الكيمياء الحيوية السريرية

السنة الخامسة

المحاضرة السابعة

الحمل واختبارات التحري قبل الولادة

Pregnancy and Antenatal Screening Tests

مقدمة

الحمل هو ظاهرة فيزيولوجية طبيعية تترافق مع العديد من التبدلات الكيميائية الحيوية التي تتراوح ما بين تبدلات في تراكيز الشوارد إلى تبدلات أكثر تعقيداً مثل استقلاب الكالسيوم والكورتيزول، لذا فإنّ نتائج الفحوص الكيميائية الحيوية خلال الحمل تختلف عن القيم السوية، وبالتالي قد تفسر عن طريق الخطأ باعتبارها قيماً غير سوية، مما يجعل من الأهمية بمكان معرفة هذه القيم وشذوذاتها التي لاتشخص بالضرورة حالة مرضية ما، إنما تحدد نسبة الاختطار وبناء عليها ترشح بعض الحالات لإجراء فحوص أدق مثل بزل السلى Amniocentesis.

التحري قبل الولادة Prenatal Screening = Antenatal Screening

إنّ الكشف عن الأخطاء سواء كانت وراثية أو غير وراثية خلال تطور الجنين يعدّ حجر الأساس لهذه الاختبارات. ويجرى بالفحص بالأمواج فوق الصوتية، فالحمل مسؤول عن الكثير من التبدلات الفيزيولوجية والاستقلابية وهذا ما يؤثر على نتائج التحاليل الكيميائية الحيوية، لذا سنناقش كيف نستفيد من هذه التحاليل للمساعدة في التشخيص والتعامل مع بعض التعقيدات أثناء الحمل. وهنا يجب معرفة كيفية تطبيق هذه الاختبارات في برامج فحص الحوامل لكشف حالات الأجنّة المهددة بالإصابة بتشوهات الأنبوب العصبي NTDs (Neural Tube Defects) ومتلازمة داون Down's Syndrome (Trisomy 21: وجود صبغي 21 ثالث، الحالة السوية زوج صبغي Diploid).

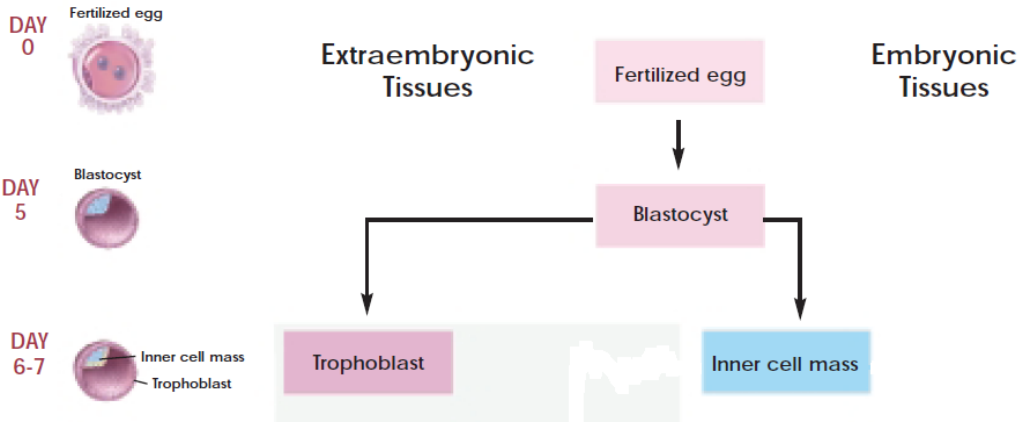
❖ الوحدة الجنينية المشيمية The Foetoplacental Unit

تنتج المشيمة العديد من البروتينات، مثل:

1. الهرمون المشيمائي البشري HCG (Human Chorionic Gonadotropin)
2. محفز الإلبان البشري المشيمي HPL (Human Placental Lactogen)
3. كمية كبيرة من الهرمونات الستيرويدية
4. هي المصدر الرئيسي للبروجستيرون خلال الحمل

I. الهرمون المشيمائي البشري
Human Chorionic Gonadotropin

- الأرومة Blastocyst: هي مرحلة مبكرة من الطور المضغي Embryonic Phase (الأسبوع الثامن) حيث يتكون من كرة من الخلايا مع ثخانة موضعية تدعى الأرومة الغاذية (Trophoblast) الشكل (1).



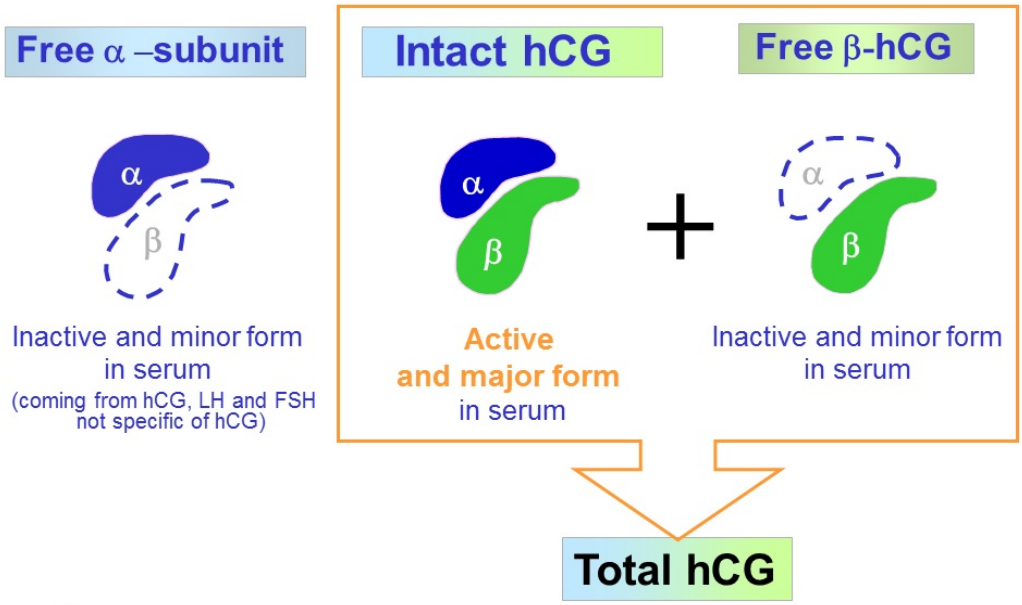
الشكل (1): يمثل الأرومة والأرومة الغاذية

- الأرومة الغاذية Trophoblast: هي النسيج الذي يشكل جدار الـBlastocyst، تقوم بإنتاج بروتينات نوعية للحمل Pregnancy Specific Protein تفرز إلى دوران الأم.
- أهم هذه البروتينات هو الـHCG الذي يصل تركيزه إلى قمة دموية في مراحل الحمل المبكرة (12 أسبوعاً) (الشكل 2) وينخفض إنتاجه بعدها بسرعة.
- يصبح الـHCG قابلاً للكشف في البول بعد 10 أيام من الحمل، وهذا هو مبدأ جهاز كشف الحمل.

