفضة من الستيروئيدات (بريدنيزولون 0.5 مغ/ كغ فموي يوميا) لتقليل إنتاج الأضداد وبحال فشل تعديل مستويات ADAMTS13 بالستيروئيدات أو إذا انخفضت مستوياته لأقل من 10% فيجب البدء بفسادة البلازما PEX الوقائية أسبوعيا أو كل أسبوعين بناء على فعاليتها في منع النكس .

تصبح PEX يومية في حال حدوث TTP الحادة مع مراقبة للأم وللجنين عن كثب والتقييم المخبري ومراقبة الجنين بالأموح فوق الصوتية وبحال استمرار التدهور يجب انهاء الحمل بشكل مبكر .

في الشكل البدئي cTTP يجب البدء بتسريب البلازما بشكل منتظم (10-15 مل /كغ) من بداية الحمل وحتى 4 إلى 6 أسابيع بعد الولادة ، ويجب تكثيف معدل التسريب مع تقدم الحمل .

عادة يتم التسريب كل أسبوعين بينما في الثلث الثاني وبداية الثالث يصبح أسبوعيا أو حتى كل يومين .

علاوة على ذلك يتم تكثيف التسريب بحال التدهور السريري والمخبري (نقص صفيحات، ارتفاع LDH) بغض النظر عن عمر الحمل .

في بعض الحالات الشديدة ومع اقتراب نهاية الحمل قد لا يكون تسريب البلازما اليومي كافيا لتجنب تكرار المرض لذلك يفضل تحفيز الولادة المهبلية بالأسبوع 36 إلى 37 من الحمل ويستمر تسريب البلازما لثلاثة أسابيع على الأقل بعد الولادة. (56)

McDonald V, Manns K, MackielJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201-1208

أخيراً تعتبر TTP الحادة حالة خطيرة مهددة للحياة وتتطلب متابعة من فريق طبي متعدد الاختصاصات أثناء الحمل وفي فترة ما بعد الولادة ، ويعتبر التقييم السريري الصحيح ومراقبة مستويات ADAMTS13 امرا بالغ الأهمية للتشخيص الصحيح ووضع الخطة العلاجية المناسبة. (56)

الفصل السادس

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS

٦-١- نظرة عامة:

تتميز هذه المتلازمة بوجود خثار يحدث على مستوى الشرايين والأوردة والأوعية الدموية الدقيقة مع ارتفاع مستمر في عيار الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (aPLs) .

تم وصف هذه المتلازمة لأول مرة في عام 1983 وهي تنتمي إلى أمراض المناعة الذاتية مجهولة السبب وترتبط بشدة بالحمل . (57)

S Miyakis, M D Lockshin, T Atsumi, D W Branch, R L Brey, R Cervera, et al.
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) J Thromb Haemost Feb;4(2):295-306. 2006 PMID: 16420554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

بشكل عام أمراض المناعة الذاتية مثل متلازمة جوغرن والتهاب الفقار والتهاب المفاصل الروماتيزمي تحدث بنسبة 5-8 % من عموم السكان وتمثل السبب الثاني للدخول للمشفى في أقسام الطب الباطني .

تصنف APS إلى نمطين: بدئية بحال عدم وجود أضداد لأمراض مناعية ذاتية أخرى وثانوية في 36% من الحالات في سياق مرض مناعي ذاتي آخر (SLE ، متلازمة جوغرن، أمراض المعوي الالتهابية IBD، الخ) (57)

٦-٢- الوبائيات:

تزداد نسبة حدوث المتلازمة مع تقدم العمر.

خلال فترة الحمل يتراوح معدل الكشف عنها بين 0-11 % ، بمتوسط معدل حدوث يبلغ 2% ، على العكس من ذلك تم الكشف عنها فيما يصل إلى 37% من المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية SLE ، بحالة عدم الحمل تكون الجلطات الوريدية أشيع من الشريانية ويتم الكشف عنها من خلال التقنيات الشعاعية والنسجية . (58)

Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al.
16th international congress on Antiphospholipid antibodies task force report on Antiphospholipid syndrome treatment trends. Lupus. 2020 Oct;29(12):1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461. PMID: 33100166

وفقا للدراسات فإن APS هي السبب ل 1 من كل خمس حالات خثار وريدي عميق DVT ، وحالة واحدة من كل خمس حالات لختار شرياني في سياق ذئبة حمامية جهازية لدى المرضى مع أعمار أقل من 45 سنة ، وواحد من كل خمس حالات إجهاض بالإضافة لذلك تعتبر APS سببا أساسيا لنسبة غير محددة من الحالات التي شخصت بشكل خاطئ على أنها صداع نصفي أو زهايمر أو تصلب متعدد.

العمر الوسطي لحدوثها هو أكثر من 30 عام مع نسبة اناث لذكور 1:5 دون وجود تفضيل لعرق محدد ولكن تم الإبلاغ عن زيادة حدوث SLE في الأمريكيين الأفارقة والاسبان.

مرضى SLE لديهم ايجابية في الاجسام المضادة للفوسفوليبيد بنسبة من 15-35% من الحالات ولكن فقط حوالي 50% من هؤلاء المرضى يكونون عرضيين. (59)

Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th international congress on Antiphospholipid antibodies task force report on Antiphospholipid syndrome treatment trends. Lupus. 2020 Oct;29(12):1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461. PMID: 33100166

يجب التفكير بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد كتشخيص تفريقي عند أي مما يلي:

- a. خثار وريدي بعمر أقل من 45 عاما (DVT أو صمة رئوية)
- b. خثار شرياني بعمر أقل من 45 عاما (احتشاء عضلة قلبية دون عوامل خطر)
- c. الاجهاض المتكرر
- d. الخثار والأمراض الوعائية في سياق SLE
- e. قلة صفيحات متكررة غير معروفة السبب
- f. تظاهرات عصبية
- g. ايجابية كاذبة لاختبار السفلس
- h. التزرق الشبكي
- i. تطاول باختبارات التخثر الدموية. (60)

Eleftheria Lefkou, Apostolos Mamopoulos, Themistoklis Dagklis, Christos Vosnakis, David Rousso, Guillermina Girardi Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy J Clin Invest 2016 Aug 1;126(8):2933-40. DOI: 10.1172/JCI86957. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27454295 PMCID: PMC4966313

٦-٣- الآلية الفيزيولوجية:

تقوم مجموعة من الأضداد غير متجانسة بمهاجمة البروتينات الطبيعية الموجودة في الدم حيث تتفاعل مع بروتينات البلازما المرتبطة بالفوسفوليبيدات مما يسبب خلل بهذه البروتينات وخلل وظيفي في ظهارة الأوعية الدموية مما يسبب اضطراب في عملية التخثر.

النظرية السائدة تقترح ان APS في البداية تسبب حدوث الموت الخلوي المبرمج مما يؤدي إلى تحلل الخلية وتعرض فوسفوليبيدات الغشاء لبروتينات البلازما المختلفة وارتباطها اللاحق بها مثل بروتين البلازما β 2-glycoprotein I ، حيث يؤدي هذا الارتباط الى تشكيل وسائط داخل الخلية مثل

(nuclear factor kappa B and mammalian target of rapamycin)

وتشكل معقدات بروتين- فوسفوليبيد التي تصبح هدفا للأجسام المضادة الذاتية .

تشير الدراسات الحديثة أن $\beta 2$ -glycoprotein قادر على الارتباط بالخلايا التغصنية ثم تنشيطها لاحقا عبر مستقبل TLR-4 مما يؤدي الى تحريض وانتاج الأضداد .

مضادات التخثر الذنبية Lupus anticoagulants وهي أجسام مضادة لبروتينات البلازما ترتبط بالفوسفوليبيدات تسبب اضطرابا في الاجراءات المخبرية المسؤولة عن التخثر مثل زمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT .

الاجسام المضادة للكارديوليبين Antibodies to cardiolipin قد تكون من النمط IgA, IgM, IgG وقد تتفاعل مع مضادات التخثر الذنبية.

الأجسام المضادة ل $\beta 2$ -glycoprotein-I تم اكتشافها في نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من APS البدئية أو الثانوية وتكون عادة هي النتيجة المخبرية الوحيدة في 11% من الحالات . (61)

Skjeflo EW, Christiansen D, Fure H, Ludviksen JK, Woodruff TM, Espevik T, et al. TE Staphylococcus aureus-induced complement activation promotes tissue factor-mediated coagulation. J Thromb Haemost. 2018 May;16(5):905-918. DOI: 10.1111/jth.13979. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29437288

يحدث أيضا تنشيط للصفائح الدموية مما يؤدي لزيادة التعبير عن البروتين السكري 2b-3a واطلاق الترومبوكسان A2 بالإضافة لإطلاق مركبات من البطانة الوعائية تساهم في تنشيط الصفائح. (61)

٦-٤- التشخيص:

يعتمد التشخيص على 2-3 أنواع من الأجسام المضادة الذاتية حيث يتم اعتماد ايجابيتهم من خلال اختبارات متعددة ومتكررة ، حيث يعتبر الوجود المستمر لهذه الأجسام (نتيجتان ايجابيتان على الأقل بفترة زمنية تزيد عن 12 اسبوع) بما في ذلك مضاد التخثر الذأبي والاجسام المضادة للكارديوليبين و $\alpha 1$ b2-glycoprotein شخصا. (62)

Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A. Semin Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. Thromb Hemost. 2018 Jul;44(5):439-444. DOI: 10.1055/s-0037-1601331. Epub 2017 May 3. PMID: 28470652 Review

٦-٥- عوامل الخطر:

الحمل، المخاض، استخدام موانع الحمل، الأورام الخبيثة، الانتانات (سالمونيلا، شيغيلا، العقديات، العنقوديات، E-coli)، الرضوض، العمليات الجراحية، الكسور، الأدوية.....

٦-٦- مخبريا:

نشاهد عادة قلة صفائح شديدة مع إيجابية لاختبار كومبس المباشر وفقر دم انحلاي باعتلال الأوعية الدقيقة وأحيانا نجد موجودات مخبرية تتماشى مع DIC .

يتم التأكيد المخبري بإجراء اختبارات التخثر بالإضافة لاختبارات أخرى للكشف عن الأضداد الخاصة بالمتلازمة. (62)

إن وجود مضادات تخثر الذئبة الإيجابية (LA) في البلازما ، في اختبارين على الأقل بفاصل ١٢ أسبوعًا على الأقل بينهما ، يوفر معايير موثوقة للتشخيص.

وكذلك وجود أضداد الكارديولين IgG أو IgM في البلازما وباختبارين منفصلين بفاصل يزيد عن 12 أسبوع ، و أضداد beta-2 glycoprotein بفاصل يزيد عن 12 أسبوع.

