



دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین
(دانشکده پزشکی شهید بابایی)

پایان نامه:

«جهت اخذ درجه دکترا تخصصی»

موضوع:

بررسی علل خونریزیهای سه ماهه سوم حاملگی از اسفندماه
۱۳۷۵ لغایت مردادماه ۱۳۷۶ در بیمارستان کوثر قزوین

وزارت بهداشت استان قزوین
مستشفى كوثر

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر طلعت دباغی قلعه

۱۳۸۲ / ۱ / ۱۵ / ۰۱

نگارش:

دکتر مریم پیشگاهی

۴۴ ۵۴۷

تقدیم بہ استاد ارجمند سرکار خانم دکترا طلعت دیباغی قلعہ

تقدیم به پدر و مادر گرامی و همسر مهربانم که همواره مشوق من بوده اند

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	تعریف و ساختمان کلی جفت
۲	جنین شناسی جفت
۵	گردش خون جفت و انواع آن
۶	فیزیولوژی جفت
۶	هورمونها و آنزیمهای جفت
۱۲	ایمونولوژی جفت
۱۳	ارزیابی کلی و کنترل خونریزیها
۱۷	علل خونریزیهای سه ماهه، سوم دوران بارداری
۱۸	جفت سرراهی
۱۸	تعریف
۱۸	انواع جفت سرراهی
۲۰	شیوع
۲۰	اتیولوژی
۲۱	علائم و نشانهها
۲۲	تشخیص
۲۶	درمان
۲۹	پیش آگهی
۳۰	جدا شدن زودرس جفت
۳۰	تعریف
۳۱	شیوع جدا شدن زودرس جفت
۳۱	اتیولوژی دکلمان جفت

۳۳	عود دکلمان
۳۴	جدا شدگی مزمن جفت
۳۴	پاتولوژی دکلمان
۳۷	فرمهای مختلف دکلمان جفت
۳۸	علائم کلینیکی
۳۹	تشخیص
۴۰	تشخیص افتراقی
۴۱	عوارض دکلمان جفت
۴۴	درمان
۴۸	درمان عوارض
۵۰	پیش‌آگهی
۵۲	سایر علل خونریزی
۵۳	ارائه آمار
۵۷	خلاصه و نتیجه
۵۸	منابع و مأخذ

مقدمه :

خونریزیهای سه ماهه سوم دوران بارداری یا اواخر ماههای آبتنی یا هنگام زایمان ها که بیشتر مربوط به جفت سرراهی " پلاسانتا پره ویا " و جدا شدن قبل از موقع جفت " دکلمان جفت " میباشد. از شایعترین عوارض مامائی و از مهمترین علل مرگ و میر مادران باردار و جنین های موجود در زهدان آنهاست که امروزه با وجود مراقبت های شدید و کنترل دقیق زنان باردار و استفاده از سونوگرافی هنوز هم از نظر مورتالیتی و موربیدیتی آمارهای قابل توجهی را بخود اختصاص داده است .

این آمارها هرچند که از نظر درصد تقریبی در مراکز مطالعاتی و تحقیقاتی درموء سات فرهنگی آموزشی درمانی مختلف با توجه به امکانات و احساس مسئولیت های افراد در پذیرش بیماران و میزان دانش پزشکی در تشخیص بموقع و درمان مناسب دارای اختلاف رقم در گزارش است ولی از نظر کلی نمایانگر این واقعیت است که خونریزیهای شدید در دوران بارداری همانند توکسمی ها یا مسمومیت های حاملگی و عفونتهای شدید و بیماریهای ناتوان کننده میتواند حیات مادر و جنین را به مخاطره افکند یا حداقل عوارض نامطلوبی را در برداشته باشد .

در چنین شرایطی عدم آگاهی، بی توجهی و عدم احساس مسئولیت در برابر بیمار در جهت تشخیص و درمان بموقع آنمی شدید - شوک - اختلالات انعقادی، نارسائی کلیه و پیا مدهای دیگر را در بر خواهد داشت .

از این نظر توجه به شرح حال دقیق و علائم کلینیکی و یافته های سونوگرافی در پرتو معاینات لازم میتواند ما را در جهت تشخیص بموقع و درمان لازم یاری نماید و این خود عنوان رساله ای است که تحت عنوان خونریزیهای سه ماهه سوم دوران بارداری تقدیم میگردد .

