

THE ACCURACY OF PLACENTAL GROWTH FACTOR IN PREDICTING OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH GESTATIONAL HYPERTENSION

دقة عامل النمو المشيمي في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج

لدى مريضات ارتفاع التوتر الشرياني الحملي

Jameel Nadeem Jadid, MD

د. جميل نديم جديد

ABSTRACT

Background: Hypertensive disorders of pregnancy are a major contributor to death and disability for pregnant women and their infants. The diagnosis of preeclampsia by using blood pressure and proteinuria is of limited use. Placental growth factor (PLGF) is an angiogenic factor; a secondary marker of associated placental dysfunction in preeclampsia, with known low plasma concentrations in the disease.

Methods: This was a prospective cohort study conducted at Obstetrics and Gynecology University Hospital, Damascus, Syria, during the period between December 2014 and November 2015. We studied the diagnostic accuracy of low plasma PLGF concentration (<5th percentile for gestation) in women presenting with gestational hypertension without proteinuria between 20 and 35 weeks' gestation.

Results: Of 70 women, 34 (48.57%) developed confirmed preeclampsia. The role of the low PLGF value in prediction of preeclampsia was determined, and the results were below 5% according to gestational age: sensitivity 58.8%, specificity 97.2%, positive predictive value 95.24%, and negative predictive value 71.43%.

Conclusions: PLGF in maternal serum is important in predicting preeclampsia, especially early onset and severe preeclampsia and expectation of pregnancy termination in hypertensive patients.

ملخص البحث

طرق البحث: تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية في مستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي في دمشق-سوريا، خلال الفترة بين كانون الثاني 2014 وحتى تشرين الثاني 2015. قمنا بدراسة الدقة التشخيصية لانخفاض تركيز عامل النمو المشيمي PLGF المصلي (تحت الخط المؤي الخامس الموافق لعمر الحمل) عند النساء اللواتي يعانين من ارتفاع التوتر الشرياني الحملي دون بروتينية بين الأسبوعين 20 و35 من الحمل.

النتائج: لوحظ من بين 70 سيّدة حامل في الدراسة، فقد طوّرت

خلفية البحث: تعد اضطرابات ارتفاع التوتر الشرياني خلال الحمل مساهماً رئيسياً في الوفيات والعجز لدى النساء الحوامل وأطفالهن الرضع. إنّ تشخيص ما قبل الإرجاج بقياس ضغط الدم والبروتينية يعتبر ذو فائدة محدودة. يمثل عامل النمو المشيمي PLGF عاملاً وعائياً، وهو واسم ثانوي لسوء وظيفة المشيمة المرافق لحالة ما قبل الإرجاج، مع ملاحظة تراكيز مصلية منخفضة في سياق هذا المرض.

*Jameel Nadeem Jadid, MD, Master, Damascus University, Syria. E-mail: Jameel.jd87@gmail.com

(Placental Growth Factor) قد يكون له حسنة تفوق ضغط الدم والبيبة البروتينية والتي هي عواقب للمرض المثبت حدوثه، ومن الممكن أن يكون اختبأراً أنسب سريراً للأطباء في تحديد السيدات اللاتي مرجح أن يطورن ما قبل إرجاج مترافق مع مرضة هامة تتطلب الولادة الطبية من بين السيدات المعرضات لخطر الإصابة.

من المتوقع أن يكون لعامل النمو المشيمي دور كبير في التشخيص المبكر مستقبلاً وتحديد السيدات الأعلى خطورة لتطوير ما قبل الإرجاج، وبالتالي فإن ذلك يتيح تركيز الجهود عليهن والتنبؤ بحدوث المرض مسبقاً ومراقبة أفضل وتدبير أبكر مما ينقص الأمراض والوفيات لديهن وتوفير المال والجهد على النساء منخفضات الخطورة.

إن الهدف الأولي لهذا البحث هو تقييم دقة التشخيص لتراكم عامل النمو المشيمي PLGF في البلازما لدى سيدات يراجعن مستشفى الولادة الجامعي مع ارتفاع ضغط حملي بين الأسابيع 20 و35 من الحمل، واستخدامه في التنبؤ بحدوث ما قبل إرجاج خلال الحمل وذلك بالمراقبة والتقييم الدوري كل أسبوعين وحتى الولادة.