ومن الموجودات المخبرية التي يمكن مشاهدتها أيضا تطاول زمن البروترومبين الجزئي PTT والايجابية الكاذبة لاختبار السيفلس وانخفاض مستويات البروتين S وفقر الدم الانحلالي الذي يحدث بشكل متكرر والذي يرتبط بشكل خاص بوجود الأجسام المضادة للكارديولين IgM.

نقص الصفيحات شائع في مرضى APS (22% عند التشخيص و 30% بشكل عام) وله علاقة بالحدثية الخثارية حتى مع انخفاض عدد الصفيحات، ومن الممكن أن ينخفض تعداد الصفيحات لأقل من 50 ألف بالميكرو لتر مع خطورة حدوث النزف لدى هؤلاء المرضى. (62)

٦-٧- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد والحمل:

تشخص لدى حوالي 40% من النساء اللواتي لديهن تاريخ من الاجهاض وموت الجنين داخل الرحم (< 18 أسبوع حملي) أو الاضطرابات الوعائية للمشيمة وتأخر نمو الجنين داخل الرحم وانفصال المشيمة ومع ذلك تبقى الأسباب غير واضحة لدى 50-60% من الحالات .

تتظاهر سريريا بخثار الأوعية الدموية المتكرر (وريدي، شرياني، شعري) بالإضافة لإمكانية حدوث اضطرابات وعائية عند الولادة ، اجهاض بعمر حملي أقل من الأسبوع العاشر، حالات اجهاض متأخرة، أذية بطانة الرحم، الارجاج وما قبل الارجاج وتناذر هيلب، تأخر نمو الجنين داخل الرحم.

يتم التوجه التشخيصي لها أثناء الحمل من خلال:

- ١- موت جنين واحد غير مبرر بعد الأسبوع العاشر الحملي (جنين سليم مورفولوجيا)
 - ٢- ولادة واحدة مبكرة بعمر حملي أقل من الأسبوع 34 بسبب انسداد حملي أو قصور مشيمي
 - ٣- أكثر من ثلاث حالات اجهاض متكررة بعمر حملي أقل من الأسبوع العاشر بعد استبعاد الأسباب الأخرى كالتشوهات التشريحية والاضطرابات الهرمونية والجينية
- أن إيجابية أي من الاختبارات المشخصة للأجسام المضادة باختبارين منفصلين بفاصل يزيد عن 12 اسبوع بالاقتران مع حدوث الخثار أو

اختلاطات ولادية (معيار سريري واحد على الأقل) يكفي لتشخيص

APS

تظهر المعطيات المخبرية ارتفاع بمستوى أضداد من نوع IgM أو IgG للكاردوليولين أو التخثر الذئبي التي تلعب دورا في حدوث الخثار المتكرر على مستوى الاوعية الدموية الكبيرة والصغيرة بالإضافة لذلك يحدث نقص خفيف في الكريات البيض والذي يتراجع عادة بعد الولادة . (63)

Abdulwahab Ahmed 1, Jameel Singh, Ysodra Khan, Surya V Seshan, Guillermina Girardi A new mouse model to explore therapies for preeclampsia PLoS One 2010 Oct 27;5(10):e13663. PMID: 21048973 PMCID: PMC2965104 DOI: 10.1371/journal.pone.0013663

تعتبر مضادات التخثر الذئبي هي المتسبب الرئيسي بالاختلاطات التوليدية عند الام والجنين حيث تزيد نسبة حدوث الاجهاضات قبل الاسبوع العاشر الحملي لدى مرضى المتلازمة بالمقارنة مع الحالات الطبيعية ومن المحتمل أن يكون سبب وفاة الجنين هو قصور المشيمة ونقص التروية الذي يصيب الجنين بسبب القفار المشيمي.

قصور المشيمة مرتبط بتأخر نمو الجنين داخل الرحم والانسمام الحملي وتمزق الأغشية الباكر وانفصال المشيمة ووفاة الجنين .

في حالات الارجاج وما قبل الارجاج قبل الاسبوع 34 الحملي يجب تقصي وجود أضداد APL كسبب مهم .(63)

قد يتم تشخيص المتلازمة لدى النساء مع سوابق اجهاضات متكررة دون وجود تظاهرات سريرية أخرى بنسبة تتراوح بين 10-20% من الحالات.

تشاهد قلة الصفيحات بنسبة تتراوح بين 40-50% وفق الدم الانحلالي بنسبة 14-34% وكذلك من الممكن أن تحدث أذية كلوية والتي يرافقها عادة ارتفاع بضغط الدم والذي يعتبر عامل خطر اضافي على سلامة الحمل.

٦-٨- التدبير والعلاج:

يجب مراقبة الحمل لدى النساء المصابات ب APL منذ بداية الحمل كل 15 يوم حتى نهاية الاسبوع 20 الحملي ثم كل أسبوع حتى الولادة. (64)

Gioulia Romanidou, Theocharis G Konstantinidis, Odysseas Koutsogiannis, Anastasia Grapsa, Christina Tsigalou Study of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Arterial Hypertension Med Sci (Basel) 2018 Nov 13;6(4):102. DOI: 10.3390/medsci6040102. PMID: 30428599 PMCID: PMC6313595

يجب مراقبة الجنين بالأمواج فوق الصوتية وكذلك تقييم دوري لكمية السائل الأمنيوسي في الاسبوع السادس عشر وأن يراقب بشكل شهري .

اجراء تصوير بالدوبلر لأوعية الرحم والشريان السري من الأسبوع 26 وحتى الولادة يعتبر هاما بالإضافة لتخطيط القلب الاسبوعي للجنين اعتبارا من هذه الفترة .

تتضمن العلاجات الدوائية اعطاء الأسبرين 80 مغ يوميا والهيبارين بجرعات وقائية.

النساء المصابات مع سوابق خثارية اثناء الحمل يجب الاستمرار بإعطاء مشتقات الهيبارين حتى 6 اسابيع بعد الولادة.

أما بالنسبة للمصابات بدون سوابق خثارية يستمر العلاج الوقائي بالهيبارين لخمس أيام بعد الولادة على الاكثر.

بالمقارنة مع الهيبارين كان الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مرتبطا بمضاعفات أقل .

تشمل مضاعفات العلاج المضاد للتخثر تشوهات الأجنة (تشوهات الجهاز العصبي المركزي كمتلازمة Dandy-Walker والضمور البصري) ونزيف الاجنة وقلة الصفائح وهشاشة العظام.

يجب تطبيق العلاج فقط عندما يكون خطر حدوث المضاعفات أعلى وبعد مناقشة مستفيضة مع المرأة الحامل مع الاخذ بعين الاعتبار المعطيات المخبرية والتاريخ التوليدي.

يقلل الأسبرين بشكل كبير من خطر حدوث الخثار عن طريق منع التصاق الصفائح الدموية وهو لا يزال يعتبر آمنا خلال الحمل حتى الآن. (65)

Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European registry on obstetric Antiphospholipid syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):766-768. DOI: 10.1177/0961203312440058. PMID: 22635227

يعتمد وقت واختيار طريقة الولادة بشكل أساسي على وجود أو عدم وجود اختلاطات أثناء الحمل ، وبحال حدوث أي مضاعفات مهددة للجنين فإن تحريض المخاض مطلوب مع جميع العواقب الضارة المحتملة ، وفي الحالات الغير مصحوبة بمضاعفات تفضل الولادة بنهاية الحمل.

طريقة الولادة هي موضع جدل وليس من الواضح اذا كانت الولادة المهبلية أو القيصرية هي الأكثر أمنا لذلك فإن اختيار طريقة الولادة يخضع لمعطيات أخرى.(66)

Rokosh RS, Ranganath N, Yau P, Rockman C, Sadek M, Berland T, et al. High prevalence and mortality associated with upper extremity deep venous thrombosis in hospitalized patients at a tertiary care Center. *Ann Vasc Surg*. 2020 May;65:55-65. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.10.055. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669473

وأخيرا فإن متلازمة أضداد الفوسفوليبيد تترافق بالعديد من المضاعفات الخطيرة على الحمل والتي تزيد من معدل المراضة والوفيات بين الأمهات وخاصة بالفترة المحيطة بالولادة ولهذا الغرض توجد العديد من الدراسات الجارية في مراكز مختلفة حول العالم للكشف والتقصي وتدبير هذه المتلازمة وتقليل الاختلاطات على الام والجنين الى أقل قدر ممكن.(66)

الفصل السابع

التخثر المنتشر داخل الأوعية

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

٧-١- نظرة عامة:

يعتبر التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC خلال الحمل دائما ثانويا لمرض أساسي أو ناتجا عن مضاعفات الحمل، ويتراوح معدل حدوثه من 0.03% وحتى 0.35% ، ويمكن أن ينتج عن اختلالات لا علاقة لها بالحمل مثل الإنتان والصدمة، ولكنه مرتبط باختلالات ومضاعفات تحدث أثناء الحمل منها:

نزيف حاد حول الولادة ، انفصال المشيمة، الارجاج وما قبل الارجاج وتناذر هيلب، موت الجنين داخل الرحم، الانتان والعدوى داخل الرحم، متلازمة تشحم الكبد الحلمي، الصمة الأمنيوسية. (67)

Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2015;213(4):452–63. Epub 2015/04/04.

يرتبط حدوث DIC مع نقل الدم الكتلي واستئصال الرحم وحتى الوفاة لذلك يجب التأكيد على الكشف المخبري المبكر والبدء بالعلاجات اللازمة. (67)

DIC هو نقطة النهاية للتنشيط الجهازى غير المنضبط لشلل التخثر، مما يؤدي الى خثرات على مستوى الأوعية الدموية الدقيقة بشكل منتشر في وقت واحد مما يسبب نقص تروية واقفار وقصور أعضاء.

في الحالات الحادة والشديدة تحدث نزوف متعددة في العديد من الأماكن مع تنخر وخثار على مستوى الأوعية الدموية الصغيرة والمتوسطة والكبيرة. (68)

Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. Intern Emerg Med 2013;8(1):23–32.

تشمل الأسباب غير التوليدية لحدوثه الانتانات والرضوح الكبيرة والخباثات .

الحالات غير المضبوطة يمكن أن تؤدي إلى استنفاد عوامل التخثر مما يؤدي الى نزيف غزير لا يمكن السيطرة عليه وغالبا الموت، ويعتبر DIC أحد أهم أسباب المراضة ووفيات الأمهات حول العالم. (68)

٧-٢- آلية الحدوث:

هنالك العديد من الآليات التي تشارك بحدوث DIC وهي:

أولا: أدية بطانة الأوعية الدموية وتنشيط الصفائح

في حالات أذية البطانة الوعائية كما في تناذر هيلب مثلا يحدث زيادة في إنتاج السيتوكينات المرتبطة بالحدثية الانتهاجية مثل العامل المنخر الورمي tumor necrosis factor- α ، والأنترلوكين 1 (IL1) ، والأنترلوكين 6 (IL6) وهذا يسبب تفعيل شديد لشلال التخثر بالإضافة لانخفاض نشاط البروتينات المضادة للتخثر مما يسبب حصول DIC . (69)

Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. Neth J Med 2010;68(4):147–52. Epub 2010/04/28.

