

المستويات المصلية للجزئية الملتنقة الوعائية-1 وللجزئية الملتنقة داخل الخلوية- 1 لدى مريضات مقدمات الارتعاج

الدكتور بسام عابدين*
الدكتور عماد الدين التنوخي**
فيصل رضوان***

(تاريخ الإيداع 2007 / 2 / 12. قبل للنشر في 2007 / 5 / 16)

□ الملخص □

أجري تقويم للقيمة الإنذارية (التنبؤية) للمستوى المصلي للجزئية الملتنقة الوعائية-1 (sVCAM-1)؛ وللمستوى المصلي للجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 (sICAM-1) لدى مريضات مقدمات الارتعاج، فحددت مستويات هذين الواسمين في أمصال (48) من الحوامل الطبيعيات، وفي أمصال (35) من الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج، فكان المستوى المصلي للجزئية الملتنقة الوعائية-1 (sVCAM-1) لدى الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج أعلى منه لدى الحوامل الطبيعيات، على حين كان المستوى المصلي للجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 (sICAM-1) أقل لدى الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج منه لدى الحوامل الطبيعيات. وكانت الجزئية الملتنقة الوعائية-1 (sVCAM-1) أكثر إنباءً بمقدمات الارتعاج؛ إذ إن: قيمة تناسب الأفضلية لها تساوي (1.00)، تليها الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 (sICAM-1)؛ إذ إن قيمة تناسب الأفضلية لها تساوي (0.99).

وبذلك يمكن استخدام هذين الواسمين للتفريق بين الحمول السوية والحمول المختلطة بمقدمات الارتعاج.

الكلمات المفتاحية: مقدمات الارتعاج، الجزئية الملتنقة الوعائية-1، الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1.

* أستاذ في قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

*** طالب دكتوراه - قسم الطب المخبري (اختصاص كيمياء حيوية) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The Serum Vascular Adhesion Molecule (sVCAM- 1) and the Intercellular Adhesion Molecule –1(sICAM-1) Levels in Patients with Pre-eclampsia

Dr. Bassam Abdin *

Dr. Emad Aldine Altanokhi**

Faisal Radwan***

(Received 12 / 2 / 2007. Accepted 16/5/2007)

□ ABSTRACT □

This study evaluates the prognostic value of Serum Vascular Adhesion Molecule (sVCAM-1) and Intercellular Adhesion Molecule-1(sICAM-1) levels in patients with pre-eclampsia. It was determined that (sVCAM-1) and (sICAM-1) levels in the sera of (48) healthy pregnant women, and(35) with pre-eclampsia.

Serum level of (sVCAM- 1) in pre-eclampsia women was significantly higher compared with normal pregnancies; while Serum level of (sICAM-1) in pre-eclampsia was significantly less compared with normal pregnancies.

The prognostic value of Serum Vascular Adhesion Molecule (sVCAM-1)was the best (OR=1.00); but the prognostic value of Intercellular Adhesion Molecule-(sICAM-1) was low (OR=0.99). So they could be both used to differentiate between normal pregnancies and pre-eclampsia.

Keywords: Pre-eclampsia, sVCAM- 1, sICAM-1.

*Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

**Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

المقدمة:

إن سوء وظيفة الخلية البطانية Dysfunction of Endothelial cell أساسية في الفيزيولوجيا المرضية لمقدمات الارتعاج pre-eclampsia [1]، [2]. والى الآن لم تحدد الآلية الامراضية المسؤولة عن سوء الوظيفة في هذه المتلازمة تحديداً نهائياً.