طرق البحث

تصميم الدراسة:

- نمط الدراسة: دراسة مستقبلية حشدية (Cohort).
- مكان الدراسة: الهيئة العامة لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق.
- زمان الدراسة: من كانون الثاني 2014 وحتى تشرين الثاني 2015.

عينة الدراسة: شملت عينة الدراسة السيدات الحوامل المراجعات لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بعمر حملي بين 20 و35 أسبوعاً واللواتي مكشفت لديهن ارتفاع ضغط حملي بعد الأسبوع 20 بدون بيلة بروتينية بتاريخ المعاينة أو قبلها بشكل موثوق.

معايير الإشمال:

- الحوامل بعمر 15 سنة أو أكثر عند بداية الحمل.
- عمر حملي موثق حسب اليوم الأول من آخر دورة طمثية منتظمة موثوقة، بين 20 و35 أسبوعاً حملياً.
- وجود قيم ضغط دموي مقاسة بوضعية الجلوس مرتين بفاصل 6 ساعات باستخدام جهاز الضغط ذو الكم المخصص للبالغين، وهذه القيم أعلى من 90/140 ملم.زئبقي، وذلك بعد التأكد من أن قيم الضغط المرتفعة حديثة البدء ولم تكن مرتفعة قبل الأسبوع 20 للحمل من خلال أخذ قصة مرضية دقيقة وموثوقة مدعمة بقيم ضغط طبيعية مقاسة لدينا أو لدى طبيب متابع للمريضة خلال هذا الحمل.

34 منهن (نسبة 48.57%) حالة ما قبل إرجاج مثبتة. تمّ تحديد دور قيم PLGF المنخفضة في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج، وكانت نتائج القيمة تحت الخط 5% وفق العمر الحملي: الحساسية 58.8%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الإيجابية PPV 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية NPP 71.43%.

الاستنتاجات: إن عيار PLGF في المصل عند الأم له أهمية جيدة في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج، وخصوصاً ما قبل الإرجاج باكراً البدء والشديد، بالإضافة لدوره في توقع إنهاء الحمل لدى مريضات ارتفاع التوتر الشرياني الحملي.

مقدمة

تعدّ اضطرابات ارتفاع الضغط مشكلة شائعة نسبياً وهامة لدى السيدات الحوامل، وهي في بعض الأحيان ذات نتائج والدية وجينية سيئة للغاية وبخاصة في حالات الإرجاج وما قبل الإرجاج. يذكر الباحثون أن 16% من وفيات الأمهات كانت بسبب اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل، وتقول تقارير موثقة أن أكثر من نصف الوفيات المرتبطة بهذه الاضطرابات يمكن تجنبها بالإضافة إلى أن ما قبل الإرجاج هو من الأسباب الرئيسية للولادة المبكرة الطبية. ويختلط ما بين 3-11% من جميع الحمول بمتلازمة ما قبل الإرجاج¹.

يشكل تشخيص هذه المشكلة بشكلٍ باكراً ونوعياً تحدياً كبيراً للأطباء والباحثين، حيث أن التشخيص الحالي لمتلازمة ما قبل الإرجاج يعتمد على واسمات سريرية تقليدية ولكنها غير نوعية وغير موثوقة، وهي الضغط والبيبة البروتينية، وكلاهما عرضة لخطأ المراقب وذات دقة ضعيفة لتحديد السيدات والأجنة الذين يكونون على خطورة لنتائج سيئة². إن هذه الشكوك السريرية قادت لاستخدام تداعلات واختبارات إضافية مع تكاليف مرافقة للمراقبة قبل الولادة والقبولات في المستشفيات مما زاد العبء على السيدات الحوامل وعوائلهن وعلى خطط ومخصصات الرعاية الصحية العامة³.

أظهر تقييم الواسمات الحيوية والتقنيات التصويرية أن أيّاً منها لم يكن لديه الحساسية أو النوعية من أجل تشخيص أو التنبؤ بما قبل الإرجاج واختلاطاته، حيث أن الغالبية يحددون مرض متقدم مع أذية أعضاء نهائية مؤكدة.