ثانيا: خصائص الأرومة الغذائية وتفعيل شلال التخثر

أثناء الحمل الطبيعي تلعب الأرومة الغذائية وظيفتين رئيسيتين فهي تسمح بتدفق الدم ومنعه من التجلط من خلال اكتساب خصائص تشبه الخلايا البطانية والتعبير عن البروتينات المضادة للتخثر وبنفس الوقت تقوم بالتعبير عن عامل النسيج المشيمي لمنع حدوث النزيف وبالتالي فان أي سبب يؤدي الى خلل في وظائفها يسبب اطلاق مركبات تفعل شلال التخثر ونشر استجابة التهابية مما يؤدي الى انتاج غير مضبوط للترميمين والتطور اللاحق ل DIC كما هو الحال في انفصال المشيمة والصمة الأميوسية. (70)

Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. Obstet Gynecol 2006;108(4):1005–16.

ثالثا: النزف

يرتبط النزف الحاد بالاستهلاك السريع لعوامل التخثر خلال فترة زمنية قصيرة حيث تشمل المشاكل التوليدية المرتبطة بحدوثه: تمزقات الرحم والمهبل ، انفكاك المشيمة وانفكاك الأغشية الباكر لذلك فإن المريضات اللواتي يعانين من نزيف الولادة يحتجن إلى العلاج الفوري والدوائي أو الجراحي ونقل منتجات دموية والحفاظ على دورة دموية عند الأم لمنع تطور لاحق ل DIC . (71)

Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. PloS One 2014;9(4):e93240. Epub 2014/04/15.

رابعا: اضطراب وظائف الكبد

تحدث أذية الكبد في بعض الاضطرابات التي تصيب الحوامل كما في تناذر هيلب ومتلازمة تشحم الكبد الحاد حيث تؤدي إصابة الكبد الى انخفاض انتاج البروتينات المضادة للتخثر وعوامل التخثر مما يؤدي الى زيادة قابلية اصابة الام بالنزف والتخثر. نظرا لأن الإصابة الكبدية تتراجع بشكل تدريجي فإن حدوث DIC يكون عادة بشكل أبطأ من تلك الحالات المشاهدة في انفصال المشيمة أو النزف التالي للولادة . وقد بينت دراسة أن نسبة حدوث DIC كانت فوق 70% عند المرضى مع متلازمة التشحم الكبدية الحاد وبنسبة أقل من 15% لدى مريضات مع تناذر هيلب. (72)

Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1989;73(1):97–102.

٣-٧- التشخيص:

التشخيص المبكر والدقيق هو عنصر أساسي في تجنب الاختلاطات الخطيرة ل DIC ، ولكن لسوء الحظ يعتمد التشخيص في معظم الحالات على المعطيات السريرية لأنه في الواقع لا يوجد موجود مخبري واحد حساس ومحدد للتشخيص .

يجب اجراء اختبارات للتخثر تشمل زمن البروترومبين PT والفيبرينوجين ونواتج تحطم الفيرين و D DIMER وكذلك تعداد الصفائح الدموية ، حيث تظهر المعطيات المخبرية عادة تناقص بعدد الصفائح الدموية وتطول بزمن البروترومبين PT وانخفاض بمستوى الفبرينوجين وزيادة بنواتج تحطم الفيرين .

قلة الصفائح هي أكثر سمات التشخيص المخبري شيوعا لكنها تحدث ايضا بسياق الحمل في اضطرابات أخرى مثل الانسمام الحلمي وتناذر هيلب (73)

Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. Blood Rev 2011;25(1):33-7.

أثناء الحمل الطبيعي يتضاعف تركيز الفيبرينوجين في بلازما الأم وعلى الرغم أن تركيزه المنخفض يؤخذ بالاعتبار في تشخيص DIC لكن يجب الانتباه لأن تركيز الفيبرينوجين المنخفض أثناء الحمل مماثل لتركيزه الطبيعي عند النساء غير الحوامل. (73)

يعتبر قياس مستويات نواتج تحلل الفيبرين مشكلة أثناء الحمل نظرا لأن تركيز D-dimers مرتفع فعلا حتى قبل ظهور الحالات المرضية لذلك فإن القياسات المتكررة التي تظهر تزايدا في القيم تساعد بالتشخيص. (73)

لتسهيل تشخيص DIC تم استخدام أنظمة DIC scoring systems ، حيث وضع نظام ISTH عام 2001 ، كما وضع نظام معدل لتشخيص DIC عند الحوامل يعتمد على ثلاث موجودات فقط من نظام ISTH (عدد الصفائح الدموية، تركيز الفيبرينوجين، قيم PT) حيث أظهر هذا النظام أنه عند عتبة حدية أكبر أو تساوي 26 نقطة كانت الحساسية للتشخيص 88% والنوعية 96% (74)

Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. Am J Obstet Gynecol 2016;215(4):408-12. Epub 2016/07/04.

Table 1
Comparison among the pregnancy modified DIC score by Erez et al. and the other DIC scores in current clinical use.

Parameters	ISTH score	Pregnancy Modified ISTH score	
		Erez et al. [2]	Clark et al. [51]
Platelet count (10 ⁹ /L)	>100 - 0 <100 - 1 <50 - 2	>185 - 0 100-185 - 1 50-100 - 2 <50 - 1	>100 - 0 50-100 - 1 <50 - 2
Fibrin-related markers (e.g. soluble fibrin monomers/ fibrin degradation products)	no increase: 0 moderate increase: 2 strong increase: 3		
Prothrombin time (value of patient/normal value)	<3 s - 0 ≥3 s but <6 s - 1 ≥6 s - 2	<0.5 - 0 0.5-1 - 5 1.0-1.5 - 12 >1.5 - 25	<25% increase - 0 25-50% increase - 1 >50% increase - 2
Fibrinogen level (g/L)	<1.0 - 1 >1.0 - 0	3.0 - 25 3.0-4.0 - 6 4.0-4.5 - 1 >4.5 - 0	<2.0 - 1 >2.0 - 0
Calculated score	>5: compatible with overt DIC; repeat scoring daily <5: suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 days	>26 high probability for DIC	>3 compatible with overt DIC in pregnancy

ISTH, International Society for Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

الشكل (3) نظام تشخيص DIC لدى الحوامل

٧-٤- التدبير والعلاج:

يتضمن العلاج بالدرجة الاولى التعرف للسبب الذي ادى لحدوث DIC والتعامل معه بالشكل المناسب مع مناقشة انهاء الحمل بأقرب وقت ممكن بالطريقة الأفضل للأم والجنين ، ونقل المشتقات الدموية بحال الحاجه لذلك مع المراقبة السريرية والمخبرية المنتظمة كما في الشكل التالي

O. Erez | Thrombosis Research 151, Suppl. 1 (2017) S56-S60

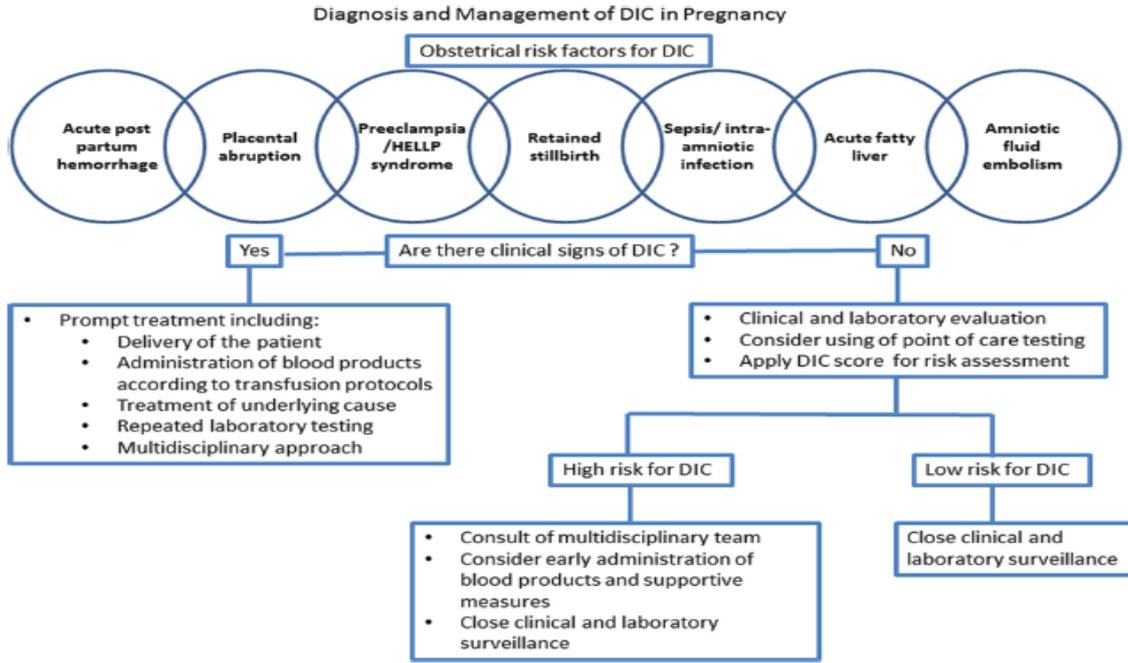


Fig. 1. Algorithm summarizing diagnosis and treatment of DIC during pregnancy.

الشكل (4) تشخيص وتدبير DIC لدى الحوامل

أسباب أخرى لنقص الصفيحات:

بالإضافة للأسباب الأخرى التي تم ذكرها سابقا يجب الأخذ بعين الاعتبار نقص الصفيحات المحدث بالأدوية مثل دواء Ticlopidine وارتباطه بفرقية نقص الصفيحات الخثارية TTP ، والهيبارين المرتبط بحدوث HIT (نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين) ، ونقص الصفيحات المرتبط بمثبطات Glycoprotein IIb/IIIa مثل abciximab ، والصادات مثل (trimethoprim-sulfamethoxazole) ، amphotericin B ، الفانكوميسين، السيفالوسبورينات، piperacillin، الميتسلين)، بالإضافة لبعض الأدوية القلبية مثل الديجوكسين والكابتوبريل (75)

George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Druginduced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. Ann Intern Med 1998;129:886±890.