الشكل (2): يمثل مستويات الـHCG المصلية بالوحدة الدولية في الليتر IU/l بعد انقطاع الطمث

- يفرز الـHCG في سرطان الـTrophoblast الذي يمكن أن يحدث عند الذكور (سرطان الخصية Testicular Teratoma) أو الاناث، وهو يتضمن تشكل Hydatidiform Mole (تجمع كيسات مملوءة بسوائل تتطور عندما يتدرك الغشاء الكوريوني المحيط بالجنين في مرحلة مبكرة، مما يؤدي إلى موت الجنين وتضخم الرحم)، تتطور بعد ذلك الحالة السرطانية Choriocarcinoma التي نستدل عليها بإفراز كميات كبيرة من HCG وتأكد عدم وجود الحمل.

يتألف الـHCG من تحت وحيدتين α وβ (الشكل 3) وتتواجد تحت الوحيدة α بتراكيز منخفضة في المصل، علماً بأنها لاتتواجد في الـHCG فقط بل أيضاً في الـLH والـFSH والـTSH.



الشكل (3): رسم تخطيطي لتحت وحيدتي الـHCG.

- تتواجد تحت الوحيدة β أيضاً بتراكيز منخفضة بالمصل وارتفاعها خلال معين غالباً على المستوى الصبغي عند الجنين.

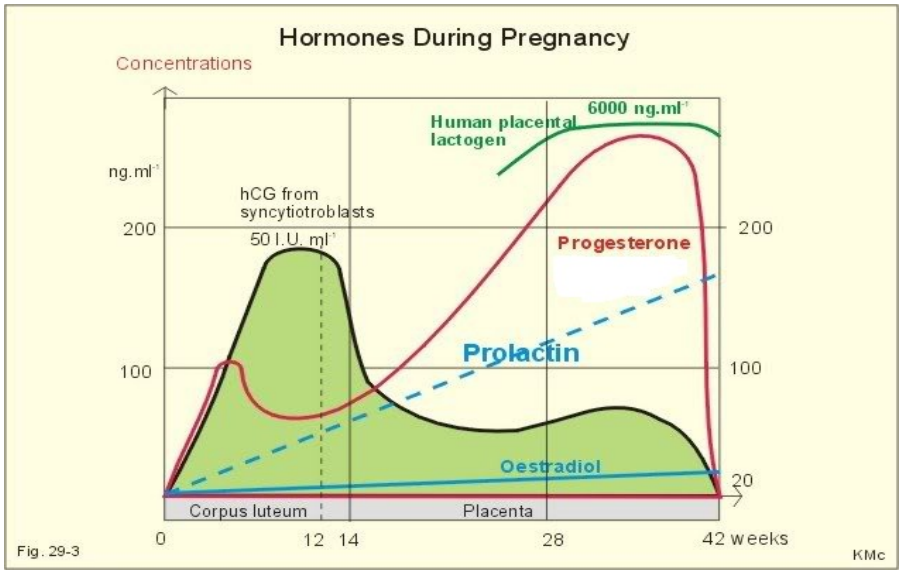
قياس الـHCG الكلي هو قياس كل من الـHCG الفعال والـβ-HCG.

II. الهرمونات الستيرويدية في الحمل Steroids In Pregnancy

- تفرز الإستروجينات والبروجستيرونات من الجسم الأصفر Corpus Luteum خلال الأسابيع الستة الأولى من الحمل (الشكل 4)، بتحريض من الـHCG الذي يرتبط مع مستقبلات الـLH على الجسم الأصفر (باعتبار أنهما يمتلكان تحت الوحيدة α نفسها).
- تتطور خلالها المشيمة لتصبح المصدر الأكثر أهمية لهذه الهرمونات، لكنها لاتصطنع الـEstradiol بطريق DE novo، إنما تنتجه انطلاقاً من ذات الـ19 ذرة كربون والتي تنتج من كظر الجنين بشكل Dehydroepiandrosteron Sulphate يذهب إلى المشيمة ويتحول إلى:

a. استراديول بالدرجة الأولى
b. 17-β Estradiol
c. Estrone بكميات أقل.

- النتيجة: إنتاج الإستروجينات في الحمل يتطلب مشاركة الأم والجنين، من هنا أتى مصطلح Foetoplacental Unit.



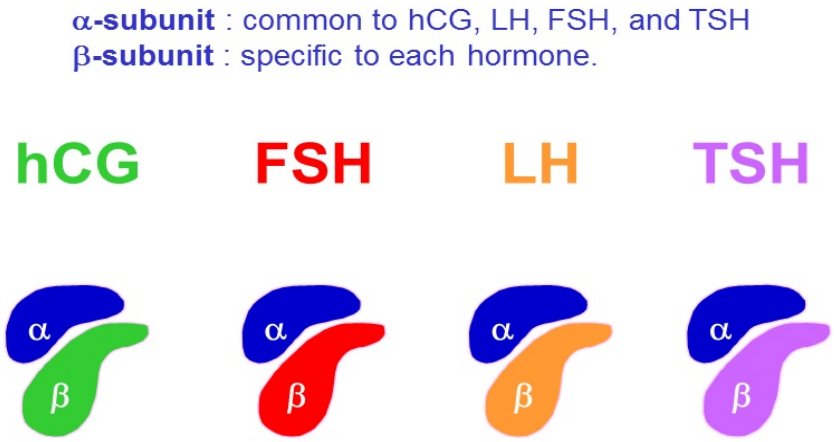
الشكل (4): التبدلات في تراكيز بعض الهرمونات أثناء الحمل وإنتاجها من المشيمة بعدالأسبوع السادس

III. هرمونات التوالد Reproductive Hormone

يرتفع بثبات تركيز كل من:

a. التستوستيرون Testosterone
b. الإستروجين Estrogen
c. البرولاكتين PRL
d. الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)

ترتفع تراكيز الـLH أثناء الحمل لكن هذه النتيجة غير دقيقة لوجود تفاعل متصالب مع الـHCG، حيث يشتركان كما ذكرنا بتحت الوحيدة α (الشكل 5).