إن التطورات الحديثة في فهم ما قبل الإرجاج قد أوضحت الأدوار الحيوية للعوامل المولدة الوعائية المشتقة من المشيمة⁴، وإن تطوير اختبار من أجل حالة ما قبل الإرجاج مع استخدام واسم مناسب من حيث الأمراض كعامل النمو المشيمي PLGF

- منخفض جداً very low: عندما يكون >12 بيكوغرام/مل.

القيم المرجعية المصلية المرضية لعامل النمو المشيمي PLGF هي الواقعة تحت الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل وهي:

- 20-24 أسبوع حملي: 76.4 بيكوغرام/مل.

- 24-29 أسبوع حملي: 141.1 بيكوغرام/مل.

- 29-32 أسبوع حملي: 139.3 بيكوغرام/مل.

- 32-35 أسبوع حملي: 65.5 بيكوغرام/مل.

- 35-37 أسبوع حملي: 31.7 بيكوغرام/مل.

- 37-40 أسبوع حملي: 23.4 بيكوغرام/مل.

عمر الحمل Gestational age: يحسب بالأسابيع منذ اليوم الأول لآخر دورة طمثية موثوقة مسبقة بدورات منتظمة دون استخدام مانعات الحمل الفموية في آخر ثلاثة أشهر قبلها.

جمع البيانات: اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية:

- مراجعة أدبيات الدراسة: تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجالات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.

- بيانات استبيان الدراسة: كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالمرضى وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة، بالإضافة لتدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل، ومتابعة المرضى المشاركات.

طريقة العمل:

I. أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري جامعة دمشق.

II. أخذ موافقة المريضات الطوعية للدخول في الدراسة بعد ضبط تحقيقهن لمعايير الدراسة.

III. تم ملئ الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الطبيب الدارس، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة وعلى الموجودات السريرية والمخبرية المكتشفة.

طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة:

I. انتخاب السيدات المناسبات للدراسة يتم من خلال الاستجواب الدقيق وأخذ قصة مرضية وحملية دقيقة وبعد إجراء فحص سريري وصدوي روتيني.

- عدم وجود بيلة بروتينية (أي أن مستوى البروتين أقل من 300 ملغ في بول 24 ساعة، أو أن نسبة البروتين: الكرياتينين في عينة بول عشوائية نظامية أقل من 0.3، أو سلبية البروتين في شريط الكشف أو بإشراك عدة طرق مع بعضها للتأكد عند وجود قيم حدية).

معايير الاستبعاد:

- حمل متعدد.
- موت محصول الحمل.
- خبز جنيني "كبر حجم المشيمة".
- وجود ما قبل إرجاج مثبت.
- وجود ارتفاع ضغط مزمن.
- وجود مرض كيدي أو كلوي مزمن أو حاد، وجود مرض مراري.
- وجود فقر دم انحلاي أساسي.
- وجود متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- تناول أدوية معينة مثل الأسبرين، الهيبارين.

تعريف⁵

- ارتفاع الضغط الحلمي: هو ارتفاع ضغط دم حديث البدء بعد الأسبوع 20 من الحمل وغير مختلط خلال الحمل، بدون بيلة بروتينية وتكون القيم المعتمدة للتشخيص كالتالي: (الضغط الانقباضي ≤ 140 ملم.زئبق أو الانبساطي ≤ 90 ملم.زئبق).

ما قبل الإرجاج: وهو معرف بوجود معيارين أساسيين: وجود ارتفاع ضغط شرياني أعلى من 140/90 ملم.زئبق بعد الأسبوع 20 للحمل. مع بيلة بروتينية ≤ 300 ملغ/بول 24 ساعة أو نسبة البروتين: الكرياتينين ≥ 0.3 أو $\geq 1+$ في أشرطة الكشف أو عبر إشراك طريقتين للتأكد عند وجود قيم حدية.

ما قبل الإرجاج الشديد: سوف نعتمد في دراستنا هذه على المعايير السريرية التالية:

- ضغط شرياني $\leq 110/160$ ملم.زئبق.
- بيلة بروتينية ≤ 2 غ/بول 24 ساعة أو $\geq 2+$ في شريط الكشف.
- أعراض مستمرة مثل الصداع، اضطرابات في الرؤية، ألم شرسوفي مستديم.