وكذلك عوز الفولات ، وفرط نشاط الطحال، والانتانات الجرثومية والفيروسية EBV, CMV, HIV والتهابات الكبد B,C وأسباب أخرى مرتبطة بقصور نقي العظم (فقر دم لا مصنع، ابيضاضات) وأسباب وراثية. (6)

ثانياً: الدراسة العملية

تعريف المتغيرات المدروسة

نقص الصفيحات : هو انخفاض عدد الصفيحات تحت الحد الأدنى الطبيعي (أقل من 150 ألف/ ميكرو لتر)

في معظم حالات الحمل ،يبقى تعداد الصفيحات ضمن المجال الطبيعي (150- 450 ألف/ ميكرو لتر)

قد يكون تعداد الصفيحات أقل بقليل عند الحمل بتوائم مقارنة مع الحالات الأخرى. (76)

Sejny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. J Clin Pathol 1975; 28:812

- يشاهد نقص الصفيحات بمعدل 5-11% عند الحوامل (77)
Practice Bulletin No. 166: "Thrombocytopenia in Pregnancy". *Obstet. Gynecol.*, 2016, 128, 43.
- أكثر من 75% من الحالات تعود لنقص الصفيحات الحلمي السليم BGT ، 20% لاضطرابات مرتبطة بفرط التوتر الشرياني ، 3-4% لأسباب مناعية ، 1-2% لأسباب أخرى نادره. (78)
Burrows R.F., Kelton J.G.: "Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, 731.

أسباب نقص الصفيحات خلال الحمل:

- نقص الصفيحات الحلمي السليم BGT
- نقص الصفيحات المناعي
- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد
- الذئبة الحمامية الجهازية SLE
- عوز الفولات
- الارجاج وما قبل الارجاج
- متلازمة HELLP (انحلال دم ،ارتفاع خمائر كبد، نقص صفيحات)
- فرغرية نقص الصفيحات الخثرية TTP
- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC
- فرط نشاط الطحال
- انتانات جرثومية، فيروسية EBV,CMV,HIV ، التهابات الكبد (B, C)
- نقص صفيحات محدث بالأدوية
- قصور نقي العظم (فقر دم لا مصنع ، ابيضاضات) وأسباب وراثيه (6)

Williams Hematology 9th Ed 2016

العمر الحملّي: هو المصطلح الشائع المستخدم أثناء الحمل لوصف مدى طول فترة الحمل. يتم قياسه بالأسابيع ، من اليوم الأول من آخر دورة شهرية للمرأة إلى التاريخ الحالي. يمكن أن يتراوح الحمل الطبيعي من 38 إلى 42 أسبوعًا (79)

Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. Growth and nutrition. In: Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW, eds. Siedel's Guide to Physical Examination. 9th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2019:chap 8.

يعتمد تقدير العمر الحملّي على ما يلي:

تاريخ آخر طمث L.M.P ، تاريخ ظهور حركات الجنين الفاعلة (بين الأسبوع 16-18)، حجم الرحم (يرتفع قعر الرحم بمعدل 4 سم بالشهر)، التصوير بالأشعة فوق الصوتية (بالتثلث الأول بالاعتماد على طول المضغة C.R.L وبالتثلث الثاني بقياس البعد بين العظمين الجداريين B.P.D وبالتثلث بقياس طول عظم الفخذ (F.L) (80)

Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77:1

تقسم فترة الحمل إلى ثلاث مراحل: الثلث الأول (حتى الأسبوع 16 الحملّي) ، الثلث الثاني (من الأسبوع 16 حتى الأسبوع 28) ، الثلث الثالث (من الأسبوع 28 حتى الأسبوع 40). (81)

Williams Obstetrics 25th Edition

مقدمة

نقص الصفيحات المتوسط الى الشديد (أقل من 70 ألف / ميكرو لتر) مرتبط باختلاطات ما قبل الولادة مثل:
الولادة قبل الأوان ، انفصال المشيمة ، نقص نمو الجنين داخل الرحم ، موت الجنين داخل الرحم، نزوف قبل وبعد الولادة (82)

Parnas M., Sheiner E., Shoham-Vardi I., Burstein E., Yermiahu T., Levi I., et al.: "Moderate to severe thrombocytopenia in pregnancy". *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, 128, 163

وجد الباحثون ان تعداد الصفيحات لدى النساء غير المصابات بأمراض معروفه كان أعلى منه لدى الحوامل ، ووجد اخرون أن تعداد صفيحات أعلى من 115 ألف/ ميكرو لتر بمراحل الحمل المتأخرة امن ولا يتطلب أي استقصاءات (83)

Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P., Perneger T.V., de Moerloose P.: "Platelet count at term pregnancy: A reappraisal of the threshold". *Obstet. Gynecol.*, 2000, 95, 29.

نقص الصفيحات الحلمي السليم : BGT

تم الكشف عن نقص الصفيحات الحلمي في 5 إلى 7 في المائة من النساء الحوامل الأصحاء، وهو ما يمثل حوالي 74 في المائة من حالات نقص الصفيحات لدى الحوامل.

نقص الصفيحات الحلمي هو اضطراب حميد ولا يرتبط عادة بزيادة خطر النزيف، أو بانخفاض عدد الصفيحات لدى الجنين، ويحدث عادة في الثلث الأخير من الحمل.

يكون عدد الصفيحات بشكل عام أكبر من 70 ألف /ميكرو لتر وعادة بين 100 حتى 150 ألف، وتعود أرقام الصفيحات إلى وضعها الطبيعي بعد الولادة ، وقد يستمر ببعض الحالات من 2 حتى 6 أسابيع بعد الولادة.

السبب غير معروف وتم اقتراح العديد من الاليات منها:

زيادة حجم البلازما، تبدلات خثاريه أثناء الحمل، أذية البطانة الوعائية، أذية الجهاز المناعي، استهلاك الصفيحات الدموية من قبل المشيمة، التغيرات الهرمونية بفترة الحمل.

كما يدعم تشخيصه بالعودة السريعة لقيم الصفائح للمجال الطبيعي بانتهاء الحمل (6)
Williams Hematology 9th Ed 2016

يمكن أن يكون التمييز بين نقص الصفائح الحلمي ونقص الصفائح المناعي أمرًا صعبًا لأن ITP شائع أيضًا لدى النساء ، وغالبًا ما يتفاقم بسبب الحمل.

نقترح تشخيص ITP إذا كانت المريضة تعاني من نوبه سابقه أو اذا كان نقص الصفائح حاد ومرتبطة بالنزيف الذي يحصل في الثلث الأول من الحمل (6)

في النساء الحوامل الأصحاء ، لا يتطلب تعداد الصفائح الأكبر من 70 ألف /مكرولتر في وقت متأخر من الحمل إجراء استقصاءات مكثفه وتشير الدراسات الى أن احتمالية النزف قليلة (6)

نقص الصفائح المناعي ITP :

يحدث نقص الصفائح المناعي ITP في حوالي 1 إلى 3 من بين 1000 حالة حمل ، وقد ينخفض تعداد الصفائح الى اقل من 50 ألف /ميكرولتر.

تعتبر هذه النسبة أعلى بحوالي 10 أضعاف من عموم السكان. زيادة تواتر حدوث ITP أثناء الحمل مرتبطة بازدياد حدوث اضطرابات المناعة الذاتية لدى الحوامل. (84)

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol 2010; 85:174

قد يحدث ITP خلال أي ثلث حملي ، درجة نقص الصفائح متغيرة وقد تتغير خلال مراحل الحمل، على الرغم من أن عدد الصفائح الدموية يبقى مستقرًا لدى العديد من المرضى.

بالنسبة للمريضات اللواتي لديهن تاريخ سابق من ITP، قد ينخفض عدد الصفائح الدموية بشكل أكبر أثناء الحمل ويتحسن بعد الولادة. (85)

Moise KJ Jr. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:51

يصعب التمييز بين ITP و BGT ولكن نسبة حدوث BGT اعلى بحوالي 100 ضعف ولا يترافق عادة مع حوادث نزفيه أو نقص صفائح حاد وغالبًا ما يحدث بالثلث الحلمي الأخير. (85)

متلازمة HELLP :

تشاهد بالأسابيع الأخيرة من الحمل وتنتشر بفقر دم انحلاي باعتلال الأوعية الدقيقة، ارتفاع خمائر الكبد، انخفاض بعدد الصفيحات

تحدث عادة لدى النساء البيض بأعمار فوق 25 سنة وهي من أكثر مسببات أذيات الكبد الشديدة أثناء الحمل

السبب هو تحطم الكريات الحمر عند مرورها عبر الشريينات المسدودة بتجمعات الصفيحات-فيرين،

تجمع والتصاق الصفيحات وتفعيل البطانة الوعائية يسبب نقص الصفيحات. (6)

فرقرية نقص الصفيحات الخثرية TTP :

تثلي الحالات تحدث خلال الثلث الأول والثاني من الحمل، وسطيا بالأسبوع 23-24 الحلمي .

الشكل المكتسب هو الأشيع أي وجود أضداد مناعية ذاتية ل ADAMTS13 .

تتظاهر ب : نقص صفيحات ، خلايا مجزأة ، أعراض عصبية شديدة

تشخص بعيار ADAMTS13 حيث تكون فعاليته تحت 10%. (86)

Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:98

التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC :

تطاول PT, PTT ، عيار فيبرينوجين منخفض ، نقص صفيحات ، اذية كبدية

قد يحدث ارتفاع بتعداد الكريات البيض أو انخفاض على أرضية انتان . (6)

مبررات البحث

نقص الصفائح اثناء الحمل يشكل مشكلة هامة للأطباء بشكل عام وهو غير مدروس بشكل كاف

حيث أن له اختلاطات خطيرة يمكن أن يسببها مثل:

نزوف ما حول الولادة، الأورام الدموية، موت الجنين داخل الرحم، نقص نمو الجنين ، الإجهاض ، الولادة المبكرة ، الحاجة لنقل المشتقات الدموية.

العمل على تمييز نقص الصفائح الحلمي السليم BGT عن أسباب أخرى تتظاهر بنقص صفائح مثل:

الارجاج وما قبل الارجاج ، التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC ، فرقية نقص الصفائح الخثرية TTP، متلازمة HELLP ، نقص الصفائح المناعي الذاتي ITP ،عوز الفولات ، الأسباب الدوائية.

و إن معرفة هذه الأسباب قد يساهم مستقبلا في تقليل معدل حدوث الاختلاطات لدى الحوامل.

هدف البحث

الهدف الأساسي:

تم إجراء دراسة تحليلية لنقص الصفائح عند الحوامل (الشروع ، الأسباب المرتبطة بالحمل ، الاختلاطات)

الأهداف الثانوية:

تم تحديد رقم صفائح حدي وعلاقته مع معدل حدوث الاختلاطات.
تصميم الدراسة :

دراسة حشديه مستقبليه Prospective cohort study

عينة البحث

معايير الادخال:

المريضات الحوامل المراجعات لقسم التوليد وامراض النساء في مشفى تشرين الجامعي بين عامي 2020_ 2021 مع تفصيل الشكاية عند المريضات اللواتي شخص لديهن نقص صفائح.

معايير الاستبعاد:

المرضى المعروفين باضطرابات دموية سابقة مرتبطة بنقص الصفائح، المرضى الذين لديهم نقص صفائح قبل الحمل.