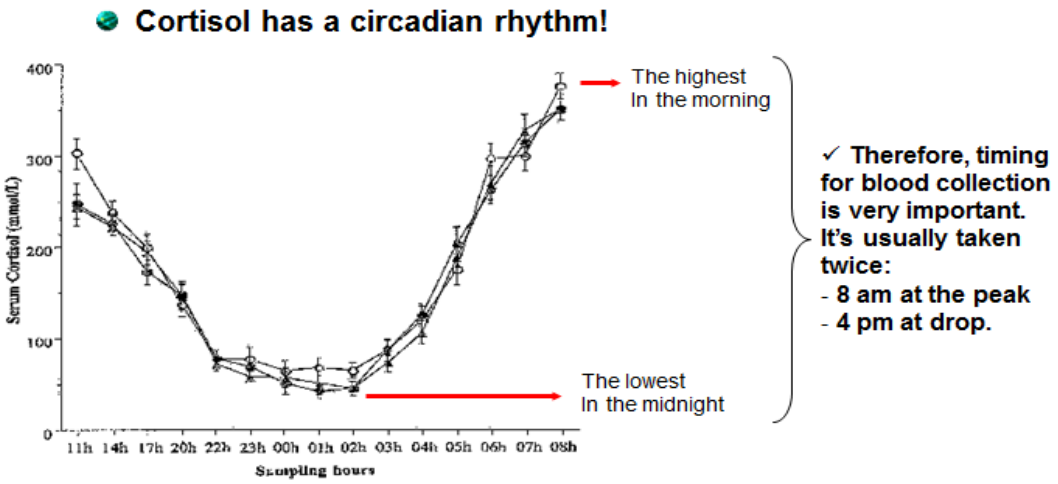
الشكل (5): رسم تخطيطي لاشتراك تحت الوحدة في كل من الـHCG والـFSH والـLH والـTSH.

كما ينخفض تركيز كل من:

a. GH
b. Pituitary Gonadotropin

IV. الكورتيزول Cortisol

يلاحظ ارتفاع كبير في تركيز الكورتيزول المصلي، ناجم عن ارتفاع الـCBG (Cortisol Binding Globulin)، لكنه يحتفظ بنظمه اليومي Diurnal Rhythm (يصل إلى أعلى تركيز في السادسة صباحاً ثم يعود لينخفض في منتصف الليل إلى أدنى قيمة، لذا فإنّ توقيت أخذ عينة الدم أمر هام (عادةً ما تؤخذ عينتان في الثامنة صباحاً والرابعة بعد الظهر) (الشكل 6).



الشكل (6): النظم اليومي للكورتيزول (تركيزه بالميلي مول/ ل خلال ساعات النهار).

- إلا أنّ ارتفاع الكورتيزول الحر والمرتبط لا يعزى فقط إلى ارتفاع تراكيز البروجستيرون والـ(CRH) Corticotrophin-Releasing Hormone، إنما بسبب تبدل حساسية المحور الوطائي–النخامي–الكظري HPA Axis.
- يحدث أيضاً ارتفاع في الكورتيزول الحر فقط وفي اطراحه خلال بول 24 ساعة يعزى لتبدل حساسية HPA Axis وإنتاج المشيمة مادة شبيهة بالـACTH لا تكون قابلة للكبح بشكل كامل بالتراكيز العالية من القشرانيات وهذا ما يفسر كون النساء الحوامل يظهرن أحياناً:
  a. عدم تحمل الغلوكوز
  b. تطور صفات شبيهة بمتلازمة كوشينغ

  هذه التبدلات تجعل تشخيص متلازمة كوشينغ صعباً في حال الحمل لذا يعتمد على غياب النظم اليومي لتراكيز الكورتيزول عند الحوامل كدليل جيد للتشخيص.
- أثناء الحمل يزداد حجم الغدة النخامية بسبب زيادة إفراز البرولاكتين والـ ACTH من الفص الأمامي وزيادة إنتاج الأوكسيتوسين من الفص الخلفي، حيث سيخزن حتى تنخفض مستويات البروجستيرون.

V. اختبارات وظيفة الغدة الدرقية Thyroid Function Tests

- خلال الحمل يزيد الإستروجين إنتاج الـTBG (Thyroxin Binding Globulin)، مما يؤدي إلى ارتفاع الـT_4 وT_3 الكلي.
- أيضاً فإنّ الارتفاع الكبير في تركيز الـHCG يملك فعالية محرضة ضعيفة على إنتاج هرمونات الدرق بارتباطه بمستقبلات الـTSH.
- كنتيجة لذلك كله يرتفع تركيز الـT_4 والـT_3 الحر قليلاً، خلال بداية الثلث الأول، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في تركيز الـTSH بالتلقيم الراجع السلبي.
- في الثلث الثاني والثالث من الحمل تركيز ينخفض تركيز الـT_4 والـT_3 الحر تحت القيم المرجعية للمرأة غير الحامل (الشكل 7).
- بعد الولادة تعود قيم الهرمونات الدرقية والـTSH إلى الحالة السوية ما قبل الولادة.

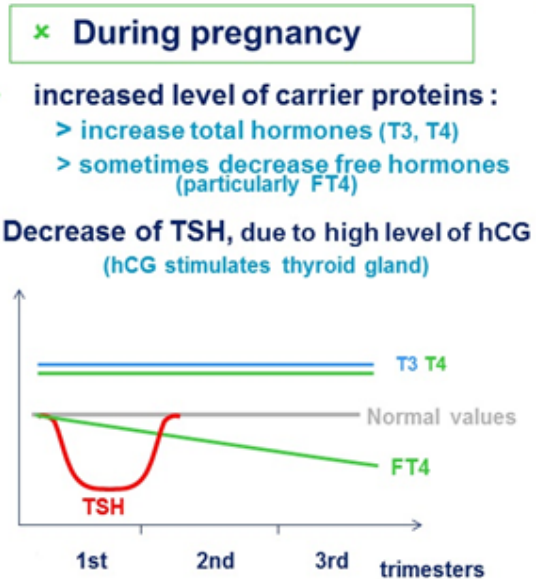
- قيم الـTSH:

الثلث الأول: 0.1–2.5mIU/L

الثلث الثاني: 0.2–3.0mIU/L

الثلث الثالث: 0.3–3.0mIU/L

- هناك حاجة متزايدة لليود أثناء الحمل بسبب زيادة إنتاج الهرمونات الدرقية ولتغطية حاجة الجنين، كذلك كنتيجة لزيادة إطراحه الكلوي، لذا تنصح الحوامل والمرضعات جميعهن بتناول 250µg من اليود يومياً.