وتميل دراسات حديثة [3] إلى أن الحمل الطبيعي يترافق بتبدلات في الكريات البيض الجائلة في الدوران مماثلة لتلك التبدلات المشاهدة في حالة الإنتان sepsis، وترى دراسات أخرى [3]، [4] أن مقدمات الارتعاج يتميز بنموذج معين من الكريات البيض وتبدلات استقلابية مرافقة للالتهاب داخل الأوعية، لذلك فإن الاستجابة الالتهابية الالدية الشديدة خلال الحمل هي المسؤولة عن المتلازمة السريرية لمقدمات الارتعاج، وعن سوء وظيفة الخلية البطانية [5]. والحديث الالتهابية ليست إلا التصاقاً للكريات البيض بالخلايا البطانية يليه انسلال هذه الخلايا إلى النسيج ماحول الأوعية، وهذا الالتصاق محكوم بتفاعل الجزيئات الملصقة مع نواتجها على هذه الخلايا. وهناك ثلاث عائلات من الجزيئات الملصقة الخلوية لها دور في التفاعل بين الكريات البيض والخلايا البطانية؛ وهي:

1- السيليكتينات selectins.

2- الانتريغينات intergrins.

3- فوق عائلة جين الغلوبولينات المناعية immunoglobulin gene super family.

وعقب التفاعل الالتهابي تطرح الجزيئات الملصقة الخلوية من الصفائح الدموية أو من الكريات البيض وتستقر أشكالها المنحلة تدريجياً في الدم المحيطي.

وترى بعض الدراسات [6] أن الأشكال المنحلة للجزيئة الملصقة الوعائية-1، وللجزيئة الملصقة داخل الخلوية-1 تعكس نشاط الخلية البطانية في الكثير من الحالات ومنها مقدمات الارتعاج.

ومن خلال تغير تركيز هذه الأشكال (ارتفاعاً أو انخفاضاً) في الدم المحيطي يمكن التنبؤ بحدوث مقدمات الارتعاج، وهذا له أهمية كبيرة في الوقاية من حدوث اختلالات مقدمات الارتعاج السيئة على الأم والجنين.

إن الجزيئة الملصقة داخل الخلوية-1 هي جزء من فوق عائلة جين الغلوبولينات المناعية [7]، ويمكن حريض

تكونها في الخلايا البطانية بالوسائط التحريضية مثل: (IL-1; TNF; IFN-g) [8].

وتبين إحدى الدراسات [9] بأن تفاعل (أنتي غرين B2 - الكرية البيضاء) مع الجزيئة الملصقة داخل الخلوية-1

يقتضي التصاق الكرية بالبطانة وثباتها ثم هجرتها عبر جدار البطانة الخلوية.

أما الجزيئة الملصقة الوعائية-1 فتعد من فوق عائلة الغلوبولينات المناعية وتقوم بدعم التصاق للمفاويات

lymphocytes، وحيدات النوى monocytes، الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells الحمضات

Eosinophils، والاسسات Basophiles من خلال تفاعلها مع الكرية البيضاء بمستضدها-4 المتأخر جداً (Very

Low Antigen-4).

إن تفاعل المستضد الرابع للكرية البيضاء مع الجزيئة الملصقة الوعائية-1 (VCAM-1|VLA-4) يؤدي

إلى الالتصاق الشديد للكريات البيض (عدا المعتدلة الجائلة في الدوران) بالخلية البطانية [10].

قد لا تظهر الجزيئة الملصقة الوعائية-1 بشكل أساسي على البطانة لكن يمكن أن تتشكل، كما هو الحال في

الجزيئة الملصقة داخل الخلوية-1، كرد فعل على بعض المحرضات مثل: عامل النخر الورمي ألفا والانتروكوكين-1 (-)

IL-1 TNF α ([11])، والشكل الجائل في الدوران من الجزئية الملتنقة الوعائية-1 هو: sVCAM-1 ومن الجزئية الملتنقة داخل الخلوية -1 هو: sICAM-1 [12].
عرف [13] مقدمات الارتعاج بأنه:

"تطور ارتفاع توتر شرياني بعد الأسبوع (20) من الحمل مع ببيلة بروتينية (وأو) وذمات معممة ". أو "أي ارتفاع للتوتر الشرياني في أي وقت من الحمل بحيث يكون $\leq 90/140$ ملليمتر زئبقي مع ببيلة بروتينية (300 ملغ أو أكثر) في بول (24) ساعة".