مدة الدراسة: عام واحد

تنظيم ومتابعة المرضى

تم جمع البيانات من المرضى بعد اخذ الموافقة المستنيرة

قصة مرضية كاملة ، عمر المريضة ، العمر الحولي عند تشخيص نقص الصفائح، عدد مرات الولادة ، سوابق اجهاضات او اختلاطات سابقة اثناء الحمل ،سوابق نقل مشتقات دموية

تم اجراء تحليل CBC عند قبول المريضة

تم إجراء التحاليل الدموية اللازمة لتشخيص سبب نقص الصفائح وفيروسات الكبد B,C وايكو بطن لتقييم الضخامات الحشوية ولطاخة دموية لجميع المريضات
معايرة البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP واجراء تحاليل مناعية عند الشك بمرض مناعي ذاتي

معايرة LDH وبلروبينات واجراء لطاخة دموية بحال الشك ب DIC/TTP

معايرة خمائر الكبد AST/ALT واجراء لطاخة دموية بحال الشك بمتلازمة HELLP

معايرة PT,PTT عند الشك ب DIC

تم اجراء تحاليل CBC اسبوعية لمريضات BGT بعد الولادة لتحديد الزمن اللازم لعودة الصفائح الى الطبيعي

استمارة جمع بيانات للمرضى

اسم المريضة	العمر	تاريخ القبول	رقم الإضبارة	رقم الاتصال

عدد الولادات السابقة عدد مرات الإجهاض	العمر الحولي عند التشخيص	طريقة الولادة

WBC	NEUT	LYM	HGB	MCV	PLT (< 70)	PLT (70-150)	Cause of thrombocytopenia

السوابق المرضية:

الفحص السريري:

الاختلالات بحال حدوثها:

transfusion blood products,	TOP	IUGR	Preterm deliveries	IUFD	haematoma	GI bleeding	Peripartum hysterectomy	PPH	APH

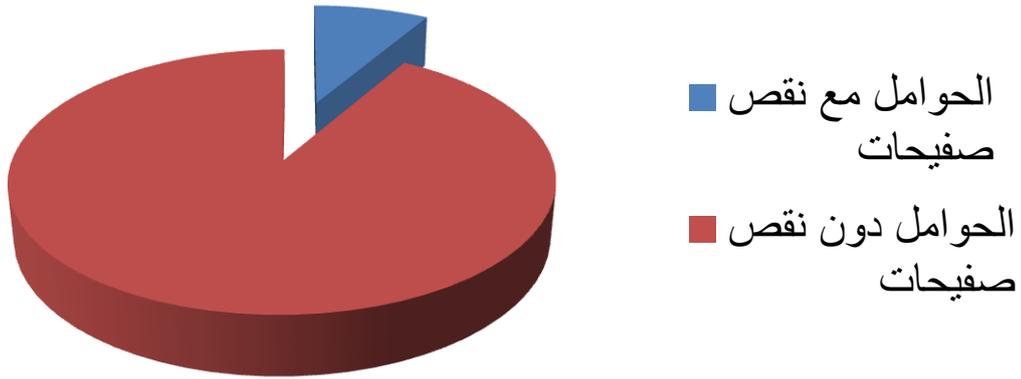
التدبير المناسب:

النتائج

بلغ عدد الحوامل الذين راجعوا مستشفى تشرين الجامعي بدءاً من شهر أيلول 2020 وحتى شهر تشرين الأول 2021 في قسم النسائية والتوليد 894 امرأة.

كان عدد الحوامل المصابين بنقص الصفائح 75 مريضة بنسبة شيعوع تعادل 8.4%

الشكل (5): شيعوع نقص الصفائح عند الحوامل المراجعات لمستشفى تشرين الجامعي

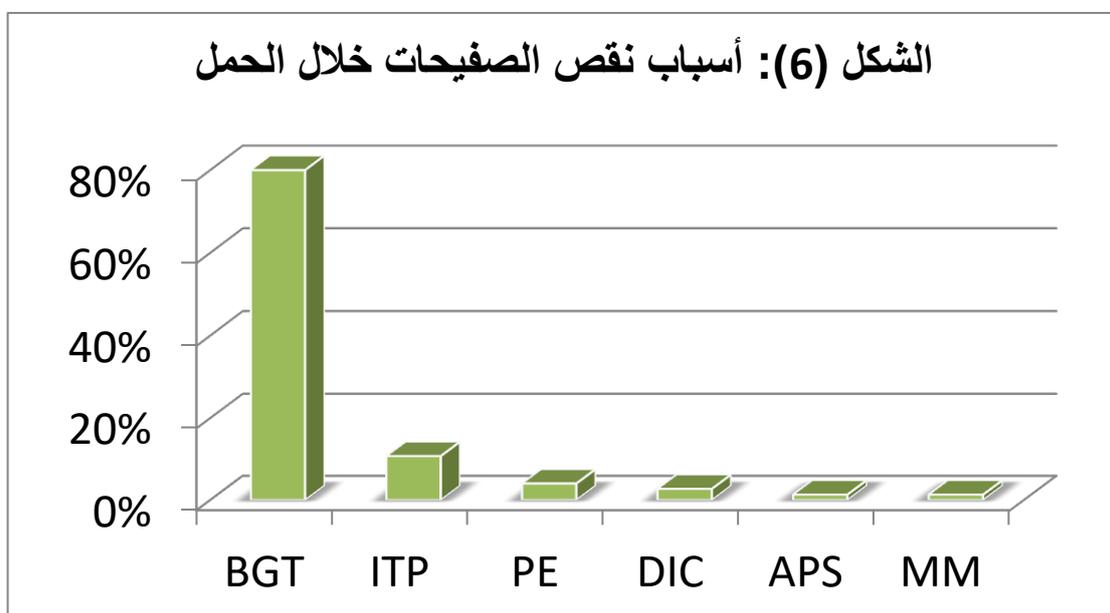


تراوحت أعمار المريضات بين 19 و 34 سنة وبعمر وسطي 26.3 ± 3.5 سنة.

بالنسبة للأسباب المؤدية لنقص الصفائح كانت النتائج كالتالي:

سبب نقص الصفائح	عدد المرضى	النسبة المئوية
الحمل السليم BGT	60	80%
مجهول السبب ITP	8	10.7%
ما قبل ارجاج PE\HELLP	3	4%
تخثر منتشر داخل الأوعية DIC	2	2.7%
أضداد الفوسفوليبيد APS	1	1.3%
MM	1	1.3%
المجموع	75	100%

الجدول (5): أسباب نقص الصفائح خلال الحمل



نلاحظ من الجدولين السابقين أن السبب الأشيع لنقص الصفائح لدى الحوامل في مشفى تشرين الجامعي هو نقص الصفائح الحمل السليم بنسبة تقدر ب 80% . بينما كانت نسبة الحوامل مع ITP هي 10% وكانت نسبة PE/HELLP هي 4% . بينما الأسباب الأخرى لم تتجاوز نسبة 6% .

بمقارنة العمر والعمر الحلمي و عدد الصفائح بين المجموعات السببية المختلفة وجدنا ما يلي:

P Value	MM N=1	APS N=1	DIC N=2	HELLP PE\ N=3	ITP N=8	BGT N=60	
0.004	34	24	0.7 ± 30.5	1.5 ± 30.1	2.1 ± 27.8	± 25.6 3.7	العمر (سنة)
0.001>	30	28	6.4 ± 20.5	2.9 ± 30	3.5 ± 23.8	± 30.3 3	العمر الحلمي (أسبوع)
0.001>	99	22	37.5 ± 38.5	9.1 ± 41.4	± 39.2 20.3	± 97.4 19.6	عدد الصفائح (1000/ملم ³)
-	-	-	-	-	-	± 3.93 1.8	الزمن اللازم لعودة الصفائح (أسبوع)
الجدول (6): مقارنة العمر والعمر الحلمي و عدد الصفائح بين المجموعات السببية							

وجد أن عدد الصفائح أقل مع تقدم عمر الام، كما نجد أن عدد الصفائح كان أقل كلما كان عمر الحمل أقل وبفارق هام احصائيا وذلك يعود لأن نقص الصفائح الحلمي السليم الذي لا يترافق عادة مع أرقام صفائح منخفضة جدا يحدث بعمر حلمي متقدم.

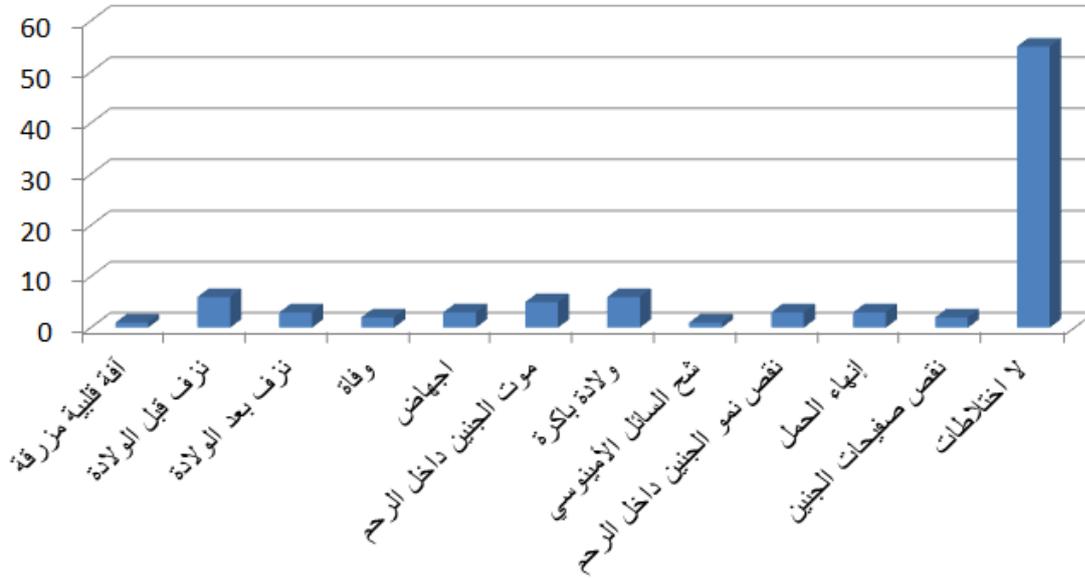
كما نجد أن أرقام الصفائح كانت أقل بالمجموعات الأخرى بالمقارنة مع نقص الصفائح الحلمي السليم وبفارق هام احصائيا، كما نجد أن الزمن اللازم لعودة الصفائح للطبيعي في نقص الصفائح الحلمي السليم كان وسطيا حوالي الشهر

بالنسبة للاختلافات الحاصلة عند الحوامل مع نقص صفائح كانت النتائج كالتالي:

الاختلاط	عدد المرضى	النسبة المئوية
آفة قلبية مزرققة عند الجنين	1	%1.3
نزف قبل الولادة APH	6	%8
نزف بعد الولادة PPH	3	%4
وفاة الأم	2	%2.7
اجهاض	3	%4
موت الجنين داخل الرحم IUD	5	%6.7
ولادة باكرة PD	6	%8
شح السائل الأمينوسي	1	%1.3
نقص نمو الجنين داخل الرحم IUGR	3	%4
إنهاء الحمل TOP	3	%4
نقص صفيحات الجنين	2	%2.7