عامل النمو المشيمي PLGF: هو عامل مصنع من الأرومة الغازية المخلوية Syncytio-trophoblast وحسب قيمته يكون:

- طبيعي normal: عندما يكون \geq الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل.
- منخفض low: عندما يكون $>$ الخط المئوي الخامس الموافق لعمر الحمل.

الجامعي بدمشق (جهاز ضغط، أنابيب لأخذ العينات الدموية، جهاز إيكو).
- المخبر لإجراء التحاليل الدموية المطلوبة.
- الكيت الخاص بمعيار عامل النمو المشيمي PLGF:
(DRG PLGF ELISA EIA-4529) والذي يقوم بكشف العامل
بتقنية ELISA وذلك بكشف الأضداد التي تستهدف موقعاً فريداً على
سطح جزيء PLGF الموجود في مصل العينات المسحوبة.

تحليل البيانات: بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب
باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل
-إصدار 2010 (Microsoft Office Excel 2010). استعرضت
الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، الانحراف
المعياري، الحد الأدنى، الحد الأعلى والنسبة المئوية. أجري التحليل
الإحصائي وفق الاختبار المناسب (student t، أو Chi-square)،
وكانت الفروق هامة من أجل قيمة مستوى الدلالة p أصغر من 0.05.
من أجل الاختبارات التنبؤية تم حساب الحساسية، النوعية، القيم التنبؤية
الإيجابية والسلبية.

القضايا الأخلاقية Ethical issues: تم الحصول على موافقة
مطلعة من السيدات الداخلات في الدراسة بعد شرح الفوائد التي قد
نحصل عليها في تطوير الممارسة الطبية المقدمة لديهن مستقبلاً،
وأنة لا يوجد أية مخاطر أو أضرار من ذلك حيث أن هذا الإجراء يهتم
بالمقاييس والمعايير الدموية والفحوص السريرية وليس له أي محاذير. تم
إطلاع كل مريضة على الفوائد والمخاطر المتوقعة، وتم أخذ توقيعها في
حال موافقتها على المشاركة على بيان بالموافقة المطلعة.

النتائج

بلغ عدد المريضات في عينة الدراسة 70 سيدة، وبلغ عدد السيدات
اللاتي تطوّر لديهن حالة ما قبل إرجاج 34 سيدة بنسبة مئوية بلغت

قيمة p	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إرجاج	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إرجاج	عينة الدراسة	المتغيرات	
0.05<	3 (8.33%)	8 (23.53%)	11 (15.71%)	20-15	الفئة العمرية (سنة)
	16 (44.44%)	11 (32.35%)	27 (38.57%)	30-21	
	16 (44.44%)	14 (41.18%)	30 (42.86%)	40-31	
	1 (2.78%)	1 (2.94%)	2 (2.86%)	44-41	
0.4	10 (27.78%)	13 (38.24%)	23 (32.86%)	0	عدد الولادات السابقة
	4 (11.11%)	6 (17.65%)	10 (14.29%)	1	
	18 (50%)	12 (35.29%)	30 (42.86%)	4-2	
	4 (11.11%)	3 (8.82%)	7 (10%)	5≤	

الجدول 1. توزع المريضات في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية وعدد الولادات السابقة.

II. نرسل السيدة إلى المنزل وتوصى بمراقبة الضغط كل 6 ساعات
في اليوم الأول وتسجيله من قبل ممرض بالعمل الصحي (لتأكيد
ارتفاعه)، بالإضافة إلى طلب جمع بول 24 ساعة وإحضاره لعيار كمية
البيلة البروتينية أو باستخدام الشريط Dipstick لتحديد كمية البروتين
في عينة عشوائية و/أو بعيار نسبة البروتين: كرياتينين البول في عينة
عشوائية نظامية.

III. عيار قيمة PLGF: يجرى سحب عينة دم وريدية وإرسالها
إلى مخبر المشفى لإجراء التحليل المطلوب (PLGF) وفق طريقة
ELISA، وما يمكن إجراؤه من التحاليل الروتينية (تعداد دم كامل،
خماثر الكبد، بولة، كرياتينين، سكر الدم) وتسجل قيمتها.

