

مقارنة بين اللوب الهرموني الميرينا والبروجستينات الفموية في معالجة غزارة الكمث

بمح علمي أحمد لنيل درجة الماجستير في التوليد وأمراض النساء و جراحتهما

بإشراف
الاسناد الدكتور
جميل طالب

برئاسة
الاسناد الدكتور
كنعان السقا

إعداد الدكتور
طارق بن زياد هميلة

2015-2014

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَأَمَّا الزُّبْدُ فَيَنْسَقِبُ وَأَمَّا مَا يَنْفَعُ النَّاسَ فَيَمْكُثُ فِي

الْأَرْضِ كَذَلِكَ يَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

كلمة شكر.....

أقدم بخير الشكر والتقدير وأسمى الامتنان إلى أساتذتي المحترمين الذين قضيت معهم بعضاً من سني عمري.... فكانت لهم أباد يضاء علي... علموني فما غفلوا.... بل وأجزلوا العطاء وما سئموا بل وأعطوني كامل قوتهم في المشاركة في القرار وعاملوني كابن لهم... وذلك لعمري وسامر على صدري أفنض به ما حييت.....

أخص بالشكر الأستاذ الدكتور جميل طالب الذي تفضل بالإشراف على أطروحتي الماجستير فكان عوناً وسنداً وموجهاً إلى السداد وصاحب فضل عظيم... أكن له خالص المودة والاحترام وأشكر الأستاذ الدكتور كنعان السقا رئيس قسم النوليد على دعمه لي وإرشادي ولفضله الكبير والذي تفضل أن يكون عضواً في لجنة الحكم... له مني خالص المحبة والعرفان... كما أشكر الأستاذة الدكتورة سوزان طبراني التي كانت دائماً مثلاً للأستاذ الهادي المحاور لطلابها وبسوعبهم ويعطيهم من معينه ويوفهم ربيعة طيبة ليعطوا أفضل ما عندهم ولطالما أعطيتي ثقة عمياء... تفضلت أن تكون عضواً في لجنة الحكم...

الأستاذ الدكتور بشار الكندي مدير عام مشفى النوليد إذ هو الذي اقترح أن أقوم مشفى النوليد الجامعي بتوفير اللوالب مجاناً للمرضى في فترة الدراسة فكان ذلك خطياً كبيراً لعائقي الرقيقين والنموذج المادي وقدم مثلاً تخذني به لتعاون وتكامل دور المشفى الخدمي ودور رئاسة قسم النوليد في الإشراف على النواحي العلمية وتطويرها والرقى لها.... والذي تفضل بكونه عضواً رديهاً في لجنة الحكم

وأيضاً الأستاذ الدكتور محمود سبوس

وأقدم بشكر خاص إلى الأساتذة

الأساذ الذكور عماد الدين تنوخي و الأساذ الذكور نذير ياسمينة و الأساذ الذكور جمال الدين توتنجي و
الأساذ الذكور غسان السقا الذين كانوا يحولون المراضات المراجعات لهم و اللاتي يشكون من غزارة الطمث
للانحاق بالدراسة التي تناقشها هذه الأطر و حة... فكانوا نعم السند و الرديف و العون
و أخيراً لا يمكنني أن أوفي حق من علمي و أعطاني ثقتهم من الأساذة بكلمات الشكر هذه و خاصة
الأساذة الذين لم يدركوا في القلب ذكرهم لا ينسى....
أصحاب فضل.. معلمون فاضلون... منبر و درب الأجيال... أطباء ناجحون... نبلاء الخلق.... إنسانيون
بكل ما تحمله الكلمة من معنى.... فجزاهم الله عني كل خير

إِهْدَاء

إلى من كان سبب وجودي في الحياة....

إلى من شرفني بالتبني إليّ.....

إلى من رباني وعلمني وأحسن تأديبي....

إلى اليد الخفية التي علمتني معنى اللهم....

إلى القلب الكبير الذي حضنتني وغمرني بحبه وحنانه...

إلى قلوبتي في هذه الدنيا.... أهيبة كل وجودي....

أبي

إلى من جعل الله الجنة تحت قدميه...

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي ورضاها مفتاح فلاح... ..

إلى من وثقت بي فأعطتني القو والعزيمة...

أمي

إلى من ألهمني الله بهن أخوات لي....

إلى ريحانات سنوات عمرن الحلو...

إلى من فاض القلب بحبهن....

الأستاذ لبنى والمهندسة أمامة

والمحامية دانه والدكتور ريمه

إلى من أسر برؤيتهم و يطير قلبى بعناقهم....

إلى من أمل أن يروا من الأيام أحدها، و أن يختاروا كل طريق وعبر برعايته الله سبحانه....

إيد و ننى و جورى و نازلى و

عبد الهادى و جولى

إلى أصهرتى الكرام أتمنى لهم التوفيق...

رياض و بهال و مصطفى

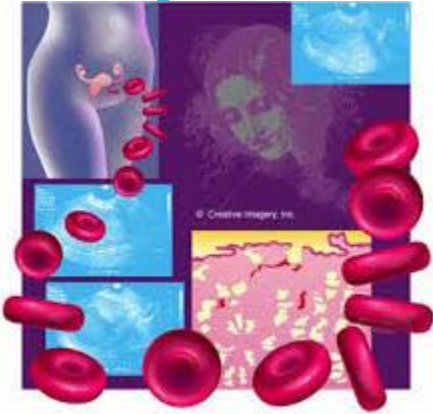
إلى رفاقى الدرب و الكتاب....

إلى من قضيت معهم أجمل سنوات العمر....

إلى من كنوا إخوتى و أنصارى...

رفاقى

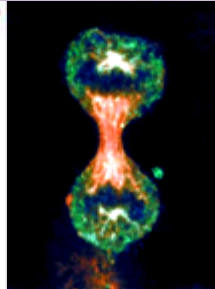
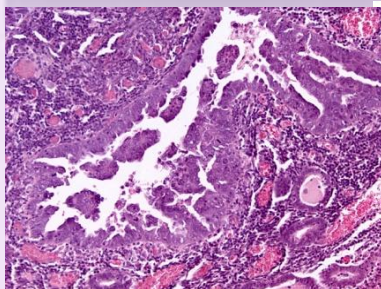
حارز بن زياد مسيك



أولاً

القسم النظري

آليات الطمث الطبيعي و المرضي



آلية الطمث الطبيعي

يحدث الطمث نتيجة سحب هرمونات البروجسترون و الاستروجين. إن التأثير الشكلي لسحب الهرمونات هو انكماش الأنسجة نتيجة امتصاص السوائل و تقبض الشريانات الحلزونية غالباً و بشكل رئيس تحت تأثير البروستاغلاندين $F2\alpha$ و الإندوثيلين-1 مؤدياً إلى نقص الدفق الدموي إلى البطانة (Einer-Jensen, 1973; Downie et al., 1974; Marsh et al., 1995).

تخضع الشريانات إلى تقبضات نوبية و توسعات مرافقة بحيث تؤدي إلى إفقار موضعي و تخرب نسيجي بسبب إعادة التروية و تشكل الجذور الحرة بالإضافة إلى تحرر العديد من المواد متضمنة الساييتوكينات و مثال عنها عامل النخر الورمي ألفا $TNF\alpha$ (Tabibzadeh, 1996). إن عملية التقبض الوعائي محصورة بشكل بارز لأول 24 ساعة (Livingstone & Fraser., 2002).

العديد من التغيرات المعقدة تحصل على مستوى المركبتين الخلوية و غير الخلوية تحت تأثير الاسترايول و البروجسترون خلال الدورة الطمثية (Aplin et al., 1988). إن التراجع البطاني و الذي يسبق الطمث يحصل بالتزامن مع فقدان الحمض الهيلوريني و الماء من النسيج، كما يمكن مشاهدة تخرب شامل للمطرق خارج الخلوي مباشرة قبل و أثناء الطمث (Salamonsen et al., 1999).

ليس من الواضح فيما إذا كان تفعيل العوامل الالتهابية و الساييتوكينات و تحرير البروتياز MMPs في البطانة استجابة لانخفاض مستوى البروجسترون هل هو يسبق أم يرافق أم يتبع التقبض الوعائي (Salamonsen and Woolley, 1999) و كان من الواضح أن العديد من عائلة ال MMPs يزداد تركيزه مع انخفاض مستويات البروجسترون (Salamonsen et al., 1997; Lockwood et al., 1998). إن هذه الجزيئات فعالة في تخريب المطرق خارج الخلوي (Hampton and Salamonsen, 1994) مؤدية إلى كسر هندسة البطانة الرحمية و الغشاء القاعدي بشكل مستقل عن آليات التقبض الوعائي. يحصل بشكل بارز تعبير عن MMP-1 و MMP-3 و MMP-9 في مناطق البطانة الخاضعة للتخريب (Jeziorska et al., 1996; Marbaix et al., 1996). قد تكون هذه الأنزيمات أحد أهم الآليات الأولية لتخريب الأنسجة.

أيضاً الجسيمات الحالة البطانية حساسة لمستويات البروجسترون المخفضة و تحرر غالباً أنزيمات حالة قبل بدء الطمث، و بذلك تساهم في حل الأنسجة و تحرير أكثر للبروستاغلاندينات (De Duve and Wattiaux, 1966; Henzl et al., 1972; Wang et al., 2000).

هناك ازدياد كبير في أعداد البالعات و عديدات النوى في البطانة قرابة حدوث الطمث، و تؤثر هذه الكريات البيض على نفوذية الأوعية و تحرر العديد من المواد الكيميائية النازمة لسير العملية الالتهابية و التخريبية للنسج و إعادة البناء. أيضاً الخلايا البدينة تقوم بنزع التحجب عند قرب الطمث فتطلق بذلك العديد من المواد الكيميائية الالتهابية التي تؤثر النسيج البطاني و وظيفته (Salamonsen and Wooley, 1999). تمتلك الكريات البيض قدرة أيضاً على تحرير ال MMPs (Lathbury and Salamonsen, 1999).

إن تشكل الفيبرين المحرض بالترومبين جزء هام جداً من عملية تخثر الدم الطبيعية، و تحرض هذه العملية في البطانة الرحمية بوساطة العامل النسيجي من خلال السبيل الخارجي. يزداد العامل النسيجي البطانة الرحمية الساقطية تحت تأثير البروجسترون و ينخفض عند سحب البروجسترون (Lockwood et al., 1993).

السدادات المتشكلة من الصفائح و الفيبرين موجودة فقط ضمن الأوعية السطحية و لكن ليس ضمن النسيج المجاور بفضل الآليات الحالة للفيبرين عالية الفعالية. هناك توازن بين تشكيل عوامل تخثر للسيطرة على النزف و بين حل الليفين ليمنع تشكل الخثرات و الالتصاقات داخل

الرحم. يتحول هذا التوازن لصالح الاستتباب الدموي في طور الإفرازي و يصبح منحازاً بشدة نحو حل الليفين خلال الطمث (Christiaens et al., 1982).

مع انكماش أكثر للبطانة و مع الموت الخلوي المبرمج و النخر الخلوي، تتحطم كميات مختلفة من الطبقة الوظيفية لأجزاء تنطرح إلى جوف الرحم خارجاً. كميات متفاوتة من الدم و السوائل تفقد أيضاً خلال هذه العملية. انقباض الأوعية المطول و تحرر عوامل النمو الموضعية و تأثير ازدياد الاسترايول ينهي فقد الدم و يؤدي إلى إصلاح الظهارة. إن العوامل المكونة للأوعية مثل VEGF Vascular endothelia growth factor غالباً ما تكون مهمة جداً في عملية الإصلاح. نقص الأكسجة من أقوى محرضات عوامل النمو المكونة للأوعية (Sharkey et al., 2000). يبدو محتملاً أن هناك سلسلة من التفاعلات و التداخلات الدقيقة تحدث بين عوامل النمو VEGF و FGFs (fibroblast growth factor) و مستقبلاتهم و جزيئات أخرى خلال عملية تكون الأوعية في الدورة الطمثية الطبيعية، و إن وجود خلل في جزء من أجزاء هذا النظام قد يؤدي إلى عملية تكون أوعية شاذة مثل تكون أوعية صغيرة شاذة هشة مما ينعكس سريراً في اضطرابات الطمث النزفية (Kooy et al., 1996; Smith, 1998).

لذلك نلخص ما سبق (Speroff & Fritz, 2005):

نرف السحب الإستروجيني البروجستروني محدد لذاته في الطمث الطبيعي:

- كونه حادثة بطانية رحمية عامة، التغيرات الطمثية تحدث بشكل متواقت معاً بكل قطعة و جزء من أجزاء البطانة الرحمية.
- نسيج بطانة الرحم الذي يستجيب لترتيب مناسب من الاستروجين و البروجسترون يكون ثابتاً بنيوياً، وهكذا نتجنب حدوث أي انسلاخ عشوائي بسبب الضعف و الهشاشة. الطمث الحاصل نتيجة نقص التروية للبطانة الرحمية يكون منظماً و مترقياً إذ يكون التقبض الوعائي متزايداً تدريجياً من حيث المدة و ذلك خلال أول 24 ساعة وسطياً.
- Prostaglandin F2 α و Endothelin-1 مسؤولان عن حصول تقبض الشريانات الحلزونية.
- انجذاب الكريات البيض و انطلاق مجموعة من السيتوكينات وعلى رأسها TNF α عامل النخر الورمي و ذلك نتيجة نقص التروية و الضرر الناتج عن إعادة التروية.
- زيادة فعالية الليزوزيمات البطانية نتيجة انخفاض البروجسترون وبالتالي زيادة تراكيز البروستاغلاندينات.
- تحرر أنزيمات الحالة للمطرقة matrix metalloproteins MMPs نتيجة لنقص البروجسترون وهي تسبق التقبض الوعائي أو تكون مرافقة له.
- تشكل الليفين بالسبيل الخارجي للتخثر بفضل العامل النسيجي للخلايا الساقطة بسبب نقص البروجسترون و بالتالي تشكل السدادات داخل الوعائية السطحية و ليس في الأنسجة المحيطة بسبب الآلية الحالة للليفين العالية.
- هناك توازن دائماً بين الآلية المشككة للسدادات الخثرية و بين حل الليفين.
- تحرض انطلاق عوامل النمو ومنها VEGF نتيجة لازيد مستوى الاستروجين و بالتالي بدء عملية تشكل الأوعية.

- حدوث تقبض وعائي شديد للشرايين الحلزونية بتواسط البروستاغلاندينات و الإندوثيلينات و الأنجيوتنسين II.
- إنتاج السيتوكينات المحرزة للالتهاب (MCP-1, Cyclogenase-2, IL-8) تجذب الكريات البيضاء فتحرر MMPs التي تخرب اللحمية خارج الخلوية.
- نقص الأكسجة التالي للتقبض الوعائي <<<< إنتاج عامل النمو البطاني الوعائي VEGF الذي ينبه تكوين الأوعية و MMPs

خلاصة الأحداث البطانية الرحمية

□ الإحاضة:

- تبدأ بالتقبض الوعائي الشرياني.
- تنطرح الطبقة الوظيفية
- تتوقف الإحاضة بسبب التقبض الوعائي والترمم البطاني الرحمي.
- تثبط عملية حل الليفين تشكل التندب النسجي.

□ التطور التكاثري:

- نمو الغدد واللحمية المعرض بالإستروجين

□ التطور الإفرازي:

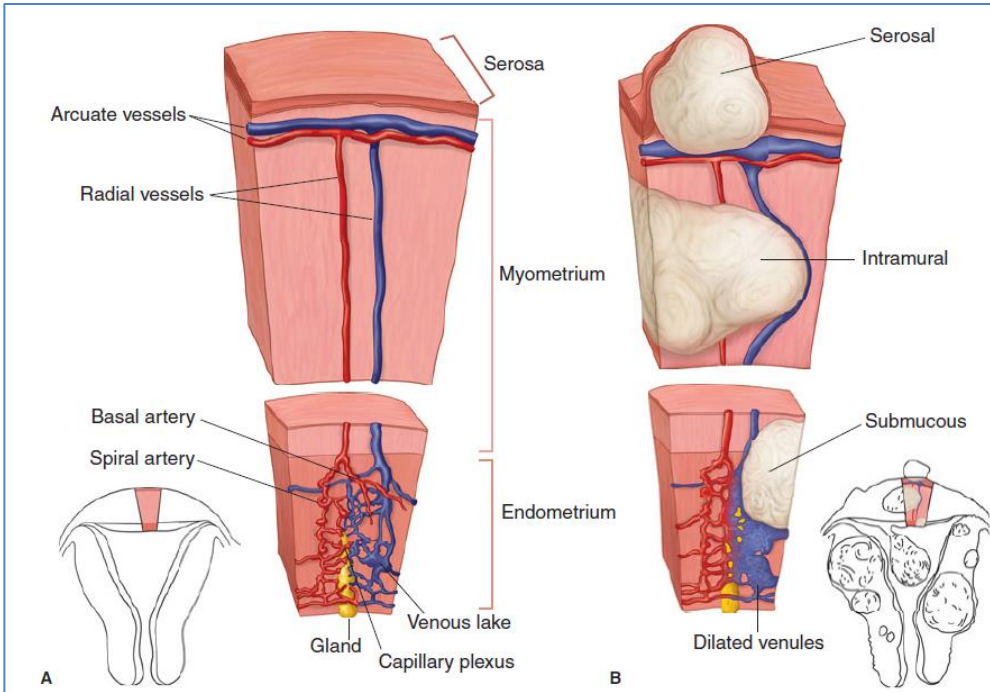
- فعالية إفرازية غدية محرزة بالبروجسترون.
- تتعرض عملية التحول الساقطي في أواخر هذا التطور.

الآليات المتورطة في النزف الرحمي الشاذ

ما هو النزف الرحمي الشاذ؟ (Singh et al., 2013)

- ✚ النزف بين الطموث
- ✚ النزف بعد الجماع
- ✚ النزف و التمشيح خلال أي يوم من الدورة الطمثية
- ✚ غزارة دم الطمث و/أو تطاوله
- ✚ النزف بعد سن الإياس.

سنستكلم عن الآلية بشكل عام وسنفصل في أسباب النزف الرحمي الشاذ في المبحث الرابع.



النزف الرحمي الشاذ يتضمن أي اختلاف في كمية وانتظام وتواتر ومدة الدفق الدموي، والأسباب قد تكون فيزيولوجية أو مرضية أو دوائية (Treloar et al., 1967; Vollman, 1977; Fraser and Sungertekin, 2000).

غزارة الطمث غالباً تعود لوجود **إمراضية حوضية** (أي سبب عضوي غالباً) مثل الورم الليفي والعضال الغدي (Beazley, 1972). إن الآليات المسببة للنزف غير مفهومة لكن الأدلة المروية المنقولة تقترح أن الأوعية التي تغطي سطح الإمراضية تكون كبيرة القطر رقيقة الجدار وهشة السطوح، أي عملية تكون الأوعية يعثرها خلل و

الشكل (1) أ: البنية الوعائية الطبيعية للرحم، ب: عند وجود الورم العضلي الأملس في أي موقع من الرحم يؤدي ذلك إلى انضغاط الأوردة وانسداد العود الوريدي فينتج عنه توسع الأوردة في البطانة الرحمية (Wegienka, 2003) وعند حدوث انسلاخ الطبقة الوظيفية أثناء الطمث تسليخ هذه الوريدات المحتقنة المتوسعة مما يزيد النزف (Stewart and Nowak, 1996) الشكل أعيد رسمه من Buttram 1981

شذوذ قد تكون بسبب المرض بحد ذاته كخلل في إفراز عوامل نمو الأوعية (Jones and Harris, 1998)، مثل الورم العضلي الأملس (Stewart and Nowak, 1996).

النزف المرافق للوالب النحاسية يزداد مقارنة مع النزف الطبيعي بمقدار 40% تقريباً. تعود الآلية في ذلك ربما إلى زيادة إنتاج السيتوكينات من الكريات البيض في البطانة الرحمية (Sheppard, 1987) وزيادة فعالية حل الليفين موضعياً وزيادة تسحج الظهارة بسبب التماس المباشر مع

الجهاز (Shaw et al., 1979). بالإضافة إلى إفراز البروستاغلاندينات و تفعيل الخلايا البدينة و البالعات و الذي قد يكون أهم الآليات المسببة للنزف. كما تلاحظ زيادة فعالية الجسيمات الحالة و أنزيماتها (Wang et al., 2000).

الأمراض الجهازية نادراً ما تكون سبباً لغزارة الطمث ما عدا فترة المراهقة. تقريباً لدى 20٪ من المراهقات بشكوى نزف طمثي غزير مستمر سبب جهازي كامن (Claessens and Cowell, 1981; Minjarez and Bradshaw, 2000)، و أكثر من 50٪ من هؤلاء الفتيات لديهن اعتلال تخثري مثل نقص صفيحات أو داء فون ويلبراند أو لوكيميا (Livingstone & Fraser., 2002).

إن إحدى العمليات الابتدائية في السيطرة على النزف الطمثي خلال الطمث هو تشكل السدادات الصفيحية داخل الأوعية. و لذلك أي نقص بكمية الصفيحات كما في نقص الصفيحات المناعي الذاتي أو قصور الكلية المزمن أو أي اضطراب في وظيفة الصفيحات قد يؤدي إلى نزف طمثي زائد (Livingstone & Fraser., 2002).

قصور الغدة الدرقية: قد يسبب سريراً غزارة طمث غالباً بسبب حدوث نزوف رحمية لا إباضية و لكنها سبب نادر لهذا العرض. معظم النساء في حال عدم معالجتهم سيصبحن عديمات الطمث (Livingstone & Fraser., 2002).

النزوف الرحمية اللا إباضية:

وهي النزوف التي كما سنرى مصنفة بحسب FIGO تحت اسم AUB-O. وهي نزوف غير متوقعة و غير منتظمة و لمدة غير محسوبة و لا يمكن توقعها و لكن يكون النزف متطاوّل المدة و كمية الدم تكون غزيرة عادة. سببها هو اضطراب المحور الوطائي النخامي المبيضي. وهي السبب الأكثر شيوعاً للنزف الرحمي الشاذ. و من أهم أسباب النزف المتعلقة بخلل الإباضة هو متلازمة المبيض متعدد الكيسات (Livingstone & Fraser., 2002).

الآلية الإمراضية:

إن إنتاج الإستروجين المزمّن غير المعاكس بإنتاج كاف للبروجسترون يؤدي لتنمي و تكاثر البطانة الرحمية. و بالنهاية إن فرط تنمي البطانة الرحمية الشخينة يفوق التروية الدموية الموجودة و لذلك يحصل إقفار في نقاط متعددة مما يؤدي إلى انسلاخ جزئي و غير كامل (Brown et al., 1959) و بخاصة في غياب التغيرات الحاصلة بوجود البروجسترون و البروستاغلاندينات و لذلك يكون النزف غير منتظم و متطاوّل و غزيراً. تكون الأوعية السطحية كبيرة رقيقة الجدار هشة ناقصة التوتر فتصبح الأوردة كبيرة و متوسعة فتضغط على الشريينات الحلزونية (Beilby et al., 1971)، و ذلك غالباً على سطح البطانة مفرطة التصنع (Hamou, 1985). قد يكون نقص توتر الأوعية و زيادة الدفق الدموي للرحم بسبب التأثير غير المباشر للاستروجين عبر تثبيط تحرر Vasopressin (Akerlund et al., 1975) و التأثير المباشر أيضاً على الأوعية و زيادة الدفق الدموي. أيضا يحرض الاستروجين الزائد على تشكل عوامل نمو وعائية مثل VEGF مما يؤدي إلى تشكل أوعية مضطربة و شاذة (Zhang et al, 1995; Smith, 1998).

أيضا يؤدي الاستروجين غير المعاكس إلى قلة تحرر البروستاغلاندينات مع ارتفاع نسبة البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية PGE₂ على حساب المقبضة PGF (Smith et al., 1982).

زيادة تشكل أكسيد النتريت البطاني الموسع للأوعية بسبب الاستروجين (Chwalisz and Garfield, 2000).

التشخيص التفريقي للنزوف اللا إباضية: (Goodman, 2012)

- متلازمة المبيض متعدد الكيسات أشهر اضطراب غدي مرتبط بعدم الإباضة (ACOG, 2001; Diaz et al., 2006).
- عدم الإباضة في طرفي سن النشاط التناسلي (ACOG, 2001; Diaz et al., 2006).
- اضطرابات الأكل و الشهية (Diaz et al., 2006).
- سوء الوظيفة الدرقية و ارتفاع البرولاكتين (ACOG, 2001; Diaz et al., Ely et al. 2006).
- الأورام المبيضية المفردة للأستروجين.
- أدوية الدهان النفسية. (مسؤولة عن تثبيط أو تحرير نواقل عصبية وهرمونات الوطاء) (Morrell et al., 2008;)
- قصور الكبد يؤدي إلى ارتفاع مستوى الإستروجين في الدم كما يتثبط اصطناع عوامل التخثر مما يؤدي إلى النزف بسبب عدم الإباضة و اعتلالات التخثر (Diaz et al., 2006).
- القصور الكلوي يؤدي إلى سوء وظيفة كل من المحور الوطائي النخامي المبيضي و الصفائح.
- الداء الزلاقي و أدواء سوء الامتصاص.
- البدانة (Soliman et al., 2005; Farquhar et al., 1999).

النزوف الرحمية الإباضية:

وهي غالباً عائدة لإمراضية على مستوى الرحم و بطائنه لذلك صنف تحت اسم AUB-E.

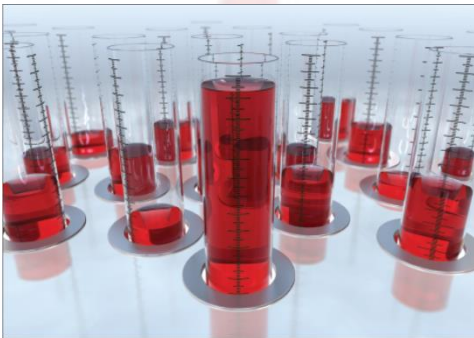
النزف يكون بشكل نموذجي دورياً ولكن غزيراً أو متطاولاً و يكون 90٪ من النزف خلال 3 الأيام الأولى (Haynes et al., 1979). وهو عادة نتيجة لسبب عضوي (بوليب أو ورم ليفي أو الانتباز البطاني أو تنشؤ أو جسم أجنبي) أو إثنان أو رضوض أو اضطرابات دموية أو وجود اختلال في توازن البروستاغلاندينات موضعياً (ارتفاع تراكيز البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية على حساب المقبضة للأوعية) (Livingstone & Fraser., 2002). تراكيز الهرمونات الجنسية وموجهات القند طبيعية و من النادر معايرتها في الدورات الطمثية المنتظمة (Haynes et al., 1979; Eldred and Thomas, 1994)، حيث أن الإباضة موجودة بسبب انتظام الدورات و أعراض و علامات الإباضة موجودة سريراً (molimina).

الآلية الإمراضية: تلخص بوجود خلل في عملية التقبض الوعائي و الاستتاب الدموي.

- قد يكون هناك زيادة في تعبيرية مستقبلات الاستروجين و البروجسترون في الغدد و السدى البطاني خلال الطور الإفرازي المتأخر (Gleeson et al., 1993) و بالتالي زيادة فعالية الاستروجين، في حين لم يثبت ذلك البعض الآخر (Critchley et al., 1994).
- نقص مستويات الـ endothelin-1 وتأثيره على مستقبلاته الموجودة في الوصل العضلي البطاني (Marsh et al., 1996).
- زيادة في البروستاغلاندينات ككل و لكن بشكل غير متوازن بين البروستاغلاندينات المقبضة و الموسعة لصالح البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية PGI2, PGE2 (Smith et al., 1981a) كما لوحظت زيادة مستقبلات PGI2, PGE2 مما يساعد على الانحياز نحو توسع الأوعية (Adelantado et al., 1988). أيضاً زيادة تصنيع البروستاغلاندين PGI2 من العضلية الرحمية إذ يعتبر أيضاً من أقوى العوامل المثبطة لتجمع الصفائح (Smith et al., 1981 b).
- زيادة فعالية منشط البلاسمينوجين في النسيج البطاني مما يؤدي إلى زيادة الفعالية الحالة لليفين (Bonnar et al., 1983; Casslen et al., 1986; Gleeson et al., 1993).

- **ازدياد الفعالية المماثلة للهيبارين في البطانة (Paton et al., 1980).**
- **من الممكن الربط بين الأنزيمات الحالة لبروتينات المطرق (MMPs) وبين غزارة الطمث (Salamonsen et al., 2000).**
- **هناك جين على الصبغي واحد يدعى (ebaf) endometrial bleeding associated factor يقع على الصبغي رقم 1 وهو يرمز إلى أحد أفراد عائلة عامل النمو الورمي $TGF \beta$, يعتقد أنه تزداد تعبيريته بشكل قوي لدى هؤلاء المريضات (Kothapalli et al., 2000).**
- **لم تلاحظ تغيرات ذات قيمة في الأوعية السطحية الصغيرة في البطانة الرحمية عند إجراء تنظير باطن رحم لدى هؤلاء النسوة مقارنة مع الطبيعيات (Hickey et al., 1996, 1998).**

تقدير كمية النزف الطمئي



تقدير كمية النزف الطمئي

• هناك عدة طرق لقياس كمية دم الطمئ (NICE, 2007).

• أولاً: طريقة مباشرة موضوعية Objective: عيار كمي لـ alkaline haematin في جميع الفوط المستخدمة خلال النزف.

• ثانياً: طرق غير مباشرة

• شخصية Subjective: وذلك يعتمد على السيدة وتقديرها الذاتي.

• بديلة Surrogate: مدة النزف وعدد الفوط المستخدمة.

• أخرى Other: قياس تغير وزن المواد النسائية المستعملة.

إن قياس الهيماتين القلوي فحص مباشر موضوعي لمقدار النزف الطمئي وذلك عبر استخلاص الخضاب الدموي من الفوط الصحية المستخدمة و تحويله إلى هيماتين يقاس بوساطة مقياس الطيف الضوئي (Hallberg & Nilsson, 1964; Shaw et al., 1972). تظهر الدراسات التشخيصية أن هذا الفحص المخبري لخضاب الدم من الفوط الصحية النسائية دقيق و محكم (Shepherd, 1970 Van Eijkeren Cheyne & Janssen et al, 1995; Pendergrass et al, 1984; et al., 1986; Vasilenko et al., 1988; Janssen et al, 1995; Wyatt et al., 2001) ، بالإضافة إلى تكلفة هذه الطريقة و استهلاكها للوقت و هذا يدل بالمجمل على عدم إمكانية تطبيقها عملياً (O'Flynn N & Britten, 2000; Chapple et al., 2001; Wyatt et al., 2001).

استعمال الطريقة غير المباشرة قد أظهر تغييراً واضحاً بين النتائج بسبب عدم الاتفاق على نقطة تعتبر علامة لغزارة الطمئ (Higham et al., 1990; Janssen et al., 1995; Wyatt et al., 2001; Reid et al., 2000; Deeny et al., 1994; Barr et al., 1999). إذ تعتمد نوعاً ما على تقدير المريضة باستعمال المخطط الترسيمي لفقد الدم (PBAC) pictorial blood loss assessment chart والذي تم وضعه عام 1990 (Higham et al., 1990) وقد استعمل في رسالتنا الحالية لتحديد كمية النزف.

اعتبرت العلامة $100 \leq$ المحرزة في مخطط Higham هي العلامة المحددة لغزارة الطمئ في بحثنا هذا وذلك بسبب وجود حساسية و نوعية أعلى عند اتخاذها مشعراً لغزارة الطمئ. 6 تجارب أجريت حول المخطط السابق يوضحها الجدول التالي:

المرجع	عدد المشاركين في التجربة	علامة الـ PBAC المحددة لغزارة الطمئ	المقياس المقارن به	الحساسية (%)	النوعية (%)
Higham et al., 1990	18	100	الهيماتين القلوي	86%	89%
Janssen et al., 1995	288	100	الهيماتين القلوي	91%	81.9%
Wyatt et al., 2001	53	100	الهيماتين القلوي	86%	88%
Reid et al., 2000	288	130	الهيماتين القلوي	97%	7.5%
Deeny et al., 1994	53	185	الهيماتين القلوي	88%	52%
Barr et al., 1999	103	50	الهيماتين القلوي	58%	88%

إن القيمة التنبؤية الإيجابية لغزارة الطمث باستعمال المخطط PBAC الترسيمي بحسب Janssen et al. 85.9٪ و القيمة التنبؤية للسلبية 84.9٪ (Janssen et al., 1995).

كما يمكن الاستعانة بمخطط فقدان الدم الترسيمي (Hurskainen et al., 1998; Higham et al., 1990) ولكن قد يكون استعماله مضللاً ما لم يستعمل بشكل حذر و حكيم (Reid et al., 2000). راجع الملحق

استعمال الطرق البديلة أيضاً ذو تباين واضح في النتائج (Janssen et al., 1995; Higham et al., 1999; Janssen et al., 1999; Kritz-Silverstein et al., 1999; Hefnawi et al., 1979; Barer et al., 1936; Warner et al., 2004; Snowden et al., 1983; Chimbira et al., 1980; Fraser et al., 1984; Heath et al., 1999).

و لكن بعض الدراسات أظهرت ترابطاً بين مدة الطمث و عدد الفوط الصحية النسائية المستخدمة و بين مقدار النزف الحاصل (Higham et al., 1999; Snowden et al., 1983). أيضاً وجدت علاقة إيجابية بين عبور خثرات أكبر من 1 إنش و تغيير للفوط الصحية النسائية بتواتر أكثر من كل 3 ساعات (يعني بفواصل أقل) و بين غزارة الطمث الموضوعية (Warner et al., 2004).

إن الأعراض التي قد تشير إلى حصول غزارة دم الطمث تتضمن (Farrell, 2004):

- ازدياد غير معتاد بكمية الدم المفقودة.
- أكثر من 7 أيام للطمث.
- نزف غير مستوعب بالفوط و المواد النسائية الاعتيادية (خصوصاً عندما يلبنس الحجم الأكبر).
- خثرات أكبر من 3 سم.