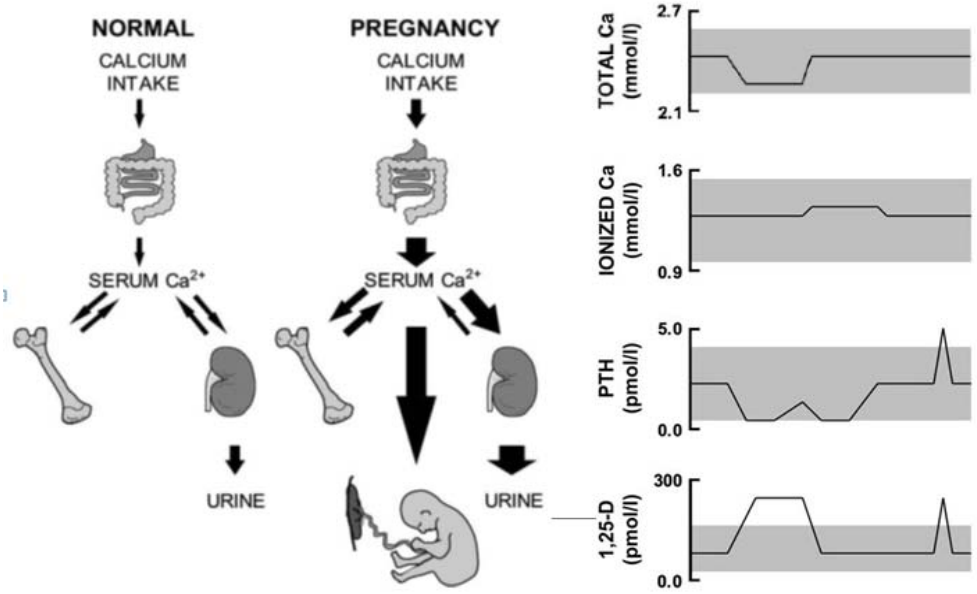
الشكل (7): تبدل تراكيز الهرمونات الدرقية أثناء الحمل.

VI. حجم البلازما والوظيفة الكلوية Plasma Volume and Renal Function

- يزداد حجم البلازما ومعدل الرشح الكبيبي GFR بنسبة 50% ويترافق هذا الارتفاع مع انخفاض في تراكيز الشوارد مثل:
  - **a.** الصوديوم
  - **b.** اليوريا
  - **c.** الكرياتينين
  - **d.** المغنزيوم
  - **e.** الفسفات
  - **f.** الكالسيوم الكلي الذي يتأثر أيضاً بانخفاض تركيز الألبومين
- لكن تراكيز الكالسيوم الشاردي تبقى ضمن المجال المرجعي رغم الحاجة المتزايدة له من للجنين وزيادة إطراحه الكلوي، والسبب في ذلك ليس كما كان يعتقد سابقاً وهو تحريض إفراز الـPTH الذي وجد بالقياس أن تراكيزه

تنخفض أثناء الحمل بنسبة 50% خصوصاً في الثلث الأول، إنما بسبب زيادة تراكيز الـ$Vit\ D_3$ الذي يزيد امتصاص الكالسيوم إلى الضعف أثناء الحمل كما نلاحظ في (الشكل 8).

- إنّ ارتفاع قيم الكالسيوم الكلي أثناء الحمل يدل على فرط نشاط الدريقات.



الشكل (8): مقارنة تراكيز الكالسيوم الكلي والشاردي وامتصاصه وتوزعه وإطراحه وتراكيز الـPTH والـ$Vit\ D_3$ في حالتي الحمل وعدمه.

VII. شحوم وبروتينات البلازما Plasma Lipids and Proteins

- ترتفع ثلاثيات الغليسيريد TG ثلاثة أضعاف.
- يرتفع الكوليستيرول والـLDL والـHDL ولكن بقيمة أقل.
- يرتفع كل من الـFibrinogen والـCeruloplasmin.

VIII. اختبارات وظيفة الكبد Liver Function Test (LFT)

تنخفض قيم اختبارات وظائف الكبد جميعها نتيجة لتمدد البلازما بما فيها:

1. Albumin
2. Prealbumin
3. Trans Aminase (الألانين ALT والأسبارتات AST)
4. Bilirubin Total

الاستثناء الوحيد من هذه القائمة هو الـAlkaline Phosphatase (ALP) ، حيث يحرر أثناء الحمل الإيزوإنزيم الخاص بالمشيمة، بالنتيجة يرتفع الـTotal ALP ثلاثة أضعاف قيمه السوية في حال عدم الحمل.

IX. الحديد والفيريتين Iron and Ferritin

ينجم عن زيادة اصطناع الكريات الحمر عند الأم والحاجة لنقل الحديد إلى الجنين الآخذ بالتطور زيادة الطلب على الحديد، مما يؤدي إلى:

1. انخفاض حديد البلازما
2. انخفاض مخازن الحديد
3. انخفاض فيريتين البلازما إلا إذا كانت الحامل تتناول متممات حديد
4. ارتفاع الترانسفيرين
5. ارتفاع السعة الرابطة للحديد TIBC.

مضاعفات الحمل Complications in Pregnancy

I. الحمل خارج الرحم Ectopic Pregnancy

- في حال عششت البيضة الملقحة في التجويف البطني أو في حال بقيت ضمن المبيض أو نفير فالوب (الأكثر شيوعاً)، عندها سيؤدي نمو الجنين إلى تمزق ونزيف في الأنبوب يليه موت الجنين خلال ثلاثة أشهر.
- منتجات موت الجنين ستصل إلى دوران الأم، مما يساعد في تشخيص الحالة بالإضافة للأمواج فوق الصوتية.
- يجب أن تزال هذه المنتجات بالتنظير قبل أن يتمزق نفير فالوب.
- من النادر أن يستمر الحمل حتى إجراء قيصرية بالضرورة لقدوم مولود سليم.
- في حالة الحمل خارج الرحم تفشل مستويات الـ HCG بالارتفاع كما في الحمل الطبيعي،حيث يتضاعف خلاله تركيز الـHCG كل 2-3 أيام.
- تعدّ حالة الحمل حمل خارج الرحم بنسبة 90% إذا فشلت مستويات الـHCG بالارتفاع بنسبة 66% خلال يومين.
- عملياً يبنى التشخيص على ارتفاع الشك السريري بالإصابة بالإضافة إلى اختبارات الحمل النوعية والتنظير والأمواج فوق الصوتية.

II. السكري Diabetes Mellitus

1. النمط الأول (السكري الشبابي): يكون اختطار حدوث مضاعفات أثناء الحمل خلاله مرتفعاً مثل:
   a. موت متأخر داخل الرحم
   b. ضائقة جنينية Fetal Distress
   c. تشوهات تكوينية
   d. انخفاض سكر الدم
   e. متلازمة عسر التنفس
   f. يرقان Jaundice

- للتقليل من هذه الأخطار يجب التحكم بغلوكوز الأم والهيموغلوبين الغلوكوزي $Hb\ A_{1c}$ قبل الحمل وخلاله (بحيث تكون القيم في المجال الطبيعي دون وجود اختطارٍ عالٍ لهبوط السكر).
- يوجد ضرورة للتركيز على مراقبة الغلوكوز 4–6 مرات يومياً بالإضافة إلى حمية الإنسولين (أدوية الحمل B تجتاز المشيمة بكمية قليلة).

2. النمط الثاني: الإصابة به أقل احتمالاً خلال سنوات الخصوبة لكن العناية به أثناء الحمل شبيهة بالنمط الأول.
3. السكري الحملي Gestational Diabetes: مصطلح يعبر عن عدم تحمل الغلوكوز (إصابة بالسكري) خلال الحمل.