المتابعة:

I. تعامل المريضة كحالة خارج المشفى وتعطى خافضات الضغط
المناسبة (ألفا ميتيل دوبا-نيفيديين)، وتوصى بتسجيل قيم يومية للضغط
وتراجع بعد أسبوع للاطمئنان ويؤخذ الضغط الشرياني ويسجل ويجرى
لها أيضاً عيار للبيلة البروتينية وتعاود بعد أسبوعين من الزيارة الأولى
للتقييم السريري ويتم التواصل معها للمتابعة والوقوف على أية مراجعة
اسعافية.

II. زيارة اليوم 14 من إجراء التحليل: يعاد تقييم الحالة كلياً
(الضغط الشرياني، عيار البروتين في بول 24 ساعة أو في الشريط
الكاشف، تحاليل روتينية، نمو الجنين وتطوره صدوياً)، وتسجل في
الاستمارة الخاصة بها.

III. إذا لم يحصل لدى المريضة حالة ما قبل إرجاج نستمر
بالمراقبة حتى نهاية الحمل وتقيم سريرياً ومخبرياً (بيلة بروتينية، تحاليل
روتينية دموية) كل أسبوعين.

IV. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

الموارد المتاحة:

- عيادة الحوامل وشعبة الحوامل في مستشفى الولادة وأمراض النساء

يوضّح الجدول 3 توزّع مريضات ما قبل الإجراج في البحث وفقاً لبدء المرض في سياق الحمل، وكذلك وفقاً لشدة المرض.

يوضّح الجدول 4 توزع المريضات في عينة الدراسة حسب قيمة عامل النمو المشيمي PLGF (مقدراً بالبليكوغرام/مل).

يوضّح الجدول 5 الخصائص الحسابية لقيمة عامل النمو المشيمي PLGF في عينة الدراسة. حيث يلاحظ أن مريضات ما قبل الإجراج تمتلكن متوسط أعلى لمستوى عامل النمو المشيمي PLGF بالمقارنة مع الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج مع فارق هام من الناحية الإحصائية ($p > 0.05$).

يوضّح الجدول 6 علاقة مستوى عامل النمو المشيمي PLGF مع بدء حالة ما قبل الإجراج وشدتها. يظهر من الجدول أن القيم كانت منخفضة في القسم الأكبر من السيدات مع بدء باكر (قبل الأسبوع 34 من الحمل) مقارنةً مع البدء المتأخر. حيث كان للقيمة الحدية (100 بيكوغرام/مل) أهمية كبرى. كذلك يظهر من الجدول أن كل المريضات مع حالة شديدة كانت القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل.

48.57%. تراوحت أعمار مريضات الدراسة بين 15 و 44 عاماً، وكان متوسط العمر لجميع السيدات في البحث 29.11 ± 6.84 سنة. يوضّح الجدول 1 توزّع المريضات في عينة الدراسة وفقاً للفئات العمرية وعدد الولادات السابقة.

نلاحظ من الجدول السابق أنّ المجموعتين مضبوطتين من حيث تكرار المريضات في الفئات العمرية، وأنّ عدد الخروسات كان أكبر في مجموعة مريضات ما قبل الإجراج، ولكن مع قيمة $p = 0.4$ ، ولا توجد أهمية لهذه الفروق.

يظهر الجدول 2 مقارنة بين الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج واللواتي لم يطورن ما قبل إجراج من ناحية متوسط كلّ من العمر الوالدي، العمر الحمل، العمر الحولي عند الولادة ووزن الوليد عند الولادة.

يظهر من الجدول أنّه لا يوجد فارق هام في متوسط العمر الوالدي، العمر الحولي والعمر الحولي عند الولادة بين مجموعتي البحث، وأنّ وزن الولادة في مجموعة ما قبل الإجراج كان أقل من الملاحظ في مجموعة عدم حدوث ما قبل إجراج بشكل هام مع قيمة مستوى دلالة $p > 0.01$ وفق التحليل الإحصائي المجري.