تعریف و ساختمان کلی جفت :

جفت رسیده : عضوی است گوشتی، گرد، سطح به رنگ قرمز متمایل به آبی به قطر ۱۵-۲۰ سانتیمتر و ضخامت ۳ سانتی متر که حدود ۶۰۰-۴۰۰ گرم وزن دارد. بندناف از سطح جنینی جفت جدا میشود و پرده‌های جنینی از کنارهای جفت شروع میشود. بافت جفت از منشاء مادر و جنین هر دو مشتق میشود و در هنگام آخر آبستنی حدود $\frac{4}{5}$ جفت منشاء جنینی دارد. بخش مادری جفت مرکب است از پرده‌های فشرده، دسیدوا بازالییسی، بقایای عروق خونی و در کنارها دسیدوای اسفنجی، شیارها و فرو-رفتنگی‌های نامنظم، جفت را به کوتیلدونها تقسیم میکند. بخش جنینی جفت مرکب از تعداد زیادی واحدهای عمل کننده است که آنها را ویلوزیته‌های جفت می نامند. این ویلوزیته‌ها شاخه‌های انتهایی گردش خون جنینی را تشکیل می دهند و مواد حاصل از متابولیسم جنین را منتقل می نمایند. سطح ویلوزیته‌ها که عریان در برابر خون مادری قرار دارد ممکنست مساحتی حدود ۵ متر مربع داشته باشد. طول کاپیلرهای ویلوزیته‌های جنینی ۵ کیلومتر است. اکثر ویلوزیته‌ها در درون فضای بین ویلوزیته‌های آزاد هستند، لیکن بعضی از آنها در دسیدوا بازالیس متصل گردیده‌اند. سطح جنینی جفت از ما بران آمنیو-تیک پوشیده شده و صاف و براق است.

جنین شناسی جفت :

تخمک رسیده پس از لقاح در لوله فالوپ، زیگوت را پدید می آورد که مراحل تقسیم‌بندی سلولی و تشکیل بلاستومرها را طی می نماید و همچنانکه بلاستومرها تقسیم می‌یوند توده‌ای گروهی بنام مورولا بوجود

می آید. بتدریج در بین بلاستومرهای مورولا مایع جمع میشود و بلاستوسیت ایجاد میشود. که در یک قطب آن توده سلولی داخلی قرار دارد که رویان را بعداً "تشکیل میدهد و توده خارجی به تروفوبلاست اختصاص داده میشود. قبل از کاشته شدن در اندومتر رحم، منطقه شفاف اطراف توده از بین میرود و بلاستوسیت به سطح اندومتر میرسد و بطور کامل توسط اندومتر احاطه میشود. در این زمان تروفوبلاستهایی که مجاور اندومتر بوده تبدیل به سن سیشیوتروفوبلاست میشوند و سلولهای داخلی تروفوبلاست (لانگهاس) میباشند و سلولهای سن سیشیوتروفوبلاست از سیتوتروفوبلاست منشاء میگیرند. بنا بر این سن سیشیوتروفوبلاستها با دسیدوای مادر (و بعداً "خون مادری) در مجاورت قرار میگیرند. در حالیکه سلولهای سیتوتروفوبلاست داخلی ترین لایه بوده و نزدیکترین سلولهای فضای داخل پرزی را تشکیل میدهند که در آن مویرگهای جنینی بصورت مجاری ارتباطی با زوی جفتی سیستم ارتباطی جنین - مادر عبور میکند. زمانیکه بلاستوسیت در حال تکامل و تروفوبلاستهای اطراف آن و دسیدوایی که آنها را میپوشاند، رشد می کنند، یک قطب از این توده بسوی جفراه رحم گسترش یافته و یک قطب دیگر در اندومتر مدفون باقی می ماند و سرانجام این قطب اخیر، جفت، یعنی تروفوبلاستهای ویلوس را تشکیل میدهد و قطب خارجی به قسمت پرده ای کوریون تبدیل شده که بواسطه دسیدواکپسولاریس پوشیده شده است. همچنانکه تهاجم اندومتر بواسطه تروفوبلاستها پیش میرود، عروق غونی مادر سوراخ شده و لاکونا را تشکیل میدهند. که بزودی از خون مادر انباشته می گردند. بواسطه پیوستن لاکونا بهم لابیرنتهای پیچیده ای ایجاد میگردد که بواسطه ستونهای تروفوبلاست توپر تقسیم میگردند. کانالهای لابیرنتی پوشیده

شده از تروفوبلاستها فضاهاى بين پرزى و ستونهاى سلولى تروفوبلاست تنه ويلوس اوليه را تشكيل ميدهد.