- من المهم تحديد فيما إذا كانت المرأة مصابة بسكري نمط أول أو ثاني غير مشخص، علماً بأن قيم السكر غير المضبوطة لها آثار ضارة على الجنين كما على الأم.
- يتم كشف الغلوكوز واليوريا في البول في اختبارات الحمل الروتينية لأن عتبة الإطراح الأنبوبي تنخفض أثناء الحمل، مما يؤدي إلى إطراح اليوريا والأحماض الأمينية والسكر تلقائياً، ذلك يحد من استخدام فحص البول لكشف السكري أو لتقييم التبدلات الاستقلابية.
- بالرغم من هذا فإن ارتفاع الغلوكوز في عينة البول الثانية (نرمي أول عينة) بعد صيام طوال الليل هو دليل جيد.
- يبنى التشخيص على أساس اختبار تحمل الغلوكوز الفموي Glucose Tolerance Test (GTT): يفحص سكر الدم بعد صيام 24 ساعة في حال كان<7 mmol/l، ثم يجري تناول شراب يحوي 75غ من الغلوكوز ويفحص سكر الدم بعد ساعتين إذا كانت النتيجة <11.1 mmol/l فالحالة هي سكري نمط أول أو ثاني، أما إذا كانت القيم بعد صيام 24 ساعة <7 mmol/l> وبعد ساعتين من الاختبار بين 7-11.1 mmol/l فهو سكري حملي لكنهن ذوات قابلية للإصابة بالسكري فيما بعد.
- هناك طريقة لمقاربة التشخيص: وهو فحص النساء الذين لديهم عوامل اختطار مثل التاريخ العائلي كقدوم مولود سابق ضخم الحجم (يعود السبب إلى أنّ انخفاض إفراز أو فعل الإنسولين عند الأم يحرض إفراز الإنسولين عند الجنين وبالتالي تراكم الدهن والغليكوجين وزيادة النمو بالإضافة إلى هبوط سكر جنيني).
- يجب إعادة تقييم الشذوذات الطفيفة خلال ما لا يقل عن 6 أسابيع بعد الولادة.
- في معظم حالات السكري الحملي تعود الاستجابة لاختبار تحمل الغلوكوز بعد الحمل إلى المجال الطبيعي لكن 50% من هؤلاء يتطور لديهم مرض سكري فيما بعد خلال سبع السنوات القادمة.

III. الاضطرابات الدرقية Thyroid Disorders

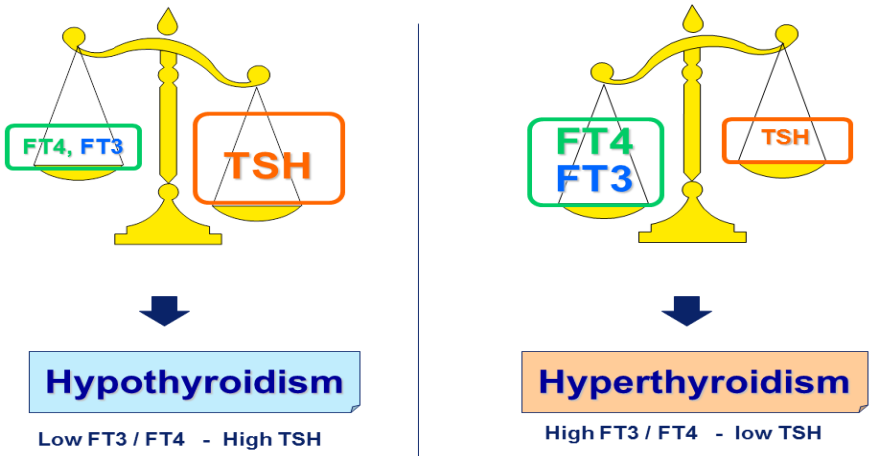
1. قصور الدرق Hypothyroidism

- هو أي ارتفاع في قيم الـTSH مترافق مع انخفاض في قيم الـFT_4 الحر (الشكل 9).
- أو ارتفاع في قيم الـTSH أكثر من 10ml U/l مترافق مع قيم سوية للـFT_4.
- في أول ثلث من الحمل يكون للغدة الدرقية للجنين الآخذ بالتطور فعالية منخفضة.
- الهرمونات الدرقية للأم ضرورية للتطور الطبيعي لنسج الجنين العصبية، لذا فإنّ إصابة الحوامل بقصور الدرق غير المعالج بشكل كافٍ أو غير المشخص قد يؤدي إلى ارتفاع اختطار خسارة الجنين أو قصور بمستوى ذكائه Intelligence Quotient (I.Q).
- هنالك زيادة على الطلب من الـT_4 أثناء الحمل، لذا يجب على المرأة المصابة بقصور الدرق أن تزيد جرعتها من الـT_4 (25-50 µg/day أثناء الحمل).

- يجب أن يراقب العلاج بإجراء تحاليل TSH وFT_4، خلال كل ثلث لضبط جرعة التيروكسين بحيث يقع تركيز الـTSH في المجال 0.4-2ml/l ويقع تركيز الـFT_4 في المجال المرجعي الخاص بكل ثلث.
- يقاس تركيز الـTSH بعد 4 أسابيع من وضع المولود فعندها تخفض جرعة التيروكسين كما كانت قبل الحمل.

2. فرط الدرق Hyperthyroidism

- هو تركيز منخفض من الـ TSH أقل من 0.1ml U/l بوجود تراكيز مرتفعة من الـFT_4 الحر (الشكل 9).
- يجب إعادة النظر في جرعة الأدوية المضادة لهرمونات الدرق للنساء المصابات عند تشخيص حالة الحمل لديهم علماً بأنّ هذه الأدوية تعبر المشيمة، مما قد يسبب قصوراً درقياً عند الجنين.
- الفحص المتكرر هام وجرعة الأدوية يجب أن تبقى في الحدود الدنيا، أما المرضى المعالجين بالـCarbimazole فالأفضل تغييره علماً بأنه يسبب تشوهات خلقية خصوصاً في الثلث الأول لذا يستبدل بالـPropylthiouracil الذي يمتلك إيجابيات أكثر أثناء الحمل وهو مفضل وقت الإرضاع.
- هدف العلاج هو الحصول على تركيز FT_4 عند أعلى حد أو أكثر بقليل من المجال المرجعي الخاص بالنساء غير الحوامل، وهو أمرٌ هام جداً في أول ثلث، فينبغي تجنب قصور الدرق ولو كان طفيفاً بسبب الاختطار على الجنين.
- يمكن علاج أعراض العاصفة الدرقية بإعطاء بروبرانولول بجرعة 20-40mg كل 6-8 ساعات. واستئصال الغدة الدرقية خلال الحمل هو خيار غير مفضل، لكنه الحل الوحيد إذا لم يستطاع التحكم بأعراض فرط الدرق.