قيمة p	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	العدد الكلي	المتغير	
0.1	6.84	29.11	44	15	70	عينة الدراسة	العمر الوالدي (سنة)
	7.4	28.5	43	15	34	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج	
	6.21	29.7	44	17	36	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج	
<0.05	2.7	32.4	35	23	70	عينة الدراسة	العمر الحولي (أسبوع)
	2.4	32.3	35	27	34	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج	
	2.9	32.5	35	23	36	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج	
<0.05	2.67	37.7	40	29	70	عينة الدراسة	العمر الحولي عند الولادة (أسبوع)
	2.91	36.2	40	29	34	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج	
	1.26	39.2	40	36	36	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج	
<0.01	612.7	2743.6	3600	800	70	عينة الدراسة	وزن الوليد عند الولادة (غ)
	673	2395.6	3500	800	34	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج	
	282.5	3072.2	3600	2200	36	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج	

الجدول 2. مقارنة متوسط بعض المتغيرات السريرية والحملية بين الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج واللواتي لم يطورن ما قبل إجراج.

دور قيمة PLGF في التنبؤ بشدة ما قبل الإرجاج: يوضح الجدول 9 القيمة التنبؤية لقيمة PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الشديد. يظهر من الجدول أن القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية وقيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100%.

دور قيمة PLGF في التنبؤ بضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين: تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF المنخفضة (أقل أو تساوي 100) لضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين من عيار القيمة وكانت النتائج التالية: الحساسية 100%، النوعية 54.55%، القيمة التنبؤية الإيجابية 37.5% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

المناقشة

إن ما قبل الإرجاج حدثية توليدية خاصة، هامة وخطيرة، وما تزال من الأسباب الهامة للوفيات والمرض الوالدية بالإضافة لتأثيرها السلبي على نتائج الحمل، وما تزال آليتها غير مفهومة بشكل دقيق وتام حتى الآن، ولا يوجد تحليل معتمد لتحديد السيدات عاليات الخطورة لهذا الداء. إن العلاج الوحيد لهذه الحدثية هو إنهاء الحمل، وسجلت عدة معالجات وقائية فائدة محدودة لدى المجموعات عاليات الخطورة، ولكنها فشلت في تحقيق وقاية لدى الخروسات السليمات⁵، تم اقتراح عدة مشعرات حيوية للتنبؤ بالتشخيص الباكر بالمراحل قبل السريرية ومن هذه المشعرات العوامل المرتبطة بالنمو الوعائي⁶.

أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق لعيار مستويات عامل النمو المشيمي PLGF في مصل الأم لدى 70 سيدة حامل مع ارتفاع ضغط حملي كأول دراسة من نوعها في سورية. تطوّر ما قبل إرجاج لدى 34 سيدة منهن، و36 سيدة لم يتطور

علاقة قيمة PLGF مع توقيت بدء ما قبل الإرجاج: لتحديد دور قيمة PLGF المنخفضة في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج في عينة دراستنا المنتقاة، تم حساب الحساسية والنوعية عندما تكون القيمة تحت الخط 5% وفق العمر الحملي. حيث لوحظت القيم التالية: الحساسية 58.8%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الإيجابية 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. كما تم تحديد القيمة التنبؤية عند قيمة 60 وقيمة 100 وفق الجدول 7. حيث تظهر القيمة 60 بيكوغرام/مل نوعية، وقيمة تنبؤية إيجابية جيدة، ولكن حساسية متوسطة.

المتغير	العدد	النسبة المئوية
العمر الحملي عند بدء ما قبل الإرجاج	>34 أسبوع	21
	≤34 أسبوع	13
شدة ما قبل الإرجاج	ما قبل إرجاج خفيف	22
	ما قبل إرجاج شديد	11
	متلازمة HELLP	1
		2.94%

الجدول 3. توزع مريضات ما قبل الإرجاج وفقاً لبدء المرض في سياق الحمل ولشدة المرض.

دور قيمة PLGF في التنبؤ بالبدء الباكر لما قبل الإرجاج: تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF في حدوث بدء باكر لما قبل الإرجاج (قبل الأسبوع 34 من الحمل) وكانت النتائج التالية في الجدول 8. يظهر من الجدول أن القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية مرتفعة، ولكن مع قيمة تنبؤية إيجابية وسلبية متوسطة، كما أن القيمة أقل من 60 بيكوغرام/مل تملك قيمة تنبؤية إيجابية جيدة.