خون مادري از شرايين مارپيچى به فضاى بين پرزى وارد ميشود و مستقيماً " برزوى سن سيشيو تروفوبلاستها جريان مى يابد و شناگاه آنها ميباشد. سطح مادري اين تروفوبلاستها مركب از يك ميكروويلوس پيچيده ميباشد و در خلال حاملگى بطور مداوم فرو ريخته و دوباره تشكيل ميشوند. همچنانكه جفت به حد كمال ميرسد، بافت همبندى زمينه غنسى از كلاژن نظير فيبروبلاستها كاهش مى يابد.

سازمان بندى جفت: پرزهاى كوريونيك جفت انسان را ميتوان اولبار در روز دوازدهم پس از لقاح به آسانى تميز داد. زمانى كه تروفوبلاستهاى توپر بواسطه طناب مزانشيم كه از سيتوتروفوبلاستها منشاء مى گيرند مورد تهاجم واقع ميشود ويلوزيتههاى ثانويه تشكيل ميگردند. پس از پيدائش ساختمانهاى عروقى پرزهاى حاصل را ثالثيه گويند.

تا حدود روز هفدهم عروق خونى جنينى و مادري ه دو فعال بوده و يك گردش خون جفتى برقرار مى گردد.

تكثير تروفوبلاستهاى سلولى در نوک ويلوزيتهها، سيتونهاى سلولى تروفوبلاستيكي توليد مى نمايند كه با مزانشيم مورد تهاجم قرار نمى گيرد ولي به دسيدوا در صفحه زيرين متصل مى گردند. بنا بر اين كف فضاى بين پرزى (سوى مادري) مشتمل بر سيتوتروفوبلاستهاى حاصل از ستونهاى سلولى، سن سيشيوم محيطى قشر تروفوبلاستيك و دسيدواى صفحه زيرين ميباشد. در اين زمان بلاستوسيت در دسيدوا مدفون است و از ميومترو بواسطه دسيدوا بازاليس و از اپى تليوم رحم بوسيله دسيدوا كپسولاريس جدا مى شود. پرزهاى كه در مجاورت دسيدوا بازاليس قرار دارند تكثير

یافته و ورقه کوریون یا *Chorion frondosum* را می سازند که جزء جنینی جفت محسوب میشود در حالیکه رشد پرزهای مجاور به دسیدوا کپسولاریس متوقف شده و دژنراسی می یابند.

هنگامیکه جفت به کمال میرسد ساقه اولیه ضخیم و کوتاه ویلی ها مکررا " منشعب میشود و بتدریج تقسیمات جزئی ظریفتری تشکیل داده، تعداد بیشماری از ویلوزیتهای کوچک در حال افزایش را بوجود می آورد. هر ساقه اصلی ویلی و انشعابات آن یک کوتیلدون جفتی را تشکیل میدهد که سطح ارتباطی بافت جنینی از سیستم ارتباطی مادر - جنین محسوب می شود.

گردش خون جفت و انواع آن :

جفت دارای دو نوع گردش خون جنینی و مادری است. گردش خون مادری در فضاهای بین ویلوزیتهای به ۲ عامل بستگی دارد:

- ۱ - فشار خون مادر و گرادیان حاصله از آن بین کانالهای شریانی و وریدی.
- ۲ - انقباضات رحمی .

خون شریانی از شریان آندومتري و تحت تاثیر یک نیروی فشاری وارد آندومتر میشود و سپس بصورت یک جریان فولوزیتهای از ویلوزیتهای کوریونی کشیده میشود. ویلوزیتهای بعنوان موانعی عمل کرده و سبب مخلوط شدن و آهسته شدن جریان خون میشوند. شدت جریان بتدریج کمتر میشود و نهایتا " خونی که پخش شده بود در محیط جفت بطرف شکافهای متعددی که در سطح قاعدهای وجود دارد برگشت پیدا میکند. و چون این شکافها با وریدهای مادر ارتباط دارند بنابراین کاهش بیشتر فشار فضاهای بین ویلوزیتهای منجر به تخلیه خون از وریدهای آندومتري میشود. این روند گردش خون بوسیله انقباضات رحمی افزایش می یابد.