و لكن أحياناً قد لا تعكس مدة الطمث و لا عدد المواد الصحية المستخدمة فقد الدم الحقيقي لدى السيدة (Chimbira et al., 1980; Haynes et al., 1977) لأن عدد الفوط الصحية المستخدمة قد يرتبط بمقدار النظافة الشخصية لدى السيدة أكثر من ارتباطه بمقدار النزف الفعلي (Fraser et al., 1984)، ولأنه قد يعتمد بشكل كبير على المستوى الثقافي و الاجتماعي و الاقتصادي و على نظافة السيدة (Chimbira et al., 1980). بالمجمل قد تفيد القصة المرضية و استجواب السيدة حول طبيعة الطمث المعتادة و وجود تغير في نمطه (Fraser, 1989)، كما يفيد التفصيل في استخدام الفوط النسائية و عددها و تواتر استعمالها كما في الصندوق التالي (Warner, PE, Critchley, HD, Lumsden, MA, et al. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1216):

1. ما هو تواتر تغيير الفوط أو المحارم النسائية في أيام الذروة من الطمث؟
2. ما هو عدد الفوط و المحارم النسائية المستعملة خلال الطمث؟
3. هل تحتاج السيدة إلى تبديل الفوط ليلاً؟
4. ما هو حجم الخثرات إن وجدت؟
5. هل لدى السيدة فقر دم؟

مقياس Mansfield-Voda-Jorgensen للنزف الطمثي (Mansfield et al., 2004):

1. التمشيح Spotting: نقاط دموية لا تستدعي أي حماية نسائية على الرغم من أن بعض السيدات يرغبن بذلك.
 2. نزف خفيف جداً Very Light Bleeding: توجد حاجة لتبديل الفوط الصحية ذات الامتنصاص القليل مرة أو مرتين يومياً على الرغم من أن بعض السيدات يرغبن أكثر.
 3. نزف خفيف Light Bleeding: توجد حاجة لتبديل الفوط الصحية ذات الامتنصاص القليل مرتين أو أكثر يومياً على الرغم من أن بعض السيدات يرغبن أكثر.
 4. نزف متوسط Moderate Bleeding: توجد حاجة لتبديل الفوط الصحية ذات الامتنصاص العادي كل 3-4 ساعات على الرغم من أن بعض السيدات يرغبن أكثر.
 5. نزف غزير Heavy Bleeding: توجد حاجة لتبديل الفوط الصحية ذات الامتنصاص العالي كل 4 ساعات على الرغم من أن بعض السيدات يرغبن أكثر.
 6. نزف غزير جداً Very Heavy Bleeding or Gushing: تفشل الحماية العادية و قد توجد حاجة لتبديل الفوط الصحية ذات الامتنصاص العالي كل 2 ساعة.
- اعتبار أن ملعقة الطعام = 3 ملاعق شاي، والتي تساوي كل منها = 5 مل. إن الفوط العادية تمتص 5 مل دم عند امتلائها تماماً. بينما تمتص الفوط النسائية عالية الامتنصاص 10 مل (Schumacher et al., 2012).

إن الطرق التي تقيس وزن المواد الصحية النسائية وتعتمد على تغيراته (Pendergrass et al., 1984; Reid, 2006) هي طرق غير دقيقة لأن نسبة الدم لا تتعدى 30-40% من الطمث وهذه النسبة متغيرة جداً بين الأفراد (Fraser et al., 1985, 2001).

من الطرق الأخرى التي يروج لها في السنوات الأخيرة في أمريكا هو جمع الطمث أو السائل الطمثي من خلال وضع كوب بلاستيكي مصنوع من اللدائن يوضع ضمن المهبل أثناء الطمث، له عدة حجومات مرقمة (5 مل - 15 مل) يسمى تجارياً Lunette®. يفرغ يومياً 2-4 مرات. يتلاءم مع شكل المهبل ولذلك لا يسمح للسائل من الخروج مهما كانت وضعية السيدة أو حركتها (Schumacher et al., 2012).



إن مدى إدراك المريضات للنزوف الطمثية وكميتها متنوع ومختلف بشدة. إن الدراسات التي صممت لتحديد كمية النزف الطمثي اعتماداً على التقييم الشخصي للسيدة قد أظهرت مقداراً كبيراً من عدم الدقة في تقييم الحجم، وأظهرت أيضاً أن الوسيلة المعتمدة على تذكر النساء للحوادث الطمثية وسيلة غير موثوقة (Rodriguez et al., 1976; Snowden, 1977; Fraser et al., 1984).

إن غياب الموثوقية ليس محصوراً بكمية النزف فحسب، بل أيضاً بانتظام وتواتر الدورات و تاريخها.

من بين النساء اللواتي يشكين من غزارة الطمث بشكل كبير، أقل من 50% منهن ستكون شكواهن مؤكدة بالتقييم الموضوعي لكمية النزف (Chimbira et al., 1980; Fraser et al., 1981).

هناك دراستان:

■ الأولى: أن 25% من النساء اللواتي دوراتهن الطمثية طبيعية من حيث الحجم (أقل من 80 مل) اعتبرن دوراتهن غزيرة. بينما 40% من المرضي ذوات الدورات الطمثية الغزيرة بحسب التعريف أكثر من 80 مل اعتبرن دوراتهن خفيفة إلى متوسطة (Hallberg et al., 1966).

■ الدراسة الثانية: فقط ثلث المريضات اللواتي أخبروا أن دوراتهن غزيرة كانت لديهن الدورة غزيرة بالفعل أكثر من 80 مل (Warner et al., 2004).

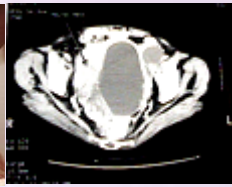
و على الرغم من ذلك، فإن القياس الدقيق لكمية النزف بشكل موضوعي هو أمر صعب و مكلف و مستهلك للوقت بشكل كبير إذا اعتمدنا الوسائل المتبعة في الدراسات و الأبحاث الأكاديمية لقياس كمية الدم موضوعياً مثلاً بوساطة قياس الهيماتين القلوي في الفوط الصحية المستخدمة من قبل السيدة (Hallberg and Nilsson, 1964) Alkaline haematin method.

و لكن ما تعتبره بعض النساء طبيعياً قد تعتبره أخريات شاذاً، لذلك إن تغير نمط النزف و شكله ذو أهمية أكبر (Livingstone & Fraser., 2002). إن طريقة التقييم الموضوعي لكمية النزف تتطلب مريضات متفانيات في جمع الفوط النسائية كلها المستخدمة خلال الدورة الطمثية. الدراسات التي استقصت هذا الموضوع أظهرت أن غالبية الدورات الطمثية يحصل فيها فقد كمية دم تعادل 30 مل خلال الدورة الطمثية الواحدة في غالبية المجتمعات، بينما تم الربط بين فقد كمية دم أكبر من 60-80 مل و فقر الدم بعوز الحديد (Hallberg et al., 1966; Cole et al., 1971). و جد في دراسة أمريكية أن ربع المريضات المصابات بغزارة الطمث كن لديهن فقر دم (Morrison et al., 2008).

التوصيات المتبعة لقياس كمية النزف:

لا يوصى بشكل روتيني قياس كمية النزف لا بشكل مباشر (alkaline haematin) أو بشكل غير مباشر (المخطط الترسيمي). والذي يحدد أن غزارة الطمث مشكلة ليس قياس مقدار فقد الدم وإنما السيدة نفسها (NICE, 2007).

المقاربة السريرية لغزارة الطمث



مقدمة

عادة ما تشكل اضطرابات الدورة الطمثية بين النساء في سن النشاط التناسلي استطباً شائعاً لزيارة الأطباء (Kjerulff et al., 1996), كما يؤثر النزف الطمثي الغزير على ما يقارب 30% من النساء خلال حياتهم الإنجابية. (MORI, 1990) قد تؤثر هذه الشكاوى بشكل هام على جودة الحياة (Barnard et al., 2003) و الحياة الاجتماعية للمريضة ما يؤدي إلى غياب متكرر عن العمل و الدراسة (Cote et al., 2002) مما يكون له أثر على الناحية الاقتصادية أيضاً من جانب آخر, وقد يؤدي إلى ندخالات جراحية كاستئصال الرحم (Millr et al., 2001), و بالنهاية كل ذلك له تأثير هام على نظام العناية الصحية. (Frick el al., 2009)

تعريف (Singh et al., 2013):

وجود المصطلحات و التعاريف الطبية الموحدة كما رأينا في مبحث أسباب النزف الرحمي الشاذ هو أمر جوهري خلال مناقشة النزف الرحمي الشاذ و غزارة الطمث، كذلك الأمر فيما يتعلق بتعريف و مصطلحات النزف الرحمي و ذلك لتحسين التواصل بين الأطباء و لمساعد على توجيه الأبحاث العلمية و معرفة المصطلح الأنسب لهذه الشكاوى العامة. إن المراجعة للمصطلحات الحالية المستعملة للنزف الطمثي في الأدب الطبي و التاريخي تكشف تعاريف متضاربة و مربكة (Woolcock et al., 2008). و نتيجة لذلك, طورت المجموعة العاملة بالاضطرابات الطمثية التابعة لـ FIGO Menstrual Disorders Working Group (an international expert consensus committee) دليلاً موحداً جديداً للمصطلحات المرتبطة بهذا الموضوع (Singh et al., 2013). إن التسمية الجديدة " النزف الرحمي الشاذ " AUB تهدف لتبسيط التوصيف الموجود حالياً, كما يهدف إلى إلغاء بعض المصطلحات مثل غزارة الطمث menorrhagia و النزف الرحمي metrorrhagia و النزف الرحمي الوظيفي dysfunctional uterine bleeding. (Singh et al., 2013).

يعرف النزف الرحمي الشاذ على أنه أي تنوع و اختلاف عن الدورة الطمثية الطبيعية, وهذا يتضمن تغيراً في انتظام و تواتر الدورة الطمثية, بالإضافة لتغير حجم الدفق الدموي خلال الطمث (Fraser et al. Abnormal uterine bleeding. 2007; Munro et al., 2010).

على الرغم من إدراك المريضة للنزف و توصيفها له ليس كميّاً ولكنه على درجة عالية من الأهمية لتوجيهنا نحو التدبير المناسب لما يؤثر النزف بحسب شدته على حياة المرأة و لذلك يجب أن تكون المقاربة أكثر شمولية و تأخذ بعين الاعتبار ما تحمله الشكاية من تأثير على حياة المريضة (Singh et al., 2013).

إن النزف الطمثي الغزير هو الشكاية الأكثر شيوعاً من أنماط النزف الرحمي الشاذ. و قد عرف على النحو التالي " فقدان دم طمث زائد يتداخل مع النشاطات الاجتماعية و الفيزيائية للسيدة, كما يؤثر على الناحية العاطفية و الروحية أو المادية لجودة الحياة للسيدة سلبياً, و قد يكون هذا فقدان الزائد وحده أو مشاركاً لأعراض أخرى " (NICE, 2007). لذلك نلاحظ أن التركيز قد انزاح من كمية الدم المفقودة إلى ما قد يسببه النزف الغزير بحسب رأي المريضة من تأثيرات على الصغيد الفيزيائي و العاطفي و الاجتماعي (Santer et al., 2007).

الجدول التالية تزودنا بالمصطلحات المنسجمة مع FIGO:

المصطلحات التي تم صرف النظر عنها

Recommendations for Discarded Terminology

Menorrhagia	Hypermenorrhea	Hypomenorrhea
Menometrorrhagia	Polymenorrhea	Polymenorrhagia
Epimenorrhea	Epimenorrhagia	Uterine hemorrhage
Dysfunctional uterine bleeding	Functional uterine bleeding	Metropathica hemorrhagica
Oligomenorrhea		

Amenorrhea – retained term

الاختصارات المقبولة في نظام FIGO و التي تصف الأعراض الطمثية

Accepted Abbreviations Describing Menstrual Symptoms

AUB	Abnormal uterine bleeding
HMB	Heavy menstrual bleeding
HPMB	Heavy and prolonged menstrual bleeding
IMB	Intermenstrual bleeding
PMB	Postmenopausal bleeding

AUB: النزف الرحمي الشاذ

HMB: غزارة دم الطمث

HPMB: غزارة دم الطمث وتطول

مدته

IMB: النزف بين الطموث

PMB: النزف عقب سن الإياس

تعريف و مصطلحات إضافية (Mishell et al., 2007)

- **النزف Bleeding:** هو الذي يتطلب استعمال القوط أو أي مواد نسائية.
- **التمشيع Spotting:** نزف بحدده الأدنى لا يتطلب أي نوع من الحماية.
- **نوب من النزف/ التمشيع Episode of bleeding/spotting:** بدايتها و نهايتها محددة بين يومين لا نزف فيهما.
- **نزف السحب أو المخطط له Scheduled bleeding or withdrawal bleeding:** أي نزف أو تمشيع يحدث في الفترة الحرة في سياق استعمال موانع الحمل الهرمونية (الفترة التي لا يتم فيها أخذ المانع)، قد يستمر النزف من اليوم الأول لليوم الرابع من الدورة الطمثية اللاحقة.
- **النزف/ التمشيع غير المخطط له Unscheduled bleeding and unscheduled spotting:** أي نزف يحصل في سياق استعمال موانع الحمل الهرمونية ما عدا الفترة الحرة، وقد يستمر أيضاً من اليوم الأول لليوم الرابع من الدورة الطمثية اللاحقة.

الجدول 1 مصطلحات النزف الرحمي الشاذ				
مدة الطمث	التواتر	الانتظام	الحجم	غير ذلك
متطاول	متكررة	غير منتظمة	غزير	بين الطموث
طبيعية	طبيعية	منتظمة	طبيعي	قبل الطمث
قصيرة	نادرة	غائبة	خفيف	نزوف العتبة

الجدول 2 تعاريف لمصطلحات النزف الرحمي		
الصفة	المصطلح	الوصف
الحجم	نزف طمثي غزير	فقدان دم طمث زائد يتداخل مع النشاطات الاجتماعية و الفيزيائية للسيدة, كما يؤثر على الناحية العاطفية و الروحية أو المادية لجودة الحياة للسيدة, وقد يكون هذا الفقدان الزائد وحده أو مشاركة لأعراض أخرى
الانتظام (التنوع الطبيعي ± 2 إلى 20 يوماً)	نزف طمثي غير منتظم غياب النزف الطمثي (انقطاع الطمث)	فواصل خالية من الطمث مختلفة المدة أكثر من 20 يوماً و أقل من 90 يوماً لا نزف لمدة أكثر من 90 يوماً
التواتر (طبيعي كل 24 إلى 38 يوماً)	نزف طمثي نادر نزف طمثي متكرر	نزف خلال فواصل أكثر من 38 يوماً (مرة أو مرتين خلال مدة 90 يوماً) نزف خلال فواصل أقل من 24 يوماً (أكثر من 4 مرات خلال مدة 90 يوماً)
المدة (الطبيعي من 4.5 إلى 8 أيام)	نزف طمثي متطاوّل نزف طمثي متقطع	فقد لدم الطمث أكثر من 8 أيام فقد لدم الطمث أقل من 4.5 أيام
غير منتظم, نزف غير طمثي	بين الطموث نزف عقب الجماع التمشيح قبل الطمث و بعد الطمث	نوب غير منتظمة من النزف, غالباً خفيفة و قصيرة الأمد, تحدث بين دورات طمثية طبيعية بعد الجماع خلال أول 24 ساعة نزف قد يحصل بشكل منتظم لمدة يوم أو أكثر قبل أو بعد الطمث.
النزف خارج أعمار سن النشاط التناسلي	النزف عقب سن الإياس الطمث الباكر	نزف حاصل بعد سنة أو أكثر من انقطاع الطمث الموثق حصول الطمث قبل سن التاسعة
نزف رحمي شاذ حاد أو مزمن	الحاد المزمن	نوبة نزف لدى سيدة في سن النشاط التناسلي ليست حاملاً و النزف بكمية كافية تستدعي تدخلاً فورياً لمنع حصول فقد أكثر للدم. نزف شاذ في المدة أو/ و الحجم أو/و التواتر خلال معظم 6 أشهر الأخيرة.

التقييم السريري

إن القصة المرضية و الفحص السريري سيساعدان على الوصول إلى تشخيص سبب النزف الشاذ و على توجيه الطبيب نحو الحاجة إلى طلب استقصاءات متممة، كما يساعدان على أخذ القرار بشأن التدبير (Singh et al., 2013). إن تحديد الانتظام و المدة والكمية للنزف، و تحديد وجود نزف غير طمئي أو وجود عرض مشترك كعسرة الطمث أو أغراض ما قبل الطمث من شأنه أن يساعد على التفريق بين النزف الإباضي و غير الإباضي بالإضافة إلى إمكانية اقتراح السبب العضوي التشريحي كسبب للأمراضية مثل وجود بوليبيد باطن رحم أو إمراضية ما في عنق الرحم (Singh et al., 2013). النزف الرحمي الشاذ الإباضي عادة ما يكون منتظماً و مرتبطاً بأعراض ما قبل الطمث و عسرة الطمث. النزف اللاباضي و الذي هو أكثر شيوعاً على طرفي سن النشاط التناسلي، عادة ما يكون غير منتظم و غزيراً و متطوئاً. إنه أكثر احتمالاً أن يكون مرتبطاً بفرط تصنع بطانة الرحم و السرطان (Singh et al., 2013).

يجب أن تتضمن القصة المرضية النقاط التالية (Singh et al., 2013).

- ✚ الأعراض الموحية بفقر الدم (خفة الرأس و الشعور بالدوخة، قصر و انقطاع التنفس أثناء القيام بنشاط فيزيائي ما)
- ✚ القصة الجنسية و التكاثرية (منع الحمل، خطورة الحمل و حصول إنتانات منتقلة بالجنس، الرغبة في حصول حمل مستقبلاً، العقم، المسح عن أمراض عنق الرحم)
- ✚ التأثير على الحياة الاجتماعية و الوظيفة الجنسية و جودة الحياة
- ✚ الأعراض الموحية بوجود مرض جهازى مسبب للنزف مثل قصور الغدة الدرقية و فرط برولاكتين الدم و اضطرابات الدم، و المبيض متعدد الكيسات و اضطرابات المحور الوطائي النخامي الكظري.
- ✚ الأعراض المرافقة مثل وجود ضائعات مهبلية أو وجود رائحة ما، أو وجود آلام أو حس ثقل حوضي.

هناك العديد من الأسئلة التي تجب الإجابة عليها في سياق مقارنة النزف الرحمي الشاذ

- 1- تحديد مصدر النزف. من أين النزف؟
- 2- ما هو عمر السيدة؟
- 3- هل هي ناشطة جنسياً حالياً؟ هل هناك حمل حالياً؟
- 4- هل دوراتها الطمثية منتظمة و إباضية؟ راجع الجدول 3
- 5- ما هي طبيعة النزف الشاذ؟ تواتره و مدته و حجمه و علاقته بنشاطات أخرى مثل الجماع؟ متى يحصل؟
- 6- هل هناك أعراض مرافقة مثل الألم الحوضي ؟
- 7- هل تعاني من مرض مزمن أو تأخذ دواء منتظماً بشكل مزمن؟
- 8- هل هناك تغير في عادات الأكل أو ممارسة لتمرارين رياضية عنيفة أو التعرض لكرب شديد؟
- 9- هل هناك سوابق شخصية أو عائلية للنزف الشاذ؟
- يجب تأكيد المصدر الرحمي للنزف و نفي الأسباب الأخرى للنزف و خصوصاً لدى الأطفال و السيدات كبيرات السن
 - ✚ الإحليل (التهاب الإحليل)
 - ✚ المثانة (الإنتانات البولية، أورام المثانة)
 - ✚ المهبل

■ الفرج

■ الكولونات (الأدواء الالتهابية و و البواسير والسرطانات)

يجب البحث و استقصاء القصة العائلية حول وجود أمراض دموية وراثية أو متلازمة المبيض متعدد الكيسات أو سرطان باطن الرحم أو سرطان كولون بالإضافة لأي أمراض مرافقة متزامنة مع الشكاية مثل وجود أورام معتمدة على الهرمونات أو وجود مرض خثاري مطلق للصمات أو مرض قلبي وعائي من شأنهم أن يؤثر على خيارات العلاج (Singh et al., 2013).

إذاً نستنتج أن القصة المرضية يجب أن تغطي النقاط التالية: (NICE 2007)

✚ تحديد طبيعة النزف

✚ تحديد الإمراضية الكامنة وراء النزف

✚ معرفة أفكار المريضة و مخاوفها وتوقعاتها وحاجتها حول المشكلة المرضية وتأثيره على جودة

الحياة و أيضاً المعالجة المقترحة و تقبلها لها

الفروق بين الدورات اللا إباضية و الإباضية سريرياً (Metcalf, 1983; Malcom, 2003).

الدورات اللا إباضية	الدورات الإباضية
مدة الدورة غير منتظمة و غير متوقعة	مدة الدورة منتظمة
نموذج غير متوقع للنزف	وجود أعراض ما قبل الطمث (تبدلات المزاج و سهولة الغضب و التعب بالإضافة إلى أعراض أخرى)
تمشيح مستمر	عسرة الطمث
نزف غزير بشكل غير منتظم	الموليمينا (Molimina) ألم منتصف الدورة Mittelschmerz إيلام الثديين و احتقانها و إحساس عدم الارتياح الحوضي و تطبله و تغيرات المزاج و وجود مفرزات مهبلية خفيفة منتصف الدورة
مخطط حرارة وحيد الطور	ارتفاع درجة الحرارة عند الإباضة (مخطط حرارة ثنائي الطور)
	إيجابية تحري هرمون LH في البول بواسطة شرائط الاختبار

أخيراً، هناك قائمة من الأدوية التي تعطى بدون وصفة طبية بالإضافة لبعض الأعشاب الطبيعية من شأنها أن تتداخل مع الإباضة أو أن تتسبب في حصول النزف، و لذلك يجب السؤال عنها. الجدول (4) (Damsa et al., 2004; Thangavelu et al., 2006; Kelly et al., 2004;) يجب أن يبحث التقييم السريري (جدول 5) عن دلائل لوجود مرض جهازى يسبب النزف الشاذ كما يجب استقصاء السبيل التناسلي السفلي و الحوض لتأكيد مصدر النزف و للبحث عن سبب تشريحي مثل الأورام الليفية أو بوليبيات عنق الرحم.

الجدول 4 الأدوية التي يمكن أن ترتبط بنزف رحمي شاذ:
موانع الحمل الهرمونية
المعالجة الهرمونية المعیضة
الدجنتلة القلبية
مضادات الاختلاج
مضادات التخثر (المميعات)
الستيروئيدات القشرية
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة و مثبطات عود التقات السيروتونين الانتقائية (Damsa et al., 2004)
أدوية الذهان النفسية (الجيل الأول و risperidone) (Thangavelu et al., 2006; Kelly et al., 2004)
Tamoxifen
بعض الأعشاب مثل ginseng جنسينغ (Kabalak et al., 2004)

الفحص السريري:

- لا يمكن أن يستكمل الفحص السريري من دون منظار للمهبل Speculum و مس مهبلي مشترك بالجنس.
- يجب استقصاء الفرج و المهبل و عنق الرحم و الإحليل و الشرج.
- سجل أي آفة مشبهة (كتلة أو تمزق أو تقرح أو ضائعات مهبلية أو جسم أجنبي)
- قدر حجم الرحم و حدوده و إلامه. (تحري الأورام الليفية و الأدينوميوزيس و الإنتان)
- افحص الملحقات بحثاً عن كتل مبيضية.
- فحص كامل الجسم من أجل الأمراض الجهازية

قد يتجاوز بعض السريرين الفحص السريري (الفحص النسائي) و لا يجرونه إلا في الحالات التالية (NICE 2007, Heavy menstrual bleeding):

➤ نزف معند على المعالجة بعد 3 أشهر.

➤ عند تركيب اللولب الهرموني.

➤ عند وجود عرض مرافق آخر غير النزف الطمثي مثل نزف عقب جماع أو ألم بطني أو الإحساس بكبر حجم البطن أو عسرة جماع.

➤ عند حصول عرض جديد أثناء فترة المعالجة.

➤ وجود شذوذ نسيجي مثل تحليل لطاخة شاذة.

➤ نستنتج مما سبق أنه قد أعطت الكلية الملكية البريطانية للمولدين و جمعية المولدين الكنديين توصيات حول استطبانات الفحص السريري كما ذكرنا، فإذا كانت القصة المرضية تقترح فقط غزارة في الطمث لدى سيدة في النشاط التناسلي دون وجود شذوذات نسيجية أو نبوية بدنياً، يمكن البدء فوراً بالمعالجة الدوائية من دون إجراء فحص سريري أو أي استقصاء إضافي آخر متضمناً التصوير الشعاعي ما لم يكن أحد الأمور المذكورة آنفاً موجوداً لدى المريضة.

الجدول 5 التقييم السريري:	
التقييم العام	التقييم النسائي
العلامات الحيوية	التأمل: الفرج، المهبل، عنق الرحم، فتحة الشرج، الإحليل
الوزن/مشر كتلة الجسم BMI	الفحص الثنائي (المس المهبطي المشترك بجس البطن) لفحص الرحم و الملحقات
فحص الغدة الدرقية	فحص المستقيم إذا هناك شك بأن مصدر النزف هو من المستقيم أو هناك خطورة لوجود مراضة مرافقة.
فحص الجلد (شحوب، تكدمات، لطخات، تفزر، شعرانية)	لإجراء اختبارات: لطاخة عنق الرحم، زرع مفرزات من عنق الرحم في حال كان هناك خطورة لاكتساب إنتان منتقل عبر الجنس.
فحص البطن (كتلة، ضخامة كبدية أو/و طحالية)	

التحاليل المخبرية

■ أسئلة المسح Screening Questions حول اضطراب دموي لدى سيدة ذات نزف طمئي غزير:

- وجود دورات طمئية غزيرة منذ البلوغ
- وجود أحد الأمور التالية:

- نزوف عطالة
- نزف متعلق بالجراحة وأثناءها
- نزوف متعلقة بالإجراءات الجراحية للأسنان

- وجود اثنين أو أكثر من:

- كدمات عفوية مرة أو مرتين بالشهر
- رعاف مرة أو مرتين بالشهر
- نزوف لثوية متكررة
- قصة عائلية

(Kouides et al., 2005)

في حال كانت نتيجة المسح المجاور إيجابية، يجب أن تراجع المريضة طبيباً أخصائياً في أمراض الدم.

يوصى بإجراء تعداد عام لخلايا الدم ومكوناته CBC في حال وجود قصة لنزف غزير (NICE, 2007; NZNHCWP New Zealand, 1998; Krassas et al., 1999). قياس فيريتين المصل لا يضيف معلومات عن النزف في حال كان التعداد طبيعياً (Krassas et al., 1999). إذا كان هناك أي احتمال للحمل يجب أن ينفي بإجراء معايرة لهرمون β -hCG في المصل. تجرى معايرة للهرمون الحاث الدرقي TSH فقط في حال وجود أعراض أو علامات موجهة لاضطراب درقي (NICE, 2007; NZNHCWP New Zealand, 1998; Krassas et al., 1999). فحص المريضة وتحري اضطرابات الخثار فقط لدى النساء ذوات قصة لنزف طمئي غزير عند البلوغ أو قصة لنزف عطالة أو نزف عقب قلع سن أو وجود دليل على مشاكل دموية أخرى أو وجود قصة عائلية (NZNHCWP New Zealand, 1998). لا يوجد دليل على فائدة عيار الحاثات الموجهة للأقناد أو الإسترايول أو البروجسترون في تدبير النزف الرحمي الشاذ (NICE, 2007).

يجب أن يشك بالاضطرابات الدموية عند بدء وجود نزف طمئي غزير إبان بدء الطمث عند البلوغ ويشك بها عند من يتقدمون بسهولة أو نزوف في المخاطيات. (أو وجود قصة شخصية أو عائلية سابقة لرعاف أو نزف أثناء الجراحة أو أثناء الولادة أو تكدمات عفوية أو نزوف لثوية مرة أو مرتين بالشهر أو عند انقلاع سن) (Livingstone & Fraser., 2002).



FIGO

(درست في الفصل السابق)

الجدول 5 تصنيف PALM-COEIN للنزف الرحمي الشاذ	
COEIN	PALM
الأسباب غير العضوية	الأسباب البنيوية
اعتلالات التخثر	Polyp بوليب
النزف الوظيفي الإباضي	Adenomyosis العضال الغدي
أسباب بطانية (اضطراب بدئي يصيب الاستتباب الدموي في البطانة الرحمية)	Leiomyomas الأورام العضلية الملساء تحت مخاطية غير ذلك
طبي المنشأ	الخباثات وفرط التصنع
لم يحدد بعد	

التصوير و التشريح المرضي

يستطب التصوير الشعاعي في سياق النزف الرحمي الشاذ (NICE, 2007; Singh et al., 2013)
الفحص السريري يوحى بوجود أسباب بنيوية عضوية للنزف.
فشل المعالجة المحافظة.
هناك خطورة لوجود خباثة.

التصوير الصدوي

يتيح التصوير الصدوي عبر المهبل مجالاً أوسع لتقييم مفصل عن الشذوذات التشريحية للرحم و بطانتها (Vercellini et al., 1997)، إضافة إلى عنق الرحم و البوقين و المبيضين. قد تساعد هذه الوسيلة الاستقصائية على تشخيص بوليبيات بطانة الرحم و العضال الغدي و تشوهات الرحم و تسمك بطانة الرحم المعممة المرتبطة بفرط التصنع أو بالسرطان (Singh et al., 2013).

حقن السالين و التصوير الصدوي المهبل: Saline infusion sonohysterography SIS يؤدي إلى تحسين فرص تشخيص إمراضية داخل الرحم و بخاصة البوليبيات و الأورام الليفية إذ يفرق بينها و بين سماكة البطانة و يحدد موقعها بدقة و علاقتها مع الرحم (Wolman et al., 1996; Widrich et al., 1996; Fraquhar et al., 2003). أيضاً التصوير الصدوي المهبل المشترك بحقن السالين SIS قد يلغي الحاجة لإجراء تصوير رنين مغناطيسي MRI لتشخيص تشوهات الرحم (Singh et al., 2013).

المرنان

نادراً ما نلجأ للمرنان لدى المريضات اللواتي لديهن نزف طمثي غزير. من المفيد أن نضع خارطة للموقع المحدد للأورام الليفية خلال التحضير للعمل الجراحي و قبل العلاج بتصميم الشرايين الرحمية. كما أنه من المفيد أيضاً استعمال المرنان لتقييم بطانة الرحم و الرحم في حال عدم إمكانية إجراء تصوير صدوي عبر المهبل كما في بعض انسدادات السبيل التناسلي (Singh et al., 2013).

تنظير باطن الرحم

هو خيار مطروح يزودنا برؤية مباشرة لجوف الرحم وبالتالي رؤية الإمراضية و سهولة أخذ خزعة تشخيصية أو خزعة استئصالية علاجية أو عدة استئصالات. (van Dongen et al., 2007) من الممكن إجراء التنظير في العيادة مع أو بدون تخدير خفيف أو في غرفة العمليات مع تخدير ناعي أو عام. إن إجراء الخزعات الموجهة هو ما يميزه عن التوسيع و التجريف الأعمى. له مخاطر مثل انتقاب الرحم أو الإنتان أو تمزقات العنق أو خلق طريق كاذبة أو زيادة حمل السوائل على الرحم (Singh et al., 2013).

الجدول 6 مقارنة حساسية و نوعية عدة وسائل تشخيصية لغزارة الطمث

الإجراء	الفعالية		المعيقات أو مضادات الاستطباب
	الحساسية %	النوعية %	
خزعة بطانة الرحم	91	98	الحمل - داء حوضي التهابي فعال -
	82.3	98	إمراضية أو إنتان عنقي - اضطرابات التخثر
تنظير باطن الرحم في العيادة	94	98	أعلى من التصوير الصدوي المهبلي. لا يقيم العضلية أو الملحقات
التصوير الصدوي المهبلي ذو وسط التباين (مع حقن السالين)	99-88	95-72	أعلى من التصوير الصدوي المهبلي.
التصوير الصدوي المهبلي	92-60	93-62	أقل حساسية و نوعية من التصوير المهبلي العادي
(Gordon, 2009; de Vries et al., 2000; Dueholm et al., 2001; Dijkhuizen et al., 2000; van Dongen et al., 2007)			

تقييم بطانة الرحم و الخزعة

تقييم بطانة الرحم لدى المريضات ما قبل سن الإياس و اللواتي يشكين من غزارة الطمث

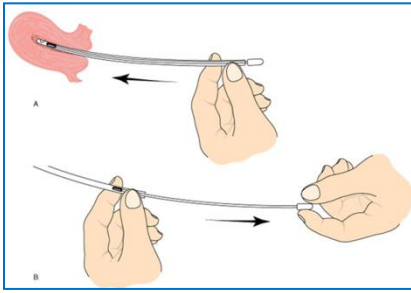
إن التقييم و التحليل النسيجي لبطانة الرحم قد يكون مطلوباً لدى النساء ذوات الخطورة للتحويل ما قبل السرطاني و السرطاني. يتم ذلك بطرق عديدة: إما بالخزعة الموجهة بالرؤية المباشرة أثناء تنظير باطن الرحم أو الموجهة بالتصوير الصدوي أو خزعة عمياء (Singh et al., 2013).

عوامل خطورة التحويل لآفة ما قبل سرطانية أو سرطانية:

إن متوسط العمر لمريضات سرطان باطن الرحم 61 سنة، و لكن هناك 5-30% من المرضى هن بعمر سن النشاط التناسلي. (Soliman et al., 2005) و إن النساء اللواتي يحدث لديهن سرطان باطن الرحم بعمر أصغر من الوسطي (خصوصاً فئة سن النشاط التناسلي) هن في خطر أكبر للإصابة بسرطان الكولون و المبيض. (Lu et al., 2005; Lucenteforte et al., 2009; Lancaster et al., 2007) عوامل الخطورة لدى هؤلاء النسوة لحصول سرطان باطن الرحم في الجدول 6 و تشكل وجودها استطباً لإجراء تقييم للبطانة الرحمية.

الجدول 7 عوامل خطورة سرطان باطن الرحم
العمر
البدانة ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$)
عدم الإنجاب
متلازمة المبيض متعدد الكيسات
الداء السكري
Tamoxifen
سرطان الكولون و المستقيم الوراثي غير المرتبط بالبوليبيات (تناذر لينش HPNCC)

خزعة باطن الرحم:



صورة توضح الخزاع Pipelle

إن إجراء الخزعة في العيادة هو إجراء بالحدود الدنيا غاز و يستخدم الخزاع Pipelle عادة لسهولة التعامل معه ولأنه يؤمن راحة أكثر للمريضة. معدلات تحري الخبائث هي أعلى في ما بعد سن النشاط التناسلي. (Dijkhuizen et al., 2000). تجرى الخزعة بسهولة لدى السيدات بسن النشاط التناسلي و اللواتي لديهن سوابق ولادات مهبلية. ولكن هؤلاء النسوة هن بالأصل قليات الخطورة جداً لحصول تنشؤ سرطاني. وهي صعبة الإجراء لدى سوابق الولادة القيصرية وعديمت الولادة واللواتي لدين قصة جراحة ما على عنق الرحم (Singh et al., 2013). العينات تكشف 90٪ من سرطان باطن الرحم (Stovall et al., 1991). أخذ العينة غالباً يتم بشكل

أعمى و لذلك قد نضيع الآفات البؤرية و التي تكشف عند الشك بها بإجراء تنظير باطن رحم (Huang et al., 2007; van Dogen et al., 2007).

■ استطببات خزعة الرحم (NICE, 2007; Singh et al., 2013):

- عمر المريضة أكبر من 45 سنة.
- عمر المريضة أقل من 45 سنة: يتم إجراء الخزعة في:
 - النزف الرحمي المستمر و الذي يحصل في سياق استروجين غير معاكس (بدانة أو لا إباضة مزمنة أو معالجة هرمونية)
 - أيضاً خطورة لتطور سرطان باطن الرحم
 - أو لدى النساء ذوات الخطورة العالية لتطور سرطانية باطن رحم (تناول تاموكسيفين أو الداء السكري أو تناذر لينش Lynch syndrome) (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) أو سوابق عائلية لتطور سرطان رحم أو مبيض أو كولون أو ندي)
 - فشل العلاج الدوائي للنزف
 - وجود نزف بين الطموث Intermenstrual
 - وجود خلايا غير نموذجية غدية في لطاخة عنق الرحم.
 - وجود خلايا بطانة الرحم في لطاخة عنق الرحم لدى سيدة عمرها أكثر من 40 سنة.
- إن اتخاذ عمر 45 سنة كعتبة لازيد خطورة تنشؤات باطن الرحم بسبب ازيد خطورة الإصابة بشكل كبير بعد هذا السن مقارنة بما قبله.
- بعض المراجع تحدد عمر 40 سنة كحد فاصل و ليس 45 سنة. و بعضها 35 سنة (Practice bulletin no. 128, 2012).
- لوحظ لدى السيدات الأصغر من 45 سنة أن نسبة السرطان المتقدم قليلة و درجة التمايز الخلوي أعلى و الإنذار أفضل مقارنة بالسيدات الأكبر من 45 سنة (Pellerin & Finn, 2005).
- الخزعة عادة ما تجرى في اليوم 18 و ما بعده من الدورة الطمثية لإعطائنا معلومات عن الإباضة أيضاً.