المتغيرات	عينة الدراسة	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إرجاج	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إرجاج
>60	8 (11.43%)	8 (23.53%)	0 (-)
99-60	29 (41.43%)	18 (52.94%)	11 (30.56%)
149-100	12 (17.14%)	5 (14.71%)	7 (19.44%)
199-150	8 (11.43%)	2 (5.88%)	6 (16.67%)
200≤	13 (18.57%)	1 (2.94%)	12 (33.33%)
المجموع	70 (100%)	34 (100%)	36 (100%)

الجدول 4. توزع المريضات في عينة الدراسة حسب قيمة عامل النمو المشيمي PLGF.

العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
70	20	1000	140	140.96	0.00
34	20	390	83.4	64.38	
36	60	1000	193.5	92.97	

الجدول 5. الخصائص الحسابية لمستوى عامل النمو المشيمي PLGF في عينة الدراسة.

14 يوماً من العيار وجدت حساسية وقيمة تنبؤية سلبية بلغت 100%.

أما دراسة Schmidt وزملائه¹² عام 2007، فقد سجلت أن كل السيدات مع علامات سريرية لما قبل الإرجاج كان لديهن تركيز PLGF أقل من 100 بيكوغرام/مل، ويعود ذلك للأعمار الحملية الباكرة المشمولة في دراستهم. كانت القيم أخفض في حالة ما قبل الإرجاج الشديد مع قيمة تنبؤية جيدة، وكانت القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية وقيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100% لما قبل الإرجاج الشديد وهو ما يتوافق مع دراسة سابقة قام بها Chappell LC وزملائه¹⁰ عام 2013.

كانت قيم PIGF منخفضة بشكل أكبر لدى السيدات اللواتي طوّرن حالة ما قبل إرجاج باكرة البدء، وتظهر القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل حساسية عالية تبلغ 90%، وقيم أقل من 60 بيكوغرام/مل قيمة تنبؤية إيجابية 83%، وهذا ما يتوافق مع دراسة Andersen LB وزملائه⁹ عام 2016 التي وجد فيها أن عيار PLGF كان عاملاً تنبؤياً لتطور ما قبل الإرجاج بأعمار بين 20-34 أسبوعاً حملياً بحساسية عالية وقيمة تنبؤية سلبية جيدة، بالإضافة لعدد من الدراسات الأخرى بهذا الصدد.

الاستنتاجات

إن عيار عامل النمو المشيمي PLGF في مصل الأم له أهمية جيدة في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج وخصوصاً باكر البدء والشديد، وتوقع إنهاء الحمل لدى مريضات ارتفاع الضغط الحلمي.

لديهن ما قبل إرجاج. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة، العمر الحلمي والخصائص التوليدية السابقة ($p < 0.05$). أما وزن الوليد فقد كان أقل في مجموعة ما قبل الإرجاج.

كانت قيمة PLGF أخفض بشكل هام في مجموعة ما قبل الإرجاج، وهو ما يتوافق مع دراسات سابقة كدراسة Ghosh SK وزملائه⁷ عام 2012، دراسة Ratko D وزملائه⁸ عام 2013، دراسة Andersen LB وزملائه⁹ عام 2016، ودراسة Chappell LC وزملائه¹⁰ عام 2013.

أجري حساب القيم التنبؤية لعيار PLGF لحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحلمي، ووجد أن النوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية كانت ممتازة بالنسبة لكل من القيم تحت الخط المئوي الخامس، وللقيم مع عيار أقل من 60 بيكوغرام/مل، ووجدت دراسة Chappell LC وزملائه¹⁰ عام 2013 أن القيم تحت الخط المئوي الخامس كانت ذات قيم تنبؤية عالية لحدوث ما قبل إرجاج خلال 14 يوم من التحليل، وأفضل من أي تحليل آخر حتى الآن.