فیزیولوژی جفت :

جفت دو وظیفه اصلی بعهده دارد: اولاً " بعنوان یک دستگاه انتقال دهنده، محصولات متابولیک را انتقال میدهد. و ثانیاً " هورمونها و آنزیمهایی که برای حفظ آبستنی ضرورت دارند تولید می کنند—دیادار متابولیس آنها دخالت می نماید.

عبور مواد از جفت: عبور مواد از سد جفت حداقل تابع ۵ پدیده^۱ مختلف است: ۱- دیفوزیون ساده: مواد ضروری برای حیات جنین و فضولات جنین اکثراً " از این طریق عبور می کنند از جمله اکسیژن، گاز کربنیک، آب و الکترولیتها^۲ و آورده. ۲- دیفوزیون تسهیل شده: بعضی مواد ضروری مثل گلوکز از این طریق عبور میکنند و این سیستم ممکنست در غلظتهای بالا بحالت اشباع درآید (برخلاف ترانسپورت فعال). ۳- ترانسپورت فعال: بعضی از مواد مثل امینواسیدها از این راه عبور میکنند که احتمالاً " این سیستم تابع فعالیت آنزیمی است. ۴- پینو-ست سیتوز: اولترا میکروسکوپی نشان داده است که لایه^۳ سنسیویتروفوبلا از خود پاهای کاذبی خارج میکند که قطرات کوچکی از پلاسمای خون مادر را دربرگرفته و به درون خود جای میدهد و سپس آنها را دست نشوده^۴ و جریان خون جنین تحویل میدهد. این عمل میتواند بصورت دوطرفه از مادر به جنین و بالعکس انجام شود. ۵- نشت مواد از نقاط معیوب جفت.

هورمونها و آنزیمهای جفت:

۱- گونادوتروپین کوریونیک انسانی: هورمونی گلیکوپروتئین است با فعالیت بیولوژیکی مشابه LH که به مقادیر زیاد در دوران حاملگی تولید شده و برروی گیرنده^۵ LH در سلولهای حساس اثر می گذارد.

مولکول آن از دوزنجیره^۱ آلفا و بتا تشکیل شده که بصورت غیرکووالانت بهم متصل میگردند. زنجیر آلفا در چهار هورمون *HCG*، *TSH*، *FSH* و *LH* مشابه است و فرق اینها در زنجیره^۲ بتا میباشد. سنتز زنجیره^۱ آلفا و بتا جدا از هم تنظیم میشود بطوریکه زنجیره^۱ آلفا هر چهار هورمون مذکور از یک ژن واحد بوجود می آید ولی در سنتز زنجیره^۲ بتا مربوط به *HCG* ۷ ژن و مربوط به *LH* یک ژن دخیل است که همگی بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد. مولکول کامل *HCG* اساساً "در سن سیشیوتروفو-بلاستها تولید میشود. گرچه سلولهای سیتوتروفوبلاست هم بتانسیل سنتز این هورمون را دارند چون زمانیکه تعداد سیتوتروفوبلاستها در جفت بیشترین مقدار است یعنی در اوایل حاملگی، غلظت *HCG* در پلاسمای زنان باردار حداکثر میباشد. از روز لانه گزینی بلاستوسیت ورود *HCG* به خون مادر آغاز شده و پس از آن سرعت بر مقدارش افزوده میشود و حدود هفته^{۱۰} حاملگی به حداکثر مقدار خود میرسد. بعد از آن مقدارش کاهش یافته تا به یک سطح ثابت میرسد و تا آخر حاملگی ادامه می یابد.

بارزترین عمل *HCG* در حاملگی حفظ عملکرد جسم زرد در اوایل باردگی است که در آن زمان که هنوز سیتوتروفوبلاست در حال تکثیر است و مقدار *HCG* در خون مادر زیاد است. در این زمان که سیتوتروفوبلاست در حال تکثیر است و مقدار *HCG* در خون مادر زیاد است، عملکرد جسم زرد در اوایل باردگی است که در آن زمان که هنوز سیتوتروفوبلاست در حال تکثیر است و مقدار *HCG* در خون مادر زیاد است.

در زمانی از حاملگی که بیشترین مقدار *HCG* در جفت ترشح میشود، ترشح تستوسترون از بیضه^۱ جنین نیز به حداکثر میرسد. بنابراین این در زمان بحرانی تکامل جنس مذکر *HCG* نظیر جایگزینی *LH* بر روی بیضه عمل کرده و با سنتز و ترشح تستوسترون جنس مذکر را متمایز می نماید. در تخمدان فرد بالغ که در شرایط مناسبی بواسطه^۲ وجود *FSH* آمادگی

پیدا کرده HCG سبب تخمک گذاری میشود که از این خاصیت بعنوان درمان عدم تخمک گذاری استفاده میشود.