الجدول 8 يبين معدل وقوع سرطان الرحم بحسب العمر و استقطابات خزعة بطانة الرحم بحسب 2013 ACOG

الأعمار 40 سنة-سن الإياس	الأعمار 19-39 سنة	الأعمار 13-18 سنة	(ACOG practice bulletin; no. 136)
13.6 حالة إلى 24 حالة / 100 ألف و تزداد إلى 87.3 حالة لدى السيدات بأعمار (74-70) سنة.	1.6% بين (20-34) سنة	100/0.2 ألف بين عامي (2005- (2009)	معدل وقوع سرطان باطن الرحم
كل النساء الأكبر من 45 سنة مع نزف رحمي شاذ بعد استبعاد الحمل	عديمت الولادة ارتفاع الضغط الشرياني مشعر كتلة الجسم < 30 طموث غير منتظمة حالات ارتفاع الاستروجين غير معاكس سوابق عائلية فشل علاج دوائي	نزف رحمي شاذ لمدة 2-3 سنوات بدانة فشل علاج دوائي (Howlader et al., 2013; Stovall et al., 1989)	استقطابات إجراء الخزعة (Haidopoulos et al., 2010)

التوسيع و التجريف

لم يعد التوسيع و التجريف الإجراء المتخذ للتقييم البدئي للبطانة الرحمية. إنه إجراء أعمى مع احتمال الخطأ في أخذ العينة و إغفالها و خطورة حدوث الاختلاطات الشبيهة بتلك الحاصلة لدى تنظير باطن الرحم (Grimes, 1982; Bettocchi et al., 2001; Tahir et al., 1999).

توصيات التحاليل المخبرية:

- ✓ نفي الحمل في حال كان محتملاً.
- ✓ إجراء تعداد عام لعناصر الدم CBC.
- ✓ تحري وظيفة الغدة الدرقية أو معايرة هرمون البرولاكتين فقط في حال وجود أعراض مرافقة لغزارة الطمث موجهة للمرض الأساسي.
- ✓ لا يجرى كل من فيريتين المصل أو معايرة الهرمونات.

توصيات الاستقصاءات في سياق غزارة الطمث (NICE, 2007; Singh et al., 2013)

- I. تجرى خزعة باطن الرحم عند وجود استقطاب من الاستقطابات التي ذكرت آنفاً.
- II. التصوير الشعاعي يجرى في الحالات التالية:
 - a. الرحم مجسوس بطنياً
 - b. الفحص المهبل يكتشف كتلة حوضية من منشأ غير محدد
 - c. فشل العلاج الدوائي
- III. التصوير الصدوي هو الخط الأول المعتمد للتشخيص، و لكن ليس التصوير الصدوي المشترك بحقن السالين.
- IV. يحتفظ بتنظير باطن الرحم للحالات التي يكون التشخيص فيها غير مؤكد أو عند التعامل مع أورام ليفية و بوليبيات باطن الرحم فيمكن أن يجرى حينها لأغراض تشخيصية و علاجية بأن معاً.
- V. المرنان المغناطيسي ليس أداة تشخيصية في الخط الأول.



العلاج الدوائي

العلاج الدوائي

يعتمد قرار المعالجة من عدمه ونمط المعالجة (دوائية أو جراحية) على النقاط التالية: شدة غزارة الطمث و درجة تأثير جودة الحياة والرغبة في الحمل ورغبة المريضة ووجود مرض جهازى أو مضاد استطباب معين ووجود عسرة طمث وألم حوضي (NICE, 2007).

ثمانون من النساء المعالجات في سياق غزارة الطمث ليس لديهن إمرضية رحيمة واضحة، وكانت الرحم طبيعية لدى أكثر من ثلث المريضات اللاتي خضعن لاستئصال أرحامهن لعلاج غزارة الطمث، بالإضافة لخطورة العمل الجراحي واختلاطاته و الحاجة للتخدير، كل ذلك أدى إلى الميل نحو البدء بالمعالجة الدوائية (Gath et al., 1982; Clarke et al., 1995).

حالما يتم نفي الخبايا أو أي إمرضية مهمة في الحوض، يجب التفكير بالمعالجة الدوائية للنزف الرحمي الشاذ كخط أول. يجب البدء بالمعالجة الموجهة للسبب إن كان معروفاً مثل قصور الغدة الدرقية قبل إضافة أي من الأدوية التي سنتحدث عنها. يجب على النساء اللواتي لديهن فقر دم بعوز الحديد جراء النزف أن يتناولن مركبات الحديد للتعويض والدعم فوراً (Singh et al., 2013).

يمكن علاج النزف الطمشی الغزير المنتظم بشكل ناجح بوساطة العوامل الهرمونية وغير الهرمونية مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و مضادات الفيبرين والتي تؤخذ خلال الطمث لتخفيف النزف وهي بذلك مفيدة خصوصاً عندما يكون توقيت النزف متوقعاً (Singh et al., 2013).

أما النزوف الطمشية غير المنتظمة أو المتطاولة فتعالج بشكل فعال بوساطة العوامل الهرمونية التي من شأنها أيضاً أن تنظم الدورة الطمشية فتقلل من احتمال النزوف غير المتوقعة والغزيرة. البروجستينات الدورية و موانع الحمل الهرمونية المركبة و اللوالب الهرمونية المحررة للليفونورجستريل أمثلة على خيارات ناجعة في المعالجة، كما أنها تقدم حماية للبطانة الرحمية من تأثير الإستروجين غير المعاكس وبالتالي الحماية من خطورة فرط التصنع أو السرطان. يمكن للمعالجة الدوائية أحياناً أن تكون مفيدة في تقليل فقدان الدم في سياق النزوف الحاصلة في العضال الغدي أو الأورام الليفية (Singh et al., 2013).

بغض النظر عن نمط النزف الرحمي الشاذ، يجب أن تكون المقاربة موجهة ومعتمدة على المريض ككل لاختيار معالجة دوائية ما. لن يتأثر الرضى عن أي معالجة أو الاستمرارية فيها بالنجاعة فحسب، بل أيضاً لأهداف المعالجة لدى السيدة وقدرتها على تحمل التأثيرات الجانبية دور هام. يجب أن تتم مناقشة العلاج مع السيدة والرغبة في الإنجاب ووجود سبب كامن وراء النزف و مناقشة مضادات الاستطباب و كمية النزف ووجود عسرة طمث من شأن ذلك كله أن يلعب دوراً موجهاً نحو المعالجة الفضلى (Singh et al., 2013). الجدول يلخص المعالجات الدوائية الموجودة حالياً.

الجدول (1) الخيارات الدوائية الناجعة لعلاج النزف الرحمي الشاذ	
غير الهرمونية	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
	مضادات حالات الخثار Tranexamic acid
الهرمونية	موانع الحمل الهرمونية المشتركة
	الجهاز داخل الرحم المحرر للليفونورجستريل
	البروجستينات الفموية طويلة الطور (اليوم 5 ليوم 26)
	Depot-medroxyprogesterone acetate
	Danazol
	مشابهات GnRH

الجدول (2) يلخص المعالجات الدوائية 2003, NICE, 2007; Singh et al.,

منع الحمل	النجاحة/ الفوائد	التأثيرات الجانبية	مضادات الاستطباب	الآلية	الجرعة/ الطريقة	المعالجة
هرمونية						
نعم	انتظام الطمث، تقلل النزف بمقدار 20٪ إلى 50٪، تخفف من عسرة الطمث و متلازمة ما قبل الطمث	إيلام الثديين، تقلبات المزاج، احتباس السوائل، نزوف العتبة نادراً: خثار وريدي - سكتات - احتشاء قلبي	قصة سابقة لحادث خثاري أو صمي وريدي، ارتفاع ضغط شرياني غير مضبوط، التدخين < 15/ يوم، فوق عمر الـ 35 سنة، شقيقة، أمراض الشرايين الإكليلية القلبية، مرض فعال في الكلية أو الكبد.	تثبيط المحور الوطائي - النخامي - المبيضي، ضمور البطانة	1. Daily pill (cOCP) for 21 days each month, 2. Continuous or extended regimen, 3. Contraceptive ring or patch cyclic or continuous	موانع الحمل الهرمونية المشتركة CHC (Combined hormonal contraceptives)
نعم	يقلل النزف بمقدار 70٪ إلى 97٪، انقطاع الطمث يصل إلى 80٪ في سنة، يخفف عسرة الطمث	نزوف غير منتظمة خلال أول 6 أشهر، إيلام الثديين، العد، التشنجات، الصداع	إمراضية شائعة للحيز داخل الرحم، سرطان ثدي، داء حوضي التهابي حالي أو ناكس	تثبيط موضعي لنمو البطانة و تويعتها	20 µg per 24 hours local LNG, one IUS for up to 5 years	اللولب الهرموني LNG-IUS
لا ولكن سينقص إمكانية الحمل أثناء المعالجة	يقلل النزف بمقدار يصل إلى 87٪	إيلام الثديين، تقلبات المزاج، تطبل، العد، صداع، زيادة وزن	سرطان ثدي، مرض كبدي	يثبط نمو البطانة	MPA 5 to 10 mg po for 10 to 14 d (luteal, anovulatory), NET 5 mg tid day 5-26 (long phase, ovulatory)	البروجستينات الفموية الدورية cyclic oral progesterone
نعم	60٪ انقطاع طمث بغضون 12 شهراً و 68٪ بغضون 24 شهراً	نزوف غير منتظمة، إيلام الثديين، زيادة وزن، تقلبات المزاج، انخفاض الكثافة العظمية (عكوس)	سرطان الثدي، الأورام الكبدية و المرض الكبدي الفعّال.	يثبط اصطناع الاستيروئيدات المبيضية و تنمي البطانة	DMPA 150 mg IM q90 days	البروجسترون المزروق Injected progesterone

تتمة الجدول (2) يلخص المعالجات الدوائية

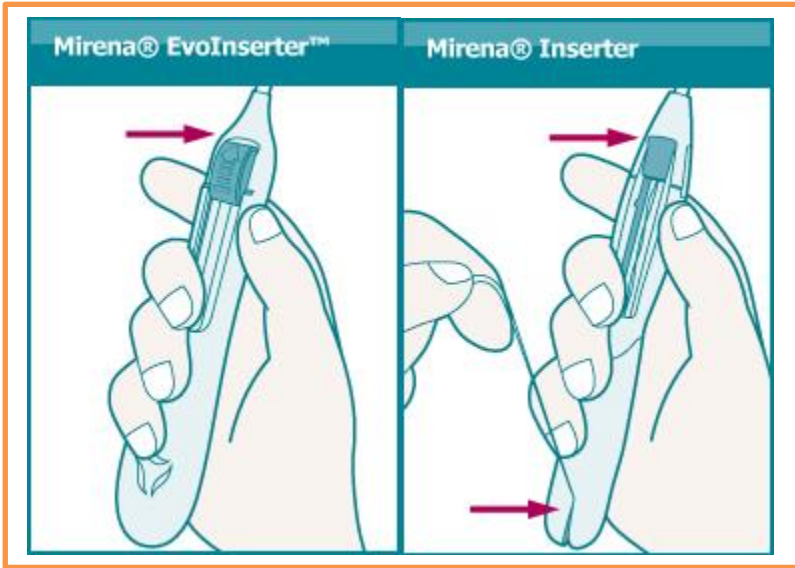
منع الحمل	النجاحة/ الفوائد	التأثيرات الجانبية	مضادات الاستطباب	الآلية	الجرعة/ الطريقة	المعالجة
لا	80% انخفاض النزف، 20% انقطاع طمث، 70% شح طمث	زيادة وزن، عد، معص عضلي، انزعاج هضمي، هيجونية	المرض الكبدى	يثبط اصطناع الستيروئيدات المبيضية و يسبب ضمور البطانة	100 to 400 mg po daily	الدانازول Danazol
لا	يتوقف النزف لدى 89% بنفصون 3 إلى 4 أسابيع	أعراض نقص استروجين (هبات ساخنة، تفرق ليلي، جفاف المهبل)، ألم عظمي، انخفاض الكثافة العظمية، تقلبات المزاج	الحساسية	يثبط اصطناع الستيروئيدات المبيضية و يسبب ضمور البطانة	Leuprolide acetate (Lupron) IM monthly, 3 to 6 months (add back recommended if over 6 months)	مشتقات الهرمون المحرر لموججات القند GnRH agonists
غير هرمونية						
لا	20% إلى 50% انخفاض النزف، انخفاض شدة عسرة الطمث لدى 70%	ألم معدى و قرحة هضمية، تدهور و سوء الربو	الحساسية، فحص للكلية، ارتفاع ضغط غير معالج، اضطراب في الصفائح أو عوامل التخثر، التهاب معدة فعال أو قرحة فعالة	قلة البروستاغلاندين في البطانة	Naprosyn 500 mg od-bid, ibuprofen 600 to 1200 mg od, Mefenamic acid 500 mg od starting day 1 or day before menses for 3 to 5 days or until ceases	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
لا	40% إلى 59% انخفاض النزف	ألم معدى، إسهال، معص عضلي في الطرفين السفليين، صداع	سوابق حصول حادث خثاري انصمامي وريدي	حصر عكوس لأنزيمات البلازمينوجين و بالتالي تثبط عملية حل الليفين	Tranexamic acid (Cyclokapron) 1 gram po qid, 4 grams po daily single dose, during menses	مضادات حالات الفيرين



اللولب الهرموني و البروجسينات

تم صنع اللولب الهرموني الميرينا في السبعينيات من قبل الأستاذ **TAPANI LUUKKAINEN من هلسينكي، فنلندا**. ولكن لم يدخل الأسواق الفنلندية إلا حتى عام 1990، ولم يوافق عليه في الولايات المتحدة الأمريكية كوسيلة مانع حمل إلا في عام 2000 (The ICA, 2004). تمت الموافقة من قبل منظمة الأغذية و الدواء الأمريكية FDA على اللولب المحرر ليفونورجستريل (Mirena, Bayer levonorgestrel) عام 2009 كعلاج لغزارة دم الطمث و تمت الموافقة عليه في أوروبا قبل ذلك بحيث أصبح متوفراً في أكثر من 100 دولة حول العالم (Inki, 2007; FDA, official website) وقد استعمل من قبل أكثر من 9 ملايين سيدة (Mansour, 2007).

إن لولب الميرينا® Mirena (Mirena LNG 20, Bayer Health Care Pharmaceuticals) أداة صغيرة بشكل حرف T وتتكون من قالب من البولي إيثيلين مع مخزن ستيروئيدي بطول 32 ملم على طول الجذع العمودي له (Mirena, 2014b). تحوي على 52 ملغ من



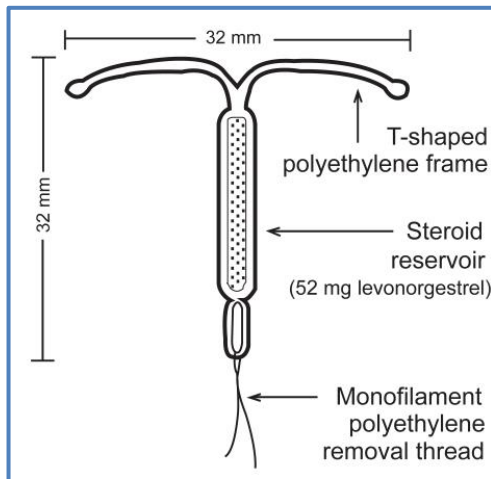
الليفونورجستريل ومغطاة بغشاء يتحكم بمعدل التحرر، والذي يضبط التحرر اليومي للهرمون (Mirena, 2014b). تم صنع جهاز إدخال جديد تمت الموافقة عليه من إدارة الأغذية و الدواء الأمريكية FDA عام 2014 و سمي Mirena® EVO Inserter حيث أن من أهم ميزاته هي القدرة على إدخال الجهاز بيد واحدة على عكس الجهاز الأقدم الذي كان لا بد من استعمال اليدين لتركيب الجهاز (مواقع الكترونية تابعة للشركة الخاصة بالميرينا).

http://www.mirena.com/en/professional/indications/contraception/how_does_mirena_work/index.php

<http://www.mirena.com/en/professional/index.php#>

<http://www.mirena.com/html/en/content/start.php>

إن الليفونورجستريل حاصر قوي جداً لفعالية الأستروجين على بطانة الرحم (Zhu P et al., 1999) وهو أقوى بعشر مرات من البروجسترون (Sitruk-Ware 2007)



المواد التي يحتويها الجهاز (Mirena, 2014b).

Polydimethylsiloxane elastomer

Silica, colloidal anhydrous

Polyethylene

Barium sulphate

Iron oxide

- وسيلة منع حمل
- معالجة النزوف الرحمية الغزيرة
- حماية الرحم من فرط التصنع خلال المعالجة المبيضة بالاستروجين (Varila et al., 2001; Suvanto-Luukkonen et al., 1998,)
(Mirena, 2014a)

كيف يعمل الميرينا؟

أولاً منع الحمل (باختصار)

يؤدي الميرينا إلى عدة تغيرات:

1. تغيرات في نوعية مخاط عنق الرحم تجعله غير قابل للنفاذ من قبل النطاف (Barbosa et al., 1990; Jansson et al., 1991; Lewis et al., 2010).
 2. تثبيط حركة النطاف ووظيفتها داخل الرحم وأقنية فالوب، مما يمنع الإلقاح (Ortiz et al., 1987; Videla-Rivero et al., 1987).
 3. يمنع نمو البطانة الرحمية (Jones et al., 2000; Silverberg et al., 1986).
 4. قد تتشبط الإباضة لدى بعض النساء (Barbosa et al., Nilsson et al., 1984).
 5. قد يلاحظ وجود ارتكاس جسم أجنبي خفيف (Silverberg et al., 1986; Phillips et al., 2003).
- إن هذه التغيرات تحصل قبل الإلقاح و لذلك لا يعتبر الميرينا مجهضاً ولا يستخدم نتيجة لذلك لمنع الحمل إسعافياً (Videla-Rivero et al., 1987).



يمنع نفاذ النطاف

تثبيط النطاف

تأثيره المثبط للبطانة

ثانياً: معالجة غزارة الطمث

تأثيره على البطانة:

إن التراكيز العالية من الـ LNG في البطانة الرحمية تؤدي إلى تنظيم أدنى للمستقبلات الاستروجينية و البروجستينية في البطانة الرحمية جاعلة منها غير حساسة للاسترايول الجوال في الدم ولذلك يؤدي إلى ضمور البطانة الرحمية كما يمنع نموها من جديد (Silverberg et al., 1986; Pakarinen et al., 1998).

بعد عدة شهور فقط من استخدام الميرينا، تصبح الغدد الرحمية ضامرة، و السدى متوذكماً و ساقطياً و المخاطية تصبح رقيقة و الظهارة تصبح غير فعالة كما يصفها Perino و زملاؤه بأنها وحيد الطبقة من دون انقسامات خيطية (Perino et al., 1987).

التغيرات الوعائية تتضمن ثخانة جدر الشرايين و تثبيط الشريينات الحلزونية و خثار الشعيرات الدموية (Zhu P et al., 1989). أيضاً وجود تفاعل التهابي يمتاز بزيادة العدلات و اللمفاويات و الخلايا البلازمية و البالعات، وقد يحصل تنخر خلوي موضعي في السدى (Silverberg et al., 1989; Zhu P et al., 1986). تحصل هذه التغيرات النسيجية في البطانة الرحمية خلال 3 أشهر من تركيب اللولب (Zhu P et al., 1989) و لا توجد تغيرات نسيجية أخرى إضافية بعد هذا التاريخ على المدى البعيد (Silverberg et al., 1986).

خصائص التغيرات الشكلية في البطانة الرحمية المرتبطة باستعمال الميرينا (Phillips et al., 2003)	
الخصائص الشكلية	معدل انتشار هذه الخصيصة %
السدى ساقطي decidualized stroma	96
ضمور الغدد	87
ارتشاح السدى بالخلايا الالتهابية	79
ارتشاح السدى بالخلايا الالتهابية متضمنة الخلايا البلازمية	27
تشكل حليمات سطحية	51
تغيرات مخاطية في السدى	39
ترسب الهيموزيدرين في السدى	32
حوؤل metaplasia في الغدد	9
تنخر السدى	7
تكلسات في السدى	1

قد تكون التغيرات الأولية في البطانة الرحمية الحاصلة بسبب اللولب الهرموني مرتبطة مع تمشيح دموي أو نزوف متقطعة، خصوصاً في بداية الأشهر الأولى للعلاج. إن الآلية الإمراضية لهذه النزوف غير مفهومة جيداً، و لكن قد تكون الأنزيمات الحالة لبروتينات المطرق MMPs و الأنزيمات المثبطة لها متورطة، بالإضافة إلى إمكانية تأثير الهرمون على مستقبلات الهرمونات الجنسية في البطانة (Burton et al., 2003; Hickey et al., 2006).

إن التنظيم الأدنى لمستقبلات الاستروجين و البروجسترون و زيادة تعداد الكريات البيض موضعياً و التغيرات الحاصلة شكل الأوعية البطانية و الاستباب الدموي، كلها عوامل قد اقترحت لتفسير النزوف الحاصلة أول فترة من الاستعمال (Oliveira-Ribeiro, 2004; Rhoton-Vlasak, 2005).

هناك من يقول أن البروجسترون في البداية يزيد من هشاشة الأوعية البطانية (Hickey and d'Arcangues, 2002; Hickey et al., 2000a; Roopa, 2003). إذ يزيد تطور أوعية رقيقة الجدار سطحية كبيرة القطر. و بينما تصبح البطانة ضامرة، تزول هذه التغيرات الوعائية الشاذة في وقت يتزامن سريراً مع انقطاع الطمث (McGavigan, 2003). تبدو النزف غير المتوقعة تحصل في سياق انتقال البطانة الرحمية من كونها ثخينة لتصبح رقيقة جراء التعرض المستمر للبروجستين بشكل خاص (Speroff et al., 2011; Hickey et al., 2002). وبهذه البيئة، تتطور شبكة كثيفة من الأوردة والشعيرات رقيقة الجدار، سطحية وصغيرة والتي تكون هشة وأكثر عرضة للنزف البؤري. تعود هشاشة هذه الأوعية إلى التبدلات الحاصلة في الأغشية القاعدية وما حول الخلايا، بالإضافة إلى نقص الدعم البنيوي من السدى والغدد البطانية والتي تبدلت أيضاً (ESHRE, 2001, 2008; Proceedings of a meeting. Melbourne, 1999).

مع استعمال الميرينا، و حالما تترسخ التغيرات الشكلية النسيجية في البطانة الرحمية، تخف كمية النزف وقد يتوقف. أيضاً قد يحرض الميرينا تحرير البروتينات الرابطة لعامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 و بالتالي تثبيط تأثير هذا العامل المعزز للنمو (Pekonen et al., 1992).

يتحكم البروجسترون بالتأثيرات المنمية لعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين IGFs و بشكل أساسي عبر تنظيم اصطناع البروتين الرابط له IGFBP-1. يعبر عن هذا البروتين الرابط بشكل دوري في خلايا السدى لبطانة الرحم، مع حصول التعبيرية العظمى عنه في منتصف إلى آخر الطور اللوتيني (Giudice et al., 1991). قد يؤثر البروتين الرابط لعامل النمو الشبيه بالأنسولين IGFBP-1 عن بآلية نظير صماوية ليمنع الخلايا الظهارية من التكاثر خلال الطور اللوتيني، و ذلك بما أن البروجسترون يزيد من اصطناعه من قبل الخلايا السدوية في الزجاج (Bell et al., 1991) وفي الجسم (Pekonen et al., 1992). قد افترض أنه عندما يرتبط عامل النمو الشبيه بالأنسولين بالبروتين الرابط له سيمنع من تطبيق و ممارسة عمله المنمي (Giudice et al., 1991; Westley et al., 1994). أو كنظرية بديلة، افترض أن البروتين الرابط قد يلعب دوراً في إعادة تشكيل الأنسجة من خلال الارتباط مع أحد بروتينات النسيج الضام ($\alpha 5 \beta 1$ -integrin) و الذي هة مستقبل خلوي نوعي للفيبرونكتين Fibronectin خارج الخلوي و بالتالي يعدل من حركية الخلية (Zhou et al., 1994; Jones et al., 1993).

و هذا قد يفسر التأثير الحامي للميرينا على تشكيل الأورام الليفية كما ورد في تقرير Sivin & Stern (1994) (Sivin and Stern, 1994). التفسير البديل لذلك أن البطانة الرقيقة المقاومة للإستروجين لن تنتج عوامل نمو كافية لتحريض نمو أورام ليفية. تعود البطانة إلى سابق عهدها و يعود حدوث الطمث خلال الشهر الأول بعد سحب اللولب (Nilsson et al, 1977).

بعد الزيادة الحاصلة في حدوث التمشيحات الدموية و النزف المتقطع خلال الأشهر الأولى من استعمال الميرينا، يحصل نقصان هام في عدد أيام النزف و/ أو التمشيح (Nilsson et al., 1977; Andersson et al., 1994).

ينقص عدد أيام النزف الطمثي لدى النساء الطبيعيات عند استعمال الميرينا (Nilsson et al., 1980). تقريباً 20% من النساء اللواتي يستعملن الميرينا يختبرن انقطاعاً في الطمث (معرف على أساس غياب النزف الطمثي أو التمشيح خلال 90 يوماً خلت) خلال سنة. تستجيب أرقام الخضاب و الفيريتين بشكل إيجابي لنقص كمية النزف فترتفع قيمهما (Mierna, 2014a).

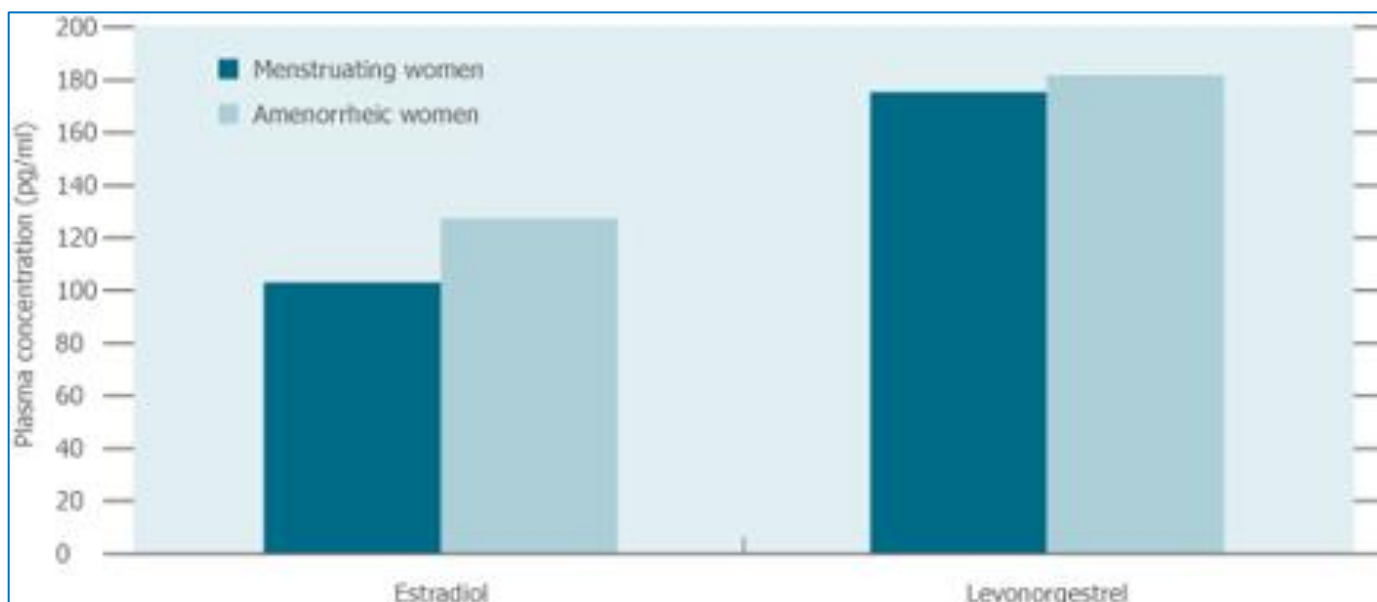
الوظيفة المبيضية:

خلال السنة الأولى من الاستعمال، يحصل لدى بعض النساء تثبيط في الوظيفة المبيضية. و بعد ذلك، أغلب الدورات إباضية (Nilsson et al., 1984) و معدل وقوع الدورات الإباضية عند استعمال اللولب الهرموني الميرينا و اللولب النحاسي هو نفسه (85%) (Scholten, 1989). إن تأثير

الـ LNG على المبيض يعتمد على تركيزه في البلازما (Nilsson et al., 1984; Luukkainen et al., 1990). بشكل عام، الدورات اللاإباضية (5-15% من الدورات خلال فترة المعالجة) ترتبط مع وجود تراكيز عالية من الـ LNG في البلازما (Scholten, 1989; Xiao et al., 1990).

لتثبيط كامل للإباضة، يتطلب تحرير أكثر من 50 ميكروغرام من الهرمون داخل الرحم (Luukkainen et al., 1990). في الميرينا، فقط 20 ميكروغرام من الهرمون تتحرر يومياً. إن غالبية النساء اللواتي تستعملن الميرينا بشكل عام لديهن دورات إباضية (Xiao et al., 1990). بعض أنماط وظائف المبيض والتي قد تظهر لدى النساء المستخدمات للميرينا: لا إباضة مع بعض التثبيط لإنتاج الاستراديول؛ لا إباضة مع فعالية جريبية عالية؛ وإباضة مع طور لوتيني غير كاف (Xiao et al., 1990).

لا يوجد نقصان في تراكيز الاستراديول خلال استعمال الميرينا. الشكل المجاور يبين التراكيز الوسطية للاستراديول والليفونورجستريل لدى النساء الحائضات و عديمات الطمث (Luukkainen et al., 1990). إن حصول النزف الطمثي بحد ذاته لا يعكس الوظيفة المبيضية بين النساء المستعملات للولب الميرينا: لا يتساوى فقط متوسط تراكيز البروجسترون بين النساء منتظمات الطمث و النزف الأثري و بين شحيحات الطمث فحسب بل أيضاً تتساوى تراكيز الاستراديول و معدلات حدوث الإباضة بين المجموعتين (Nilsson et al., 1984).



متوسط تراكيز الاستراديول والـ LNG لدى السيدات الحائضات و عديمات الطمث المستعملات للميرينا لمدة 2 سنة (Luukkainen et al., 1990)

التأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية المبلغ عنها للميرينا (Mierna, 2014a).				
الجهاز أو العضو المتورط	شائع جداً $\leq 10/1$	شائع $\leq 100/1$ و $> 10/1$	غير شائع $\leq 1000/1$ إلى $> 1000/1$	غير معروف
الجهاز المناعي				فرط حساسية (طفح و شرى و وذمة وعائية)
الاضطرابات النفسية		مزاج مكتئب / اكتئاب		
اضطرابات الجهاز العصبي	الصداع	شقيقة		
اضطرابات هضمية	الألم البطني / الحوضي	غثيان		
اضطرابات الجلد		عد و شعرانية	حاصة	
اضطرابات النسيج الضام و الجهاز الهيكلي		ألم ظهر		
اضطرابات الجهاز التكاثري و الثدي	تغير نمط النزف (زيادة أو نقصاناً و التمشيح و شح الطمث و انقطاعه)، التهاب المهبل و الفرج، ضائعات مهبلية	إنتان طرق تناسلية علوية، كيسات مبيض، عسرة طمث، ألم ثدي، انقذاف جزئي أو كلي للولب	انتقاب الرحم	
تحقيقات				ارتفاع الضغط الشرياني

مضادات الاستطباب (Mierna, 2014a)

- ❖ وجود حمل أو الشك به
- ❖ داء حوضي التهابي حالي أو ناكس
- ❖ إنتان طرق تناسلية سفلية
- ❖ التهاب باطن الرحم نفاسي
- ❖ إسقاط نتن خلال ثلاثة أشهر السابقة
- ❖ التهاب عنق الرحم
- ❖ عسر تصنع في عنق الرحم

- ❖ خبائة رحيمة
- ❖ ورم معتمد على البروجسترون
- ❖ مرض كبدي حاد أو ورم كبدي
- ❖ نزف رحيمي شاذ غير مشخص
- ❖ تشوهات رحيمة ولادية أو مكتسبة متضمنة الأورام الليفية إذا كانت تشوه جوف الرحم
- ❖ الحالات المرتبطة بزيادة معدل حدوث الإنتانات (نقص المناعة)
- ❖ فرط حساسية لأي مركب من مركبات اللولب

هناك حالات يستعمل فيها الميرينا بحذر بعد استشارة الأخصائي، أو بحسب فيها التفكير بسحب اللولب في حال ظهور أي منها لأول مرة أثناء استعماله (Mierna, 2014a).

- ✚ الشقيقة، الشقيقة البؤرية مع فقد بصر غير متناظر أو أي عرض يشير إلى إقفار دماغي عابر.
- ✚ صداع شديد جداً بشكل استثنائي
- ✚ يرقان
- ✚ ارتفاع ضغط شرياني بشكل ملحوظ
- ✚ مرض شرياني شديد مثل سكتة دماغية أو احتشاء قلبي

من الممكن استعمال الميرينا بحذر لدى الذين لديهم أمراض قلب ولادية أو أمراض صمامية و الذين لديهم خطورة حصول التهاب شغاف إنثاني. يجب إعطاء الصادات الوقائية أثناء التركيب و أثناء السحب (Mierna, 2014a).

قد يؤثر الليفونورجستريل على تحمل السكر و تجب مناصرة تركيز سكر الدم لدى مرضى الداء السكري المستعملات للميرينا. و لكن بشكل عام، لا توجد حاجة لتعديل نظام المعالجة لدى السكريات المستعملات للميرينا (Mierna, 2014a).

قد يخفي النزف غير المنتظم بعض الأعراض و العلامات المرضية لوجود بوليب باطن رحم أو سرطان، لذلك يجب الوضع بالحسبان هذه الأمور (Mierna, 2014a).

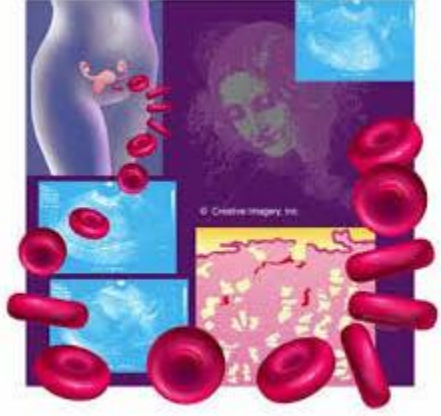
لم يدرس الميرينا عند النساء اللواتي لديهن قصور كلوي (Mierna, 2014b).