يحدث مقدمات الارتعاج بسبب التخلق الشاذ للمشيمة الذي يؤدي إلى عدم كفاية الجريان الدموي المشيمي، ويؤدي إلى تحريض إطلاق بعض المواد إلى الدوران الامومي، فيسهم في ظهور الجزئيات الملتنقة المنحلة في الدوران الوالدي؛ ومنها: الجزئية الملتنقة الوعائية-1، والجزئية الملتنقة داخل الخلوية -1.

أهمية البحث وأهدافه:

تكاد تغيب حتى هذا التاريخ الدراسات التي تتناول هذا الموضوع في بلدنا وفي الكثير من بلدان العالم رغم أهمية التأثيرات السيئة لمقدمات الارتعاج على الأم وعلى الجنين، لذا يكتسب البحث أهمية خاصة. الهدف الرئيس من هذه الدراسة تحديد أهمية كل من: تركيز الجزئية الملتنقة الوعائية-1، وتركيز الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 في التنبؤ بحدوث مقدمات الارتعاج.

مواد وطرق البحث:

-عينة الدراسة:

أجريت الدراسة ما بين (كانون الثاني وأيلول 2006) على (93) حامل من اللواتي راجعن قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى الأسد الجامعي -كلية الطب في جامعة تشرين (48 طبيعية؛ 35 مصابة بمقدمات الارتعاج)، وشخص مقدمات الارتعاج اعتماداً على تعريف الجمعية الأمريكية للمولدين والنسائيين (ACOG) [13] كما يأتي: مقدمات الارتعاج هو كل ارتفاع في التوتر الشرياني بعد الأسبوع (20) من الحمل (لدى حامل كانت طبيعية التوتر الشرياني) وهو يتظاهر ب:

أ- بشكله الخفيف (mild): حيث الضغط الانقباضي ≤ 140 ملليمتر زئبقي

(و/أو)

الضغط الانبساطي ≤ 90 ملليمتر زئبقي

ب- وبشكله الشديد (severe): حيث الضغط الانقباضي ≤ 160 ملليمتر زئبقي

(و/أو)

الضغط الانبساطي ≤ 110 ملليمتر زئبقي.

بالإضافة إلى وجود ببيلة بروتينية (2-4)dipstick.

أما الحوامل الطبيعيات فهن المراجعات اللاتي قبلن في القسم دون أية شكوى مرضية (لا يوجد أي ارتفاع توتر شرياني لديهن أو أية أمراض أخرى).

وكان عمر الحمل للمجموعات المدروسة يراوح بين (28-41) أسبوعاً حملهياً.

-الاعتيان:

سحبت عينة دم وريدي محيطي ووضعت في أنابيب حاوية على EDTA ثم أجري تنبيذ للأنايب بسرعة (3500-5000) دورة/د ولمدة (10) دقائق وأخذت (500) ميكرون بلازما ثم وضعت في الدرجة (4م) لمدة ثلاث ساعة ثم وضعت في المجمدة بدرجة (-60م) - (-80م) لحين إجراء المعايرة.

- طريقة العمل:

للكشف عن هذه الجزيئات المنحلة استخدمت طريقة المقايسة المناعية الانزيمية enzyme-linked immuno- assay (ELISA) بحيث تكون الآبار الصغيرة (الصفحة المثقبة) مغطاة بأضداد الجزيئات المنحلة، فعندما توضع البلازما مع المقترنات - خلال فترة الحضانة - تنتبث الجزيئات المنحلة على أضدادها التي تغطي سطح آبار الصفحة ثم تنتبث المقترنات على هذه الجزيئات المنحلة. وفي مرحلة لاحقة، عندما تضاف الركيزة يقوم الإنزيم المرتبط بالمقترنات باستهلاك الركيزة - خلال فترة الحضانة - فتنتج تلوناً في الآبار الإيجابية، وبعد الانتهاء من فترة الحضانة، تضاف مادة لإيقاف التفاعل، ثم تقاس شدة اللون بطول موجة 450 نانومتر وطول الموجة 630 نانومتر بوصفها موجة مرجعية.