۲ - لاکتوزن جفتی انسان : اولین بار از عصاره جفت و خون پشت آن در سال ۱۹۶۱ و ۱۹۶۲ بدست آمد. این هورمون بنام سوماتو-تروپین کوریونیک نیز می نامند. این هورمون را میتوان در هفته دوم یا سوم پس از تخمک گذاری در تروفوبلاستها تشخیص داد. HPL از زنجیره پلی پپتیدی واحدی ساخته شده است و از نظر ساختمانی مشابه پرولاکتین انسانی است که ۶۷ درصد آمینواسیدهای آنها مشابه است. ۵۰ زن در ساخت آن دخالت دارند که روی کروموزوم ۱۷ واقعند. تولید HPL در جفت توسط سلولهای سن سیشیوتروفوبلاست انجام میشود و سنتز آن در اثر انسولین و CAMP تحریک شده و ظاهراً توسط PGF_2 و PGE_2 مهار میشود. ۲ تا ۳ هفته پس از بارداری HPL در سن سیشیوتروفوبلاستها قابل مشاهده است و در هفته پنجم میتوان آنرا در سرم زن باردار اندازه گیری کرد. مقدار آن پیوسته تا هفته ۳۴ تا ۳۶ بارداری بالا میرود. نیمه عمر آن ۱۰ تا ۳۰ دقیقه است و مقدار کمی از آن در ادرار مادر یافت میشود. و این هورمون تقریباً " بطور کامل به داخل گردش خون مادرها میرسد و مقدار کمی از آن در مایع آمنیوتیک می ریزد.

این هورمون در تعدادی پروسه های متابولیک مهم شرکت می کنند:

۱- لیپولیز و افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون ۲- مهار نمودن برداشت گلوکز و پدیده گلوکونئوز در مادر. با این دو عمل در منبج قندی و پروتئینی مادر صرفه جوئی شده و از ذخائر چربی استفاده میشود. اسیدهای چرب آزاد بعنوان آنتاگونیست محیطی اختصاصی انسولین عمل کرده و منجر به افزایش تولید انسولین میشود که سنتز پروتئین را میسر

می سازد و این بنوبه خود یک منبع محرک از آمینواسیدها برای انتقال به جنین فراهم می آورد با این حال بنظر نمی رسد این هورمون برای عاقبت موفقیت آمیز حاملگی نیاز باشد.

۳ - استروژن ها : در حاملگی طبیعی انسان نزدیک ترم، افزایش غیر قابل تصویری در ترشح استروژن دیده میشود. مکانیسم بیوسنتز استروژن در جفت با سنتز آن در بدن بانوان غیر حامله و مردان متفاوت است. در تخمدان اندروستین دیون که پیش ساز بی واسطه استروژن است، از استات و کلسترول در سلولهای تکای فولیکول بوجود آمده و بداخل مایع فولیکولی منتقل می شود و از آنجا به سلولهای گرانولوزا رفته و به استروژن تبدیل میشود. این امر در مورد جفت صادق نیست. در جفت استات و کلسترول و حتی پروژسترون نمی توانند بعنوان پیش ساز سنتز استروژن عمل نمایند زیرا که در جفت انسان فعالیت آنزیم ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز استروئیدی دیده نشده است. در تحقیقات انجام شده در سالهای ۱۹۶۰ و ۱۹۶۱ چنین نتیجه گیری شد که آدرنال جنین ممکن است منشاء ماده یا موادی باشد که در جفت بعنوان پیش ساز استروژن جفتی مورد استفاده قرار می گیرد. اولین دلیل این بود که با استفاده از دهیدروایزواندروسترون سولفات نشاندار که به گردش خون مادر وارد شده و در جفت به استروژن نشاندار تبدیل گردید، چنین اثبات نمودند که جفت از پیش سازهایی با منشاء پلاسمایی جهست بیوسنتز استروژن استفاده می کند. همچنین نشان دادند که سایبر استروئیدهای ۱۹ کربنه بنام اندروستین یون و دهیدرواندروسترون غیر کونژوگه و تستوسترون که به گردش خون مادر وارد میشوند نیز در جفت به استروژن تبدیل می گردند. لکن فراوانی دهیدروایزواندروسترون-