التداخلات الدوائية:

يزداد استقلاب البروجستين مع الاستعمال المتواقت لمواد تحرض أنزيمات استقلاب الأدوية مثل السايكروم P450 على وجه الخصوص. مثال على هذه الأدوية: مضادات الاختلاج (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) و بعض الصادات (rifampicin, rifabutin,) (Mierna, 2014a). إن تأثير هذه الأدوية على الميرينا غير معروف و لكن لا يعتقد أن ذلك يحمل أهمية كبيرة بما أن تأثير الليفونورجستريل موضعي (Mierna, 2014a).

ثانياً

الدراسة الحملية



منهج البحث

عنوان البحث:

مقارنة بين اللولب الهرموني الميرينا والبروجستينات الفموية في معالجة غزارة الطمث

A comparison between intrauterine system Mirena® and oral progestin pills in treating heavy menstrual bleeding

هدف البحث:

تحديد الخط الأول في علاج غزارة دم الطمث لدى السيدات في سن النشاط التناسلي، هل هو اللولب الهرموني أم مركبات البروجسترون الفموية؟ وتحديد أيهما الوسيلة الأنجح والأسرع في تخفيف النزف الطمثي خلال السنة الأولى من العلاج وتحديد مدى رضا المريضة خلال هذه الفترة.

أهمية البحث:

إن غزارة دم الطمث من الشكايات الشائعة لدى النساء في سن النشاط التناسلي، وقد يكون فقر الدم من أهم الأعراض لديهن إذ يحدث بمعدل 21-67% من الحالات (Hallberg L et al., 1966, Milman N et al., 1998) كما أن النشاطات اليومية للسيدة تتأثر بدرجات مختلفة.

يعد النزف الطمثي عرضاً عاماً لاضطرابات الإباضة، والآفات البديئية في البطانة الرحمية، والأورام الليفية، والانتباز البطني الرحمي، والتشنؤات النسائية، بالإضافة للأمراض العامة مثل اضطرابات الغدة الدرقية وتناول المميعات ووجود لوالب غير بروجسترونية وغيرها من الأمراض حسب FIGO (Munro MG et al., 2011).

توجد خيارات علاجية عديدة متاحة سواء أكانت دوائية أم جراحية لمقاربة غزارة الطمث؛ منها مثبطات اصطناع البروستاغلاندين ومضادات حالات الليفين وموانع الحمل الهرمونية الفموية، ولكن لم تحسن هذه المعالجات من النزف الطمثي إلا بمعدل 20-50% فقط (Milsom I. 2007).

تتضمن المعالجة الدوائية لآفات المسببة للنزف الطمثي: العلاج الهرموني، وغير الهرموني لعدة أشهر. كما أن التأثير المفضل للأدوية سابقة الذكر ينقص مع الوقت بسبب عدم أو قلة مطاوعة المريض ولذلك ترفض كثير من السيدات تناول هذه الأدوية إما بسبب طول فترة العلاج أو لوجود تأثيرات جانبية مزعجة، وكنتيجة لذلك فإن عدد السيدات اللاتي يخضعن لاستئصال رحم في ازدياد (Milsom I. 2007).

يعتبر اللولب الهرموني وسيلة غير جراحية طويلة الأمد بديلة للعلاج التقليدي الجراحي أو الدوائي لحالات النزف الطمثي (Kaunitz AM et al., 2010; Küçük and Ertan, 2008).

مبررات البحث:

إن النزف الطمثي عرض شائع لدى السيدات في سن النشاط التناسلي ويقارب معدل انتشاره 10-35% من النساء عامة (Fraser et al., 1986; Milman et al., 1998; Rybo et al., 1985). يعرف على أنه خسارة أكثر من 80 مل من الدم في الطمث، كما يعرف طول مدة الطمث باستمراره أكثر من 7 أيام (Woolcock JG et al., 2008). بينما يعرف بحسب FIGO أكثر من 8 أيام (Munro MG et al., 2011).

إن الدواء الأكثر وصفاً في المملكة المتحدة لعلاج غزارة الطمث هو النورايثيسترون norethisterone (Coulter A et al., 1995). وتوجد دراسات قليلة غير حاسمة تقارن البروجسترون الجهازى والبروجسترون الموضعي في سياق تدبير شكاية النزف. وغالباً ما تختار السيدة العلاج الجراحي بعد المعالجة الدوائية طويلة الأمد (Marjoribanks J et al., 2006).

ووفقاً للعديد من الدراسات فإن جودة الحياة لدى النساء المعالجات باستئصال الرحم أو باللولب الهرموني متشابهة (Middleton LJ et al., 2010).

يسبب تناول البروجسترينات غثياناً وإقياءاً وتطبلاً بطنياً ومضضاً في الثديين وكآبة وعد كما يسبب زيادة ظهور الكيسات الجرابية (Barbosa et al., 1990; Shoupe et al., 1991; Speroff and Darney, 2005).

يعد اللولب الهرموني "يحرر الليفونورجستريل Levonorgestrel" وسيلة فعالة للعلاج الموضعي وتجاوز التأثيرات الجانبية الجهازية، لذا يستخدم وسيلة بديلة للمعالجة الدوائية والجراحية التقليدية (Theodoridis TD et al., 2009).

يحرر هذا اللولب 20 مكغ من الليفونورجستريل يومياً، ويسبب التركيز الموضعي العالي للبروجسترون ضمور البطانة الرحمية، ويسبب ضموراً غذياً وتبدلات ساقطية في لحمة البطانة وهو حاصر قوي لفعالية الأستروجين على بطانة الرحم، كما يؤدي استعماله إلى نخانة المخاط العنقي، وتجعل هذه التأثيرات من اللولب الهرموني وسيلة فعالة لمنع الحمل، كما أنه وسيلة طويلة الأمد وغير جراحية لعلاج النزف الطمثي (ACOG, 2006).

المواد والطرائق:

نموذج البحث:

بحث من نمط دراسة تجريبية معشاة مقارنة.

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بمدينة دمشق.

مدة البحث:

سنتان من 1-كانون الثاني-2013 حتى 1-كانون الثاني-2015 م. ولكن تقارن النتائج بين مجموعتي البحث بعد سنة من المعالجة.

عينة البحث:

توزعت عينة البحث على مجموعتين فرعيتين:

a. المجموعة الأولى: مجموعة Mirena السيدات اللاتي حققن شروط البحث و معايير الاشتمال، تم تركيب لولب الميرينا لديهن بهدف علاج غزارة الطمث بعد نتيجة العملية النقدية.

b. المجموعة الثانية: مجموعة NET السيدات اللاتي حققن شروط البحث و معايير الاشتمال تم وصف النورإيثسترون فموياً لهن لعلاج غزارة الطمث بعد نتيجة العملية النقدية..

طريقة التوزيع: بحسب نتيجة العملية النقدية حيث كان يشير النسر إلى مجموعة اللولب الهرموني بينما كان يشير الوجه المقابل إلى مجموعة النورإيثندرون (Altaman and Band, 1999).

لم يكن بالإمكان التعمية Blinding لطبيعة التداخل الموصوف إذ أن الباحث نفسه هو الذي يقيم معايير الاشتمال و الاستبعاد و يقوم باختبار العملة النقدية و يركب اللولب و يصف المعالجة و يتابع المريضات.

معايير الإدخال Inclusion criteria

- السيدات الولودات بعمر 18-45 سنة.
- الدورة الطمثية منتظمة
- الفحص السريري لديهن ضمن الحدود الطبيعية (عدم وجود آفات عضوية أو وجود علامات داء حوضي التهابي أو إلتان طرق تناسلية سفلية).
- لطاخة عنق الرحم لديهن طبيعية
- طول الرحم صدوياً لا يتجاوز 10 سم.
- اختبار الحمل سلبى و التحاليل المخبرية الأخرى ضمن الحدود الطبيعية ما عدا خضاب الدم و تعداد الكريات الحمراء (خمائر الكبد- الصفائح- زمن البروترومبين -TSH في حال وجود اضطراب درقي - Prolactin في حال وجود شكاية ثر حليب أو الشك باضطرابه)
- الموافقة على منح الحمل خلال مدة أقلها سنة خلال فترة الدراسة.
- عدم وجود مضاد استطباج للعلاج بالبروجسترون الفموي أو وجود مضاد استطباج للعلاج باللولب الهرموني.
- الموافقة على الإجابة على أسئلة الاستبيانات المتعلقة بدرجة الانزعاج من غزارة الطمث و جودة الحياة و الرضى عن طريقة المعالجة خلال فترة الدراسة.

معايير الاستبعاد Exclusion criteria

- ✗ دورة طمثية غير إباضية وعدم انتظام الدورات.
- ✗ وجود آفات عضوية (أورام ليفية – كتلة ملحقات -الخباثات النسائية -البوليبيات) أو آفات غير عضوية بحسب تصنيف PALM & FIGO
- ✗ COEIN) ما عدا الإمراضية المتعلقة بالرحم AUB-E
- ✗ الاضطرابات الهرمونية المتعلقة بالغدة الدرقية وهرمون البرولاكتين.
- ✗ وجود لولب نحاسي داخل الرحم عند الشكاية.
- ✗ تناول أدوية هرمونية فموية خلال 3 الأشهر السابقة للشكاية أو حقن البروجسترون عضلياً خلال 6 أشهر إلى سنة سابقة للشكاية.
- ✗ تناول أدوية من شأنها أن تؤثر على المحور الوطائي النخامي (مثل أدوية الدهان) أو تناول المميعات.

حجم العينة:

اشتمل البحث (85) مريضة توزعن كما يلي:

1- (35) مريضة تم تركيب لولب الميرينا لديها.

2- (50) مريضة تم وصف النورإيتسترون لهن.

الأدوات:

اللولب الهرموني (Mirena®)

norethisterone حب فموي 5 مغ 3 مرات يومياً من اليوم الخامس للدورة الطمثية حتى اليوم 26 للدورة.

مراحل البحث:

أولاً: تم أخذ الموافقات اللازمة لإجراء البحث من المجالس المختصة.

ثانياً: جمع المعلومات والبيانات المطلوبة للبحث وفق استمارة خاصة بالبحث "راجع الملحق".

ثالثاً: يجري لكل سيدة لطاخة بابانيكولا لعنق الرحم وتصوير صدوي عبر المهبل ودراسة نسيجية لعينة من باطن الرحم في حال كانت سماكة البطانة الرحمية بالطور البروجستروني أكبر من 14 مم بواسطة التصوير الصدوي عبر المهبل أو في حال عدم وجود تجانس في البطانة. إجراء تحاليل دموية وتحليل بول وراسب و تفاعل الحمل في البول.

رابعاً: أخذ موافقة المريضات اللاتي حققن معايير الإدخال و الاستبعاد قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة. راجع الملحق

خامساً: تحديد غزارة الطمث بحسب تقييم المريضة للنزف بحسب pictorial blood loss assessment chart (PBAC) وذلك بإعطاء السيدة ورقة استبيان والطلب منها ملء المخطط سابق الذكر لتوصيف الفوط والمحارم النسائية المستخدمة خلال الطمث إما وحدها أو بمساعدة الطبيب الباحث، و ذلك قبل البدء بالعلاج. كما يتم قياس خضاب الدم قبل البدء بالمعالجة.

سادساً: إدخال اللولب في الفترة ما بعد النزف أو بعد أخذ العينة من باطن الرحم و البدء بتناول البروجستين الفموي.

سابعاً: تحديد غزارة الطمث بحسب تقييم المريضة للنزف بحسب pictorial blood loss assessment chart (PBAC) وذلك بإعطاء السيدة ورقة استبيان والطلب منها ملء المخطط سابق الذكر لتوصيف الفوط والمحارم النسائية المستخدمة خلال الطمث إما وحدها أو بمساعدة الطبيب الباحث بعد بدء المعالجة بثلاثة أشهر و 6 أشهر و 12 شهراً. كما يتم قياس خضاب و بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر وبعد السنة الأولى من المعالجة.

تسجيل الأعراض والتأثيرات غير المرغوبة ومقدار تواترها في مجموعتي البحث وفق التواتر السابق بالتزامن مع قياس الخضاب وعلامة PBAC المحرزة بحسب تقدير السيدة.

تم توثيق معدل انتشار أنماط الطمث (طمث طبيعي – شح طمث – غزارة طمث – انقطاع طمث) لدى السيدات بعد 3 أشهر من المعالجة و بعد سنة من العلاج. اعتبرت النزوف بين الطموث و التمشيحات الدموية المستمرة من التأثيرات الجانبية و درست معها.

تحديد مدى انزعاج السيدة من الأعراض المتعلقة بغزارة الطمث بإجابتها على الأسئلة الموجودة في الملحق و ذلك عند دخولها في الدراسة و بعد مضي 12 شهراً على المعالجة. كما تم تقصي رضى المريضة عن المعالجة ورغبتها في الاستمرار بالمعالجة و سهولة المعالجة من عدمها و قدرة المريضة على المطاوعة و فيما إذا كانت تنصح غيرها من المريضات بالمعالجة التي قدمت لها و ذلك كله بعد مضي 12 شهراً على المعالجة، و زيادة في التفصيل قد بينا أيضاً أسباب عدم الرضى.

كما تمت الإجابة على الأسئلة المتعلقة بنوعية و جودة الحياة وذلك بتقييم تأثير الشكاية و المعالجة المتبعة على ممارسة المريضة لنشاطاتها اليومية والذهاب إلى عملها و على الحالة النفسية و على نظرة المريضة لحالتها الصحية كما درسنا تأثير الحالة الجنسية لدى السيدة في السياق نفسه.

تم أيضاً دراسة نسبة و أسباب انسحاب المرضى من المجموعتين خلال فترة الدراسة المحددة بسنة، كما تم أيضاً دراسة نسبة و أسباب انسحاب المرضى بعد مضي سنة على المعالجة في حال كان التاريخ واقعاً في المجال بين كانون الثاني 2013 و كانون الثاني 2015.

كما تمت مقارنة التكلفة المادية بين وسيلتي العلاج في المجموعتين في نهاية المعالجة بشكل تقريبي دون الخوض في التفاصيل مع التركيز على سعر المادة الدوائية فقط باعتبار أن الخدمة الطبية المقدمة لكلا المجموعتين هي نفسها خلال فترات الدراسة.

تخضع المريضات لتقييم دوري بعد شهر لتقييم وضع اللولب في حال تركيبه لدى المريضة و ذلك بالفحص الصدوي لنفي انغرازه ضمن العضلية أو عدم وجوده في المكان الطبيعي في الرحم و أيضاً للإجابة عن أي استفسار يكون لدى المريضة في المرحلة الأولى من الدراسة، و بعد 3 أشهر و 6 أشهر وبعد مضي عام على المعالجة.

بعد جمع البيانات كاملة؛ تم تبويبها وتحليلها حاسوبياً باستخدام برنامج إكسل Microsoft Office Excel 2010 و الموقع الإلكتروني للحسابات الإحصائية:

[/http://www.graphpad.com/quickcalcs](http://www.graphpad.com/quickcalcs)

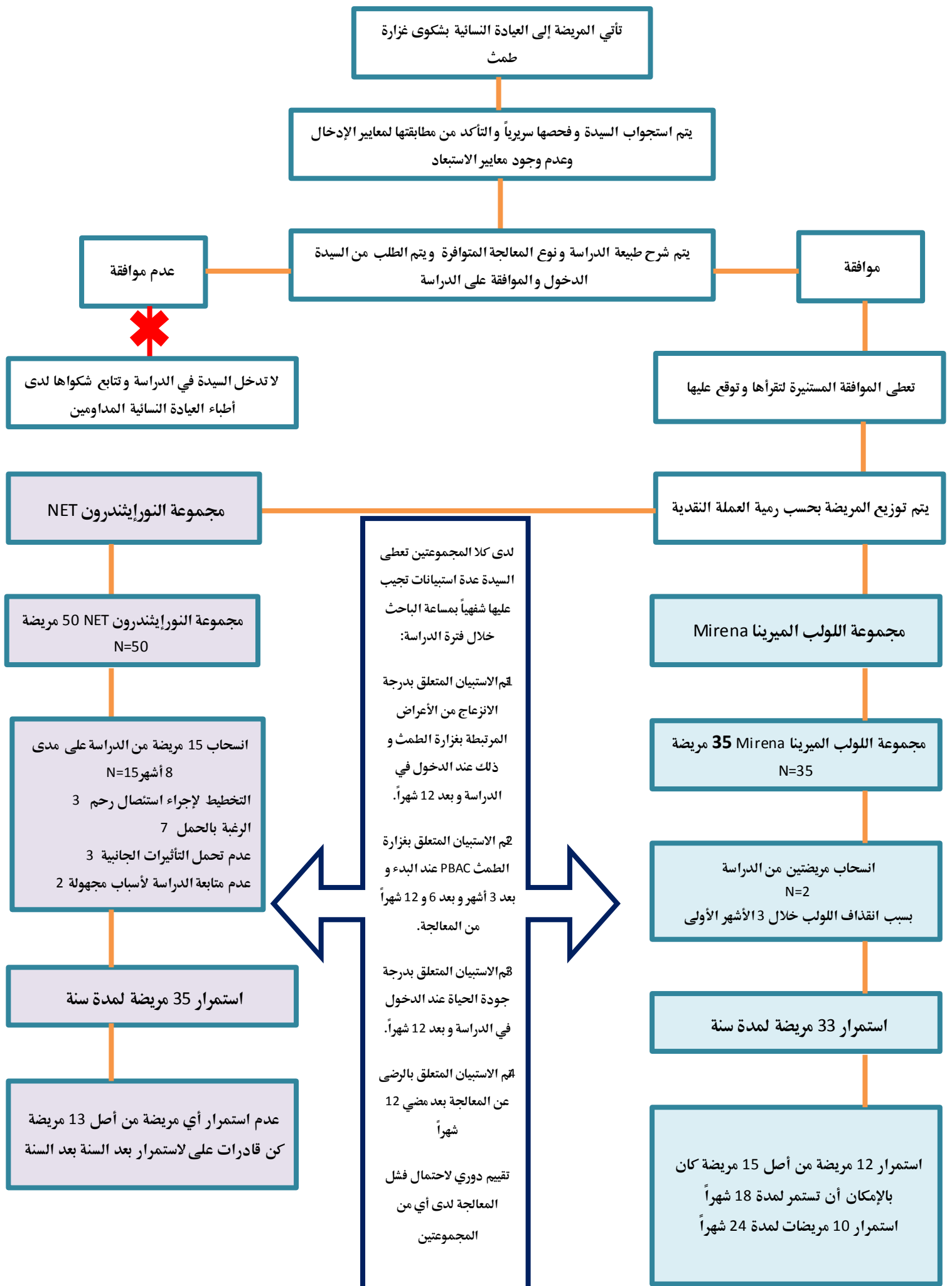
[/http://www.socscistatistics.com/tests](http://www.socscistatistics.com/tests)

القيم الإحصائية المحسوبة و الاختبارات الإحصائية التي أجريت:

- I. المتوسط الحسابي
- II. الانحراف المعياري
- III. قيمة P و الدلالة الإحصائية
- IV. مجال الثقة
- V. اختبار t لعينتين منفصلتين
- VI. اختبار Z

مقارنة النتائج بنتائج أبحاث عالمية سابقة منشورة في الدوريات الطبية.

- The Cochrane Library, 2009-2015
- Pub Med
- NICE 2007
- JOGC 2013
- Up to date 20.3 v



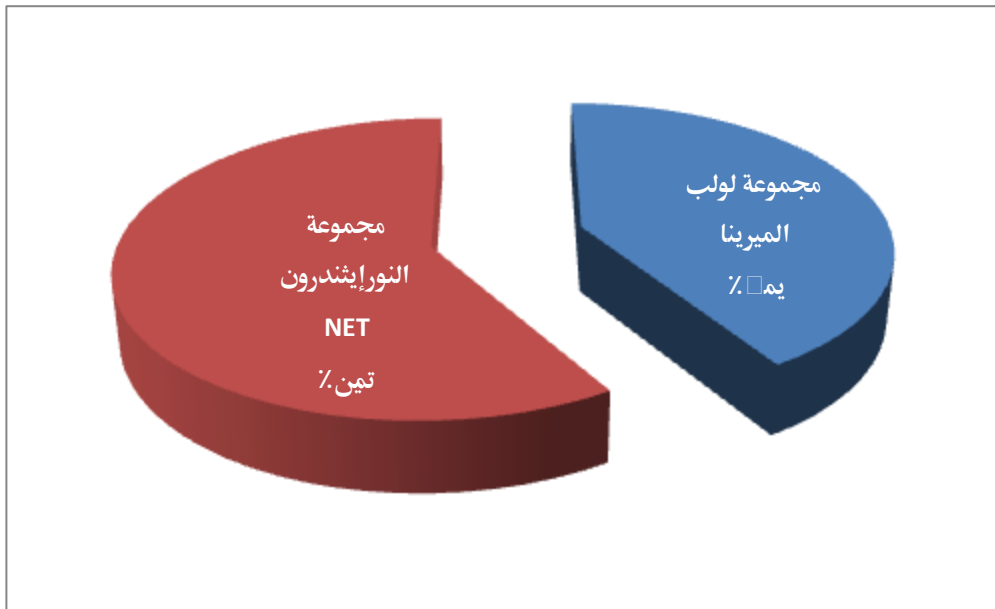
مقارنة بين اللولب الهرموني الميرينا والبروجستينات الفموية في معالجة غزارة الطمث

وصف عينة البحث:

تألفت عينة البحث من 85 مريضةً من مراجعات مشفى التوليد الجامعي بدمشق تراوحت أعمارهن بين 18 و45 عاماً وكنّ مقسمات إلى مجموعتين رئيسيتين وفقاً لطريقة العلاج: مجموعة المريضات اللاتي تم تركيب لولب الميرينا Mirena لديهن وهي المجموعة الأولى، ومجموعة ثانية والتي تم إعطاء النورايثندرون NET لهن، ويبينها الجدول (1).

الجدول (1) توزع مريضات عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

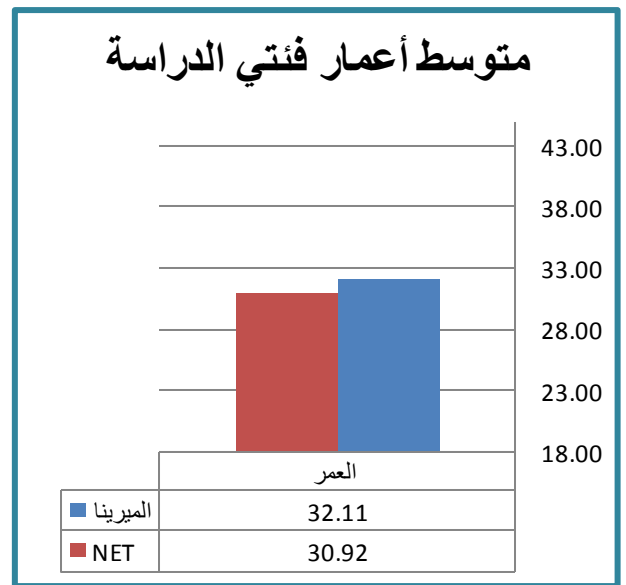
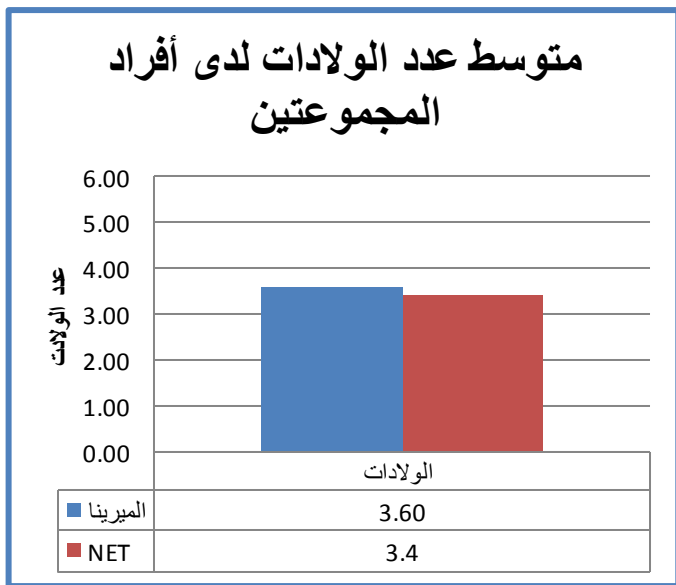
النسبة المئوية	عدد المريضات	المجموعة المدروسة
41.18%	35	مجموعة لولب الميرينا
58.82%	50	مجموعة النورايثندرون NET
100%	85	المجموع



الرسم البياني (1) النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

الجدول (2) متوسط أعمار مريضات عينة البحث و عدد الولادات وفقاً للمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة	مجموعة لولب الميرينا	مجموعة النورائشندرون NET	قيمة P
متوسط أعمار المريضات $\pm$ الانحراف المعياري	7.92 $\pm$ 32.11	6.74 $\pm$ 30.92	0.45 (>0.05)
متوسط عدد الولادات $\pm$ الانحراف المعياري	1.1 $\pm$ 3.6	1.1 $\pm$ 3.4	0.4117 (>0.05)



الرسم البياني (2) متوسط أعمار المجموعتين وعدد الولادات

المتغيرات المدروسة:

- ✓ نسب استمرار المريضات في الدراسة خلال السنة الأولى و أسباب انسحابهن
- ✓ نسب استمرار المريضات في الدراسة بعد مضي السنة الأولى من الدراسة و أسباب انسحابهن.
- ✓ تغير علامة PBAC بعد 3 أشهر و 6 أشهر و سنة مقارنة بالمستوى القاعدي.
- ✓ تغير الخضاب بعد 3 أشهر و 6 أشهر و سنة مقارنة بالمستوى القاعدي.
- ✓ أنماط الطمث خلال فترة الدراسة (درست بعد 3 أشهر و بعد سنة فقط)
- ✓ التأثيرات الجانبية لكلا العلاجين (درست بعد 3 أشهر و بعد سنة فقط)
- ✓ مقدار انتشار عسرة الطمث الأولية لدى أفراد المجموعتين عند المستوى القاعدي و بعد 3 أشهر
- ✓ تقييم درجة انزعاج المريضات من الأعراض المرافقة لغزارة الطمث عند بدء الدراسة و بعد سنة من المعالجة.
- ✓ تقييم جودة الحياة لدى أفراد المجموعتين عند بدء الدراسة و بعد سنة من المعالجة.
- ✓ تقييم رضى المريضات عن العلاج المتبع و أسباب عدم الرضى.
- ✓ تقييم مطاوعة المريضة للعلاج المتبع
- ✓ مقارنة تكلفة العلاج لدى أفراد المجموعتين.

نسب استمرار المريضات في الدراسة خلال السنة الأولى وأسباب انسحابهن ومعايير فشل المعالجة

ومع زيارات المتابعة حدث انسحاب أوفشل للعلاج وتغييره لطريقة أخرى خارج دراستنا لدى بعض المريضات وفق الجدول (3 و 4).

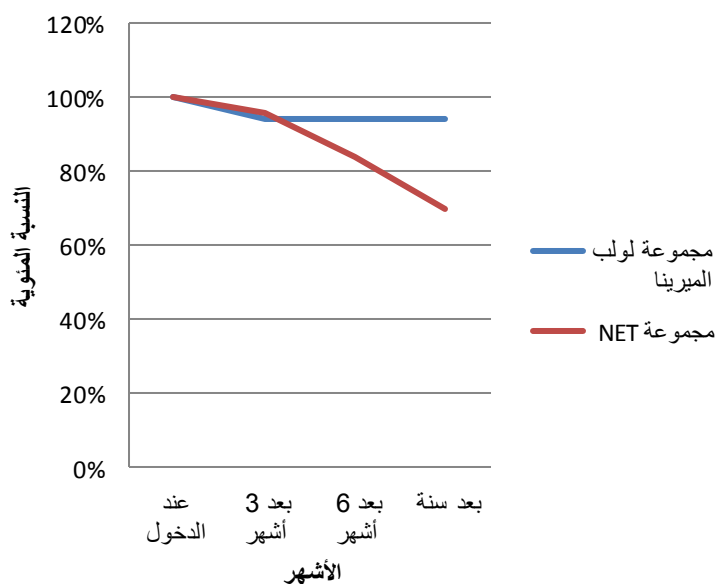
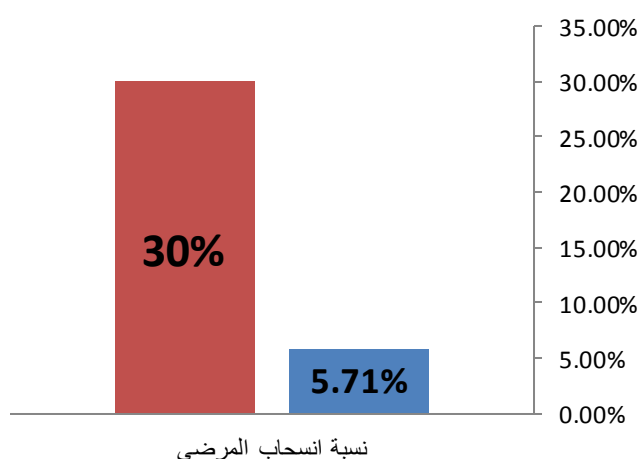
نجد من الجدول (3) أن نسبة الاستمرارية بالعلاج في مجموعة لولب الميرينا كانت أكبر من مجموعة النورايثندرون NET.

الجدول (3) النسب المئوية للاستمرار بالعلاج خلال فترة الدراسة المحددة بسنة

قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET (n=50)	مجموعة الميرينا (n=35)	عند الدخول
0.00596	50 (100%)	35 (100%)	عند الدخول
	48 (96%)	33 (94.29%)	بعد 3 أشهر
	42 (84%)	33 (94.29%)	بعد 6 أشهر
	35 (70%)	33 (94.29%)	بعد سنة

نسبة انسحاب المرضى

■ مجموعة لولب الميرينا ■ مجموعة النورايثندرون NET



الرسم البياني (3) يبين النسب المئوية للاستمرارية بالعلاج خلال فترة الدراسة وفق المجموعتين

معايير فشل المعالجة: يتم تقييم هذه المعايير بشكل دوري و عند وجود أحد منها تعتبر المعالجة فاشلة

✚ انقذاف اللولب في أي وقت خلال السنة الأولى من المعالجة.

✚ ازدياد كمية الدم المفقودة خلال الطمث بعد مضي 6 أشهر على المعالجة مقارنة مع المستوى القاعدي و ذلك اعتماداً على علامة PBAC و إدراك المريضة.

✚ تناول الطمث بعد أن كان ضمن الحدود الطبيعية.

✚ وجود تأثيرات جانبية خطيرة تستدعي إيقاف المعالجة (تحسس من مركبات الدواء، حصول داء حوضي التهابي، حصول حمل غير مرغوب فيه، انثقاب رحم، كيسات مبيض وظيفية كبيرة جراحية، الشقيقة، الشقيقة البؤرية مع فقد بصر غير متناظر أو أي عرض يشير إلى إقفار دماغي عابر، صداع شديد جداً بشكل استثنائي، يرقان، ارتفاع ضغط شرياني بشكل ملحوظ، مرض شرياني شديد مثل سكتة دماغية أو احتشاء قلبي).

حصل انقذاف اللولب لدى مريضتين في مجموعة الميرينا خلال 3 الأشهر الأولى من دخول الدراسة.

أي نسبة فشل المعالجة في مجموعة الميرينا 5.71% مقابل 0% لمجموعة NET.

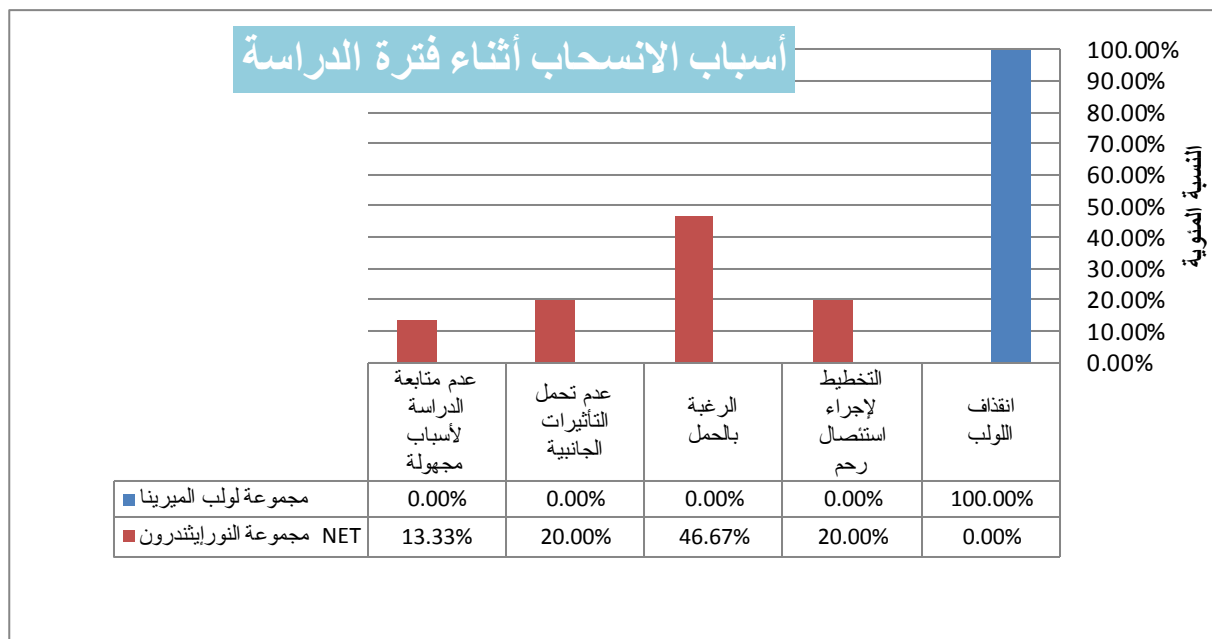
لم تحصل أي من الاضطرابات السابقة لدى كلا المجموعتين ما عدا انقذاف اللولب.

أسباب انسحاب المريضات من الدراسة:

- انقذاف اللولب (حصل لدى مريضتين خلال أول 3 أشهر من بدء الدراسة)
- التخطيط لإجراء استئصال رحم و وضع حل نهائي لمشكلة النزف (حصل لدى 3 مرضى من مجموعة NET أعمارهن 40، 39، 40 سنة عدد الولادات لديهم 5، 6، 5 ولادة على الترتيب)
- الرغبة في الحمل (حصل لدى 7 مريضات)
- عدم تحمل التأثيرات الجانبية (حصل لدى 3 منهن) و/ أو الخوف من حصولها مثل زيادة الوزن
- عدم القدرة على متابعة الدراسة لأسباب مجهولة (حصل لدى مريضتين)

الجدول (4) أسباب انسحاب المرضى من الدراسة لدى كلا المجموعتين

قيمة P	مجموعة لولب الميرينا		مجموعة النورايثندرون NET	
	النسبة المئوية من مجمل المريضات	عدد المرضى 35	النسبة المئوية من مجمل المريضات	عدد المرضى 50
	النسبة المئوية من مجمل المريضات	عدد المرضى 35	النسبة المئوية من مجمل المريضات	عدد المرضى 50
	انقذاف اللولب	2	5.71%	.
0.13888	التخطيط لإجراء استئصال رحم	.	6%	3
0.02088	الرغبة في الحمل	.	14%	7
0.13888	عدم تحمل التأثيرات الجانبية	.	6%	3
0.23014	عدم متابعة الدراسة لأسباب مجهولة	.	4%	2
0.00596	المجموع العام	2	5.71%	15



الرسم البياني (4) أسباب انسحاب المرضى و نسبها نسبة إلى مريضات المنسحبات من الدراسة لدى كلا المجموعتين

نسب استمرار المريضات في الدراسة بعد مضي السنة الأولى من الدراسة وأسباب

انسحابهن

توزيع المرضى حسب مدة الدراسة

الجدول (5) عدد المريضات في كل مجموعة بحسب مدة بقائهن في الدراسة

عدد المريضات اللواتي أتممن 24 شهراً	عدد المريضات اللواتي أتممن 18 شهراً	عدد المريضات اللواتي أتممن 12 شهراً	
10	12	33	مجموعة الميرينا
0	0	35	مجموعة NET

يعود اختلاف عدد المرضى في مجموعة اللولب إلى اختلاف زمن تجنيد المريضة في الدراسة و انضمامها لها على طول فترة الدراسة الممتدة من 2013/1/1 إلى 2015/1/1.