الجدول (7): الاختلاطات المشاهدة عند المريضات الحوامل مع نقص صفيحات

الشكل (7) الاختلالات المشاهدة عند المريضات الحوامل مع نقص صفيحات



نلاحظ من الجدولين السابقين شيوع الاختلالات النزفية بنسبة هي الأعلى في عينة الدراسة بالإضافة لوجود حالتين نقص صفيحات لدى الأجنة

وبالمقارنة بين الاختلالات بحسب سبب نقص الصفيحات وجدنا ما يلي:

MM N=1	APS N=1	DIC N=2	HELLP PE\ N=3	ITP N=8	BGT N=60	
-	-	-	-	1 (12.5%)	-	آفة قلبية مزرقة عدد الجنين
-	-	2 (100%)	-	2 (25%)	2 (3.3%)	APH نزف قبل الولادة
-	-	-	-	1 (12.5%)	2 (3.3%)	PPH نزف بعد الولادة
-	-	1 (50%)	1 (33.3%)	-	-	وفاة الأم
-	1 (100%)	-	1 (33.3%)	1 (12.5%)	-	اجهاض
-	1 (100%)	2 (100%)	2 (66.7%)	-	-	موت الجنين داخل الرحم IUIFD
1 (100%)	-	-	1 (33%)	1 (12.5%)	3 (5%)	ولادة باكرا PD
-	-	-	-	-	1 (1.7%)	شح السائل الأمنيوسي
-	-	-	1 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (1.7%)	نقص نمو الجنين داخل الرحم IUGR
-	1 (100%)	-	1 (33.3%)	1 (12.5%)	-	إنهاء الحمل TOP
-	-	-	-	2 (25%)	-	نقص صفيحات الجنين

الجدول (8): مقارنة الاختلالات حسب سبب نقص الصفيحات

وجدنا فرق هام سريريا بنسب حدوث الاختلاطات بين مجموعة النساء المصابات بنقص الصفائح الحملية السليم وبقية المجموعات حيث كانت نسبة الاختلاطات أعلى بالمجموعات الأخرى

وبالمقارنة بين أشيع مجموعتين سببيتين لنقص الصفائح من حيث الاختلاطات:

P Value	ITP N=8	BGT N=60	
0.006	1 (12.5%)	-	آفة قلبية مزرقة عند الجنين
0.014	2 (25%)	2 (3.3%)	نزف قبل الولادة APH
0.236	1 (12.5%)	2 (3.3%)	نزف بعد الولادة PPH
-	-	-	وفاة الأم
0.006	1 (12.5%)	-	اجهاض
-	-	-	موت الجنين داخل الرحم IUFD
0.397	1 (12.5%)	3 (5%)	ولادة باكراً PD
0.713	-	1 (1.7%)	شح السائل الأمنيوسي
0.088	1 (12.5%)	1 (1.7%)	نقص نمو الجنين داخل الرحم IUGR
0.006	1 (12.5%)	-	إنهاء الحمل TOP
0.001>	2 (25%)	-	نقص صفائح الجنين
الجدول (9): مقارنة أشيع مجموعتين سببيتين لنقص الصفائح من حيث الاختلاطات			

نجد فروقا هامة سريريا بنسب حدوث الاختلاطات بين المجموعتين دون وجود دلالة احصائية هامة باستثناء نقص الصفائح الجنيني $P_{\text{valu}} < 0.001$

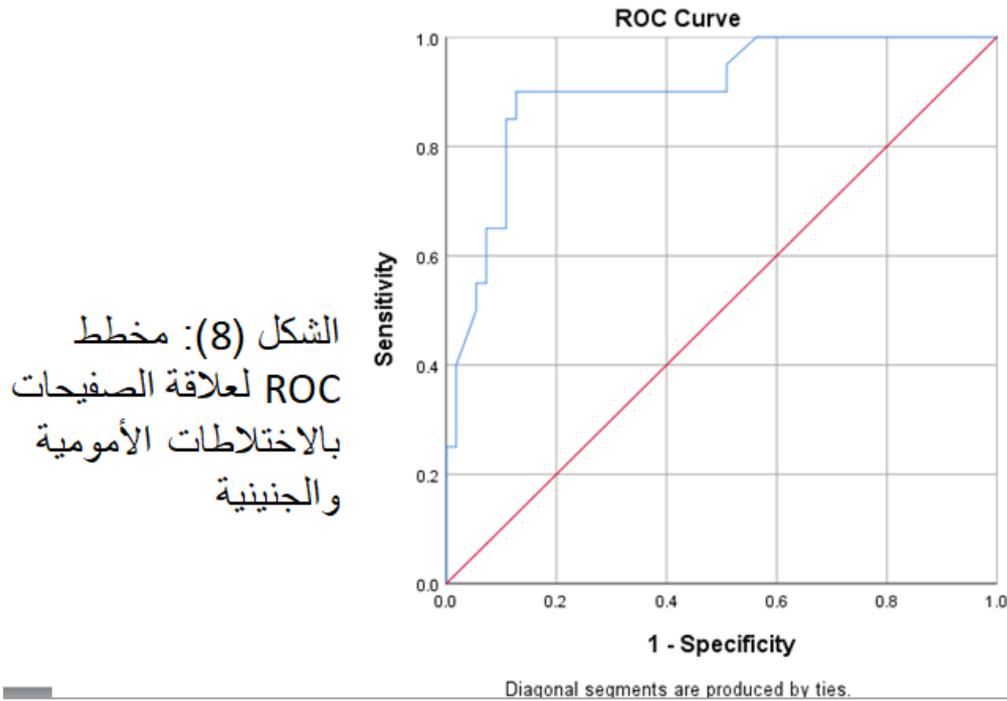
مع الأخذ بعين الاعتبار أننا نقارن مجموعة كبيرة مع مجموعة صغيرة (الفرق الكبير بالحجم بين العينتين)

لتحديد نقطة قطع من قيمة الصفائح بغرض التنبؤ بالاختلاطات الأمومية والجنينية قمنا بإجراء اختبار منحنى ROC وحصلنا على ما يلي:

مجال الثقة (CI 95%)		P Value	المساحة تحت المنحنى (AUC)
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
0.825	0.981	0.001>	0.903

هذه النتيجة تعكس ارتباط وثيق بين قيمة الصفحات وحدوث الاختلاطات

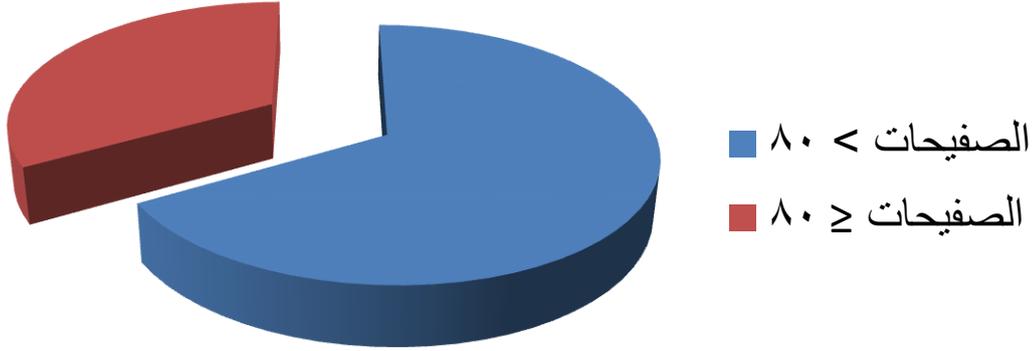
كانت النقطة المعيارية الأعلى حساسيةً ونوعيةً هي قيمة صفحات 80 ألف بالميكرو لتر بحساسية 90% ونوعية 87.3% للتنبؤ بالاختلاطات.



وعليه تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين حسب قيمة الصفحات :

- المجموعة الأولى صفحات < 80 شملت 50 مريضة (66.7%)
- المجموعة الثانية صفحات ≥ 80 شملت 25 مريضة (33.3%)

الشكل (9): توزيع المريضات حسب مجموعتي الصفيحات



بمقارنة المتغيرات الديموغرافية بين مجموعتي الصفيحات حصلنا على ما يلي:

P Value	صفيحات ≥ 80 (N=25)	صفيحات < 80 (N=50)	
0.001	2.7 ± 27.9	3.6 ± 25.5	العمر (سنة)
0.002	4.5 ± 29.9	3 ± 30.4	العمر الحملي (أسبوع)

الجدول (10): مقارنة المتغيرات الديموغرافية بين مجموعتي الصفيحات

نجد انخفاض في رقم الصفيحات مع تقدم عمر الأم (المجموعة الثانية) وأنه كلما كان العمر الحملي أقل كانت الصفيحات أقل

بمقارنة الاختلافات حسب مجموعتي نقص الصفيحات:

P Value	صفحات ≥ 80 (N=25)	صفحات < 80 (N=50)	
0.076	1 (4%)	0 (0%)	آفة قلبية مزرقة عند الجنين
0.001>	6 (24%)	0 (0%)	نزف قبل الولادة APH
0.012	3 (12%)	0 (0%)	نزف بعد الولادة PPH
0.043	2 (8%)	0 (0%)	وفاة الأم
0.012	3 (12%)	0 (0%)	اجهاض
0.001>	5 (20%)	0 (0%)	موت الجنين داخل الرحم IUFD
0.007	5 (20%)	1 (2%)	ولادة باكراً PD
0.477	0 (0%)	1 (2%)	شح السائل الأمنيوسي
0.012	3 (12%)	0 (0%)	نقص نمو الجنين داخل الرحم IUGR
0.012	3 (12%)	0 (0%)	إنهاء الحمل TOP
0.043	2 (8%)	0 (0%)	نقص صفحات الجنين
0.001>	18 (72%)	2 (4%)	أي اختلاط