أما دراسة Mathur وزملائه¹¹ في العام 2015 على 100 سيدة لديهن خطورة لما قبل الإرجاج وبأعمار حملية 20-35 أسبوعاً فقد وجدوا أن لعيار PLGF قيمة تنبؤية إيجابية تعادل 90% لتطور ما قبل الإرجاج. أما بالنسبة لقيمة PLGF دون 100 بيكوغرام/مل فقد كانت القيم التنبؤية متوسطة بالنسبة لحدوث ما قبل الإرجاج، وعند حساب هذه القيم بالنسبة لضرورة إنهاء الحمل بسبب ما قبل الإرجاج خلال

قيمة PLGF (ml/pg)			المتغيرات
$100 \geq$	$60 \geq$	$> 5\%$ خط	
19 (90.48%)	15 (71.43%)	16 (76.19%)	بدء ما قبل الإرجاج
8 (61.54%)	3 (23.08%)	4 (30.77%)	
16 (72.73%)	10 (45.45%)	12 (54.55%)	شدة ما قبل الإرجاج
11 (100%)	8 (72.73%)	8 (72.73%)	
1 (100%)	1 (100%)	0	

الجدول 6. علاقة قيمة PLGF مع بدء ما قبل الإرجاج وشدته.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
$60 \geq$	52.94%	94.44%	90%	68%
$100 \geq$	79.41%	63.89%	67.5%	76.67%

الجدول 7. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
دون خط 5%	76.19%	69.23%	80%	64.3%
60≥	71.43%	76.92%	83.33%	62.5%
100≥	90.48%	38.46%	70.37%	71.43%

الجدول 8. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الباكر.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
دون خط 5%	66.67%	45.45%	40%	71.43%
60≥	75%	54.55%	47.37%	80%
100≥	100%	27.27%	42.86%	100%

الجدول 9. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الشديد.

أهمية مستوى PLGF في التنبؤ بضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 100%، النوعية 54.54%، القيمة التنبؤية الايجابية 37.5% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

التوصيات

توصي الدراسة بأن معيار PLGF لدى الحوامل مع ارتفاع ضغط حلمي تصلح كاختبار تنبؤي من أجل إخضاعهن لمراقبة مشددة في حال كانت القيمة منخفضة، وعزلهن عن الحوامل بقيم طبيعية، مع توجيه الاهتمام لتحديد درجة نمو الجنين وتوقع إنهاء الحمل باكراً وما له من آثار موجهة أثناء مراقبة الحمل نحو المجموعات الأكثر تهديداً بحدوث ما قبل الإرجاج وبالتالي كشفه باكراً وتلافي اختلاطاته الولدية والجنينية المتأخرة.

كما توصي الدراسة بتوسيع نطاق البحث العلمي المتعلق بالآلية المرضية لما قبل الإرجاج وخصوصاً فيما يتعلق بالعوامل المولدة للأوعية وأضدادها، والقيام بدراسات أوسع مما يحسن أكثر القيم التنبؤية بشأن ما قبل الإرجاج واختلاطاته.

أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج: بالنسبة للقيمة تحت الخط المئوي الخامس بلغت الحساسية 58.5%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الايجابية 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. أما بالنسبة للقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام/مل فقد بلغت الحساسية 52.94%، النوعية 94.44%، القيمة التنبؤية الايجابية 90% والقيمة التنبؤية السلبية 68%.

أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج باكر البدء: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 90.48%، النوعية 38.46%، القيمة التنبؤية الايجابية 70.37% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. وللقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 71.43%، النوعية 76.92%، القيمة التنبؤية الايجابية 83.33% والقيمة التنبؤية السلبية 62.5%.

أهمية مستوى PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج الشديد: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 100%، النوعية 27.27%، القيمة التنبؤية الايجابية 42.86% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

REFERENCES

1. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012;119(6).
2. Mc Donald SD, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe de novo preeclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG* 2009;116(12):1578.
3. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:929.
4. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 728-79.*
6. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.

7. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, et al. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(2):417-22.
8. Ratko D, Štefanović M, ŠtefkaKrivec W, et al. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fet Neonat Med* 2014;27(4):388-92.
9. Andersen LB, Dechend R, Nielsen J, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense child cohort. *Hyperten Preg* 2016;35(3):405-19.
10. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128(19):2121-31.
11. Mathur P, Poonam M, Laxmi D, et al. A prospective study of placental growth factor assay as a novel biomarker in predicting early-onset preeclampsia in high-risk patients. *J Obstet Gynecol India* 2015;66(10):1007.
12. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1504-10.