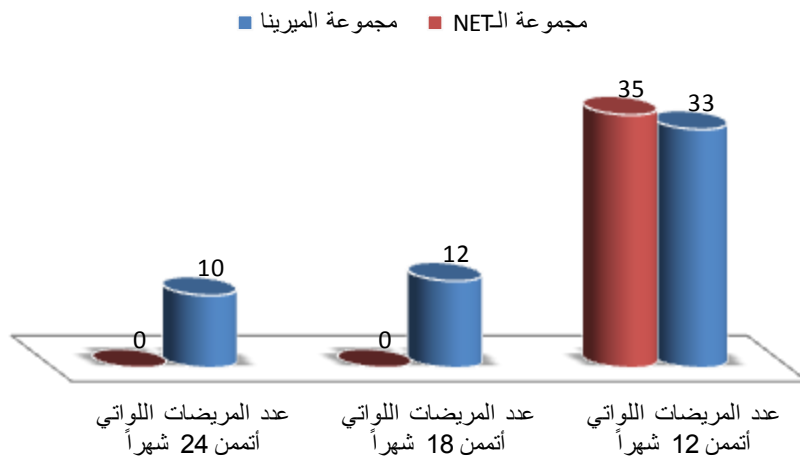
عدد مريضات اللولب اللواتي كان بالإمكان أن يتابعن الدراسة 15 مريضة.

نلاحظ أنه لا توجد و لا مريضة في مجموعة NET بعد مضي فترة 12 شهراً مع العلم أن عدد المريضات اللواتي كان بالإمكان أن يتابعن الدراسة هو 13 .

لكن حصل انسحاب للأسباب التالية:

1. الرغبة في الحمل
2. التخطيط لإجراء استئصال الرحم بسبب عدم تحمل التمشيح الدموي المستمر غير المتوقع.
3. تحول للميرينا (خارج الدراسة)
4. انسحاب دون إعطاء سبب
5. عدم تحمل التسائثيرات الجانبية

توزع المرضى بحسب مدة الدراسة

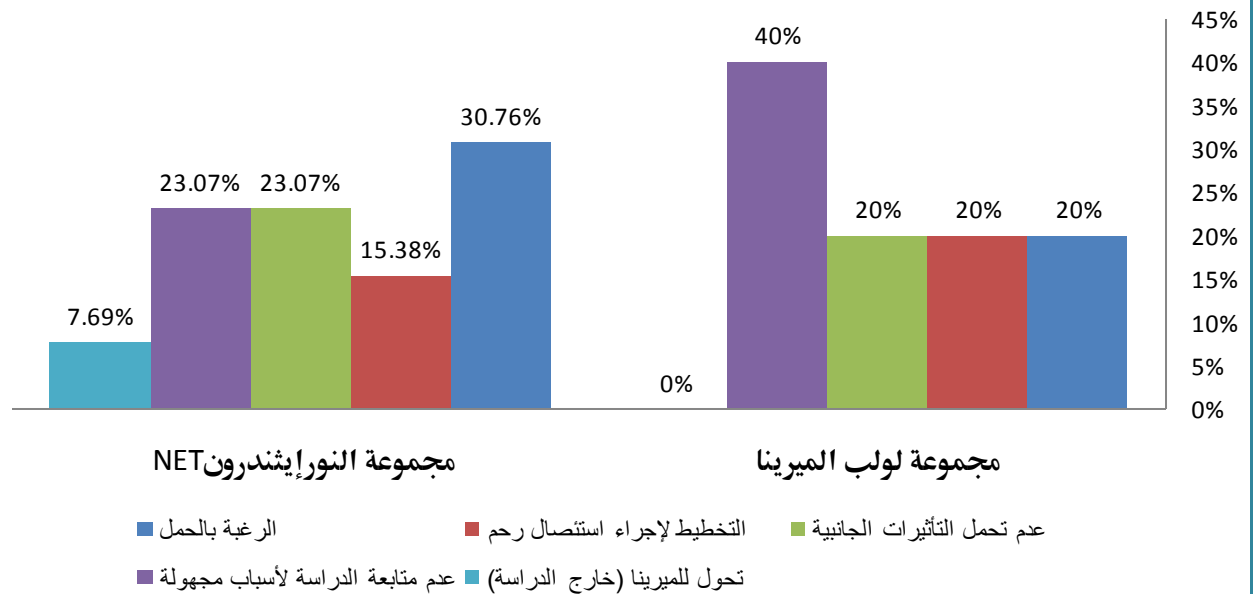


الرسم البياني (5) يوضح عدد المرضى بعد مضي سنة على العلاج

الجدول (6) أسباب انسحاب المرضى من الدراسة لدى كلا المجموعتين بعد مضي السنة

قيمة P	مجموعة لولب الميرينا		مجموعة النورايثندرون NET		
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	
0.64552	1	20%	4	30.76%	الرغبة في الحمل
0.81034	1	20%	2	15.38%	التخطيط لإجراء استئصال رحم
0.88866	1	20%	3	23.07%	عدم تحمل التأثيرات الجانبية
0.47152	2	40%	3	23.07%	عدم متابعة الدراسة لأسباب مجهولة
0.52218	0	0%	1	7.69%	تحول للميرينا (خارج الدراسة)
0.00024	5	100%	13	100%	المجموع

أسباب الانسحاب من الدراسة بعد مضي سنة



الرسم البياني (6) أسباب انسحاب المرضى من الدراسة لدى كلا المجموعتين بعد مضي السنة

نستنتج مما سبق ما يلي:

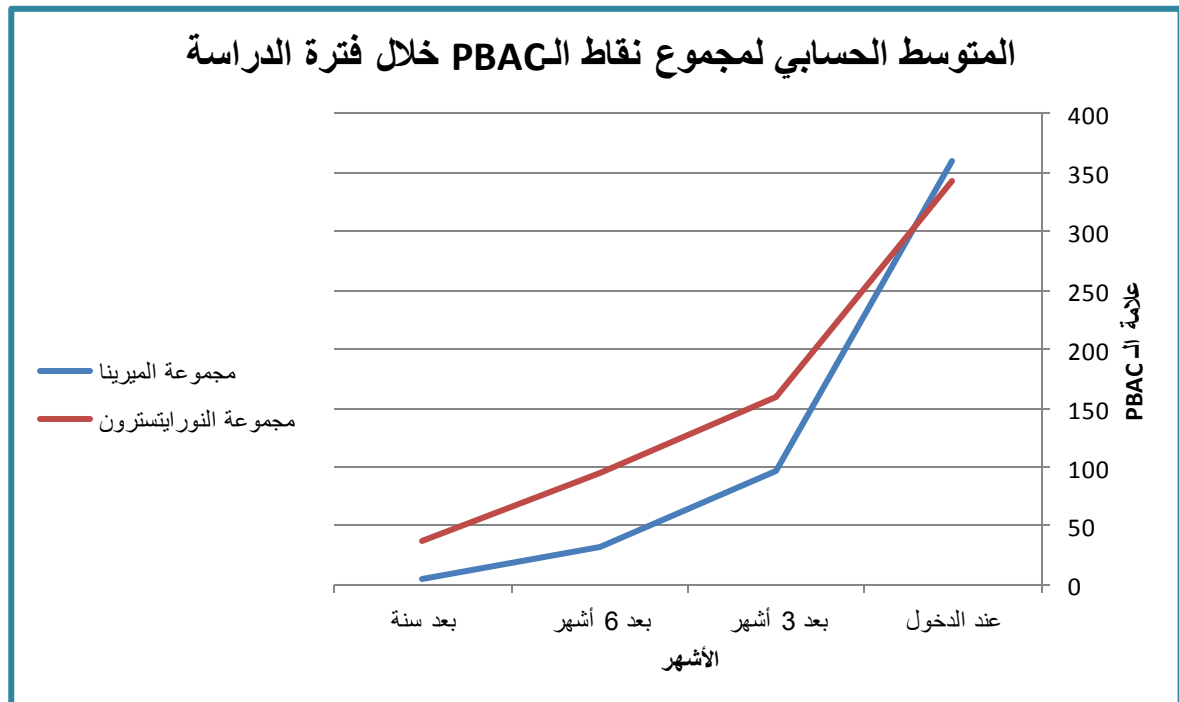
- I. اختلاف عدد المريضات في المجموعتين يعود لطريقة العشوائية المستعملة (رمي العملة النقدية).
- II. لا يوجد فارق ذو أهمية إحصائية بين متوسطات أعمار مريضات مجموعتي الدراسة مما يدل على تجانسها.
- III. نسبة انسحاب المريضات من مجموعة NET = 30 % و من مجموعة اللولب = 5.71 % وهذا الفارق له دلالة إحصائية حيث قيمة $P = 0.0059$.
- IV. تنوعت أسباب انسحاب المريضات من الدراسة سواء خلال السنة الأولى من المعالجة أو بعدها
 - a. حيث كانت الرغبة بالحمل السبب الأساسي للانسحاب 14% من مجمل مريضات المجموعة NET و 46.67 % نسبة إلى المريضات المنسحبات (15 مريضة، راجع الرسم البياني 4) من الدراسة من هذه المجموعة، وهذا الفارق بين المجموعتين ذو دلالة إحصائية بعكس الأسباب الأخرى.
- V. الفوارق بين نسب أسباب الانسحاب من الدراسة لدى المجموعتين بعد السنة الأولى من المعالجة لم تكن ذات أهمية إحصائية عند دراستها إفرادياً (تحت مجموعات) وكانت فقط ذات دلالة إحصائية عند مقارنة النسبة العامة للانسحاب (5/15 في مجموعة الميرينا مقابل 13/13 في مجموعة NET) وكانت لصالح الميرينا أي أن نسبة الانسحاب بلغت أكثر في مجموعة NET.

نتيجة الاستقصاء عن مقدار النزف الطمثي لدى السيدات في عينة الدراسة

تم تحديد المتوسط الحسابي لمجموع النقاط (الحرز score) الممثلة لمقدار النزف الطمثي والذي تناله المريضة لدى تقييم كمية النزف بواسطة المخطط الترسيمي Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) عند الدخول في الدراسة قبل المعالجة ثم بعد 3 أشهر ثم بعد 6 أشهر ثم بعد سنة من بدء العلاج وفق الجدول (7) التالي. نجد من الجدول أن كمية النزف كانت أقل في مجموعة لولب الميرينا_ وبشكل هام_ في زيارات المتابعة.

الجدول (7) المتوسط الحسابي لمجموع نقاط PBAC في عينة الدراسة حسب المجموعتين المدروستين

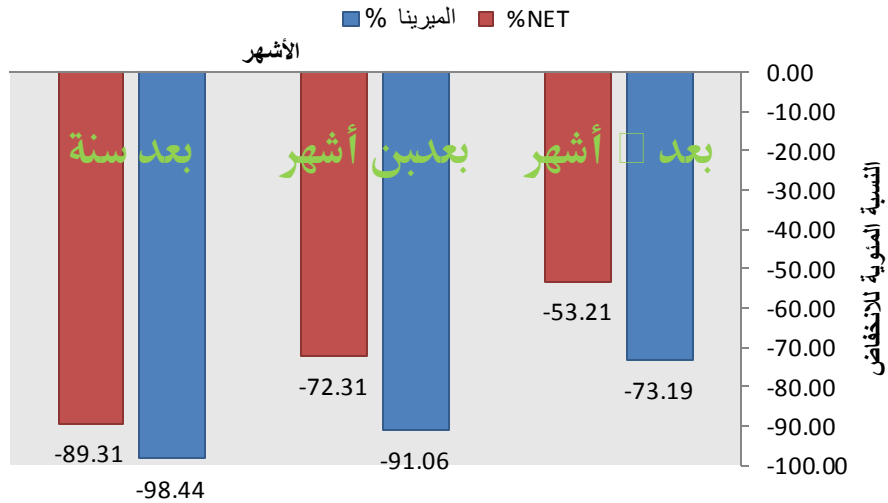
مستوى الثقة	قيمة P	مجال الثقة 95%	مجموعة النورايسترون NET	مجموعة الميرينا	عند الدخول
50%	P>0.05	0.49 (376.58-308.211) ^{NET} (399.08-321.518) ^{Merina}	120.3±342.4	112.9±360.3	عند الدخول
99%	P<0.05	0.0061 (192.31-128.08) ^{NET} (125.39-67.8) ^{Merina}	110.6±160.2	81.2±96.6	بعد 3 أشهر
99.5%	P<0.05	<0.0001 (115.42-74.17) ^{NET} (43.47-20.92) ^{Merina}	66.2±94.8	31.8±32.2	بعد 6 أشهر
99.5%	P<0.05	<0.0001 (43.57-29.62) ^{NET} (7.16-4.04) ^{Merina}	20.3±36.6	4.4±5.6	بعد سنة



الرسم البياني (7) المتوسط الحسابي لكمية النزف لدى السيدات في عينة الدراسة خلال زيارات المتابعة

الرسم البياني (8) و الجدول (8) يبين النسبة المئوية لانخفاض كمية فقد الدم في كلا المجموعتين (انخفاض النقاط المحرزة بواسطة المخطط الترسيمي) عن المستوى القاعدي خلال فترات الدراسة

النسبة المئوية لانخفاض كمية فقد الدم عن الخط القاعدي

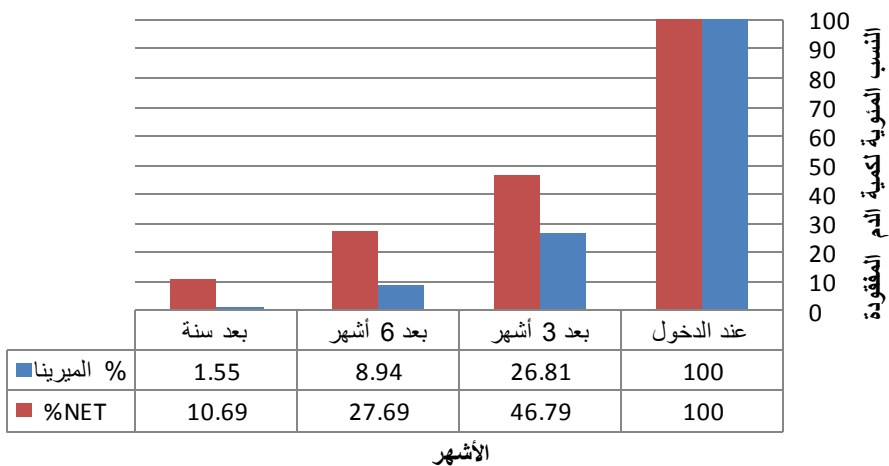


مجموعة %NET	مجموعة الميرينا %	
-53.21	-73.19	بعد 3 أشهر
-72.31	-91.06	بعد 6 أشهر
-89.31	-98.44	بعد سنة

الرسم البياني و الجدول (8) النسبة المئوية لانخفاض كمية فقد الدم في كلا المجموعتين عن المستوى القاعدي خلال فترات الدراسة

أو بطريقة أخرى، من الجدول (9) نلاحظ النسب المئوية لكمية الدم المفقودة خلال فترات الدراسة لدى مجموعتي الدراسة مقارنة مع كمية الدم المفقودة عند بدء الدراسة والتي تمثل 100%.

النسب المئوية لكمية الدم المفقودة مقارنة مع كمية الدم المفقودة عند بدء الدراسة



%NET	الميرينا %	
100	100	عند الدخول
46.79	26.81	بعد 3 أشهر
27.69	8.94	بعد 6 أشهر
10.69	1.55	بعد سنة

الرسم البياني و الجدول (9) النسب المئوية لكمية الدم المفقودة مقارنة مع كمية الدم المفقودة عند بدء الدراسة في كلا المجموعتين عن المستوى القاعدي خلال فترات الدراسة

نستنتج مما سبق ما يلي:

- I. انخفاض مقدار النزف بشكل هام لدى أفراد كلا المجموعتين حيث حصل انخفاض في مقدار النزف في مجموعة الميرينا بعد 3 أشهر من العلاج بمعدل 73.19% عن المستوى القاعدي مقابل 53.21% في مجموعة الـ NET، و بمعدل 98.44% بعد سنة من المعالجة في مجموعة الميرينا مقابل 89.31% في مجموعة الـ NET.
- II. انخفاض كمية الدم المفقودة في مجموعة الميرينا أهم إحصائياً من الانخفاض الحاصل في مجموعة الـ NET حيث قيمة $P = 0.0061$ و باحتمالية 99% وذلك بعد 3 أشهر و 6 أشهر وسنة من المعالجة وقيمة $P > 0.0001$ و باحتمالية 99% أكثر من 99% وذلك بعد 6 أشهر وسنة من المعالجة.
- III. الانخفاض الحاصل بعد 3 أشهر هو انخفاض حاد في كلا المجموعتين و خصوصاً في مجموعة الميرينا وهذا الفارق ذو أهمية إحصائية مما يمكننا من الاستنتاج أن الميرينا حل سريع للتقليل من كمية النزف الحاصلة لدى السيدة.

نتيجة الاستقصاء عن قيمة خضاب الدم لدى السيدات في عينة الدراسة:

إن تحسن كمية النزف المهبلي الشهري تنعكس تحسناً في قيمة خضاب الدم. لم تعط أي مريضة وصفة حديد داعم لمعالجة فقر الدم المشخص عند بداية الدراسة، وكانت تستجوب كل مريضة لمعرفة أخذها لمركبات الحديد وفي حال ثبت تناول أي منها كانت لتستبعد أي مريضة من مقارنة نتائج الخضاب من دراستنا. لم يكن هناك أي مريضة تناولت مركبات الحديد أثناء فترة الدراسة. يبين الجدول (10) المتوسط الحسابي لخضاب الدم حسب مواعيد الزيارات وقد درست النسبة المئوية لتغير الخضاب

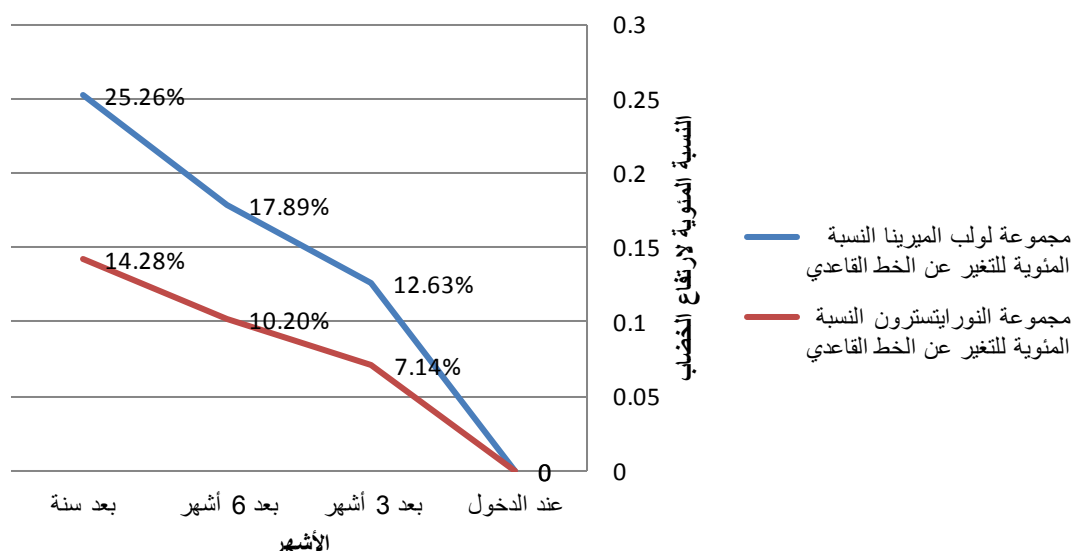
الجدول (10) تغير المتوسط الحسابي لخضاب الدم لدى السيدات خلال فترة الدراسة

قيم P	مجال الثقة 95% CI	مجموعة النورإيشندرون NET	مجموعة لولب الميرينا	
		المتوسط الحسابي g/dl	المتوسط الحسابي g/dl	
0.55	(10.25-8.74)Merina (10.48-9.11)NET	2.4±9.8	2.2±9.5	عند الدخول
0.7072	(11.445-9.95)Merina (11.22-9.77)NET	2.5±10.5	2.1±10.7	بعد 3 أشهر
0.44	(12.05-10.54)Merina (11.45-10.14)NET	2.1±10.8	2.4±11.2	بعد 6 أشهر
0.1991	(12.82-10.97)Merina (11.81-10.58)NET	1.8±11.2	2.6±11.9	بعد سنة

الجدول (11) و الرسم البياني (11) يوضح النسبة المئوية لتغير قيم الخضاب عن الخط القاعدي لدى كلا المجموعتين

مجموعة لولب الميرينا	مجموعة النورإيشندرون NET	
النسبة المئوية للتغير عن الخط القاعدي	النسبة المئوية للتغير عن الخط القاعدي	
0	0	عند الدخول
12.63%	7.14%	بعد 3 أشهر
17.89%	10.20%	بعد 6 أشهر
25.26%	14.28%	بعد سنة

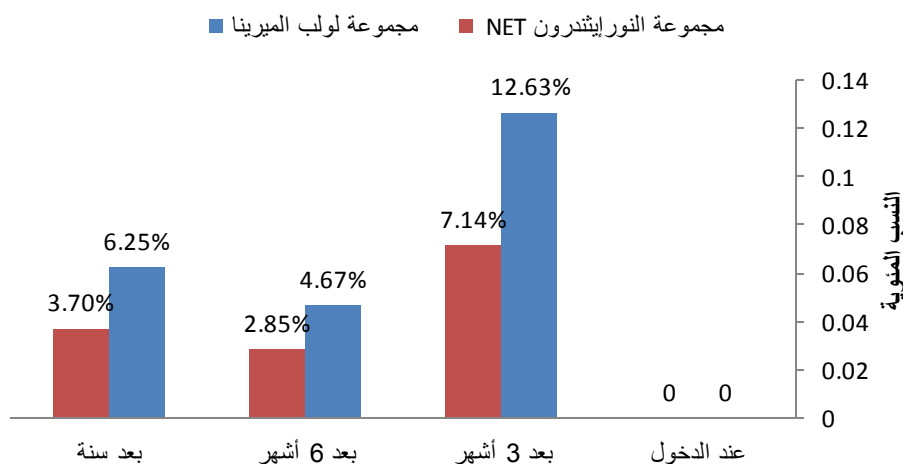
النسبة المئوية لتغير قيم الخضاب عن الخط القاعدي



الجدول (11) والرسم البياني (11) يوضح النسبة المئوية لتغير قيم الخضاب عن الخط القاعدي

الجدول (12) والرسم البياني (12) يوضح النسبة المئوية لتغير قيم الخضاب لكل فترة من الدراسة مقارنة مع الفترة السابقة لها لدى كلا المجموعتين

مقارنة تغير قيم الخضاب حسب فترات الدراسة



مجموعة لولب الميرينا	مجموعة النورايثثرون	مجموعـة
NET	NET	
0	0	عند الدخول
12.63%	7.14%	بعد 3 أشهر
17.89%	10.20%	بعد 6 أشهر
25.26%	14.28%	بعد سنة

الجدول (12) والرسم البياني (12) يوضح النسبة المئوية لتغير قيم الخضاب في كل فترة عن الفترة التي سبقتها

و بملاحظة الجدولين السابقين تم حساب قيمة P لتحت المجموعات حسب الجدول التالي:

دلالة الفوارق		قيم P
مجموعة الميرينا		مجموعة النورإيثندرون NET
بين 3 الأشهر الأولى و عند الدخول	0.024	0.16
بين 6 الأشهر الأولى و بين 3 الأشهر الأولى	0.37	0.54
بين السنة و 6 أشهر الأولى	0.26	0.377
بين السنة و عند الدخول	0.0001	0.0045

نستنتج مما سبق ما يلي:

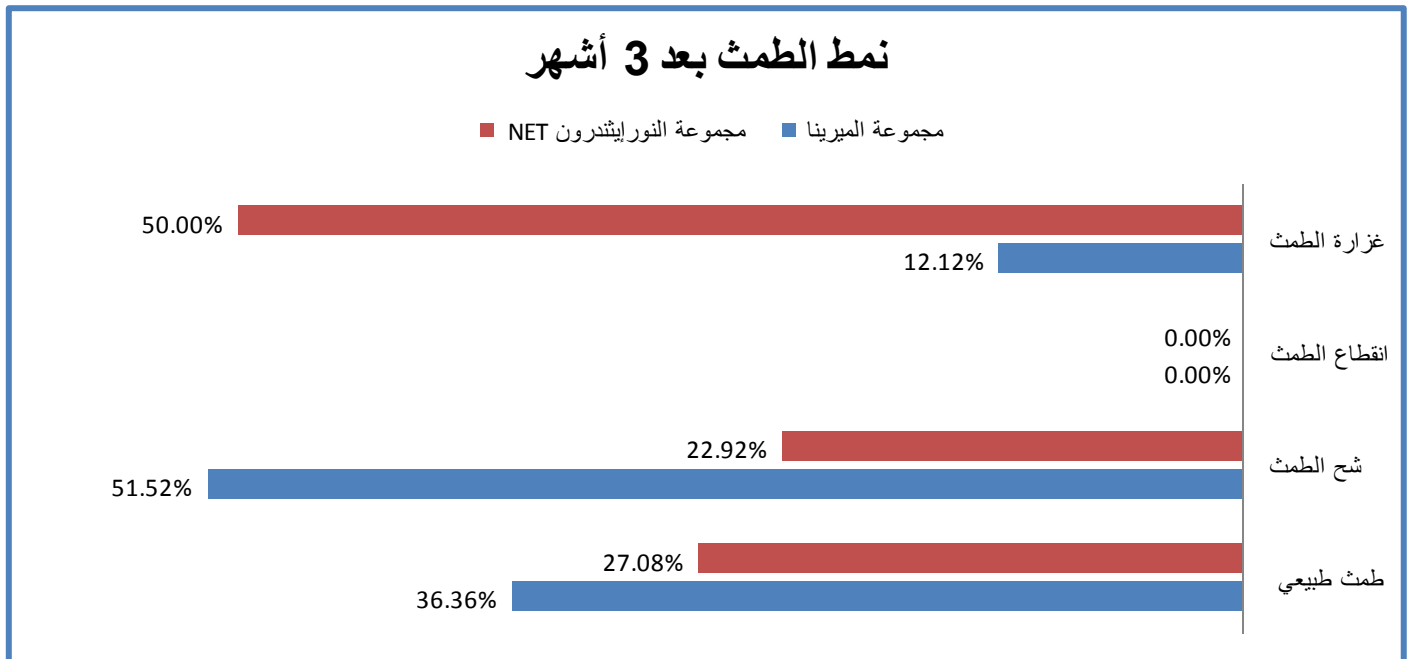
- I. ارتفاع تراكيز الخضاب لدى أفراد المجموعتين خلال فترات الدراسة مقارنة مع المستوى القاعدي.
- II. لم يكن هناك فارق إحصائي بين المجموعتين في أي من فترات الدراسة حيث قيمة $P < 0.05$ مما نستنتج أنه لا أفضلية للميرينا على الـ NET من حيث رفع قيم الخضاب.
- III. قد تمت دراسة الفروق في كل مجموعة على حدة (أي دراسة المتوسط الحسابي لتركيز الخضاب في فترة معينة مع الفترة التي تليها و تمت دراسة قيمة الخضاب بعد سنة و مقارنته مع قيمته عند بدء الدخول) فوجدنا ما يلي:
 - a. هناك فارق إحصائي بين قيمة الخضاب بعد 3 أشهر من المعالجة مقارنة مع قيمته المبدئية في مجموعة الميرينا (قيمة $P=0.024$ أي $P > 0.05$) و فارق إحصائي بين قيمة الخضاب بعد سنة من المعالجة و بين قيمته المبدئية لدى كلا المجموعتين الميرينا و الـ NET حيث كانت قيم $P=$ على التوالي 0.0001 في مجموعة الميرينا و $P=0.0045$ في مجموعة الـ NET.
- IV. ولم نجد فارقاً ذا دلالة إحصائية في أي مقارنة أخرى.
- V. نلاحظ أن النسبة المئوية لارتفاع قيم الخضاب كانت أعلى ما يمكن خلال 3 الأشهر الأولى من العلاج، مما يتوافق مع انخفاض كمية النزف و انعكاس ذلك على ارتفاع تراكيز الخضاب دون الحاجة إلى مركبات الحديد.

نتيجة الاستقصاء عن نمط الطمث خلال العلاج لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم تحديد نمط الطمث بعد 3 أشهر وبعد سنة من العلاج وفق الجدولين (13) و (14).

الجدول (13) نمط الطمث بعد 3 أشهر لدى السيدات في عينة الدراسة

قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		نمط الطمث بعد 3 أشهر
	النسبة المئوية	عدد المريضات n=48	النسبة المئوية	عدد المريضات n=33	
0.3735	27.08%	13	36.36%	12	طمث طبيعي
0.0078	22.92%	11	51.52%	17	شح الطمث
1	0.00%	0	0.00%	0	انقطاع الطمث
0.0004	50.00%	24	12.12%	4	غزارة الطمث
0.00044	50%	24	87.87%	29	طمث ما عدا غزارته
	100.00%	48	100.00%	33	المجموع



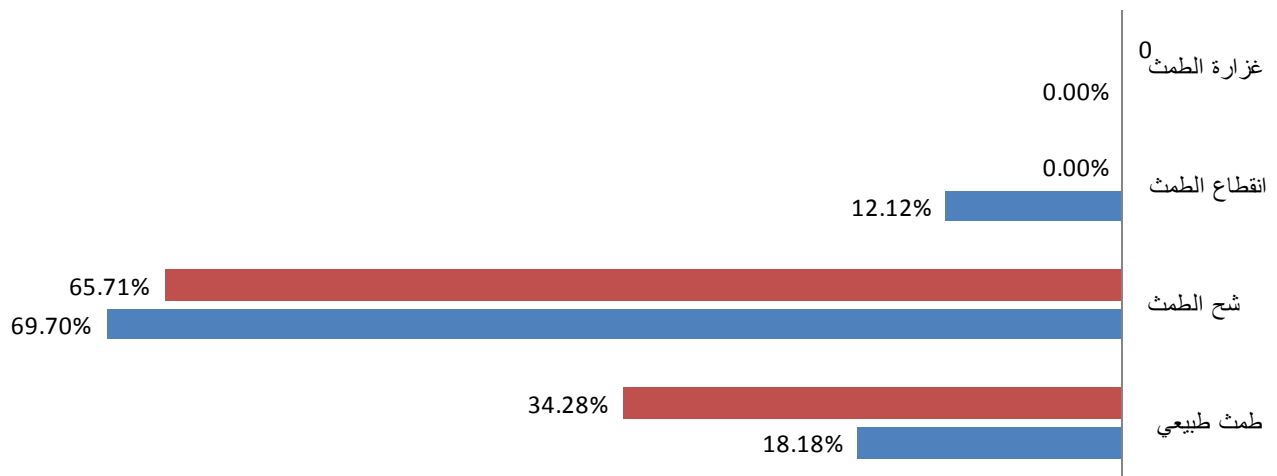
الرسم البياني (13) نمط الطمث بعد 3 أشهر لدى السيدات في عينة الدراسة

الجدول (14) نمط الطمث بعد سنة من العلاج لدى السيدات في عينة الدراسة

قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		نمط الطمث بعد 12 شهراً
	النسبة المئوية	عدد المريضات n=35	النسبة المئوية	عدد المريضات n=33	
0.13362	34.28%	12	18.18%	6	طمث طبيعي
0.72634	65.71%	23	69.70%	23	شح الطمث
0.034	0.00%	0	12.12%	4	انقطاع الطمث
1	0	0	0.00%	0	غزارة الطمث
	%100	35	%100	33	طمث ما عدا غزارته
	100.00%	35	100.00%	33	المجموع

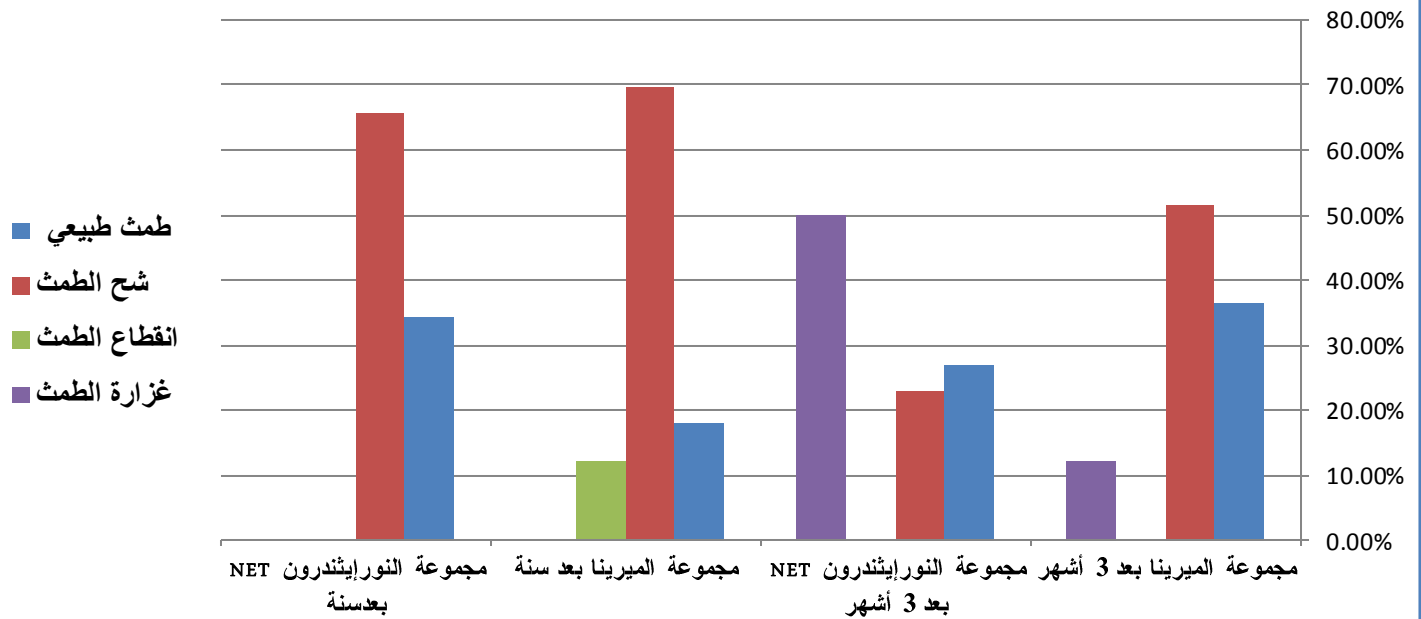
نموذج الطمث بعد 12 شهراً

■ مجموعة الميرينا ■ مجموعة النورايثندرون NET



الرسم البياني (14) نمط الطمث بعد 12 شهراً لدى السيدات في عينة الدراسة

أنماط الطمث بعد 3 أشهر وبعد سنة لدى المجموعتين



قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		نمط الطمث بعد 3 أشهر
	النسبة المئوية	عدد المريضات n=48	النسبة المئوية	عدد المريضات n=33	
0.3735	٪27.08	13	٪36.36	12	طمث طبيعي
0.373	٪72.92	35	٪63.64	21	طمث غير طبيعي
	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		نمط الطمث بعد سنة
	النسبة المئوية	عدد المريضات n=35	النسبة المئوية	عدد المريضات n=33	
0.13362	34.28%	12	٪18.18	6	طمث طبيعي
0.13362	65.71%	23	٪81.82	27	طمث غير طبيعي