النتائج:

1- الخصائص السريرية: نوز المعالم الانتريومترية (الخصائص السريرية) للمجموعات المدروسة بالجدول الآتي:

جدول (1): الخصائص السريرية لدى مجموعتي الدراسة.

P-Value	الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	الحوامل الطبيعيات	الخصائص السريرية clinical characteristics	
P=0.000(<0.05)	158.14	117.54	mean	القيمة المتوسطة
	22.26	9.65	SD	الانحراف المعياري
P=0.000(<0.05)	97.71	72.29	mean	القيمة المتوسطة
	16.01	7.50	SD	الانحراف المعياري
P=0.02(<0.05)	29.18	25.25	mean	القيمة المتوسطة
	6.8	5.8	SD	الانحراف المعياري
P=0.001(<0.05)	36.24	38.54	mean	القيمة المتوسطة
	2.61	1.59	SD	الانحراف المعياري
P=0.049(<0.05)	%54	%46		النسبة المئوية (%)
P=0.000(<0.05)	(2)	(0)	Dipstick	(2-4)

- نلاحظ أن الغالبية من المصابات بمقدمات الارتعاج هن خروسات، ومتوسط أعمارهن (29.18) سنة.

- أما فيما يتعلق بقيم الضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي والبييلة البروتينية عند مجموعة الدراسة فإنها تتوافق مع تشخيص مقدمات الارتعاج.

- لم تتجاوز قيم الضغط الشرياني الانقباضي لدى الحوامل الطبيعيات الحد الطبيعي (139 ملليمتر زئبقي) ولم تتجاوز قيم الضغط الشرياني الانبساطي أيضاً الحد الطبيعي (89 ملليمتر زئبقي) ولم يكن لديهن بيلة بروتينية.
- كان متوسط عمر الحمل لدى المصابات بمقدمات الارتعاج أقل منه لدى الحوامل الطبيعيات.

2- نتائج معايرة الجزئية الملتنقة الخلوية الوعائية-1 لدى مجموعتي الدراسة:

جدول (2): تراكيز الجزئية الملتنقة الخلوية الوعائية-1.

الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	الحوامل الطبيعيات	عيار sVCAM-1 (نانو غرام / مل)
980.54	839.38	القيمة المتوسطة mean
280.94	135.01	الانحراف المعياري SD
313	614	القيمة الصغرى Minimum
956	875	الوسيط الحسابي Median
1690	1086	القيمة العظمى Maximum
(1690 - 313)	(1086 - 614)	المدى Range

- في هذا الجدول نلاحظ أن متوسط قيمة الجزئية الملتنقة الخلوية الوعائية-1 لدى المصابات بمقدمات الارتعاج أعلى منه لدى الحوامل الطبيعيات.

3- نتائج معايرة الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 لدى مجموعتي الدراسة:

جدول (3): تركيز الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1.

الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	الحوامل الطبيعيات	عيار sICAM-1 (نانو غرام / مل)
328.28	382.95	القيمة المتوسطة mean
99.56	103.24	الانحراف المعياري SD
156	103.50	القيمة الصغرى Minimum
320	386	الوسيط الحسابي Median
509	625	القيمة العظمى Maximum
(509 - 156)	(625 - 103.50)	المدى Range