الشكل (9): التبدل في تراكيز الـTST والـFT_4 والـFT_3 في حال قصور وفرط الدرق.

3. داء غريفز Graves ' disease

- هو متلازمة ناجمة عن ارتفاع إنتاج وإفراز هرمونات الدرق (أسباب أخرى لارتفاع الهرمونات: فرط نشاط بسيط أو ورم حميد مفرز للهرمونات أو سرطان غدة درقية) نميزه بوجود أعراض إضافية مثل جحوظ العينين وضخامة العنق (ناجمة عن ضخامة الغدة).
- وجود هرمونات الدرق بكميات كبيرة في الدم يؤدي إلى:
  a. تسرع قلب
  b. تعرق
  c. رجفان
  d. قلق
  e. زيادة الشهية

f. خسارة الوزن

g. عدم تحمل الحرارة

- التشخيص: يتم بقياس الـTRAbs (Thyroid Stimulator Hormone Receptor Anti Bodies) الذي يكون إيجابياً بداء غريفز.
- التراكيز العالية من الـTRAbs قد تعبر المشيمة وتحرض Thyrotoxicosis عند الجنين.

4. الإقياء الحملي Hyperemesis Gravidarum

- هو الإقياء الشديد أثناء الحمل يبدأ من المراحل المبكرة للحمل (بسبب الكميات المتزايدة من الهرمونات الستيروئيدية المنتجة من المبيض) ثم يستمر ليسبب علامات تجفاف ملحوظة وضرراً كبدياً وقد تسوء الحالة على الرغم من العلاج الفعال عندها يفضل إيقاف الحمل.
- يكون لدى هؤلاء المرضى نتائج فحوص وظيفة الدرق تشيرإلى فرط الدرق (TSH مكبوحة وFT_4 مرتفعة)، هذه القيم ناجمة عن الارتفاع الشديد لـ HCG ذي الفعل التحريضي لدرقية الأم.
- من المهم في هذه الحالة استبعاد Graves ' disease بقياس الـTRAbs الذي يجب أن يكون سلبياً.

5. التهاب الدرقية التالي للولادة Post-Partum Thyroiditis:

- يحدث عند 5% من سكان المناطق الغنية باليود بعد 2–6 أشهر من الولادة أو الإجهاض Miscarriage.
- غالباً ما يتظاهر بطور Thyrotoxic سريع يتبع بطور Hypothyroidism، عادة ما تكون محددة لذاتها.
- النساء اللاتي يعانين من أعراض تدل على الإصابة بالتهاب الدرقية التالي للولادة يجب أن يفحص لديهن الـTSH والـFT_4 خلال 6–8 أسابيع من الولادة أو الإجهاض، فإذا كانت النتائج تشير إلى الإصابة بفرط درق يجب عندها إجراء فحوص إضافية للتمييز بينها وبين Graves ' disease مثل TRAbs والـ Isotope Uptake، فإذا كان الارتفاع بالهرمونات ناجماً عن التهاب الدرقية التالي للولادة فلا حاجة للعلاج، لكن يجب إجراء اختبار الـTFT (Thyroid Function Test) لكشف بداية طور قصور الدرق لتجري المعالجة عندها بالتيروكسين الذي يمكن إيقافه بعد 7 أشهر في حال الاستشفاء.

الجدول (1): القيم السوية لهرمونات الدرق أثناء الحمل وتبدلاتها.

Distinguishing hyperemesis gravidarum and thyrotoxicosis during pregnancy

	Reference range in pregnancy	Graves' disease	Hyperemesis gravidarum
Thyroid stimulating hormone (IU/L)	0.1–4.0	<0.05	<0.05
Free tetra-iodothyronine (pmol/L)*	10.0–25.0	↑↑↑	↑ to ↑↑
Free tri-iodothyronine (pmol/L)*	3.5–6.0	↑ to ↑↑↑	↑ to ↑↑
Human chorionic gonadotrophin	Normal* for gestational age	Normal* for gestational age	↑↑↑ for gestational age
Thyroid stimulating immunoglobulin	Absent	Present	Absent
Thyroid – myeloperoxidase antibodies	Absent or present in low titre	Absent	Absent or low

↑ increase
* Reference ranges often vary between laboratories

نلاحظ ما يلي:

1. انخفاض قيم الـTSH عن الـ0.05 IU/L دليل وجود خلل معين.
2. إيجابية الـTRABs والارتفاع الشديد في التركيز الحر للـT_3 والـT_4 دليل الإصابة بداء غريفز (قيم HCGسوية).
3. غياب الـTRABs والارتفاع المتوسط في التركيز الحر للـT_3 والـT_4 دليل الإصابة بالإقياء الحملي (ارتفاع شديد في قيم HCG).

IV. مقدمات الارتعاج Pre-eclampsia

- الارتعاج Eclampsia: هو عبارة عن اختلاجات لا تعزى للإصابة بالصرع أو النزيف الدماغي تصيب المرأة الحامل، يسبق هذه الاختلاجات ارتفاع ضغط حملي ووذمة، تتبع هذه الاختلاجات عادة بغيبوبة، مما يهدد حياة كل من الأم والجنين.
- ارتفاع الضغط الحملي (Pregnancy Induced Hypertension): هو الضغط الأعلى من 140/90 عند الحامل الذي كان ضغطها طبيعياً قبل الحمل، غالباً ما يترافق مع احتباس سوائل شديد،كما يترافق مع بيلة بروتينية، وهو سبب رئيسي يؤثر على إمراضية وبقاء الأم والجنين بنسبة 3% من حالات الحمل أول مرة، يتطور عادة خلال الثلث الثالث بعد 32 أسبوعاً.
- الشذوذات في الفحوص الكيميائية الحيوية الأكثر شيوعاً لتشخيص مقدمات الإرتعاج هي:
  1. البيلة بروتينية: هي أول دليل يظهر، قد يتجاوز الـ1g/24hr مع تدهور الحالة
  2. ارتفاع كرياتينين البلازما
  3. اختبارات وظيفة كبد غير طبيعية
  4. ارتفاع اليوريا في البلازما: يجب اعتبار قيمة يوريا البلازما الموافقة لـ 7mmol/l غير سوية حكماً، علماً بأنها تنخفض أصلاً في الحمل بسبب زيادة حجم البلازما.
  5. مع تدهور وظيفة الكلية أو كنتيجة للإقياء أو التجفاف يمكن أن يتطور لدى النساء المصابات قصور كلوي مع ارتفاع كرياتينين وتثبيط للتصفية الأنبوبية لحمض البولة، الذي يعتبر تراكيزه البلازمية مرتفعة إذا كانت >0.35mmol/l قبل مرور 32 أسبوع أو >0.4mmol/l بعد مرور 32 أسبوع على الحمل.
- مضاعفات ارتفاع الضغط الحملي:الإصابة بخثرات وعائية ونقص أكسجة كبدية، مما قد يؤدي إلى متلازمة HELLP (Hemolysis Elevated Liver Enzyme & Low Platelets) التي تشاهد عند 4-12% من النساء المصابات وتسبب بدورها ارتفاع تركيز الـHDL.