نمط الطمث	الميرينا بعد 3 أشهر	الميرينا بعد سنة	قيمة P	NET بعد 3 أشهر	NET بعد سنة	قيمة P
طمث طبيعي	12	6	0.09692.	13	12	0.4777
شح الطمث	17	23	0.131	11	20	0.0015
انقطاع الطمث	0	4	0.0394.	0	0	
غزارة الطمث	4	0	0.0394	24	0	0.0001>
المجموع	33	33		48	35	

الجدول (13-14)** مقارنة بين النسب المئوية للتأثيرات الجانبية المصادفة لدى كل من المجموعتين على حدة و دراسة هذه الفروق إحصائياً. اللون الأزرق يشير لانخفاض التواتر دون أهمية إحصائية. الأحمر يشير لارتفاع نسبة الوقوع مع أهمية. اللون البرتقالي يشير لارتفاع نسبة الوقوع دون أهمية. الأخضر يشير لانخفاض النسبة مع أهمية إحصائية

نستنتج مما سبق ما يلي:

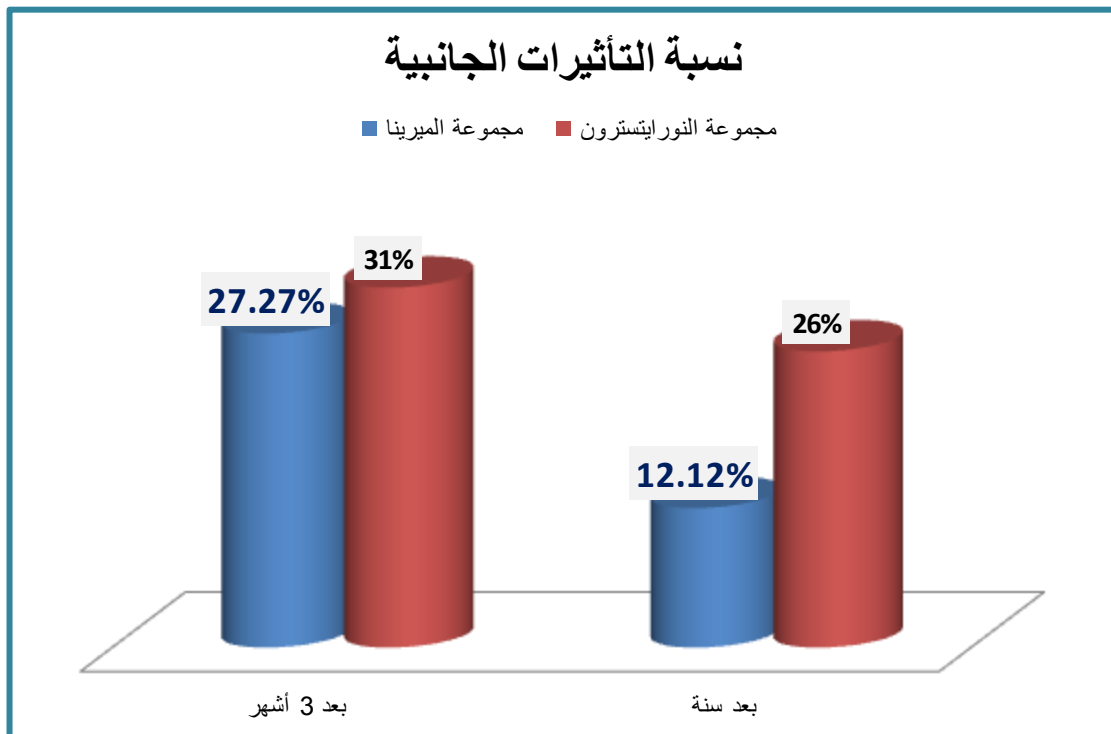
- i. تغير أنماط الطموث لدى السيدات في كلا المجموعتين مع ملاحظة ما يلي:
- ii. بعد 3 أشهر من المعالجة: عند مقارنة المجموعتين
 - a. كان هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يخص شح الطمث لصالح اللولب و باحتمالية أكبر من 99٪.
 - b. كما كان هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يخص غزارة الطمث لصالح اللولب و باحتمالية أكبر من 99.9٪، أي أن اللولب الميرينا يسبب شح الطمث أكثر، بينما يسبب الـ NET غزارة الطمث أكثر وبفارق إحصائي.
 - c. نتيجة الوصول إلى شح الطمث بشكل أسرع في مجموعة اللولب الهرموني (نسبة المريضات اللاتي طمثن أصبح غير غزير 87.87٪ و ذلك له أهمية إحصائية) يفضل الميرينا على NET لأنه يعطي نتائج سريعة في التخلص بشكل أكبر من شكاية غزارة الطمث.
- iii. بعد سنة من المعالجة: عند مقارنة المجموعتين
 - a. كان هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يخص انقطاع الطمث لصالح اللولب و باحتمالية أكبر من 95٪.
 - b. إن كلاً من المعالجتين قد حققنا نسبة 100٪ في التخلص من شكاية غزارة الطمث بعد سنة من المعالجة.
- iv. الطمث الطبيعي كان موجوداً لدى المجموعتين دون وجود فارق إحصائي وأيضاً لا توجد فروق ذات أهمية إحصائية في نمط الطمث غير الطبيعي بالمجمل .
- v. عند مقارنة نتائج المعالجة لدى كل مجموعة على حدة بين 3 أشهر بعد العلاج والسنة نجد ما يلي:
 - a. مجموعة الميرينا:
 - i. نمط الطمث الشائع هو شح الطمث بعد 3 أشهر و بعد السنة الأولى من من العلاج.
 - ii. تنخفض نسبة الطمث الطبيعي بمقدار 50٪ بين الفترتين السابقتين ولكن دون دلالة إحصائية.
 - iii. حدوث انقطاع الطمث لدى 12.12٪ من المرضى بعد سنة من المعالجة مع وجود دلالة إحصائية.
 - iv. نجاح اللولب الهرموني في علاج غزارة الطمث خلال 3 أشهر بنسبة 87.87٪ و خلال سنة من المعالجة بنسبة 100٪.
 - v. مجمل التغيرات السابقة تؤدي إلى علاج أسرع وأكثر فعالية لشكاية غزارة الطمث.
 - b. مجموعة NET:
 - i. نمط الطمث الشائع بعد 3 أشهر الأولى هو غزارة الطمث 50٪ من المريضات. بينما يصبح خلال سنة شح الطمث هو النمط الغالب 65٪ من المريضات.
 - ii. لا يوجد انقطاع طمث أبداً.
 - iii. نجاح NET في علاج غزارة الطمث خلال 3 أشهر بنسبة 50٪ خلال سنة من المعالجة بنسبة 100٪.
 - iv. يميل NET لإحداث طمث طبيعي إذ وصلت نسبته إلى 35٪ تقريباً ولكن دون دلالة إحصائية.

نتيجة الاستقصاء عن التأثيرات الجانبية للعلاج لدى السيدات في عينة الدراسة:

يبين الجدول (15) نتائج مراقبة حدوث التأثيرات الجانبية عموماً في عينة الدراسة وفقاً لنوعية العلاج بعد 3 أشهر من بدء العلاج، وبعد سنة.

الجدول (15) نتائج الاستقصاء عن التأثيرات الجانبية للعلاج لدى السيدات في عينة الدراسة

قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		
	النسبة المئوية	عدد المريضات	النسبة المئوية	عدد المريضات	
0.69654	31.25%	15/48	27.27%	9/33	بعد 3 أشهر
0.1556	25.71%	9/35	12.12%	4/33	بعد سنة

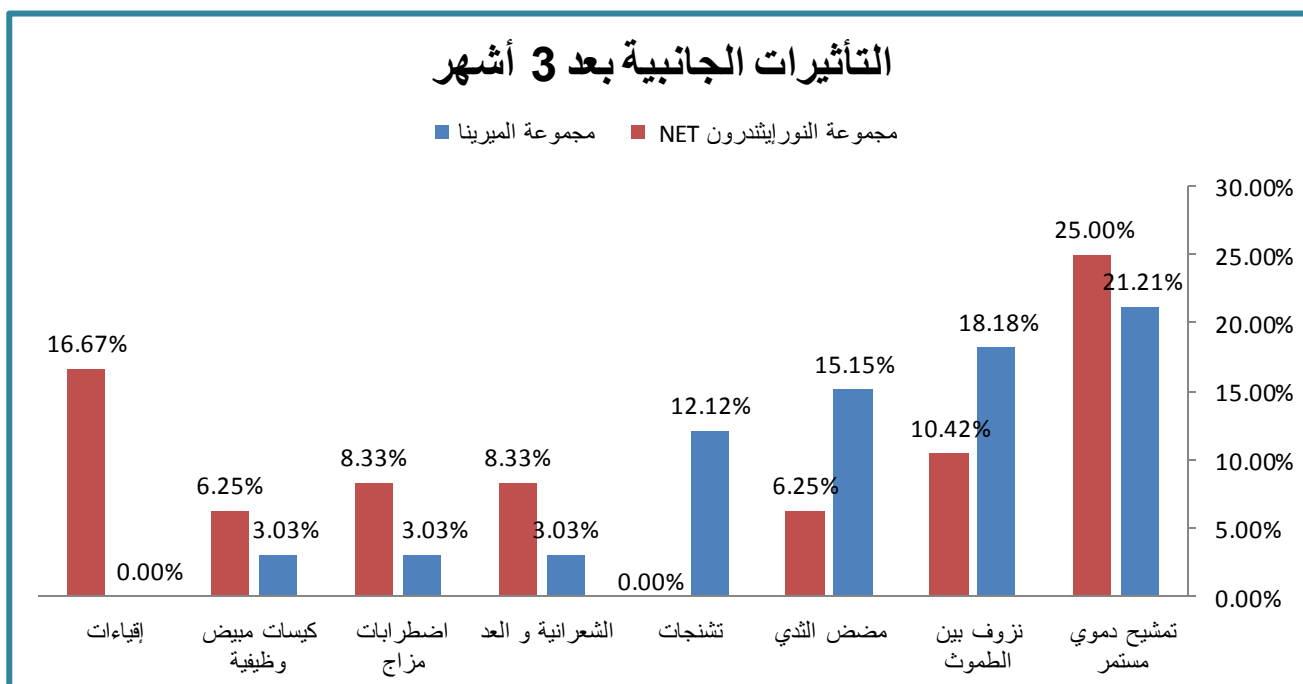


الرسم البياني (15) النسب المئوية العامة للتأثيرات الجانبية المصادفة بعد 3 أشهر وبعد سنة لدى المجموعتين

بينما يحدّد الجدول (16) التأثيرات الجانبية المسجلة لدى السيدات في كل مجموعة من مجموعتي الدراسة.

الجدول (16) التأثيرات الجانبية لدى السيدات في عينة الدراسة حسب المجموعة بعد 3 أشهر من بدء الدراسة

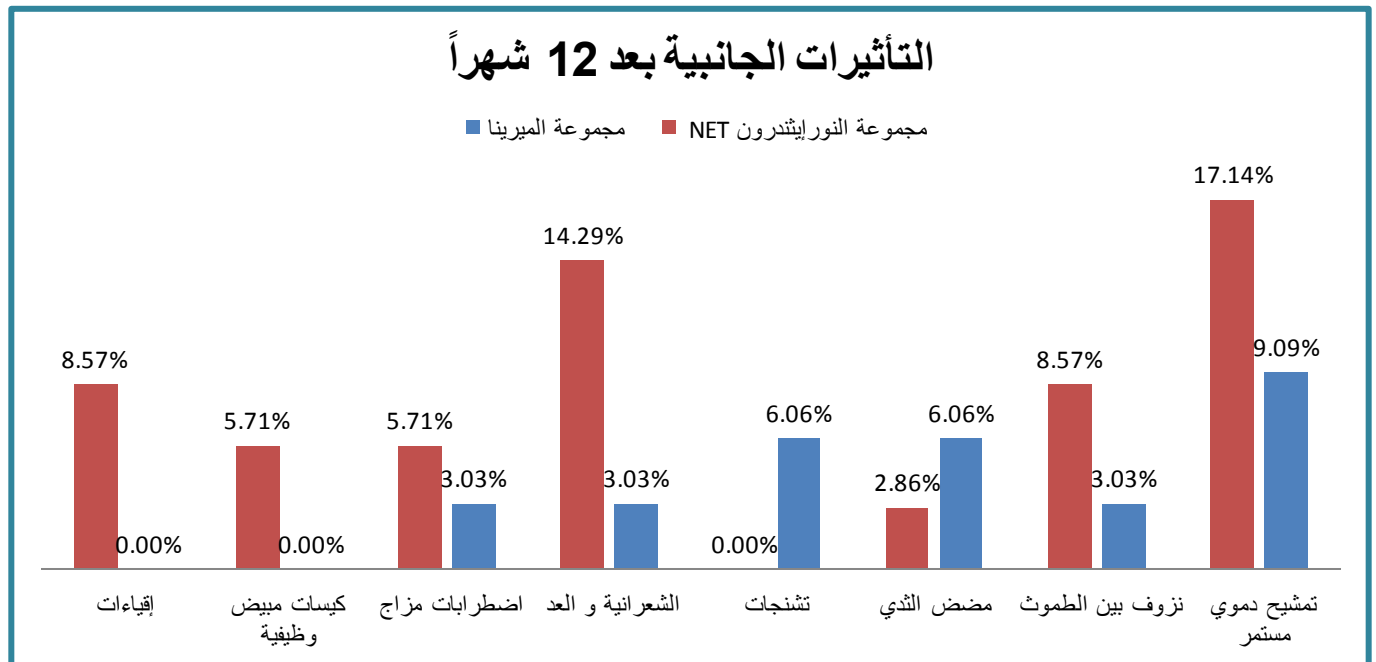
قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		التأثيرات الجانبية
	النسبة المئوية	عدد المريضات (n=48)	النسبة المئوية	عدد المريضات (n=33)	
0.6892	25.00%	12	21.21%	7	تمشيع دموي مستمر
0.3173	10.42%	5	18.18%	6	نزوف بين الطموث
0.1868	6.25%	3	15.15%	5	مضض الثدي
0.0135	0.00%	0	12.12%	4	تشنجات
0.332	8.33%	4	3.03%	1	الشعرانية والعد
0.332	8.33%	4	3.03%	1	اضطرابات مزاج
0.5093	6.25%	3	3.03%	1	كيسات مبيض وظيفية
0.0135	16.67%	8	0.00%	0	إقياءات
P>0.05		عدد المريضات 15		عدد المريضات 9	المجموع



الرسم البياني (16) النسب المئوية للتأثيرات الجانبية المصادفة بعد 3 أشهر لدى المجموعتين

الجدول (17) التأثيرات الجانبية لدى السيدات في عينة الدراسة حسب المجموعة بعد 12 شهراً من بدء الدراسة

قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET		مجموعة الميرينا		التأثيرات الجانبية
	النسبة المئوية	عدد المريضات (n=35)	النسبة المئوية	عدد المريضات (n=33)	
0.3271	17.14%	6	9.09%	3	تمشيح دموي مستمر
0.332	8.57%	3	3.03%	1	نزوف بين الطموث
0.3271	2.86%	1	6.06%	2	مضض الثدي
0.1389	0.00%	0	6.06%	2	تشنجات
0.101	14.29%	5	3.03%	1	الشعرانية والعد
0.5892	5.71%	2	3.03%	1	اضطرابات مزاج
0.1645	5.71%	2	0.00%	0	كيسات مبيض وظيفية
0.0854	8.57%	3	0.00%	0	إقياءات
P>0.05		عدد المريضات 9		عدد المريضات 4	المجموع



الرسم البياني (17) النسب المئوية للتأثيرات الجانبية المصادفة بعد سنة لدى المجموعتين

Mirena

NET

قيمة P	بعد سنة	نسبته بعد 3 أشهر	التأثير الجانبي	قيمة P	بعد سنة	نسبته بعد 3 أشهر	التأثير الجانبي
0.171	9.09%	21.21%	تمشيح دموي مستمر	0.39	17.14%	25.00%	تمشيح دموي مستمر
0.046	3.03%	18.18%	نزوف بين الطموث	0.779	8.57%	10.42%	نزوف بين الطموث
0.23	6.06%	15.15%	مضض الثدي	0.478	2.86%	6.25%	مضض الثدي
0.23	6.06%	12.12%	تشنجات	1	0.00%	0.00%	تشنجات
1	3.03%	3.03%	العد و الشعرانية	0.389	14.29%	8.33%	الشعرانية و العد
1	3.03%	3.03%	اضطرابات المزاج	0.646	5.71%	8.33%	اضطرابات مزاج
0.313	0.00%	3.03%	كيسات مبيض وظيفية	0.92	5.71%	6.25%	كيسات مبيض وظيفية
1	0.00%	0.00%	إقبياءات	0.285	8.57%	16.67%	إقبياءات

الجدول (16-17)** مقارنة بين النسب المئوية للتأثيرات الجانبية المصادفة لدى كل من المجموعتين على حدة و دراسة هذه الفروق إحصائياً. الأخضر يشير لانخفاض النسبة مع أهمية إحصائية اللون الأزرق يشير لانخفاض التواتر دون أهمية إحصائية. الأحمر يشير لارتفاع نسبة الوقوع. اللون الأصفر يشير لثبات النسبة.

نستنتج مما سبق ما يلي:

كانت التأثيرات الجانبية للعلاج أشيع بشكل طفيف في مجموعة النورإيثندرون NET (بعد 3 أشهر من الاستعمال مجموعة اللولب: 27.27% مقابل 31.25% في مجموعة NET و بعد سنة 12.12% في مجموعة اللولب مقابل 25.71% دون أهمية إحصائية بالمجمل $P > 0.05$) ، وكان التمشيح المستمر هو الأشيع في المجموعتين بعد 3 أشهر و بعد سنة من المعالجة دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية.

لم نجد فارقاً ذا دلالة إحصائية بين المجموعتين بعد 3 أشهر و و بعد سنة في معدل حدوث التأثيرات الجانبية ما عدا:

وجود فرق إحصائي بين المجموعتين في حصول التشنجات الحوضية لصالح NET (أي أنها تحصل لدى مجموعة الميرينا أكثر) بالإضافة لحصول الإقبياءات لصالح الميرينا (أي حصلت في مجموعة الـ NET أكثر).

لوحظ انخفاض نسب حدوث معظم التأثيرات الجانبية مع مضي المدة دون أهمية إحصائية لهذا الفارق ما عدا:

الفرق في نسبة حدوث النزوف بين الطموث في مجموعة الميرينا إذ تدل انخفاض النسبة على أن هذا التأثير ينقص بشكل مهم إحصائياً مع الوقت و خصوصاً بعد سنة من العلاج ($p = 0.045$).

التأثير الجانبي الذي زادت نسبته مع الوقت هو الشعرانية و العد من 8.33% إلى 14.29% في مجموعة NET دون وجود فارق ذي أهمية إحصائية لذلك.

بقيت التأثيرات الجانبية التالية في مجموعة الميرينا ثابتة دون تغير: العد و الشعرانية و اضطرابات المزاج و الإقبياءات.

الفوارق في التأثيرات الجانبية و التي لها أهمية إحصائية: التشنجات و الألم الحوضي في مجموعة الميرينا لصالح NET و الإقبياءات في مجموعة NET لصالح الميرينا ($P < 0.05$) و ذلك فقط بعد 3 أشهر من المعالجة و زوال هذه الفروق بعد سنة من المعالجة.

التأثيرات الجانبية الأشيع حدوثاً في مجموعة الميرينا بعد 3 أشهر من العلاج هي بالترتيب: التمشيح الدموي المستمر 21.21% ثم النزوف بين الطموث 18.18% ثم مضض الثدي 15.15% و أصبحت بعد سنة: التمشيح الدموي المستمر 9.09% ثم مضض الثدي و التشنجات بنسبة 6.06% لكل منهما.

التأثيرات الجانبية الأشيع حدوثاً في مجموعة NET بعد 3 أشهر من العلاج هي بالترتيب: التمشيح الدموي المستمر 25% ثم الإقبياءات بنسبة 16.67% ثم النزوف بين الطموث 10.42%. و أصبحت بعد سنة: التمشيح الدموي المستمر 17.14% ثم الشعرانية و العد 14.29% تليها الإقبياءات و النزوف بين الطموث 8.57% لكل منهما.

دراسة عسرة الطمث الأولى:

تمت دراسة عسرة الطمث للأسباب التالية:

- ترافق عسرة الطمث مع الدورات الإباضية.
- تأثير عسرة الطمث على جودة الحياة لدى المريضة.
- مقدار تأثير عسرة الطمث و تحسنها لدى أفراد المجموعتين و إمكانية وجود فارق ذي دلالة إحصائية. وفي حال عدم تحسن عسرة الطمث بعد 3 أشهر من المعالجة أو ازدياد شدة الألم اعتبر مشعراً لاحتمال كونها عسرة طمث ثانوية بخاصة في سياق وجود شكاية غزارة الطمث، لذلك يتم إعادة تقييم هؤلاء المرضى. و مع كون درجة الألم البدئي خفيفة و المريضات لم يكن يشكين منه و مع اقتران ذلك مع تحسن كمية فقدان الدم و سلبية الفحوص السريرية لدى مرضانا لم نتوجه نحو تشخيص عسرة الطمث الثانوية.

أولاً معدل الانتشار لدى كلا المجموعتين:

مجموعة الميرينا: هناك 5 مرضى من أصل 35 مريضة. تابعت جميعهن الدراسة حتى النهاية

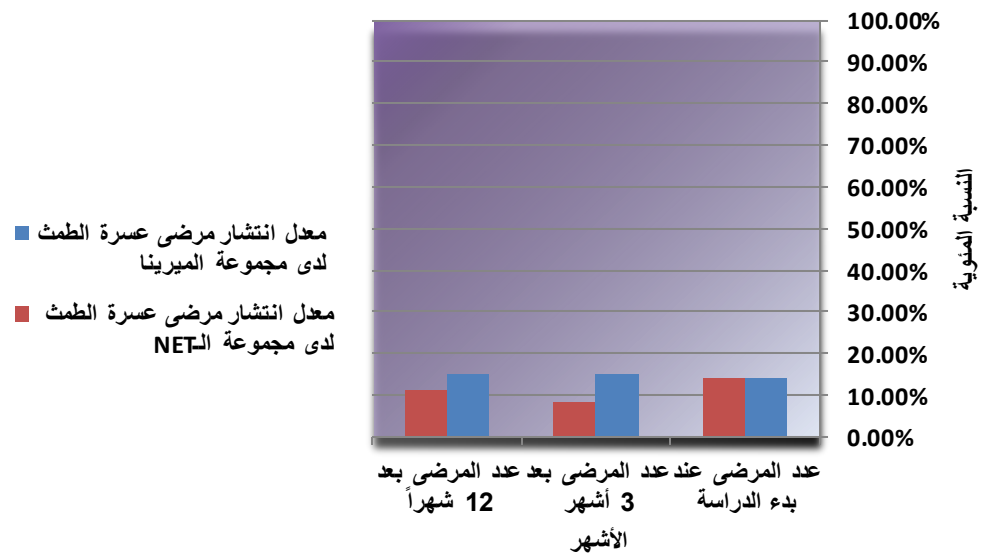
مجموعة النورايشندرون NET: هناك 7 مرضى من أصل 50 مريضة. تابعت الدراسة 4 مريضات منهن حتى نهاية الدراسة. انسحبت 3 مريضات من الدراسة لأسباب أخرى غير الألم و ذلك خلال 6 الأشهر الأولى من الدراسة.

درجة شدة الألم لدى المريضات بحسب الجدول (راجع النظري) كانت لدى جميعهن من الدرجة الأولى.

الجدول (18) معدل انتشار عسرة الطمث الأولى لدى كلا المجموعتين خلال فترات الدراسة

مجموعة الميرينا		مجموعة النورايشندرون NET		معدل انتشار عسرة الطمث
عدد المريضات	النسبة المئوية	عدد المريضات	النسبة المئوية	
5 (n=35)	14.29%	7 (n=50)	14.00%	عدد المرضى عند بدء الدراسة
5 (n=33)	15.15%	5 (n=48)	10.41%	عدد المرضى بعد 3 أشهر
5 (n=33)	15.15%	4 (n=35)	11.43%	عدد المرضى بعد 12 شهراً

انتشار عسرة الطمث الأولية



الرسم البياني (18)
النسب المئوية لانتشار
عسرة الطمث الأولية لدى
المجموعتين خلال فترة
الدراسة

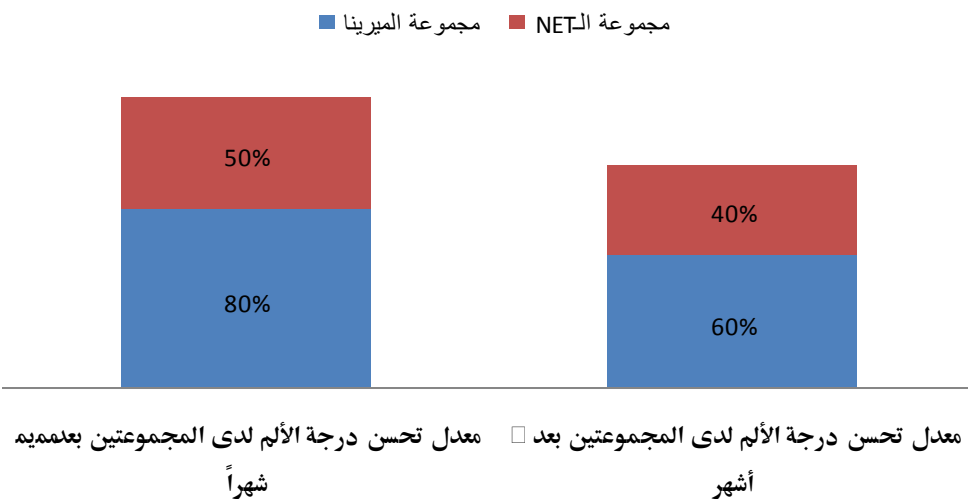
الجدول (19) يوضح معدل تحسن درجة الألم من الدرجة 1 إلى الدرجة 0 لدى مجموعتي الدراسة بعد 3 أشهر

قيمة P	معدل تحسن درجة الألم	الدرجة 0	الدرجة 1	معدل تحسن درجة الألم لدى المجموعتين بعد 3 أشهر
0.5287	60%	3	5	مجموعة الميرينا
	40%	2	5	مجموعة NET

الجدول (20) يوضح معدل تحسن درجة الألم من الدرجة 1 إلى الدرجة 0 لدى مجموعتي الدراسة بعد سنة

قيمة P	معدل تحسن درجة الألم	الدرجة 0	الدرجة 1	معدل تحسن درجة الألم لدى المجموعتين بعد 12 شهراً
0.3421	80%	4	5	مجموعة الميرينا
	50%	2	4	مجموعة NET

معدل تحسن ألم عسرة الطمث لدى المجموعتين



الرسم البياني (19)
معدل تحسن درجة
الألم لدى
المجموعتين بعد 3
أشهر و بعد سنة

نستنتج مما سبق ما يلي:

تراوح معدل انتشار عسرة الطمث الأولية في مجموعتي الدراسة بين 11% و 15% تقريباً خلال فترات الدراسة.

لم يكن هناك ما يشير إلى أنها عسرة طمث ثانوية.

حصل تحسن في الألم لدى مريضات المجموعتين.

الفروق في معدل التحسن بين المجموعتين ليست ذا قيمة إحصائية $P > 0.05$ ولكن ذلك قد لا يحمل أهمية لصغر الأرقام و عدم دلالتها وإن

وجدت أي دلالة إحصائية، بالإضافة إلى أن موضوع الدراسة لا يتعلق بدراسة عسرة الطمث الأولية و طرق علاجها، وإنما قد أشرنا إليها هنا

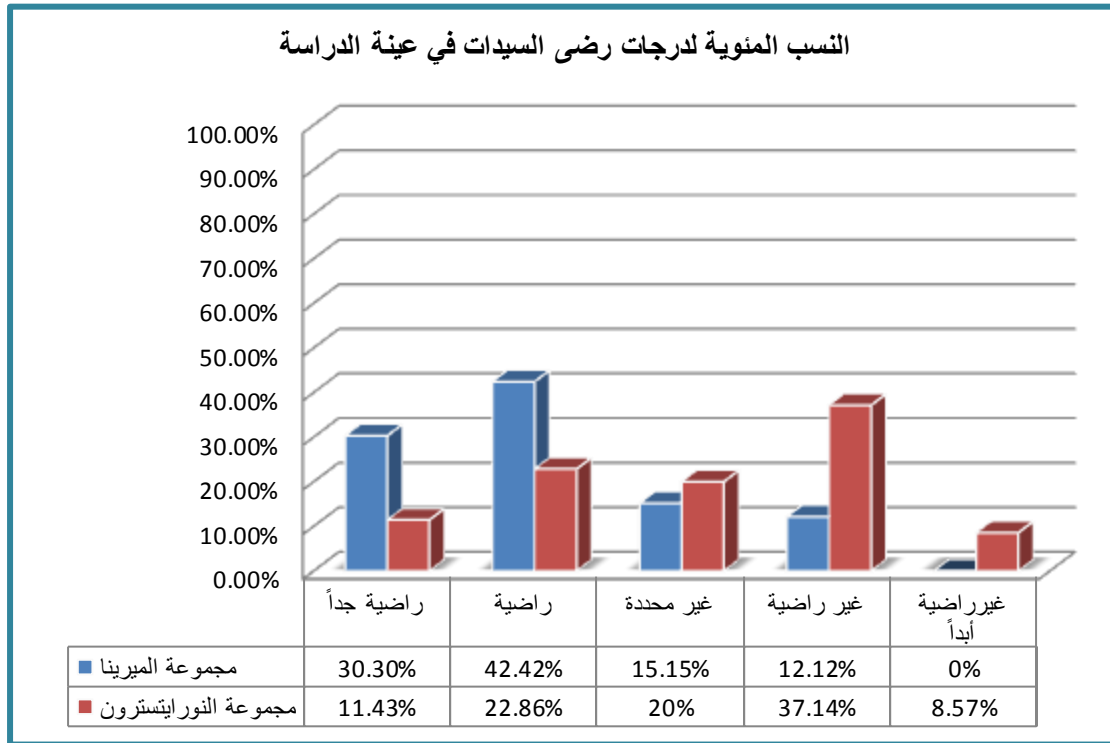
في بحثنا فقط للأسباب الواردة آنفاً في أول المبحث.

نتائج تقويم رضى السيدات عن العلاج:

كان تقويم رضى السيدات عن طريقة العلاج المتبعة بعد سنة من المعالجة يتم اعتماداً على إجابة السيدة الذاتية والتي كانت تنطوي تحت إحدى الإجابات التالية: راضية جداً، راضية، غير محددة، غير راضية، غير راضية أبداً. و أعطيت علامات بحسب كل إجابة Score حيث أعطيت الإجابة راضية جداً 5 علامات و الإجابة راضية 4 علامات و غير محددة أعطيت 3 علامات و الإجابة غير راضية علامتين و الإجابة غير راضية جداً علامة واحدة. هذا التقويم مستوحى من نمط Likert Scale . يبين الجدول (21) توزع مريضات عينة الدراسة وفقاً لدرجات الرضى.

الجدول رقم (21) يبين تكرارات والنسب المئوية لتوزع مريضات عينة الدراسة حسب درجة الرضى عن طريقة العلاج في نهاية الدراسة

درجة الرضى	مجموعة الميرينا		مجموعة النورايثندرون NET	
	عدد المريضات	النسبة المئوية	عدد المريضات	النسبة المئوية
راضية جداً	10	30.3%	4	11.43%
راضية	14	42.4%	8	22.86%
غير محددة	5	15.2%	7	20.00%
غير راضية	4	12.1%	13	37.14%
غير راضية أبداً	0	0.0%	3	8.57%
المجموع	33	100%	35	100%



الرسم البياني (20) يمثل النسب المئوية لدرجات رضى السيدات في عينة الدراسة عن طريقة العلاج المستخدمة

الجدول (22) يوضح المتوسط الحسابي لمجموع العلامات المحرزة في تقييم الرضى عن العلاج المتبع لدى مجموعتي الدراسة بعد سنة من العلاج

المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري	95% Confidence Interval (CI)	P value
مجموعة لولب الميرينا	0.98 $\pm$ 3.91	0.0004 (P<0.05)
مجموعة النورإيثندرون	1.2 $\pm$ 2.91	

أسباب عدم الرضى كانت تتمحور حول النقاط التالية: الجدول (23)

قيم P	مجموعة الميرينا		مجموعة النورإيثندرون NET		أسباب عدم الرضى
	عدد المريضات	النسبة المئوية	عدد المريضات	النسبة المئوية	
0.0278 (P<0.05)	1	٪25	13	٪81.25	وجود تأثيرات جانبية (الإقياءات - التمشيح المستمر - ألم الثدي - اضطرابات المزاج)
0.7795	1	٪25	3	٪18.75	الحد من ممارسة النشاطات اليومية
0.1971	2	٪50	3	٪18.75	شح الطمث و القلق من حدوث حمل غير مرغوب فيه
0.0099 (P<0.05)	3	٪75	2	٪12.50	عدم ممارسة الجنس بشكل مرض للشريك (بسبب التمشيح الدموي أو الانزعاج من خيط اللولب)
0.0251 P<0.05)	0	٪0	10	٪62.50	الالتزام بموعد محدد وجرعة ثابتة للدواء الفموي
المجموع					
4 مريضات		٪175	16 مريضة	٪193.75	

وفي إطار استكمال دراسة درجة رضى السيدات في الدراسة عن العلاج المتبع تمت دراسة رأي المريضة في سهولة تطبيق العلاج ومطاوعته، واستعداده لتقديم النصح للمعارف باللجوء لهذا العلاج. ويمثل الجدول (24) النتائج التي تم الحصول عليها.

الجدول (24) نتائج دراسة متغيرات رضى السيدات في عينة الدراسة عن طريقة العلاج المتبع.