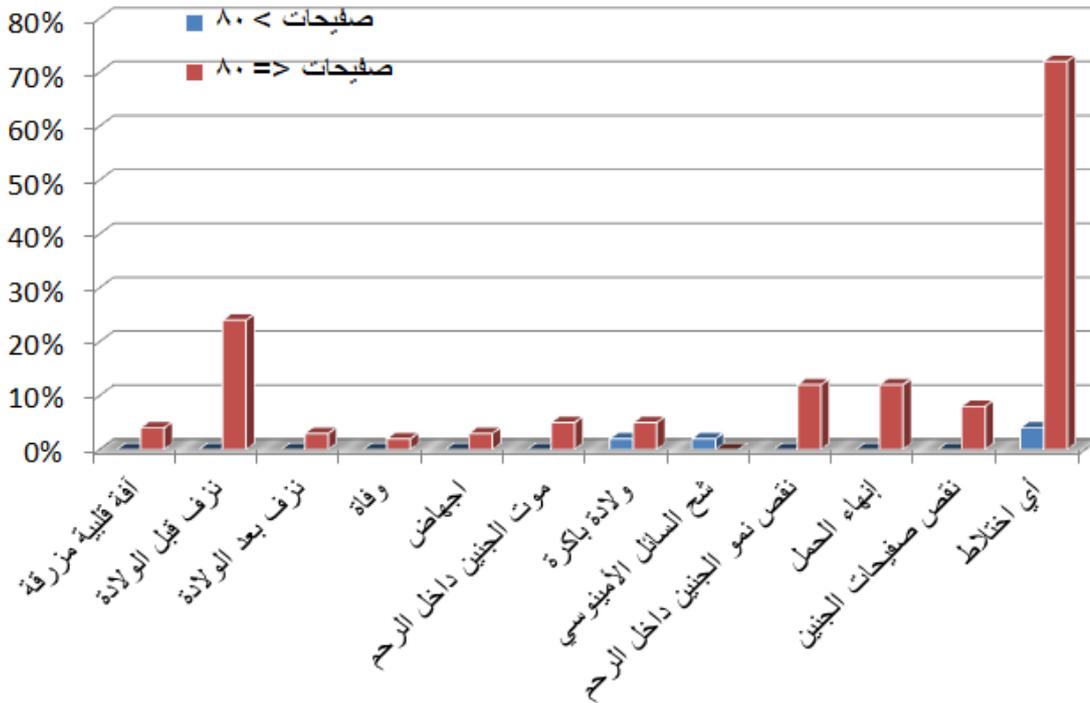
الجدول (11): مقارنة الاختلاطات بين مجموعتي الصفحات

من الجدول السابق نلاحظ أن رقم الصفحات أقل من 80000/ملم³ يترافق مع زيادة في حدوث الاختلاطات الأمومية والجنينية .

و فرق هام إحصائياً في معدلات حدوث أي اختلاط بالمقارنة مع مجموعة < 80000 :

$$OR=18.6 ; CI 95\% = [5.1 , 68,1]; P < 0.001$$

الشكل (10): مقارنة الاختلاطات بين مجموعتي الصفائح



قمنا بمقارنة قيم العمر والعمر الحلمي ورقم الصفائح عند مجموعتي الحوامل مع اختلاطات ودون اختلاطات

P Value	مع اختلاطات (N=20)	دون اختلاطات (N=55)	
0.004	3.7 ± 28.2	3.3 ± 25.6	العمر (سنة)
0.005	4.8 ± 27.2	3.3 ± 30	العمر الحلمي (أسبوع)
0.001>	27.2 ± 54.4	21.6 ± 98	عدد الصفائح (1000/ملم ³)

الجدول (12): مقارنة المتغيرات الديموغرافية وعدد الصفائح بين مجموعتي الحوامل مع أو دون اختلاطات

من الجدول السابق نجد أنه كلما زاد عمر الأم وكان العمر الحلمي أقل وقلت قيمة الصفائح فإن ذلك يترافق مع زيادة خطورة حدوث الاختلاطات بغض النظر عن السبب.

المناقشة

في دراستنا بلغ عدد النساء الحوامل المراجعين لقسم أمراض التوليد والنساء 894 امرأة وبلغ عدد النساء الحوامل المصابات بنقص صفيحات 75 امرأة وبنسبة مئوية 8.4% بما يتماشى مع الدراسات العالمية التي تشير الى أن نسبة شيوع نقص الصفيحات عند الحوامل تتراوح بين 7 إلى 12% .

بلغ عدد النساء المصابات بنقص صفيحات حملي سليم BGT 60 امرأة وبنسبة مئوية تقدر ب 80% وهذا أيضا يتماشى مع الدراسات العالمية التي تقدر نسبته بين 75 الى 80% .

بلغ عدد النساء المصابات بنقص صفيحات مناعي 8 مريضات وبنسبة مئوية تقدر ب 10% وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية التي تقدره بنسبة تتراوح بين 5_10% . كان عدد النساء في دراستنا المصابات ب PE/HELLP 3 مريضات وبنسبة مئوية تقدر ب 4% وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية التي تقدره بنسبة تتراوح بين 3_14% من حالات نقص الصفيحات عند الحوامل .

الأسباب الأخرى التي تشمل أمراض المناعة الذاتية كمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS واعتلالات الأوعية الخثرية الدقيقة والاسباب الورمية كانت نادرة وبنسب لا تتجاوز 3% بما يتماشى مع الدراسات العالمية

تم تقسيم عينة البحث الى مجموعتين بعد اجراء اختبار منحنى ROC حيث كانت النقطة المعيارية الأعلى حساسيةً ونوعيةً هي قيمة صفيحات 80 بحساسية 90% ونوعية 87.3% للتمييز بالاختلافات ومنه كانت المجموعة الاولى التي تشمل الحوامل مع صفيحات < 80 والمجموعة الثانية التي شملت الحوامل مع صفيحات ≥ 80 تشير غالبية الدراسات العالمية أن قيم صفيحات أعلى من 70 لا تترافق مع اختلالات هامة عند الأم والجنين.

بالمقارنة بين العمر الوسطي لمجموعتي الدراسة نجد فرق هام احصائيا بين المجموعتين حيث كان العمر الوسطي للمجموعة الاولى 25 سنة بينما كان العمر الوسطي للمجموعة الثانية 28 سنة أي ان أرقام الصفيحات كانت أقل مع التقدم بالعمر وكانت الاختلافات أشد .

وبالمقارنة مع الدراسة الاردنية التي أجريت بسنة 2018 والتي قسمت المريضا الى مجموعتين أعلى من 70 وأقل من 70 كان العمر الوسطي للمجموعة الأولى 25 سنة وللثانية 30 سنة.

بالمقارنة بين المجموعتين من حيث معدل حدوث الاختلافات نجد وجود فرق هام احصائيا من ناحية حدوث النزوف قبل أو بعد الولادة بين المجموعتين حيث كانت جميع حالات النزف لدى المريضا مع صفيحات أقل من 80 ألف .

وبالمقارنة بين جميع الاختلافات بين المجموعتين نجد فرق كبير بمعدل مريضتين بالمجموعة الأولى و18 مريضة بالمجموعة الثانية مع دلالة هامة احصائيا وبالعودة الى النتائج نجد ارتفاع بمعدل حدوث النزوف لدى مرضى ITP والتخثر المنتشر داخل الاوعية بالمقارنة مع أسباب نقص الصفيحات الأخرى .

في الدراسة التي أجراها Hackan في تركيا بسنة 2020 على 89 امرأة حامل مع نقص بالصفائح ITP كانت أكثر الاختلافات شيوعا هي الاختلافات النزفية.

سنورد ملخصا للدراسات العالمية بالمقارنة مع دراستنا:

في الدراسة الاردنية التي اجراها M. Khadra وزملاؤه بين عامي 2012 و 2016 تبين أن نسبة حدوث نقص الصفائح عند الحوامل 7.20% وكانت نسبة النساء المصابات ب BGT 78.53% ونسبة ITP 1.93% ونسبة PET/HELLP 7.41% والأسباب الدوائية 7.23% والذئبة ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد 0.84% وأسباب أخرى 4.04% وكانت نسبة حدوث الاختلاطات أعلى مع انخفاض عدد الصفائح وتقدم عمر الأم نتائج الدراسة الأردنية مشابهة لنتائج دراستنا من حيث نسبة شيوع نقص الصفائح وأسبابها وفي هذه الدراسة كان BGT هو الأكثر شيوعا ويترافق مع معدل اختلاطات أقل وكان PET/HELLP ثانيا بنسبة 7.41% وكان ITP بنسبة 1.93%

في دراستنا كانت نسبة ITP حوالي 10% وبنسبة أشيع من PET/HELLP وذلك يعود لفرق حجم العينة بين الدراستين والمدة الزمنية التي أجريت فيها كل دراسة مع الأخذ بعين الاعتبار أن نسب دراستنا مشابهة للدراسات العالمية في الدراسة الصينية التي اجراها Yan Xu وزملاؤه بين عامي 2014 و 2016 والتي بلغ عدد الحوامل مع نقص صفائح فيها 195 امرأة كانت نسبة الحوامل المصابات بنقص صفائح حملي سليم هي 60% (بعدد 116 حامل) وكان عدد النساء مع ITP 55 امرأة بنسبة مئوية 28.2% بينما كانت نسبة النساء الحوامل مع أسباب نقص صفائح مرتبطة بالانسمام الحملي 11.8% (بعدد مقداره 23 امرأة)

كانت نسبة حدوث الاختلاطات النزفية أعلى بالمجموعتين الثانية والثالثة بالمقارنة مع مجموعة نقص الصفائح الحملي السليم أرقام الصفائح تغيرت بعد الولادة بالمجموعتين الأولى والثالثة بالمقارنة مع مجموعة ITP في مجموعة ITP كان هناك فرق بتعداد الصفائح بين المريضات اللواتي تلقين علاج بالمقارنة مع المريضات اللواتي لم يتلقين أي علاج ولم يكن هناك فرق هام احصائيا بالعلاج بين المريضات اللواتي عولجن بالستيروئيدات مقارنة مع المريضات اللواتي عولجن ب IVIG بالمقارنة مع نتائج دراستنا نجد ان نسبة حدوث الاختلاطات كانت أقل لدى النساء مع GT بالمقارنة مع النساء مع أسباب نقص صفائح أخرى بما في ذلك الاختلاطات النزفية وكذلك فإن نسبة حدوث كل من ITP و GT مشابهة لنتائج دراستنا بالنسبة لأرقام الصفائح لاحظنا بدراستنا تحسن بأرقام الصفائح لدى مريضات GT بعد الولادة وكذلك مريضات الانسمام الحملي في الدراسة السويسرية التي اجراها PERNEGER وزملاؤه عام 2000 والتي قارنت بين مجموعتين من النساء الحوامل (الأولى مع نقص صفائح وشملت 786 امرأة حامل مع نقص صفائح والثانية شملت 287 امرأة حامل بدون نقص صفائح) تبين أن نسبة حدوث الاختلاطات النزفية والاختلاطات بشكل عام لدى الأم والجنين كانت أعلى وبفرق هام احصائيا لدى المجموعة الأولى ان غالبية المريضات اللواتي لديهن نقص صفائح بنسبة تبلغ 79% كانت أرقام الصفائح لديهن تتراوح بين 116 و 149 واعتبرت الدراسة أن رقم صفائح أعلى من 115/ميكرو لتر لا يتطلب أي استقصاءات هامة

بالمقارنة تبين أن الدراسة السويسرية تتوافق مع دراستنا حيث كانت نسبة الاختلالات لدى المجموعة الأولى أعلى بكثير وبفرق هام احصائيا بالمقارنة مع المجموعة الثانية