V. الركود الصفراوي الحملي Obstetric Cholestasis

الركود الصفراوي: هو فشل وصول كميات طبيعية من الصفراء للمعي، مما يؤدي إلى يرقان إنسدادي وتبدل لون البول للغامق وحكة، قد يكون السبب:

1. عائق ميكانيكي (حصاة)
2. مرض كبدي سببه تحسس دوائي بالـChlorpromazine

3. الحمل: يحدث عادةً في الثلث الثالث، يؤثر على 0.5% من الحوامل في المملكة المتحدة، يختلف انتشاره بين الشعوب السبب يعود لتعلقه بالجاهزية الوراثية التي تؤدي لزيادة الحساسية للعوامل الهرمونية (الإستروجين بشكل خاص) والبيئية، هذا قد يعرض الجنين لضائقة جنينية أو اختطار الموت أو الولادة المبكرة.
   - على الرغم من وضوح مظاهره السريرية التي تتجلى بالحكة، إلا أن الحكة شائعة بالحمل كما أنه من المهم تمييز الركود الصفراوي الحملي عن أمراض أخرى كبدية.
   - يعدّ القياس المصلي للحموض الصفراوية هو الاختبار الكيميائي الأكثر حساسية وأهمية، فقد يرتفع مئة ضعف الحد الطبيعي كما يلاحظ أيضاً ارتفاع متوسط للترانس أميناز 2–3 مرات.

تشخيص الشذوذات الجنينية عند الحوامل
Prenatal Diagnosis of Fetal Abnormalities

I. عيوب الأنبوب العصبي Neural Tube Defects (NTDs)

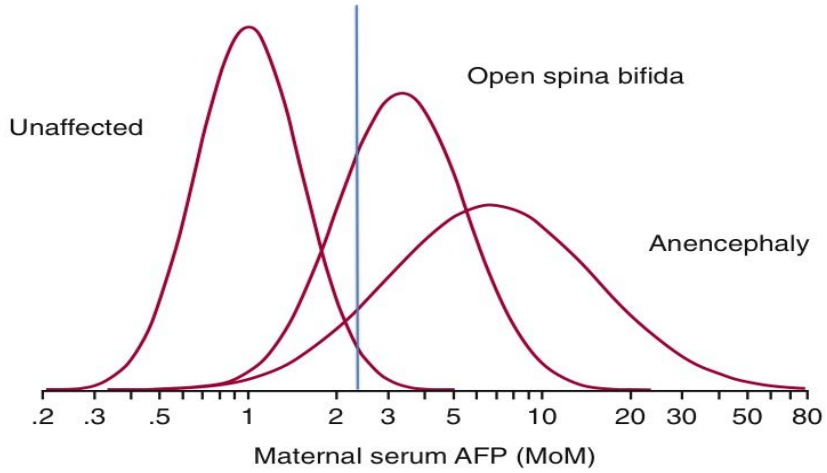
- يبدأ كبد الجنين بإنتاج الـα-Fetoprotein (AFP) بدءاً من الأسبوع السادس من الحمل ويصل إلى أعلى تركيز في مصل الجنين في الثلث الثاني لينخفض بعدها بالتدريج حتى نهاية الثلث الثاني.
- يزداد في السائل الأمينوسي بثبات من المراحل المبكرة ليصل إلى أعلى تركيز في الأسبوع 13–14 ثم ينخفض.
- في مصل الأم يستمر MSAFP بالارتفاع بدءاً من أخفض قيمة له:
  0.2 ng/ml حتى يصل إلى قمة في الثلث الثالث:250 ng/ml.
- إذا كان للجنين أنبوب عصبي مفتوح، عندها سيتسرّب الـAFP إلى السائل الأمينوسي ومنه إلى مصل الأم، مما يؤدي لنتائج مرتفعة وغير سوية لتحليله.
- يجرى اختبارالـMSAFP في العديد من البلدان في الفترة بين 16–18 أسبوع من الحمل، حيث تمّ خلالها اكتشاف 80% من حالات الـNTDs (مثل السّنسة المشقوقة Spina Bifida: وهي حالة وجود فجوة في العمود الفقري عند الجنين، هذا ما يجعل جزء من النخاع الشوكي مكشوفاً، مما يؤدي في النهاية إلى شلل أرجل وتخلف عقلي).
- يتم هذا الاختبار بقياس تركيز الـMSAFP للمرأة الحامل ثم نسب النتيجة إلى قيمة متوسطة للـMSAFP لمجموعة قياسات عند عينة نساء حوامل ذات قيم MSAFP سوية، هذا ما يسمى بالـ Multiples of the Median (MOM) "مضاعفات المتوسط" والسبب هو اختلاف الـMSAFP بين الحوامل.
- مثلاً: القيمة (1 MOM) تعني أنّ نسبة MSAFP عند المرأة الخاضعة للإختبار إلى متوسط قيم للـMSAFP تساوي 1 (أي القيمتان متساويتان) وبالتالي هي قيمة سوية ولايوجد إختطار بالإصابة.
- بشكل عام تعبر القيم <(2,5 MOM) عن سلبية الاختبار، أما القيم >(2,5 MOM) (أي أكبر من 2.5 ضعف المتوسط) تعني وجود اختطار عالي للإصابة بـNTDs (الشكل 10)، وبالتالي ترشح الحالة لإجراء فحوص أدق مثل الأمواج فوق الصوتية أو بزل السلى للتأكد من وجود إصابة، الذي إذا تمّ قبل مرور 20 أسبوع يقترح إيقاف الحمل.
- القيم العالية جداً للـMSAFP تدل على اختطار إصابة باعتلال دماغي.

- أسباب أخرى لارتفاع الـMSAFP:

يرتفع في الحمول المتعددة وفي شذوذات جنينية غير عصبية نادرة مثل:

a. Esophageal-Duodenal Atresia: رتق المري والاثني عشر (نقص أو تضيق وراثي)
b. Renal Abnormalities: شذوذات كلوية
c. Abdominal Wall Defects: خلل في جدار البطن
d. شذوذات في الصبغيات

- إن اختطار الإصابة بـSpina Bifida ينخفض عند تناول متممات غذائية من حمض الفوليك خصوصاً خلال الأشهر الثلاثة الأولى.



الشكل (10): يمثل توزع قيم مضاعفات المتوسط للـAFP في مصل الأم، الخط باللون الأزرق يمثل القيمة الحدية للـ MOM (2.5) المحور X هو قيم الـMOM والمحور Y هو عدد الحالات.