المتغير المدروس	النتيجة	مجموعة الميرينا		مجموعة النورإيثندرون NET		قيم P
		عدد المريضات	النسبة المئوية	عدد المريضات	النسبة المئوية	
العلاج سهل و المريضة مطاوعة	نعم	29	87.88%	23	65.71%	0.0203 (P<0.05)
	لا	4	12.12%	12	34.29%	0.0203 (P<0.05)
	المجموع	33	100%	35	100%	
نصح المعارف بالجوء لهذا العلاج	نعم	30	90.91%	25	71.43%	0.0285 (P<0.05)
	لا	3	9.09%	10	28.57%	0.0285 (P<0.05)
	المجموع	33	100%	35	100%	

نستنتج مما سبق ما يلي:

- I. نسبة رضى مرضى مجموعة الميرينا عن معالجتهم 72.7% مقابل 34.29% من مجموعة ال NET.
- II. نسبة عدم رضى مرضى مجموعة الميرينا عن معالجتهم 12.12% مقابل 45.71% من مجموعة ال NET.
- III. وبالتحليل الإحصائي لمتوسطي العلامات الحزرة بالتقويم لدى المجموعتين ، تبين لنا أن قيمة $P=0.0004$ (أي $P<0.05$) وبالتالى الفارق ذو قيمة إحصائية هامة لصالح لولب الميرينا، أي أن المرضى أكثر رضى عن الميرينا بشكل كبير مقارنة بالمجموعة الأخرى.
- IV. السبب الأشيع لعدم الرضى في مجموعة اللولب هو عدم ممارسة الجنس بشكل مرض للشريك (75%) يليها الخوف من حدوث الحمل بسبب شح الطمث و/أو انقطاعه (50%) بينما كان السبب الأشيع لعدم الرضى في مجموعة NET هو التأثيرات الجانبية (81.25%) يليها الانزعاج من الالتزام بالدواء وتناوله (61.5%).
- V. أسباب عدم الرضى: تنوعت بين أسباب لا تشكل اختلافاً بين المجموعتين وأسباب تشكل اختلافاً إحصائياً هاماً
 - a. وجود تأثيرات جانبية: قيمة $P=0.027$ (أي $P<0.05$)، مما يعني أن الفارق ذو دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين لصالح ال NET، أي أن السيدات اللواتي كن غير راضيات عن المعالجة بسبب التأثيرات الجانبية كن أكثر في مجموعة ال NET.
 - b. عدم الرضى بسبب عدم ممارسة الجنس بشكل مرض خصوصاً للشريك، بسبب التأثيرات الجانبية. قيمة $P=0.0099$ أي الفارق ذو دلالة إحصائية لصالح مجموعة لولب الميرينا، أي أن مرضى مجموعة الميرينا هن اللواتي كن يبدون استياء بشكل أعلى من مرضى مجموعة ال NET.
 - c. كذلك الأمر فيما يتعلق بالجرعات والعلاج الفموي وتأثيره على عدم الرضى كانت قيمة $P=0.025$ (أي $P<0.05$)، وذلك لصالح مجموعة ال NET، أي أن العلاج بال NET والالتزام بالجرعة كان سبباً من أسباب عدم الرضى.
- VI. نجد من الجدول السابق أن نسبة كبيرة في مجموعة لولب الميرينا أقرت بسهولة مطاوعة العلاج ونصح المعارف به، وبالتحليل الإحصائي $P<0.05$ أي أن الفروق ذات دلالة بين تكرارات السيدات مع سهولة مطاوعة العلاج بين المجموعتين لصالح الميرينا.
- VII. وفيما يتعلق بنصح المعارف والأصدقاء باستعمال العلاج المتبع في كل مجموعة، كانت قيمة $P=0.028$ وبالتالى وجود فارق ذي دلالة إحصائية لصالح الميرينا. أي أن الميرينا هو العلاج الأكثر ثقة .

درجة الانزعاج والضيق بحسب الاستبيان المرفق حول انزعاج المريضة من الأعراض المرتبطة بغزارة الطمث عند بدء الدراسة

يتم تقييم انزعاج المريضة من الأعراض المرافقة لغزارة الطمث و ذلك بإجابتها على أسئلة الاستبيان الموجود في ملحق القسم العملي (2). يتم تعبئة الاستبيان مرتين (عند الدخول في الدراسة و بعد سنة من المعالجة). الإجابة على الأسئلة المطروحة في هذا الاستبيان شبيهة بالتي طرحت في تقويم رضى السيدة عن المعالجة (Likert Scale). الإجابات هي لا على الإطلاق، نعم بشكل خفيف جداً، نعم بعض الشيء، نعم لدرجة جيدة، نعم بشكل كبير، حيث أعطيت العلامات 5.4.3.2.1 على التوالي. وحسبت العلامات وقورنت العلامات. الجداول (26.25) توضح النتائج. الجدول (25) علامات الاستبيان و النتائج الإحصائية المرافقة للمجموعتين عند البدء بالدراسة

علامات الاستبيان عند البدء	المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري	95% Confidence Interval (CI)	P value
مجموعة اللولب الميرينا n=35	4.06 $\pm$ 19.57	[20.96-18.17]	0.2257
مجموعة النورايثندرون n=50	5.7 $\pm$ 18.2	[19.82-16.58]	

الجدول (26) علامات الاستبيان و النتائج الإحصائية المرافقة للمجموعتين بعد سنة من المعالجة

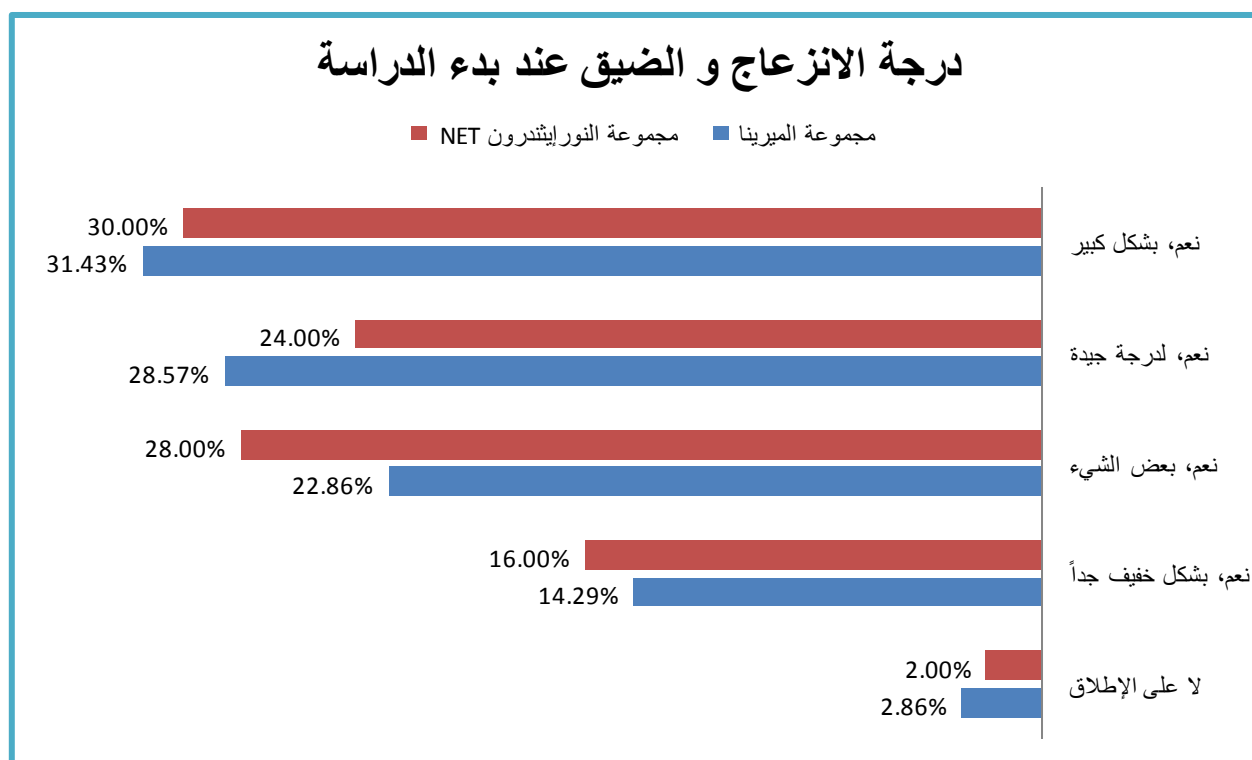
علامات الاستبيان بعد سنة	المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري	95% Confidence Interval (CI)	P value
مجموعة لولب الميرينا n=33	9.01 $\pm$ 7.42	[10.61-4.22]	0.0001>
مجموعة النورايثندرون n=35	4.35 $\pm$ 15	[13.5-16.49]	

مقارنة ضمن المجموعة نفسها بين قبل المعالجة و بعد سنة منها	P value
مجموعة لولب الميرينا	0.0001>
مجموعة النورايثندرون NET	0.0064

قمنا بدراسة الفوارق بين المجموعتين تفصيلاً و دراستها من الناحية الإحصائية. الجدولان (28.27) يوضحان ما سبق.

الجدول (27) يوضح توزيع العلامات لدى مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج وقيم الـ P

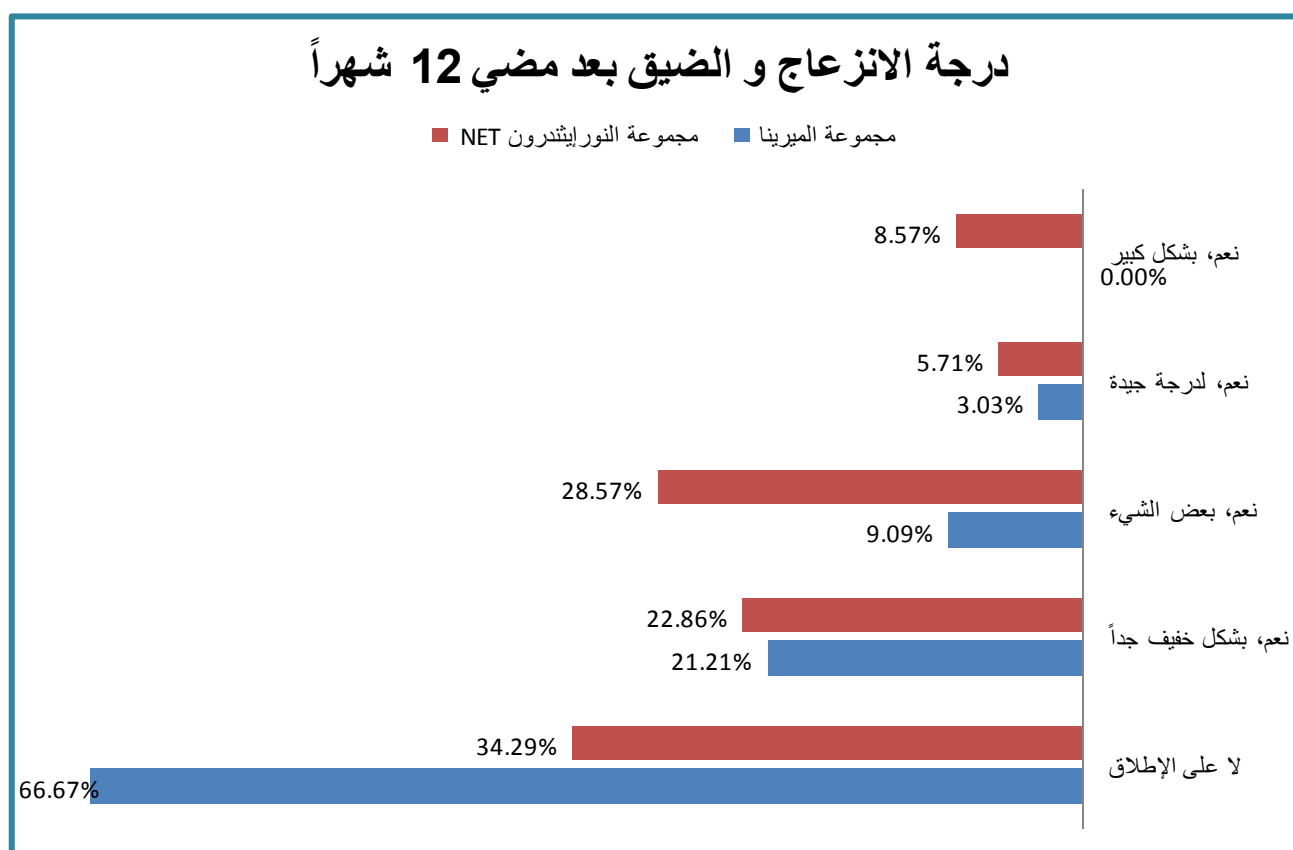
قيمة P	مجموعة النورايثندرون NET (n=50)		مجموعة الميرينا (n=35)		درجة الانزعاج والضيق عند بدء الدراسة
	النسبة المئوية	عدد الإجابات	النسبة المئوية	عدد الإجابات	
0.56868	2.00%	5	2.86%	5	لا على الإطلاق
0.63122	16.00%	40	14.29%	25	نعم، بشكل خفيف جداً
0.23404	28.00%	70	22.86%	40	نعم، بعض الشيء
0.28914	24.00%	60	28.57%	50	نعم، لدرجة جيدة
0.75656	30.00%	75	31.43%	55	نعم، بشكل كبير
P>0.05	100%	250	100%	175	المجموع



الرسم البياني (21) يمثل نسب توزيع الإجابات حول الاستبيان المتعلق بدرجة الانزعاج من الأعراض الطمئية وذلك عند بدء الدراسة

الجدول (28) يوضح توزيع العلامات لدى مجموعتي الدراسة بعد العلاج بسنة و قيم الـ P

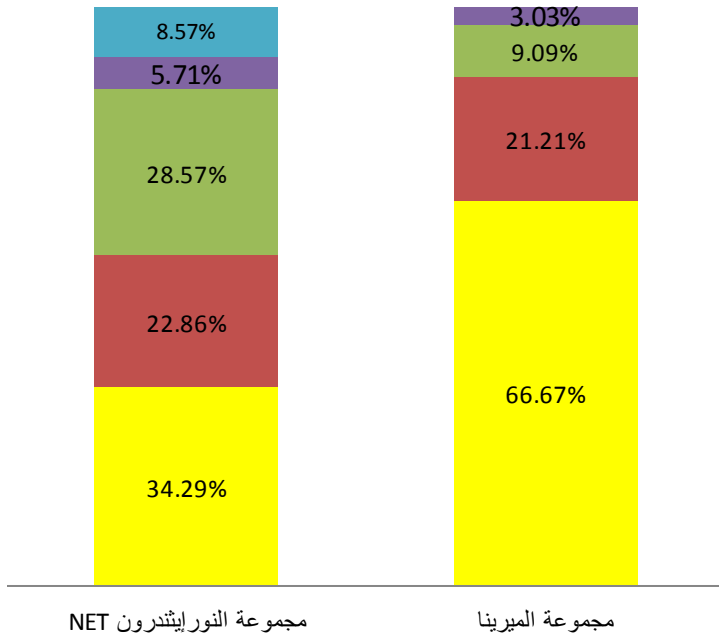
قيمة P	مجموعة النورايثندرون (n=35)NET		مجموعة الميرينا (n=33)		درجة الانزعاج والضيق بعد مضي 12 شهراً
	النسبة المئوية	عدد الإجابات	النسبة المئوية	عدد الإجابات	
<0.0001	34.29%	60	66.67%	110	لا على الإطلاق
0.71138	22.86%	40	21.21%	35	نعم، بشكل خفيف جداً
<0.0001	28.57%	50	9.09%	15	نعم، بعض الشيء
0.23014	5.71%	10	3.03%	5	نعم، لدرجة جيدة
0.00012	8.57%	15	0.00%	0	نعم، بشكل كبير
	%100	175	100%	165	المجموع



الرسم البياني (22) يمثل نسب توزيع الإجابات حول الاستبيان المتعلق بدرجة الانزعاج من الأعراض الطمئية وذلك بعد سنة من المعالجة

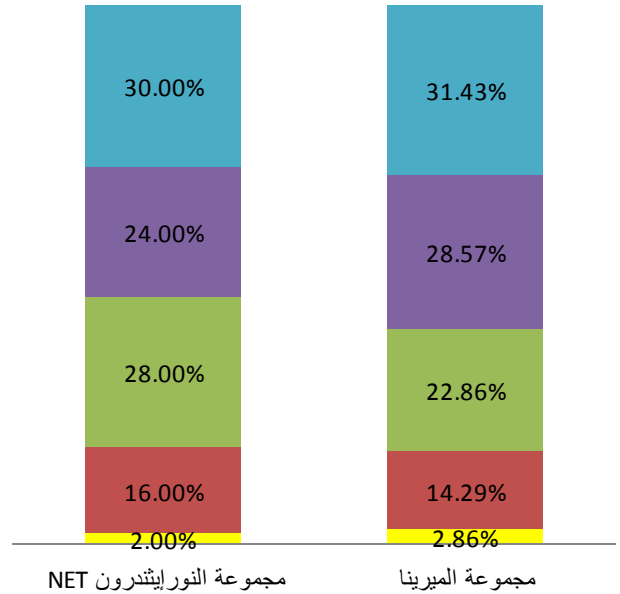
درجة الانزعاج و الضيق بعد مضي 12 شهراً

نعم، بعض الشيء ■ نعم، بشكل خفيف جداً ■ لا على الإطلاق ■ نعم، لدرجة جيدة ■ نعم، بشكل كبير



درجة الانزعاج و الضيق عند بدء الدراسة

نعم، بشكل خفيف جداً ■ لا على الإطلاق ■ نعم، بعض الشيء ■ نعم، لدرجة جيدة ■ نعم، بشكل كبير



الرسم البياني (23) يمثل نسب توزع الإجابات حول الاستبيان المتعلق بدرجة الانزعاج من الأعراض الطمئية وذلك عند البدء و بعد سنة من المعالجة

نستنتج مما سبق ما يلي:

- I. إن الفروقات الموجودة بين المجموعتين لم تكن ذات دلالة إحصائية وذلك في:
 - a. المقارنة بين المجموعتين عند البدء بشكل عام (النتيجة النهائية لمتوسطي علامات المجموعتين)
 - b. المقارنة بين المجموعتين عند البدء بحسب الأجوبة بشكل مفصل (تحت مجموعات)
- II. حصل تحسن في الأعراض في كلا المجموعتين وبشكل مهم إحصائياً أي أن كلاً من اللولب الهرموني و NET كان قادراً على مساعدة السيدة على تخفيف انزعاجها.
- III. كان هناك فرق ذو أهمية إحصائية بين متوسطي علامات الاستبيان بين المجموعتين بعد سنة من المعالجة لصالح لولب الميرينا أي أن اللولب كان أكثر فعالية في تخليص السيدات من الانزعاج و الضيق من أعراضهن المرتبطة بالطمث و غزارته.
- IV. عند تفصيل العلامات و بالعودة إلى الجدول (28) يتبين لدينا ما يلي:
 - a. وجود اختلاف و فوارق بين تحت المجموعات التالية:
 - i. "لا على الإطلاق" حيث قيمة $P < 0.0001$ ($P < 0.05$)
 - ii. "نعم، بعض الشيء" 0.0285 ($P < 0.05$)
 - iii. "نعم، بشكل كبير" 0.0025 ($P < 0.05$)
- V. أي الخلاصة: لولب الميرينا حسن من الأعراض لدى السيدات اللاتي كن منزعجات بشكل كبير و بعض الشيء و جعل نسبة المريضات المترحات تماماً دون أي انزعاج أكبر.

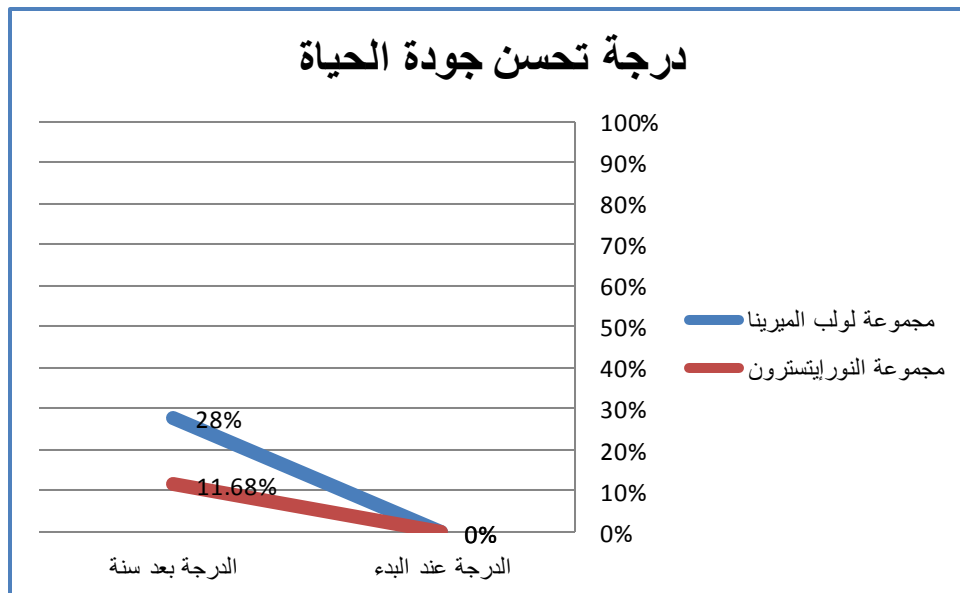
لصالح لولب الميرينا

تقدير درجة تأثير غزارة الطمث على جودة الحياة:

تم إعطاء السيدة نموذج مخصص للإجابة على أسئلة متعلقة بنوعية حياتها عند الدخول في الدراسة وبعد سنة من العلاج لتحديد دور العلاج في تحسين جودة الحياة، وكانت النتائج الواردة في الجدول (29).

الجدول (29) نتائج المقارنة الإحصائية في درجة تغير جودة الحياة بين المجموعتين المدروستين

المجموعة	الدرجة عند البدء	الدرجة بعد سنة	التغير في المتوسط	95% Confidence Interval (CI)	قيمة مستوى الدلالة P
مجموعة لولب الميرينا	6.42 ± 36.28	5.14 ± 26.12	28-%	[27.94-24.29]	0.001 >
مجموعة النورايثندرون NET	6.26 ± 35.80	5.66 ± 31.62	11.68-%	[33.56-29.67]	0.0023
قيمة مستوى الدلالة P	0.73	0.0001 >			



الرسم البياني (24) يمثل درجة تحسن جودة الحياة لدى مجموعتي الدراسة بعد سنة من المعالجة

نستنتج مما سبق ما يلي:

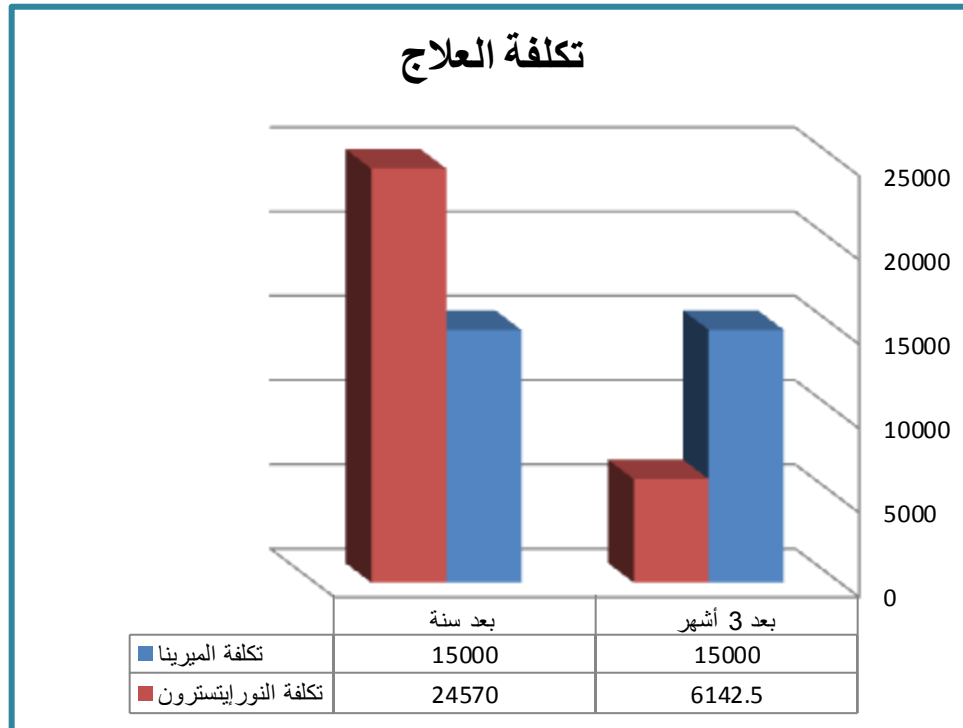
بعد التحليل الإحصائي للبيانات السابقة، كان هناك فارق ذو دلالة إحصائية لدى كل مجموعة بحد ذاتها بين البدء وبعد سنة، مما يعني أن كلا المعالجتين قد حسنتا من جودة الحياة ولكن كان هناك فارق إحصائي $P > 0.0001$ بين المجموعتين لصالح الميرينا مما يدل على أنه أكثر فعالية في تحسين جودة الحياة مقابل الـ NET.

نتائج الاستقصاء عن تكلفة العلاج:

تم حساب تكلفة العلاج المتبع، وهو يشمل سعر الدواء فقط دون احتساب أجرة تركيب اللولب أو أجرة التصوير الصدوي والتحليل. تم حساب تكلفة العلاج بالنورائسترون® Primolut على اعتبار سعر المبيع الوسطي للعلبة (20 حبة) 750 ليرة سورية.

الجدول (30) مقارنة بين تكلفة العلاج (مقدرة بالليرات السورية) بين المجموعتين

تكلفة الميرينا	تكلفة النورائسترون NET
بعد 3 أشهر	15000
بعد سنة	24570



نجد أن العلاج بالنورائسترون لمدة سنة ترافق مع زيادة بالتكلفة تقدر بـ 63.8% مقارنة بتكلفة لولب الميرينا.

مناقشة النتائج

إن غزارة دم الطمث (HMB) مشكلة صحية شائعة لدى السيدات بعمر النشاط التناسلي (Sharpley, 2004) و تنعكس سلباً على جودة الحياة (NICE, 2007). قد تؤدي هذه المشكلة إلى الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد (NICE, 2007) وقد تصبح أحياناً مهددة للحياة في الحالات الشديدة (Moragianni, 2007). إن انتشار غزارة الطمث يتراوح بين 9-14% في الدراسات التي تعتمد على القياسات الموضوعية، و بين 20% إلى 52% في الدراسات التي تعتمد على القياسات الشخصية (Fraser 2009; NICE 2007). يقدر أن مريضات غزارة الطمث يشكلن 12% من مراجعات العيادة النسائية (Bradlow 1992).

ثمانون في المئة من مريضات غزارة الطمث ليست لديهن إمرضية بنيوية، كما أن أكثر من ثلث المريضات اللاتي خضعن لاستئصال أرحامهن بسبب غزارة الطمث كانت أرحامهن طبيعية (Clarke 1995; Gath 1982). ولذلك المعالجة الدوائية مع تجنب المعالجة الجراحية غير الضرورية قدر الإمكان تبدو بديلاً جذاباً مع ملاحظة تناقص معدلات استئصال الرحم كعلاج لغزارة الطمث (Wright, 2013) مع الميل نحو الوسائل التداخلية الأخرى كتخريب البطانة الرحمية في حال الاضطراب لذلك وفشل المعالجة الدوائية (Fergusson, 2013). هناك تنوع كبير في المعالجات الدوائية لعلاج غزارة الطمث. في المملكة المتحدة، norethisterone هو الدواء الأكثر وصفاً وتشكل البروجستيكتينات 55% من مجمل وصفات غزارة الطمث (Coulter 1995). ولكن على الرغم من ذلك، يبقى دور وفعالية البروجستيكتينات الفموية في علاج جميع حالات غزارة الطمث غير المفهومة موضع تساؤل و نقاش وهناك أدلة قليلة تدعم موضوعياً هذه المقاربة (Farquhar, 1996; Lethaby et al., 2008).

إن الأجهزة داخل الرحم قد استعملت كوسيلة لمنع حمل، وقد أضيف إليها البروجستوجين ليقفل من احتمال انقذافها (Odland, 1996). و لكن مع الوقت بدا واضحاً أن هذه الإضافة قد قللت بشكل معتبر من كمية الدم المفقودة في الدورة الطمثية (Andersson, 1994; Berqvist, 1983).

أصبح الميرينا® Mirena مرتبطاً بانخفاض هام في كمية النزف (Rodriguez, 2010). إذ يحرر هذا اللولب المادة الدوائية (الليفونورجستريل - مشتق بروجستيوني) موضعياً في نسيج البطانة الرحمية مع بقاء تراكيزه الجهازية منخفضة مما يؤدي إلى ضمور البطانة و غدها و التهاب موضعي. تبدو تأثيراته باكراً خلال الشهر الأول بعد تركيبه (Mirena, 2014a; Nilsson, 1978) و بالتالي تنقص غزارة الطمث بمقدار يصل إلى 80% خلال 3 أشهر إلى 6 الأشهر الأولى من المعالجة (Reid, 2005b) و تنقص بشكل مشابه لما يحصل بعد تخريب البطانة الرحمية (Kauntiz, 2009). تؤدي المعالجة إلى تقليل احتمال استئصال الرحم مستقبلاً (Reid, 2005b).

أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي لتقويم خبرة الاستخدام المحلي للولب الميرينا لدى السيدات في مجتمعنا وفعاليتها مقارنة باستخدام البروجستيكتينات الفموية و الموصوفة لدينا بشكل كبير و وفق بروتوكولات خاطئة أحياناً لا تميز بين النزف الإباضي و النزف المتعلق بعدم الإباضة.

بلغت نسبة الاستمرارية بالعلاج لنهاية فترة الدراسة في دراستنا 94.29% في مجموعة لولب الميرينا، و 70% في مجموعة النورايثندرون مع وجود فارق ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين في نسبة الانسحاب من الدراسة لصالح لولب الميرينا (لولب: 5.71 %، NET: 30 %)، حيث كان انقذاف اللولب هو السبب في مجموعة الميرينا بينما كانت الرغبة في الحمل السبب الأشيع في مجموعة NET. و قد بلغت نسبة انسحاب المرضى بحسب دراسة **Irvine et al., 1998** 9.09% في مجموعة اللولب الهرموني بسبب انقذاف اللولب (2/1 حالة) و نزف بين الطموث (2/1) مقابل 27.27% في مجموعة NET بسبب عدم فعالية العلاج (5/2) تأثيرات جانبية (52/). و في دراسة **ECLIPSE Gupta et al., 2013** بلغت نسبة الانسحاب من الدراسة بسبب التأثيرات الجانبية للمعالجة 15.78% في مجموعة اللولب الهرموني مقابل 12.93% $RR=1.22$ لصالح العلاج الدوائي، بينما كان عدد المريضات المنسحبات من المعالجة لأي سبب آخر 36.14% مريضة لولب مقابل 61.88% مريضة معالجة دوائية عادية مع $RR=0.58$ لصالح مجموعة اللولب حيث خلصوا إلى نتيجة بعد سنتين من المعالجة كانت النساء في مجموعة اللولب أكثر استمراراً في العلاج مقارنة بمجموعات العلاجات الدوائية (نسبة المريضات اللاتي استمرن في المعالجة 64% في مجموعة اللولب مقابل 38% $P<0.001$) و أن النساء في مجموعة اللولب الهرموني كن أقل احتمالاً للانسحاب $RR=0.58$. في دراسة **Kriplani et al., 2007** استمر 69.23% بالعلاج إذ حصل انقذاف اللولب بشكل عفوي لدى 6 مريضات (9.52%) و سحب اللولب قبل الأوان لدى 9 مريضات (14.3%) و لم تتمكن 3 مريضات من المتابعة (4.8%).

نستنتج أن انقذاف اللولب غالباً ما يشكل السبب الرئيس للانسحاب من الدراسة فبحسب **Tariq N. et al., 2011** انقذاف اللولب 8.8% خلال 3 الأشهر الأولى و بحسب **Reid et al., 2005** معدل انقذاف اللولب كان عالياً (25/4) 16%، على عكس NET الذي قد يكون له أسباب متعددة تتراوح من عدم فعاليته إلى تأثيراته الجانبية.

مقدار انخفاض النزف

كان التحسن في غزارة الطمث يقوم على عدة أصعدة في دراستنا، على الصعيد الأول تقييم كمية انخفاض الدم المفقود خلال الطمث اعتماداً على المريضة و ذلك اعتماداً على لوحة PBAC والذي أظهر تحسناً ذا دلالة هامة ($P<0.05$) إذ حصل انخفاض هام يقدر بـ 73.91% في مجموعة الميرينا مقابل 53.21% في مجموعة NET مع وجود فارق لصالح الميرينا و ذلك يتوافق مع دراسة **Irvine** إذ انخفضت كمية النزف الطمثي (المقاسة باختبار الهيماتين القلوي الموضوعي) 94% في مجموعة اللولب الهرموني و 76% في مجموعة NET لصالح اللولب الهرموني، إلا أن نسبة الانخفاض كانت أكبر بكثير لديه مما في دراستنا إذ لم نصل لهذه الأرقام إلا بعد 6 أشهر حيث بلغت النسبة 91.06% في الميرينا و 72.31% في NET وهذا أيضاً يخالف دراسة **Reid et al., 2005** حيث وصلت نسبة الانخفاض في مجموعة الميرينا 79% بعد 6 أشهر من المعالجة. يجب أن نذكر أن النورايثندرون NET المعطى خلال معظم الدورة الطمثية (3 أسابيع) كان فعالاً و قادراً على تخفيض كمية النزف بشكل كبير على عكس الدراسات السابقة و التي كانت تقارن إعطاء النورايثندرون خلال الطور اللوتيني فقط مما أدى إلى أنه غير فعال مقارنة مع بقية الأدوية المعالجة لغزارة الطمث و حتى مع الدواء الغفل (**Coulter, 1995; Lethaby et al., 2004**) مما يؤكد ضرورة وصفه خلال الطورين الجريبي و اللوتيني (**Lethaby et al., 2015**).

أما الصعيد الثاني فهو قياس خضاب الدم لدى المريضات في عينة الدراسة، ووجد تحسن في قيم الخضاب في مجموعة الميرينا مقارنة بمجموعة النورايثندرون NET "25.26% مقابل 14.28%"، بعد سنة من الاستعمال حيث لوحظ أن ذروة الارتفاع كانت أول 3 أشهر من المعالجة لدى كلا

المجموعتين وقد يعود ذلك لانخفاض النزف الذي انخفض أيضاً بشكل متسارع خلال 3 الأشهر الأولى إذ بلغ تغير النسب أعلاه في هذه الفترة. ولكن لا يوجد أفضلية لأي من المعالجتين على الأخرى في رفع قيم الخضاب وهذا يتوافق مع دراسة **Irvine et al., 1998**.

أما الصعيد الثالث فهو مقارنة درجة تحسن السيدة وارتياحها من انزعاجها السابق للمعالجة من غزارة الطمث ومشكلاته كما تم تقييم جودة الحياة واختلافها على مدى المعالجة، حيث تم تقييم عدة نواح من الحياة المتعلقة بغزارة الطمث وتأثيرها بالشكاية.