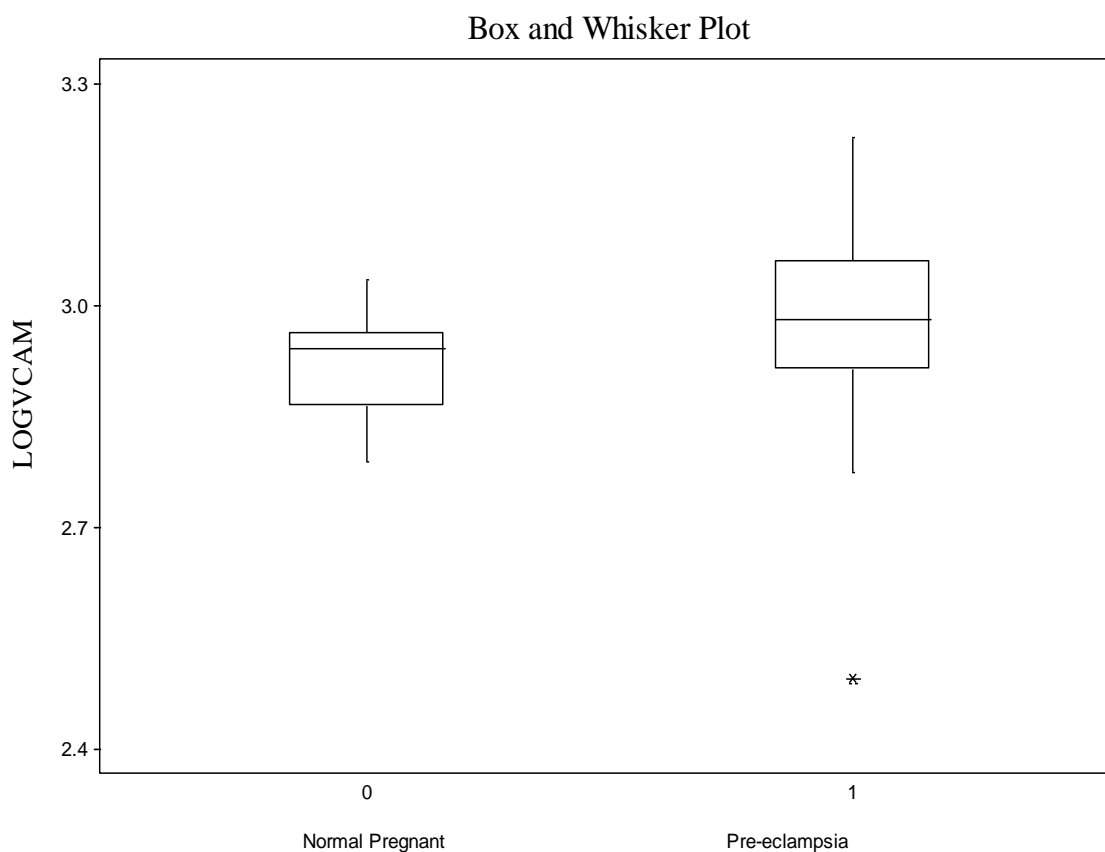
- يبين الجدول أن متوسط قيمة الجزئية الملتنقة داخل الخلوية-1 لدى المصابات بمقدمات الارتعاج أقل مما هو لدى الحوامل الطبيعيات.

4- مقارنة قيم الجزئية الملتنقة الخلوية الوعائية-1 لدى مجموعتي الدراسة بطريقة الفرق الوحيد (AOV):

جدول (4): تراكيز الجزئية الملتنقة الخلوية الوعائية-1 لدى مجموعتي الدراسة.

الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	الحوامل الطبيعيات	عيار sVCAM-1 (نانو غرام / مل)
980.54	839.38	القيمة المتوسطة mean
280.94	135.01	الانحراف المعياري SD
P=0.017(<0.05)		P-Value

- من الجدول لوحظ وجود فرق ذي دلالة معنوية ($P < 0.05$) في تراكيز الجزئـة الملتصقة الخلوية الوعائية-1 بين الحوامل الطبيعيات والمصابات بمقدمات الارتعاج. ويمكن إيضاح ذلك بالمخطط الآتي: (حسب توزيع بوكس وويسكر)



شكل(1): تراكيز الجزئـة الملتصقة الخلوية الوعائية-1 لدى الحوامل الطبيعيات والمصابات بمقدمات الارتعاج.

5-مقارنة قيم الجزئـة الملتصقة داخل الخلوية-1 لدى مجموعتي الدراسة بطريقة الفرق الوحيد (AOV):
جدول (5): تراكيز الجزئـة الملتصقة داخل الخلوية-1 لدى مجموعتي الدراسة.

الحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج	الحوامل الطبيعيات	عيار-1 sICAM (نانو غرام / مل)
328.28	382.95	القيمة الوسطية mean
99.56	103.24	الانحراف المعياري SD
P=0.035(<0.05)		P-Value

من الجدول لوحظ وجود فرق ذي دلالة معنوية ($P < 0.05$) في تراكيز الجزئية الملتنفة داخل الخلوية-1 بين
الحوامل الطبيعيات والحوامل المصابات بمقدمات الارتعاج.
ويمكن إيضاح ذلك بالمخطط الآتي: (حسب توزيع بوكس وويسكر)



شكل(2): تراكيز الجزئية الملتنفة داخل الخلوية-1 لدى الحوامل الطبيعيات والمصابات بمقدمات الارتعاج.

6-القيمة التنبؤية للجزئية الملتنفة الوعائية-1 و للجزئية الملتنفة داخل الخلوية-1:

تم تقدير قوة ترافق الواسمات المدروسة بمقدمات الارتعاج باستخدام الانحدار اللوغاريتمي المتعدد (Multiple Logistic Regression) كما في الجدول الآتي:

جدول (6): نتائج الانحدار اللوغاريتمي المتعدد لتأثير الجزيئات الملتنصة المدروسة على حدوث مقدمات الارتعاج.

المعامل/الخطأ المعياري Coef/SE	الخطأ المعياري Std Error	المعامل Coefficient	الواسم Marker
1.49	0.00150	0.00224	sVCAM-1
-2.18	-0.00304	-0.00663	sICAM-1

ومن خلال الجدول المذكور أعلاه تم حساب:

قيمة تناسب الأفضلية (Logistic Regression ODD RATIO) لكل واسم لتقدير أيهما أكثر أهمية في التنبؤ بمقدمات الارتعاج؛ ويمكن توضيح قيم تناسب الأفضلية للواسمين مع قيم الحد الأدنى والحد الاعظمي لحد الثقة (95%) بهذا الترافق بالجدول الآتي:

الجدول (7): قيم تناسب الأفضلية: للجزيئة الملتنصة الوعائية-1 و للجزيئة الملتنصة داخل الخلوية-1 مع قيم حد الثقة (95%).

الحد الاعظمي لحد الثقة (95%) 95% C.I UPPER LIMIT	تناسب الأفضلية OR	الحد الأدنى لحد الثقة (95%) 95% C.I LOWER LIMIT	الواسم Marker
1.00	1.00	1.00	sVCAM-1
1.01	0.99	0.99	sICAM-1

- لوحظ في الجدول إن الجزيئة الملتنصة الوعائية-1 أكثر إنباءً بمقدمات الارتعاج إذ إن قيمة تناسب الأفضلية لها تساوي (1.00)، تليها الجزيئة الملتنصة داخل الخلوية-1 إذ إن قيمة تناسب الأفضلية لها تساوي (0.99).

المناقشة:

- لوحظ في دراستنا اختلاف في متوسط العمر بين المصابات بمقدمات الارتعاج والحوامل الطبيعيات مع فارق إحصائي أكيد ($P < 0.05$) وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية [14]، [15]، [16] والعالمية [17].

- لوحظ أيضاً أن غالبية المصابات بمقدمات الارتعاج هن خروسات ويوجد علاقة معنوية أكيدة بين الحالة الولادية ومقدمات الارتعاج ($P < 0.05$)، وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية [14]، [15]، [16]، والعالمية [17].

- بالنسبة إلى عمر الحمل وجد في دراستنا اختلاف في متوسط عمر الحمل بين المصابات بمقدمات الارتعاج والحوامل الطبيعيات مع فارق إحصائي أكيد ($P < 0.05$)، إذ كان عمر الحمل أقل لدى المصابات بمقدمات الارتعاج، وهذا يتوافق مع بعض الدراسات المحلية [14]، [15]، [16]، والعالمية [17].