كان رقم الصفيحات الحدي في الدراسة السويسرية هو 115 بينما في دراستنا كان رقم الصفيحات الحدي هو 80

الاستنتاجات

نسبة شيوع نقص الصفيحات لدى الحوامل في مستشفى تشرين الجامعي هي 8.4% وكان السبب الأكثر شيوعا هو نقص الصفيحات الحلمي السليم وبنسبة تقدر ب 80% بينما كانت نسبة المريضات الحوامل مع ITP هي 10% وكانت نسبة المريضات المصابات بPE/HELLP هي 4%

الأسباب الأخرى التي تشمل أمراض المناعة الذاتية كمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS واعتلالات الأوعية الخثرية الدقيقة والاسباب الورمية كانت نادرة وبنسب لا تتجاوز 3% كانت قيمة الصفيحات الحدية في دراستنا هي 80 بالميكرو لتر ان أرقام الصفيحات كانت أقل مع التقدم بالعمر وكانت الاختلالات أشد حدوثا وبفرق هام احصائيا

كانت جميع حالات النزف لدى المريضات مع صفيحات أقل من 80 ألف وجدنا ارتفاع بمعدل حدوث النزوف لدى مرضى ITP والتخثر المنتشر داخل الاوعية بالمقارنة مع أسباب نقص الصفيحات الأخرى كما وجدنا نقص صفيحات لدى طفلين لأمهات مصابات ب ITP وبنسبة بلغت 25% كاختلاط لدى مريضات ITP الزمن الوسطي لعودة الصفيحات إلى الطبيعي بعد الولادة هو حوالي الشهر لدى مريضات نقص الصفيحات الحلمي السليم

التوصيات

- بما أن نقص الصفيحات الحلمي السليم هو السبب الأكثر شيوعا لنقص الصفيحات خلال الحمل وبما أنه لا يتطلب أي تدخل علاجي نوعي ويترافق مع اختلالات نادره ويتداخل بالتشخيص التفريقي مع الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات خلال الحمل وخاصة ITP فلذلك لا بد من التعاون بين اطباء الدم وأطباء أمراض النساء للوصول إلى التشخيص الدقيق لنقص الصفيحات وبالتالي تحديد خطة العلاج المناسب لتقليل الاختلالات لدى الأم والجنين
- التأكيد على مراقبة أرقام الصفيحات لدى جميع النساء الحوامل خلال مراحل الحمل ولا سيما لدى النساء المعروفات سابقا بقصة نقص صفيحات خلال الحمل أو كان لديهن اختلالات غير مفسرة خلال الحمل وثم القيام بالتحاليل اللازمة عند وجود نقص صفيحات
- يمكننا اعتبار رقم صفيحات 80 ألف بالميكرو لتر هو رقم صفيحات حدي لاتخاذ قرارات علاجية ووقائية تتعلق بصحة الأم والجنين خلال فترة الحمل.
- التأكيد على اجراء تحاليل لأرقام الصفيحات عند الولادة لأمهات مصابات بنقص صفيحات حلمي وخاصة المصابات منهن بنقص الصفيحات المناعي الذاتي ITP

المراجع

References

- [1] Buckley MF, James JW, Brown DE: A novel approach to the assessment of variations in human platelet count. *Thromb Haemost* 83:480–484, 2000
- [2] JA, Dotters-Katz S. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(08): 490–496. Doi: 10.1097/OGX.0000000000000697
- [3] Thombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2009;11:177–183. Doi: 10.1576/toag.11
- [4] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–3817. Doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- [5] Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018; 379(01):32–43. Doi: 10.1056/NEJMoa1802897
- [6] Williams Hematology 9th Ed 2016
- [7] Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastre B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets.* 2010; 21(08):587–595. Doi:10.3109/09537104.2010.5098
- [8] Myers B. Review thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2009;11:17
- [37] ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar. 133 (3):e181-e193.
- [9] "Low Platelet Count (Thrombocytopenia)". Healthline. Retrieved 2015-12-02.
- [10] Gernsheimer, T., A. H. James, and R. Stasi. "How I Treat Thrombocytopenia in Pregnancy." *Blood* 121.1 (2012): 38-47. Web.
- [11] Mccrae, Keith R. "Thrombocytopenia in Pregnancy." *Platelets* (2013): 909-28. Web
- [12] Provan D, Newland A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(Suppl 1):S34.
- [13] Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(13):4306
- [14] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1999;93(2):169.
- [15] Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(9):598

- [16] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995.
- [17] Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37(3):275.
- [18] Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev*. 2002;16(1):43
- [19] Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood*. 2005;106(7):2244.
- [20] Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, et al. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(8):771.
- [21] Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood*. 2005;106(7):2244
- [22] Bar J, Stahl B, Hod M, et al. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(1):31.
- [23] Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:271363
- [24] Stuart SG, Simister NE, Clarkson SB, et al. Human IgG Fc receptor (hFcRII; CD32) exists as multiple isoforms in macrophages, lymphocytes and IgG-transporting placental epithelium. *EMBO J*. 1989;8(12):3657
- [25] Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 1993;48(12):781.
- [26] McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood*. 1992;80(11):2697.
- [27] CHRISTIAENS GCML, NIEUWENHUIS HK, BUSSEL JB. Comparison of Platelet Counts in First and Second Newborns of Mothers With Immune Thrombocytopenic Purpura. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(4 Part 1):546.
- [28] Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, et al. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn*. 1995;15(5):439.
- [29] Cook RL, Miller RC, Katz VL, et al. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol*. 1991;78(4):578.
- [30] Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):893.
- [31] Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326(14):927.
- [32] Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*. 1993;91(3):950
- [33] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov. 122 (5):1122-31

- [34] Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep. 94(3):364-70
- [35] Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun. 190(6):1520-6
- [36] Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul. 102(1):181-92.
- [38] Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg.* 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.
- [39] van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Runnard Heimel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Oct;18:42-48.
- [40] Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and Adaptive Immune Responses in HELLP Syndrome. *Front Immunol.* 2020;11:667.
- [41] Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015 Dec 07;451(Pt B):117-20.
- [42] Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(18):e19798
- [43] Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(18):e19798
- [44] O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar;186(3):475-9.
- [45] Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician.* 1999 Sep 01;60(3):829-36, 83
- [46] Lam MTC, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2017 Jul-Sep;7(3):136-141
- [47] George JN How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:2040-60
- [48] Scully M, Thomas M Underwood M, et al; collaborators of the UK TTP Registry. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211-219
- [49] Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2004;44 (8):1149-1158
- [50] Delmas Y, Helou S Chabanier P, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15 (1):137
- [51] George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):339-344

[52]Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1059-1063

[53]Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26-37

[54]Scully M, Starke R, Lee R, Mackiel, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(6):459-463

[55]Scully M, Starke R, Lee R, Mackiel, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(6):459-463

[56]McDonald V, Manns K, Mackiel J, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201-1208

[57] S Miyakis, M D Lockshin, T Atsumi, D W Branch, R L Brey, R Cervera, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *J Thromb Haemost* Feb;4(2):295-306. 2006 PMID: 16420554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

[58] Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th international congress on Antiphospholipid antibodies task force report on Antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461. PMID: 33100166

[59] Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th international congress on Antiphospholipid antibodies task force report on Antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461. PMID: 33100166

[60] Eleftheria Lefkou, Apostolos Mamopoulos, Themistoklis Dagklis, Christos Vosnakis, David Rousso, Guillermina Girardi Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy *J Clin Invest* 2016 Aug 1;126(8):2933-40. DOI: 10.1172/JCI86957. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27454295 PMCID: PMC4966313

[61] Skjeflo EW, Christiansen D, Fure H, Ludviksen JK, Woodruff TM, Espevik T, et al. TE Staphylococcus aureus-induced complement activation promotes tissue factor-mediated coagulation. *J Thromb Haemost.* 2018 May;16(5):905-918. DOI: 10.1111/jth.13979. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29437288

[62] Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A. Semin Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Hemost.* 2018 Jul;44(5):439-444. DOI: 10.1055/s-0037-1601331. Epub 2017 May 3. PMID: 28470652 Review

[63] Abdulwahab Ahmed 1, Jameel Singh, Ysodra Khan, Surya V Seshan, Guillermina Girardi A new mouse model to explore therapies for preeclampsia *PLoS One* 2010 Oct 27;5(10):e13663. PMID: 21048973 PMCID: PMC2965104 DOI: 10.1371/journal.pone.0013663

- [64] Gioulia Romanidou, Theocharis G Konstantinidis, Odysseas Koutsogiannis, Anastasia Grapsa, Christina Tsigalou Study of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Arterial Hypertension *Med Sci (Basel)* 2018 Nov 13;6(4):102. DOI: 10.3390/medsci6040102. PMID: 30428599 PMCID: PMC6313595
- [65] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European registry on obstetric Antiphospholipid syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):766-768. DOI: 10.1177/0961203312440058. PMID: 22635227
- [66] Rokosh RS, Ranganath N, Yau P, Rockman C, Sadek M, Berland T, et al. High prevalence and mortality associated with upper extremity deep venous thrombosis in hospitalized patients at a tertiary care Center. *Ann Vasc Surg*. 2020 May;65:55-65. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.10.055. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669473
- [67] Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):452-63. Epub 2015/04/04.
- [68] Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2013;8(1):23-32.
- [69] Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth J Med* 2010;68(4):147-52. Epub 2010/04/28.
- [70] Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):1005-16.
- [71] Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC score in pregnant women - a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PloS One* 2014;9(4):e93240. Epub 2014/04/15
- [72] Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*
- [73] Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev* 2011;25(1):33-7.
- [74] Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):408-12. Epub 2016/07/04.

[75] George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886±890.

[76] Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28:812

[77] Practice Bulletin No. 166: "Thrombocytopenia in Pregnancy". *Obstet. Gynecol.*, 2016, 128, 43.

[78] Burrows R.F., Kelton J.G.: "Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, 731.

[79] Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. Growth and nutrition. In: Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW, eds. *Siedel's Guide to Physical Examination*. 9th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2019:chap 8.

[80] Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77:1

[81] Williams Obstetrics 25th Edition

[82] Parnas M., Sheiner E., Shoham-Vardi I., Burstein E., Yermiahu T., Levi I., et al.: "Moderate to severe thrombocytopenia in pregnancy". *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, 128, 163

[83] Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P., Perneger T.V., de Moerloose P.: "Platelet count at term pregnancy: A reappraisal of the threshold". *Obstet. Gynecol.*, 2000, 95, 29.

[84] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174

[85] Moise KJ Jr. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:51

[86] Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:98

Syrian Arab Republic
Tishreen University –Latakia
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



**Analytical study of thrombocytopenia in pregnant
women in Tishreen University Hospital**
(causes, complications, management)

A research conducted to earn Master's Degree certificate in the
medicine of Hematology in Tishreen University in Latakia,
Syria

By:

DR. Alaa sleiman Marouf

Supervisor

Prof. Dr. Firas Hussein

Supervisor Associate

Dr. louai Hasan

2022