II. الكشف عن تثلث الصبغي 21 :Screening For Trisomy 21
(Down syndrome متلازمة داون):

- ينتشر بنسبة 1\800 بين الحوامل ويختلف انتشاره باختلاف عمر المرأة الحامل:
  1. الحوامل بعمر > 37 يكون الاختطار 1\250 مع العلم أنّهم يشكلون فقط 5-7% من مجمل حالات الحمل.
  2. الحوامل بعمر > 25 يكون الاختطار 1\1100.
- يمكن الكشف عن متلازمة داون بالتحليل الصبغي للخلايا المستحصل عليها ببزل عينة من السلى Amniocentesis في الثلث الثاني.
- الشذوذات في قيم الفحوص المصلية لحالات الحمل المصابة بمتلازمة داون هي:
  a. انخفاض قيم الـMSAFP
  b. انخفاض قيم الـPAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A):هو بروتين ينتج من المشيمة في المراحل المبكرة من الحمل قيمه غير السوية ترتبط باختطار إصابة على الصبغيات.
  c. انخفاض قيم الإستريول غير المرتبط
  d. ارتفاع قيم الـHCG Total المصلي

e. ارتفاع قيم الـβ-HCG الحر: قيمه غير السوية ترتبط أيضاً بالشذوذات الصبغية.

f. ارتفاع قيم الـInhibin A

- كل من هذه المقاييس تتداخل بين متلازمة داون والحالة السوية.
- إذا كان توزع التراكيز لهذه الاختبارات بين حالات الحمل المصابة والسوية معروفاً يمكن عندها حساب اختطار إصابة الأجنة بالـTrisomy 21.
- هذه القيم بالاشتراك مع قيم الاختطارات المتعلقة بالعمر توظف لحساب الاختطارات الكلية وبناءً عليها يقترح إجراء الـAmniocentesis.
- أصبح حالياً الفحص أثناء الثلث الثاني للـTrisomy 21 جزء أساسي من ممارسة العناية بالحوامل، وتتضمن البروتوكولات رغم اختلافها بين المراكز قياس الـMSAFP وإما الـHCG Total أو الـβ-HCG الحر، مما يؤمن نسبة كشف تصل إلى 60% ونسبة إيجابية كاذبة إلى لإيجابية الكاذبة والحقيقية 5%.
- هنالك عدد قليل من المخابر تجري أيضاً اختبار الإستراديول المصلي غير المرتبط والـInhibin A، مما يزيد دقة الكشف بإنقاص الحالات الإيجابية الكاذبة.
- يمكن أيضاً إجراء الفحص في الثلث الأول، حيث يحسب الاختطار عندها اعتماداً على عمر المرأة الحامل وقيم التحاليل الكيميائية الحيوية (الـ β-HCG الحر والـPAPP-A) بالإضافة إلى Ultrasonographic Measurement of Feta nuchal Translucency thickness، أي القياس بالأمواج فوق الصوتية لثخانة نفوذية الجلد في المنطقة خلف العنق عند الجنين (كلما كانت أثخن كاناختطار الإصابة أكبر)، يوفر هذا الاختبار نسبة كشف 80% ونسبة إيجابية كاذبة إلى الإيجابية الكاذبة والحقيقية 5%، لكنه غير مطبق حالياً في المملكة المتحدة.

ويوضح الجدول 2 القيم السوية في الحالة السوية وفي حالة الحمل.

الجدول (2): القيم السوية في حالة عدم وجود حمل وفي حالة الحمل وتفسير شذوذاتها أثناءه.

Normal reference ranges and their interpretation during pregnancy *

Analytes	Normal (non-pregnant)	Pregnancy	Abnormalities and possible interpretations
Haemoglobin (g/dL)	11.5–16.5	11.0–15.0	Abnormal results need to be considered in conjunction with the patient's clinical state
White cell count (x 10^6 per mL)	4.0–11.0	Unchanged	
Platelets (x 10^6 per mL)	150–450	Unchanged	
Sodium (mmol/L)	135–145	132–140	Abnormal results need to be considered in conjunction with the patient's clinical state
Potassium (mmol/L)	3.5–5.5	3.2–4.6	
Urea (mmol/L)	2.5–6.8	1.0–3.8	↑ in: dehydration hyperemesis gravidarum late stages of pre-edampsia renal impairment
Creatinine (mmol/L)	0.06–0.1	0.04–0.08	↑ in: renal impairment late stages of pre-edampsia
Fasting glucose (mmol/L)	3.0–5.4	3.0–5.0	↑ in: gestational diabetes mellitus (refer to reference 3 for diagnostic criteria)

Total calcium (mmol/L)	2.2–2.60	2.0–2.40	↑ in: primary hyperparathyroidism
Ionized calcium (mmol/L)	1.16–1.30	1.16–1.30	
Magnesium (mmol/L)	0.6–1.0	0.6–0.8	↓ in: vomiting hyperemesis gravidarum
Albumin (g/L)	33–41	24–31	↓ in: malnutrition recurrent vomiting hyperemesis gravidarum
Bilirubin (micromol/L)	3–22	3–14	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-edampsia acute fatty liver viral hepatitides
Alanine aminotransferase (U/L)	1–40	1–30	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-edampsia acute fatty liver viral hepatitides
Aspartate aminotransferase (U/L)	1–30	1–21	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-edampsia acute fatty liver viral hepatitides
Alkaline phosphatase (U/L)	25–100	125–250	↑ in: metabolic bone disorders but placental serum alkaline phosphatase needs to be excluded

Adapted from reference 7

↑ increased concentration

↓ decreased concentration

HELLP Haemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets

* Each laboratory, where practicable, should develop its own reference ranges for pregnant women. Care should be exercised in comparing results from different laboratories due to differences in assay methodologies.

حيث نلاحظ:

1. عدم تبدل قيم فحوصات تعداد الدم الكامل الCBC أثناء الحمل.
2. ارتفاع اليوريا عن قيمه السوية أثناء الحمل يشير للإصابة بـ:
   a. تجفاف
   b. قصور كلوي
   c. إقياء حملي
   d. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتعاج
3. ارتفاع الكرياتينين بالحمل يشير إلى:
   a. قصور كلوي
   b. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتعاج
4. إنخفاض قيم المغنزيوم المصلي في الحمل يشير للإصابة بالإقياء الحملي.

5. انخفاض قيم الألبومين أثناء الحمل:
   a. عوز غذائي
   b. إقياء حملي
6. ارتفاع قيم البيلوروبين والـAST والـALT أعلى من الحد السوي أثناء الحمل يشير إلى الإصابة بـ
   a. التهاب كبد فيروسي
   b. تشمع كبد حادل
   c. HELLP
   d. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتعاج
   e. ركود صفراوي داخل الكبد
7. ارتفاع قيم الـALP بعد استبعاد الإيزوإنزيم المشيمي في المصل يشير إلى خلل استقلابي عظمي.