- تشير دراستنا إلى ارتفاع قيم الجزيئة الملتنصة الخلوية الوعائية-1 لدى المصابات بمقدمات الارتعاج بالقياس إلى الحوامل الطبيعيات مع وجود فرق ذي دلالة معنوية ($P < 0.05$)، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [18]، [19]، [20]، [21]؛ وهذا الارتفاع دليل على سوء وظيفة الخلية البطانية التي ترافق الإصابة بمقدمات الارتعاج، وقد

- يكون سبب ذلك وجود سينتوكيناز معينة أو هرمونات مشيمية أو خلايا مصورية معينة هي المسؤولة عن تفعيل الخلية البطانية في مقدمات الارتعاج [22]، وقد يكون هذا الارتفاع ناجماً عن حدثيه التهابية قوامها (مشيمة/رحم) [23].
- تشير دراستنا إلى انخفاض قيم تراكيز الجزئية الملتصقة داخل الخلية-1 لدى المصابات بمقدمات الارتعاج بالقياس إلى العوامل الطبيعية مع وجود فرق ذي دلالة معنوية ($P < 0.05$) وهذا يتوافق مع بعض الدراسات العالمية [24]، [25]. في حين أن بعضها الآخر أعطت نتائج متناقضة فيما يتعلق بهذا الواسم فبعضها [20]، [21] بين أن لا يتبدل في قيم هذا الواسم وبعضها الآخر بين حدوث ارتفاع خفيف لدى المصابات بمقدمات الارتعاج، وهذا ما قد يفسره الدور الفيزيولوجي لهذا الواسم الذي يتجلى فقط بنتثيت الكريات البيض على الخلية البطانية (وظيفة الالتصاق) الأمر الذي يجعل تأثير القيم البلازمية لهذا الواسم في مقدمات الارتعاج أقل من غيره من الواسمات الأخرى.
- وأخيراً اعتمدت دراستنا على الوبائيات الحديثة للتنبؤ باحتمالية مرافقة الواسمين المدروسين لمقدمات الارتعاج، فكان الواسم (sVCAM-1) هو الأهم، إذ ($OR=1$) ثم الواسم (sICAM-1) إذ ($OR=0.99$). وبالقياس إلى الأبحاث المسجلة في المنشورات العلمية السابقة فإن هذه الدراسة هي الأولى للتنبؤ بحدوث مقدمات الارتعاج باستخدام أكثر من واسم.

الاستنتاجات والتوصيات:

- أعطتنا كل من الجزئية الملتصقة الخلية الوعائية-1 والجزئية الملتصقة داخل الخلية-1 إمكانية الاستناد إلى واسم مخبري موضوعي إضافة للعلامات السريرية الأخرى للتفريق ما بين الحمل السوية والحمول المصابة بمقدمات الارتعاج؛ ويمكن الاعتماد عليه للتنبؤ بمقدمات الارتعاج.
- الجزئية الملتصقة الخلية الوعائية-1 هي الأهم، إذ كانت قيمة تناسب الأفضلية ($OR=1$) تليها الجزئية الملتصقة داخل الخلية-1 إذ كانت قيمة تناسب الأفضلية ($OR=0.99$).
- نوصي بإجراء هذين الاختبارين لدى الشك السريري بمقدمات الارتعاج.

المراجع:

- 1-**ROBERTS,J.M.;COOPER,D.W.***Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia.* Lancet, 2001,357:53-6.
- 2-**DEKKER,G.A.;SIBAI,B.M.,** *Etiology and Pathogenesis of pre-eclampsia.* ,Am J Obstet Gynecol ,1998,179:1359-75.
- 3-**SACKS,G.P.; ET AL.,***Normal Pregnancy and pre-eclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis.,* Am J Obstet Gynecol,1998,179:80-6.
- 4-**GERVASI,M.T.,ET AL.,***Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in pre-eclampsia.,* Am J Obstet Gynecol, 2001,185:792-7.
- 5-**REDMAN, CW.G;SACKS,G.P.,** *pre-eclampsia:an excessive maternal inflammatory response to pregnancy.,* Am J Obstet Gynecol,1999,180:499-506.
- 6- **ALIEFENDIOGLU,D.;ERDEM,G;TULEK,N.:***Neonatal and maternal serum levels of soluble ICAM-1 in pre-eclampsia and normal pregnancies.* Am.j.perinatal,Aug2002,19(6):333-9.
- 7.**ROTHLEIN,R.M.;CZAJKOWSKI,M.M.;O'NEILLI,S.D.;MARLIN,E.;MAINOLFI , MERLUZZI, J.:***Induction of intercellular adhesion molecule on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines.,* J Immunol,1988,141:1665-1669.
8. **DUSTIN,M.L.;R.ROTHLEIN,A.K.;BHAN,C. A.;DINARELLO; SPRINGER, T.A.:** *Induction by IL- 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1).*, J.Immunol., 1986,137: 245-254.
9. **CARLOS,T.M.; M.HARLAN, J.:** *Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules.* Blood84, 1994,: 2068-2101.
10. **SHARAR, S.R;R. K.WINN; M.HARLAN, J.:** *The adhesion cascade and anti-adhesion therapy: An overview.* Springer Semin. Immunopatho, 1995,116:359.
11. **CARLOS,T.M; HARLAN, J.M.:** *Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium.* Immunol. Rev., 1990,114: 5.
12. **DEMAEYER, E.; DEMAEYER, J.; GUIGNAR,D.:** *Interferon's In The Cytokine Handbook.*Thomson,A.,Academic Press Harcourt Brace&Company,London,1995,p: 265.
- 13.**WILLIAMS::***pregnancy-Indused Hypertension,* Williams Obstetrics, 2006, 25edition: 485.

14.التنوشي، عماد.، الانسمام الحملي الثانوي، مشفى التوليد الجامعي، جامعة دمشق، أطروحة ماجستير، 1978.

15. **السقا، كنعان.**، الانسام الحملية الثانوي، مشفى التوليد الجامعي، جامعة دمشق، أطروحة ماجستير، 1984.
16. **يونس، هالة.**، التنبؤ بما قبل الارجاج والارجاج، مشفى الأسد الجامعي، جامعة تشرين، أطروحة ماجستير، 1998.
17. **W.H.O:** *Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy*, Am J Obstet Gynecol, 1988, 158: 892-8.
18. **KRAUSS, T.; KUHN, W.; LACOMA, C.; ET AL.,:** *Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for early identification of pregnant woman at risk for development of pre-eclampsia*, Amj Obstet Gynecol, 1997, 177: 443-9.
19. **LYALL, F.; GREER, I. A.; BOSWELL, F.; ET AL.,:** *The cell adhesion molecules, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia does this indicate the mechanism of leukocyte activation*, Br j Obstet Gynecol, 1994, 101: 485-7.
20. **MADAZLI, R.; BUDAK, E.; CALAY, Z.; ET AL.,:** *Correlation between placental bed biopsy findings; Vasculer cell adhesion molecules and fibronectin levels in serum in pre-eclampsia*, Br j Obstet Gynecol, 2000, 107: 514 -18.
21. **HIGGINS, J. R.; GREER, I. A.; PAPAYIANNI, A.; ET AL.,:** *Circulating Vascular cell adhesion molecules-1 in pre-eclampsia, gestational hypertention, and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of Vascular cell adhesion molecules-1 homeostasis in pre-eclampsia.* ,Am j Obstet Gynecol, 1998; 179: 464-9.
22. **SACKS, G.; SARGENT, I.; REDMAN, C.,** *An innate view of human pregnancy.*, Immunol Today, 1999, 20: 114-18.
23. **BENYO, D. F.; SAMARASON, A.; REDMAN, C. ; ET AL:** *Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with pre-eclampsia.*, J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 2505-12.
24. **HALIM, A., KANAYAMA, N.; ET AL.,:** *plasma P- selectin (GMP-140) and glcocalicin are elevated in pre-eclampsia and eclampsia.*, Am j Obstet Gynecol, 1996, 174: 272-7.
25. **AUSTGULEN, R.; LEIN, E.; VINCE, G.; ET AL.,:** *Increased maternal plasma levels of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in pre-eclampsia.* ,Eur j Obstet Gynecol , Reprod Biol , 1997, 71: 53-8.