حيث وجد لدينا أن كلا المعالجتين (اللؤلؤ الهرموني و NET) قادرة على تخفيف حدة الأعراض الطمثية وتحسين جودة الحياة ولكن مع وجود فارق ذي أهمية إحصائية لصالح اللؤلؤ الميرينا، حتى أنه جعل المريضات مرتاحات تماماً بنسبة أكبر من NET. وهذا يتوافق مع **Gupta et al., 2013** و **Irvine et al., 1998** حيث وفقاً لـ **Gupta 2013** هناك تحسن هام في جودة الحياة لدى كلا المجموعتين ولكن بشكل أكبر في مجموعة اللؤلؤ الهرموني. شمل التحسن جوانب متعددة. كان التحسن يشمل جميع جوانب استبيان MMAS (الصعوبات العملية- الحياة الاجتماعية- الحياة العائلية- العمل و الروتين اليومي- الصحة النفسية- و الصحة الجسدية). لم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين في الفعالية الجنسية وتأثيرها. بينما نحن في دراستنا لم نقم باستجواب هذه الأبعاد من جودة الحياة بالتفصيل. وبحسب **Irvine 1998** قيست جودة الحياة بالطمث التي أثرت على الحياة اليومية: و كانت في المستوى القاعدي Mirena: 90.9% NET: 81.81% و أصبحت: Mirena: 31.54% NET: 16.66% (لا يوجد اختبار إحصائي).

بالإجمال عند العودة إلى الممارسة الطبية المسندة بالدليل (مكتبة Cochrane) لمقارنة اللؤلؤ الهرموني بالنورإيشندرون NET، لم يكن هناك دليل على وجود اختلاف هام في تقليل كمية النزف (**Lethaby et al., 2015**). لم تكن توجد دراسات تقيس إدراك المريضة الشخصي لتحسن غزارة الطمث.

معظم الدراسات التي قارنت المعالجات الدوائية لغزارة دم الطمث قد خلصت إلى أن اللؤلؤ الهرموني هو الخيار الأكثر فعالية مع وجود ميزة إضافية وهي منع الحمل (**NICE 2007**). المراجعات أيضاً تظهر أن اللؤلؤ الهرموني يتمتع بأفضلية جيدة على أي علاج دوائي آخر (**Kauntiz 2007; Matteson 2013; NICE 2012**)، مع انخفاض بمقدار النزف بنسبة تتجاوز 90% بشكل مؤكد على المدى القصير (3-6 أشهر) ولكنها لم تستطع أن تحدد فيما إذا كان الانخفاض مستمراً على المدى البعيد بينما في دراستنا وصلت المقارنة حتى السنة.

بحسب (**Lethaby et al., 2015**) تقتصر المقارنات على نوعية الحياة و التكلفة. تتأثر هذه الدراسات بشدة بمنظور النظام الصحي في البلد المنشأ. هناك مراجعة لنجاعة المعالجة مقارنة بالتكلفة من منظور بريطاني (**Roberts 2011**) قد استنتجت أن استئصال الرحم هو المعالجة المفضلة عند مقارنته ثلاث خيارات علاجية: استئصال الرحم و تخريب البطانة و اللؤلؤ الهرموني. على الرغم من أن استئصال الرحم كان أكثر كلفة، إلا أنه أعطى سنوات أكثر مرتبطة بجودة حياة أفضل و فعالية اقتصادية (QALYs) quality-adjusted life years ، هناك مراجعة أخرى (**You 2006**) من منظور الحياة في هونكونغ استنتجت أن استئصال الرحم كان الخيار الأكثر فعالية من بين المعالجات الأخرى (تخريب البطانة و اللؤلؤ الهرموني و المعالجة الدوائية) مع كونه الأعلى تكلفة. أيضاً هنا مجموعة مرضى استئصال الرحم قد كسبوا سنوات أكثر ، على العكس من ذلك في مراجعة (**Ganz 2013**) التي تستعمل المنظور الأمريكي في المقارنة، استنتجت أن استعمال اللؤلؤ الهرموني هو الأقل تكلفة و المقارنة التي تنتهي بعدد استئصالات رحمية خلال 5 سنوات أقل مقارنة مع كافة المعالجات المبدئية، و أيضاً زادت سنوات العمر المكتسبة المرتبطة بجودة حياة أفضل على عكس العلاجات غير الجراحية.

كانت التأثيرات الجانبية للعلاج أشيع بشكل طفيف في مجموعة النورايثندرون NET (بعد 3 أشهر من الاستعمال مجموعة اللولب: 27.27٪ مقابل 31.25٪ في مجموعة NET و بعد سنة 12.12٪ في مجموعة اللولب مقابل 25.71٪ دون أهمية إحصائية بالمجمل $P > 0.05$) ، وكان التمشيح المستمر هو الأشيع في المجموعتين بعد 3 أشهر و بعد سنة من المعالجة دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية. لم نجد فارقاً ذا دلالة إحصائية بين المجموعتين بعد 3 أشهر و و بعد سنة في معدل حدوث التأثيرات الجانبية ما عدا: وجود فرق إحصائي بين المجموعتين في حصول التشنجات لصالح NET (أي أنها تحصل لدى مجموعة الميرينا أكثر) بالإضافة لحصول الإقياءات لصالح الميرينا (أي حصلت في مجموعة الـ NET أكثر) و ذلك فقط بعد 3 أشهر من المعالجة و زوال هذه الفروق بعد سنة من المعالجة.

لوحظ انخفاض نسب حدوث معظم التأثيرات الجانبية مع مضي المدة دون أهمية إحصائية لهذا الفارق ما عدا: الفرق في نسبة حدوث النزوف بين الطموث في مجموعة الميرينا إذ تدل انخفاض النسبة على أن هذا التأثير ينقص بشكل مهم إحصائياً مع الوقت و خصوصاً بعد سنة من العلاج ($p = 0.045$). في دراسة Kriplani et al., 2007 التمشيح و النزوف بين الطموث أشيع تأثير جانبي خلال 6 الأشهر الأولى، و هذا يتفق نسبياً مع دراستنا. و بلغت نسبة التمشيح الدموي بحسب Tariq N. et al., 2011 بعد 3 أشهر لدى مرضى مجموعة اللولب الهرموني 38.6٪ و انخفضت هذه النسبة إلى 1.8٪ بعد سنة من المعالجة.

في دراسة ECLIPSE لـ Gupta et al., 2013، لم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية الخطيرة (58 مريضة في مجموعة اللولب (20٪) مقابل 49 مريضة في مجموعة المعالجة الدوائية العادية (17٪)) أو التأثيرات الجانبية العادية ما عدا وجود التأثيرات الجانبية التالية أكثر في مجموعة اللولب (إيلام الثدي $RR = 2.85$ ، الألم الحوضي $RR = 2.68$ ، الكيسات المبيضية $RR = 3.28$) و لكن لم يكن هناك فارق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين في أسباب الانسحاب على الرغم من هذه التأثيرات الجانبية (أي أن هذه التأثيرات لم تجعل المريض ينسحب من الدراسة). ذكرت حالة وفاة في مجموعة اللولب الهرموني (السبب غير معروف و اللولب لم يكن موجوداً في الجسم حينها).

و في دراسة Irvine et al., 1998 كان حصول النزوف بين الطموث أعلى لدى Mirena $OR = 0.23$ لصالح البروجستين الفموي NET، اضطرابات المزاج $OR = 0.82$ لصالح مجموعة NET أي كانت اضطرابات المزاج أكثر في مجموعة اللولب كما كانت نسبة حصول إيلام الثدي أعلى لدى Mirena $OR = 0.11$ لصالح مجموعة NET. إن نتائج هاتين الدراستين تخالف دراستنا التي لم تشر إلى وجود فارق ذي أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بهذه التأثيرات الواردة آنفاً.

في تحليل الدراسات السابقة في مكتبة Cochrane حتى عام 2015 (Lethaby et al., 2015) وجدت أن العلاج باللولب الهرموني مرتبط بزيادة التأثيرات الضائرة الثانوية مقارنة مع غيره من العلاجات الفموية

نمط الطموث

إن التغيرات النسيجية على مستوى البطانة الرحمية و الحاصلة عقب استعمال البروجستين سواء الفموي أو الموضعي (اللولب الهرموني) ذات آليات متعددة و غير مفهومة بدقة (Burton et al., 2003; Hickey et al., 2000b, 2006; Hickey and d'Arcangues, 2002; Oliveira-Ribeiro, 2004; Rhoton-Vlasak, 2005; Roopa, 2003; Speroff et al., 2011)، وهي المسؤولة عن حصول

التمشيدات الدموية المستمرة و النزوف بين الطموث خلال الأشهر الأولى من الاستعمال (Mirena, 2014a). بعد الزيادة الحاصلة في حدوث التمشيدات الدموية و النزف المتقطع خلال الأشهر الأولى من استعمال الميرينا، يحصل نقصان هام في عدد أيام النزف و/ أو التمشيح (Nilsson et al., 1977; Andersson et al., 1994). ينقص عدد أيام النزف الطمئي لدى النساء الطبيعيات عند استعمال الميرينا (Nilsson et al., 1980). تقريباً 20٪ من النساء اللواتي يستعملن الميرينا يختبرن انقطاعاً في الطمئ (معرف على أساس غياب النزف الطمئي أو التمشيح خلال 90 يوماً خلت) خلال سنة. تستجيب أرقام الخضاب و الفيريتين بشكل إيجابي لنقص كمية النزف فترتفع قيمهما (Mierna, 2014a). استنتج (Wildemeersch and Schacht, 2001) أنه على الرغم من اعتبار انقطاع الطمئ نقطة إيجابية وفائدة طبية لدى السيدة التي تعاني من غزارة الطمئ إذ يخفف من معاناتها و يحسن من جودة الحياة، و لكن ذلك ليس بالمطلق لدى عدد من النساء اللاتي يطلبن سحب اللولب أو إيقاف المعالجة و ذلك نتيجة لقلق أو عدم تقبل ذي منشأ ثقافي اجتماعي. (Backman et al., 2002; French et al., 2004) أكدوا على ضرورة إعلام السيدة بتأثيرات الميرينا على اختلاف طبيعة و نمط الطمئ بعد تركيبه إذ وجدوا تعاوناً و مطاوعة أكبر لدى المريضة بالإضافة إلى ازدياد معدلات الرضى.

خلال أول 90 يوماً من تركيب اللولب، نسبة تطاول مدة الطمئ 22٪ و النزوف غير المنتظمة 67٪ تنخفض إلى 3٪ و 19٪ على الترتيب و ذلك في نهاية السنة الأولى من الاستعمال. و أيضاً تكون نسبة انقطاع الطمئ خلال أول 90 يوماً 0٪ ترتفع لتصبح 16٪ في نهاية السنة الأولى. يتم نفي الحمل إذا لم يحصل طمئ خلال ستة الأسابيع السابقة من بداية آخر دورة. إن تكرار تحري الحمل غير ضروري في حال حدوث انقطاع الطمئ إلا إذا تطور عرض ما موجه للحمل (Mierna, 2014a).

في دراستنا و بعد 3 أشهر من المعالجة كانت نسبة الطمئ الطبيعي لدى مجموعة الميرينا 36.36٪ مقابل 27.08٪ لدى مرضى NET، و بعد سنة أصبح الطمئ الطبيعي 18.18٪ لدى مرضى مجموعة اللولب مقارنة مع 34.28٪ في مجموعة NET. و في دراسة Tariq N. et al., 2011 بلغت نسبة الطمئ الطبيعي لدى مرضى مجموعة اللولب الهرموني بعد 3 أشهر 40.4٪ و ازدادت إلى 50.9٪ بعد سنة من المعالجة على عكس دراستنا. بلغت نسبة انقطاع الطمئ 0٪ في كلا المجموعتين بعد 3 أشهر مقارنة مع دراسة Irvine et al., 1998 حيث بلغت النسبة بعد 3 أشهر 32٪ في مجموعة اللولب الهرموني و هذا غير مفهوم لديه إذ لا يتناسب مع تعريف انقطاع الطمئ الذي يجب أن يكون هناك توقف للنزف بشكل كامل لمدة 90 يوماً. زادت هذه النسبة لتصل إلى 12.12٪ في مجموعة الميرينا لدينا مقابل 0٪ لدى مرضى مجموعة NET و هذا يماثل ما نتج عن دراسة Tariq N. et al., 2011 إذ بلغت نسبة انقطاع الطمئ 12.3٪ بعد سنة من المعالجة.

و في دراستنا بلغت نسبة شح الطمئ 51.52٪ لدى مرضى مجموعة اللولب بعد 3 أشهر من المعالجة مقابل 22.92٪ في مجموعة NET. بينما كانت نسبته بعد سنة 69.7٪ و 65.71٪ للميرينا و NET على الترتيب. و في دراسة Tariq N. et al., 2011 بلغت نسبة شح طمئ: 8.8٪ بعد سنة لدى مرضى اللولب الهرموني.

لقد حقق اللولب الهرموني نتائج أسرع في التخلص من شكاية غزارة الطمئ مع الاستمرار في الحفاظ على هذه النتائج مع الميل لإحداث انقطاع دائم في الطمئ و الذي بحسب Baldaszi et al., 2003 اعتبر نقطة إيجابية لدى 81٪ من المريضات. و لذلك يفضل على NET في ذلك. و بحسب Kriplani et al., 2007، 28.57٪ من المريضات حصل لديهن انقطاع طمئ بعد 6 أشهر من المعالجة باللولب الهرموني و 35 مريضة / 45 مريضة قد شفين تماماً من غزارة الطمئ بعد 3 أشهر أي بنسبة 77.7٪ مقابل 87.87٪ في دراستنا، و جميع المريضات خلال 36 شهراً مقابل جميع المريضات في دراستنا بعد السنة الأولى من العلاج، أي معدل الشفاء كان أسرع في دراستنا.

إن أجوبة الاستبيان المستخدم في دراستنا من نمط الأجوبة المتعددة بحسب **Likert**. كانت الاختيارات راضية جداً، راضية، غير محددة، غير راضية، غير راضية أبداً. تمت دراسة هذه النتائج بأسلوبين، الأول هو إعطاء علامة لكل إجابة ومقارنة النتائج، و الآخر هو دراسة كل إجابة على حدة و مقارنتها بالمجموعة الأخرى فكانت نسبة رضى مرضى مجموعة الميرينا عن معالجتهم 72.7% مقابل 34.29% من مجموعة الـ NET. وهذه النسب قريبة من نسب **Irvine et al., 1998** حيث قيم الرضى بعد 3 أشهر من المعالجة نسبة الرضى فهي في مجموعة اللولب 64% مقابل 44% في مجموعة NET. و في دراسة **Baldaszi et al., 2003** نسبة الرضى عن لولب الميرينا كانت 77% بعد 3 سنوات من المعالجة (النسبة كانت في ازدياد مع مضي الوقت)، و في دراسة **Backman et al., 2002** 74% كن راضيات جداً أو راضيات عن اللولب الهرموني مع ملاحظته أن الرضى قد ازداد مع ازدياد عمر المريضة و مع معرفة السيدة المسبقة قبل تركيب اللولب بتأثيراته الجانبية و خصوصاً تأثيراته على نمط الطمث. بينما في دراسة **Romer & Linsberger, 2009** وصلت نسبة الرضى إلى 95% من السيدات كن راضيات عن اللولب الهرموني.

المريضات في مجموعة الميرينا أكثر نصحاء للأصدقاء حول ضرورة استعمال اللولب. حيث 90.91% من المريضات في هذه المجموعة نصحن به مقابل 71.43% من مجموعة NET أي أن الميرينا هو العلاج الذي نال ثقة المريضة بشكل أكبر. وهذا يوافق دراسة **Irvine et al., 1998** إذ وجد أن 77% من مريضات مجموعة اللولب الهرموني ينصحن معارفهن بالمعالجة كما أبدين استعدادهن للاستمرار بالدراسة مقابل 22% فقط من مجموعة NET مع وجود دلالة إحصائية $OR = 8.61$.

السبب الأشيع لعدم الرضى في مجموعة اللولب هو عدم ممارسة الجنس بشكل مرض للشريك (75%) يليها الخوف من حدوث الحمل بسبب شح الطمث و/ أو انقطاعه (50%) بينما كان السبب الأشيع لعدم الرضى في مجموعة NET هو التأثيرات الجانبية (81.25%) يليها الانزعاج من الالتزام بالدواء و تناوله (61.5%). لم تركز الدراسات على أسباب عدم الرضى و إنما قاربته بشكل عام.

و بحسب **Lethaby et al., 2015** لم يكن هناك دليل كاف ليتم التوصل إلى نتيجة حول الرضى.

الخلاصة: أظهرت هذه الدراسة فعالية وكفاءة لولب الميرينا في علاج غزارة الطمث مقارنة مع العلاج الدوائي الفموي بالبروجستينات.

النوصيات

1. استخدام لولب الميرينا في علاج غزارة الطمث لدى السيدات في سن النشاط التناسلي عند اقتراح العلاج الدوائي لها.
2. لا حاجة لوصف مركبات الحديد الداعمة لدى سيدة تعالج باللولب الهرموني أو النور إيثندرون طالما أن خسارة الدم مزمنة و لا يوجد نزف طمثي حاد. و يعاد التقييم بعد 3 أشهر و يقرر حينها وصف تلك المركبات من عدمه.
3. ضرورة الانتباه إلى إعلام المريضة وإخبارها بشكل كامل قبل تركيب اللولب عن تأثيرات الميرينا الجانبية المتوقعة و خصوصاً ما يحمله من تأثير على نمط الطمث لأن ذلك يحسن من مطاوعة المريضة و درجات الرضى لديها فيما بعد.

References:

- Abberton KM, Healy DL, Rogers PAW: Smooth muscle alpha actin and myosin heavy chain expression in the vascular smooth muscle cells surrounding human endometrial arterioles. *Hum Reprod* 14:3095, 1999.
- Abbott JA, Hawe J, Garry R. Quality of life should be considered the primary outcome for measuring success of endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:491–5; discussion 495.
- ACOG (2006) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: Noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol*;107:1479–82.
- ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(3):263–271.
- Adams JM, Taylor AE, Schoenfeld DA, et al. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:858.
- Adelantado, J.M., Rees, M.C.P., Lopez Bernal, A. et al. (1988) Increased uterine prostaglandin receptors in menorrhagic women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 95, 162–165.
- Akerlund, M. Bengtsson, L.P. and Carter, A.M. (1975) A technique for monitoring endometrial or decidual blood flow with an intrauterine thermistor probe. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 54, 469–477.
- Akinola OI, Fabamwo AO, Ottun AT and Akinniyi OA (2005): Uterine artery ligation for management of uterine Fibroids. *Int Gyne col Obstet*; 912137-140.
- Al Sheemy RI (2013): Management of symptomatic C. S defect in gynecology. <https://plus.google.com/110003202781198842355/..5WetQu4VL>.
- Alexandersen P, Riis BJ, et al. Efficacy of levormeloxifene in the prevention of postmenopausal bone loss and lipid profile compared to low dose HRT. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:755–60.
- Alsheemy RI, Eid SM, Abd-Elrahman S. Evaluation of Transvaginal Bilateral Uterine Artery Ligation as A Conservative Treatment for Refractory Menorrhagia. *J Am Sci* 2015;11(3):91–98]. (ISSN: 1545-1003). <http://www.jofamericanscience.org>.
- Alsheemy, Samia M. Eid and Amro A el Karef (2014): Cesarean Section Niche assessment Histopathologically After Hysterectomy in Symptomatic Patients. *Life Sci J*; 11(10):163–171).
- Alshiemy RI (2013): Correlation between Cesarean Section Scar Pattern and Gynecological Symptoms Ain shams 17th annual international conference of obstetrics and gynecology, Cairo, Egypt.
- Altaman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: Why randomize? *BMJ*. 1999;318:1209.
- Alvin PE, Litt IF. Current status of the etiology and management of dysmenorrhea in adolescence. *Pediatrics* 1982; 70:516.
- Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, Clavel-Chapelon F, Tjønneland A, Olsen A, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2007;21:2741–7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2010): ACOG Practice Bulletin.Vaginal birth after previous cesarean delivery. Aug. 14 p. (no. 115).
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2013 Jul. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 136)
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: Noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2006;107:1479–82.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG guidelines on endometrial ablation. *Am Fam Physician*. 2008 Feb;77:545–6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. Practice Bulletin No. 128.. 2012; 120(1): 197–206.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin No. 136. *Obstet Gynecol* 2013;122:176–85.
- American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD. (2010 b), p. 3279
- American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD. (2010 a), p. 3278
- American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD. (2010 c), p. 3119
- Andersch B, Milsom I, Am J *Obstet Gynecol* 1982; 144:655.
- Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89–96.
- Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1990;97:690–4.
- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56–72.
- Anthony M, Williams JK, Dunn BK. What would be the properties of an ideal SERM? *Ann NY Acad Sci*. 2001 Dec;949:261–78.
- Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. *Am Fam Physician*. 2007 Jun 15;75(12):1813–9.
- Aplin, J.D., Charlton, A.K. and Ayad, S. (1988) An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and the first trimester of pregnancy. *Cell Tiss. Res.*, 253, 231–240.
- Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009;92:1039–1044.
- Arulkumaran S, Chua S, Ratnam SS. Symptoms and signs with scar rupture—value of uterine activity measurements. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1992;32(3):208–12.
- Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology* 2000; 214:29–38.
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347–54.
- Azzopardi JG, Zayid I. Synthetic progestogen-oestrogen therapy and uterine changes. *J Clin Pathol* 1967; 20:731–738.
- Baba, T., Morishita, M., Nagata, M., Yamakawa, Y., Mizunuma, M. Delayed postpartum hemorrhage due to cesarean scar dehiscence. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2005;272:82–83.
- Backman T, (2004) Benefit-Risk assessment of the levonorgestrel system in contraception. *Drug Saf*;271(15):1185–1204
- Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol*. 2002;99:608–13.

- Backman T, Rauramo I, Jaakkola K et al (2005). Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 106, 813-817.
- Baggish MS, Paraiso M, Brennock EM & Griffey S. A computer-controlled, continuously circulating hot irrigating system for endometrial ablation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;173:1842-8.
- Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007; 75:S134.
- Baldaszi E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3 year follow-up study. *Contraception* 2003;67:87-91.
- Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990;42:51-66
- Barclay L. New Classification System Categorizes Causes of Abnormal Uterine Bleeding *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113:3-13.
- Barer AP, Fowler MD. Blood loss during normal menstruation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1936;31:979-86
- Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:911-9.
- Barr F, Brabin L, Agbaje O. A pictorial chart for managing common menstrual disorders in Nigerian adolescents. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1999;66(1):51-3.
- Barrington JW & Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:614-16.
- Beato M: Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335, 1989.
- Beaumont HH, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001017.
- Beazley, J.M. (1912) Dysfunctional uterine haemorrhage. *Br. J. Hosp. Med.*, 7, 573-578.
- Bednarek PH, Jensen JT. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *Int J Womens Health*. 2009;1(1):45-58. [124 references]
- Beilby, J.O.W., Farrer-Brown, G. and Tarbit, M.H. (1971) The microvasculature of common uterine abnormalities, other than fibroids, *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 78, 361-368.
- Bell SC, Jackson JA, Ashmore J, Zhu HH, Tseng L 1991 Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 synthesis and secretion by progesterin and relaxin in long term cultures of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1014-1024
- Berqvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1983;90:255-8.
- Bettocchi S, Ceci O, Vicino M. Diagnostic approach of dilation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75:803-5.
- Bharatam KK. Cesarean section uterine scar dehiscence - A review. *Uterus Ovary* 2015;2: e751. doi: 10.14800/uo.751.
- Bhattacharyya TK, Banerji A. Efficacy of a Selective Estrogen Receptor Modulator: 'Ormeloxifene' in Management of Dysfunctional Uterine Bleeding. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics & Gynecology*; Sep-Dec 2010, Vol. 2 Issue 3, p207
- Bhavnani V, Clarke A. Women awaiting hysterectomy: a qualitative study of issues involved in decisions about oophorectomy. *BJOG*. 2003 Feb;110(2):168-74.
- Biswas SC, Saha SK, Bag TS, et al. Ormeloxifene a selective estrogen receptor modulator, for treatment of dysfunctional uterine menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Ind*. 2004;54(1):56-59.
- Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *AJOG* 2002;186:389-95.
- Black A, Fleming N, Pymar H, Brown T, Smith T. Combined hormonal contraception. In: Canadian contraception consensus SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 143: Part 2 of 3, March 2004. *JOGC* 2004;26:219-36.
- Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Mar;112(3):171-8.
- Bonnar J, Sheppard BL, Dockeray CL. The haemostatic system and dysfunctional uterine bleeding. *Res Clin Forums* 1983;5:27-36.
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatments of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313:579-82.
- Borah T, Das A, Panda S, Singh S. A case of unilateral dysmenorrhea. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3:158.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96(5):1175-89.
- Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Dec; 27 Suppl 1:1120-5. doi
- Bradlow J, Coulter A, Brooks P. Patterns of referral. Oxford Health Services Research Unit, 1992.
- Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 2):766-9.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 1996;37:53-72.
- Brown, J.B., Kellar, R.J. and Matthew, G.D. (1959) Urinary oestrogen excretion in certain gynaecological disorders. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 66, 177-211.
- BS D, Nanda SK. The Role of Sevista in the Management of Dysfunctional Uterine Bleeding. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2013;7(1):132-134. doi:10.7860/JCDR/2012/4794.2687.
- Buhimschi CS, Buhimschi IA, Zhao G et al. (2006): Structural and biomedical properties of the lower uterine segment above and below the reflection of the urinary bladder at cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 195(6 Suppl 1):S89.
- Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, Auchus RJ, Toloubeydokhti T, Word RA, et al. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3471-7.
- Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27:765.
- Burton KA, Henderson TA, Hillier SG, et al. Local levonorgestrel regulation of androgen receptor and 17 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrium. *Hum Reprod* 2003;18: 2610-17
- Buttram VC Jr, Reiter RC: Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 36(4):433, 1981
- Cameron IT, Leask R, Kelly RW, et al: The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins* 34:99, 1987
- Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1989 Jun;3(2):315-27.
- Carr BR: Progestogens: Effect on water/salt metabolism and blood pressure. In Lobo RA, Whitehead MI (eds): Consensus Development Conference on Progestogens. *Int Proc J* 1: 87, 1989

- Casey ML & Mac Donald PC: The endothelin-parathyroid hormone related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modulation by transforming growth factor-beta. *Human Reproduction* 1996;62-82.
- Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, et al: NAD₂-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 19;115, 1980.
- Casslen, B., Andersson, A. and Nilsson, I.M. (1986) Hormonal regulation of the release of plasminogen activators and of a specific activator inhibitor from endometrial tissues in culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 182, 419-424.
- Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:174.
- Centers for Disease Control and Prevention. Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of life. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 2000.
- Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives. *Am J Med* 1981; 70:535.
- Chapple A, May C & Ling M. Is objective testing for menorrhagia in general practice practical? Results from a qualitative study. *European Journal of General Practice* 2001;7(1):13-17.
- Chen KT, Endometriosis unrelated to pregnancy. Barbieri RL, editor. UpToDate. 2012.
- Cheyne GA & Shepherd MM. Comparison of chemical and atomic absorption methods for estimating menstrual blood loss. *Journal of Medical Laboratory Technology* 1970;27(3): 350-4.
- Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1980;87(7):603-9.
- Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *BJOG* 1980;87:1152-8.
- Christiaens, G.C.M.L., Sixma, J.J. and Haspels, A.A. (1982) Hemostasis in menstrual endometrium: a review. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 5, 78-83.
- Chu MC, Zhang X, Gentzsch E, et al. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2205.
- Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, Hess Stumpp H and Elger W (2000) Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 65,741-751.
- Chwalisz, K. and Garfield, R.E. (2000) Role of nitric oxide in implantation and menstruation. *Hum. Reprod.*, 15 (suppl. 3), 96-111.
- Claessens, E.A. and Cowell, C.A. (1981) Acute adolescent menorrhagia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 139, 277-282.
- Clark TJ, Khan KS, Foon R, et al. Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Sep 10;104(2):96-104.
- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S & Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1995;102:611-20.
- Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ* 2004; 329: 1233-1236
- Colacurci N, De Placido G, Mollo A. Short term use of Goserelin depot in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:212-9.
- Cole, S.K., Billewicz, W.Z. and Thomson, A.M. (1971) Sources of variation in menstrual blood loss. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 78, 933-939.
- Committee opinion no. 505: understanding and using the U.S. Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use, 2010. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):754-60.
- Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002;100:683-7.
- Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MCP. Treating menorrhagia in primary care. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1995;11(3):456-71.
- Critchley H (2003) Endometrial effects of progestogens. *Gynecol Forum*;8:6-10
- Critchley HO, Munro MG, Broder M, Fraser IS. A five-year international review process concerning terminologies, definitions, and related issues around abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29:377-82.
- Critchley, H.O.D., Abberton, K.M., Taylor, N.H. et al. (1994). Endometrial sex steroid receptor expression in women with menorrhagia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 101, 428-434.
- Croignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:95-101.
- Croignani PG, Vercellini P, Mosconi P et al. (1997) A levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol*; 90
- Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, Vidailhet P, Sterck R, Andreoli A, et al. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1064-8.
- Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:913-20.
- Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255-65.
- Dawood MY: Hormones, prostaglandins, and dysmenorrhea. In Dawood MY [ed]: *Dysmenorrhea*, p 21. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981
- De Duve, C and Wattiaux, R. (1966) Functions of lysosomes. *Am. Rev. Physiol.*, 28, 435-492.
- de Vries LD, Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(5):217-223.
- DeCherney AH & Polan ML. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology* 1983;61:392-7.
- DeCherney AH, Diamond MP, Lavey G & Polan ML. Endometrial ablation for intractable uterine bleeding: hysteroscopic resection. *Obstetrics and Gynecology* 1987;70: 668-70.
- Deeny M, Davis JA. Assessment of menstrual blood loss in women referred for endometrial ablation. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1994;57(3):179-80.
- Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology* 1986; 159:123-126.
- DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P. J. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *Gen Intern Med* 2006;21(3):267-75

- Desimpelaere JH, Seynaeve PC, Hagers YM, Appel BJ, Mortelmans LL. Pelvic congestion syndrome: demonstration and diagnosis by helical CT. *Abdom Imaging* 1999; 24:100-102.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006;118(5):2245-2250.
- Diaz S, Pavez M, Miranda P, et al. Long-term follow-up of women treated with NORPLANT® implants. *Contraception* 1987;35:551-67.
- Diaz, S.D., Jones, J.E., Seryakov, M., Mann, W.J. Uterine rupture and dehiscence: ten-year review and case control study. *South. Med. J.* 2002;95:4.
- Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1279-89.
- Dickson RB, Lippman ME: Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocr Rev* 8:29, 1987.
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000;89:1765-72.
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-1772.
- Dinger J., Bardenheuer K, & Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 83 (2011) 211-217.
- Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *BJOG* 1989;96:840-4.
- Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Relationship of health-related quality of life to health care utilization and mortality among older adults. *Aging Clin Exp Res* 2002;14(6):499-508.
- Donnez J, Polet R, Mathieu PE, Konwitz, Nisolle M & Casans-Roux F. Endometrial laser interstitial hyperthermy: a potential modality for endometrial ablation. *Obstetrics and Gynecology* 1996;87:459-64.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409-20.
- Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil. Steril.* 2008;89:974-80.
- Dorflinger LJ: Relative potency of progestins used in oral contraceptives. *Contraception* 31:537, 1985
- Downie, J., Poyser, N.L. and Wunderlich, M. (1974) Levels of prostaglandins in human endometrium during the normal menstrual cycle. *J. Physiol.*, 236, 465-472.
- Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G (2009): Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 33: 344-348.
- Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: results from a French clinical study in women aged 35-45 years. *Contraception* 2002;66:121-8.
- Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):54-61.
- Duff P. A simple checklist for preventing major complications associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec; 116: 1393-6.
- Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-1032.
- Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:237-43.
- Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL, et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:305.
- Edlund M. Nonhormonal treatments for heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Nov;20(11):1645-53.
- Edmonds DK. Menstrual changes in adolescence. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1989 Jun;3(2):329-39. [30 references]
- Einer-Jensen, N. (1973) Decreased endometrial blood flow and plasma progesterone level after instillation of 10ug of prostaglandin F_{2a} into the lumen of the uteri of Rhesus monkeys. *Prostaglandins*, 4, 517-522.
- Elder MG. Prostaglandins and menstrual disorders. *BJOG* 1993;287:703-4.
- Eldred, J.M. and Thomas, E.J. (1994) Pituitary and ovarian hormone levels in unexplained menorrhagia. *Obstet. Gynecol.*, 84, 775-778.
- El-Shiemy RI (1999 a): Preliminary experience with uterine artery ligation for refractory menorrhagia. *The Scientific Journal of Al-Azhar Faculty (Girls)*; 20: 1199.11.
- El-Shiemy RI (1999 b): Bilateral Uterine Artery Ligation (BUAL) Operation as a Conservative Treatment of Refractory Menorrhagia. Available at http://www.obgyn.net/menopause/menopause.asp?page=/hysteroscopy/articles/bual_operation. last accessed at 22-5-2009.
- El-Shiemy RI. Bilateral Uterine Artery Ligation (BUAL) Operation as a Conservative Treatment of Refractory Menorrhagia. Available at: <http://www.obgyn.net/laparoscopy-and-hysteroscopy/bual-operation-conservative-treatment-refractory-menorrhagia> June 30, 2011
- Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(6):590-602.
- Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W & Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive with idiopathic menorrhagia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2009;31(4):340-7.
- ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527.
- Fabres C, Arriagada P, Fernández C, et al. (2005): Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol*.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFRHC Guidance (April 2004). The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. *J Fam Plan Reprod Health Care* 2004;30:99-108.
- Fallowfield L. What is quality of life? London: Hayward Medical Communications, 2009.
- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000154.
- Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
- Farquhar CM, Kimble R. How do NZ gynaecologists treat menorrhagia?. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1996;36(4):1-4.

- Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):525-529.
- Farrell E. Dysfunctional uterine bleeding. *Australian Family Physician* 2004;33(11):906-8.
- FDA, official website:
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm288709.pdf>
- Fehr MK, Madsen SJ, Svaasand LO, Tromberg BJ, Eusebio J, Berns MW & Tadir Y. Intrauterine light delivery for photodynamic therapy of the human endometrium. *Human Reproduction* 1995;10:3067-72.
- Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—results of different treatment protocols. *Radiology*. 2007 Jun;243(3):885-93.
- Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003;45:1-14.
- Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. [DOI: 10.1002/14651858.CD000329.pub2]
- Fernandez E., Fernandez C., Fabres C., Alam V. V. Hysteroscopic correction of Cesarean section scars in women with abnormal uterine bleeding. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 1996;3(supplement 4):S13.
- Fernandez H, Capella S, Audibert F. Uterine thermal balloon therapy under local anaesthesia for the treatment of menorrhagia: a pilot study. *Hum Reprod*. 1997;12:2511-4.
- Fernandez H, Kobelt G, Gervaise A. Economic evaluation of three surgical interventions for menorrhagia. *Hum Reprod*. 2003;18:583-7.
- Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73:1638.
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1136.
- Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess (Winch Eng)* 1998;2:i-iv.
- Fleischer AC, Kallmeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12:271.
- Fleischer AC, Kepple DM. Normal pelvic anatomy as depicted by various sonographic techniques. In: Fleischer AC, Javitt MC, Jeffrey RB, Jones HW, III, eds. *Clinical gynecologic imaging*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997; 10-41.
- Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, Gubbini G. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;24(3):180-6. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283521202. Review.
- Fortier MA, Boucher-Kovalik S, Krishnaswamy K, Danyod G. A postgenomic integrated view of prostaglandins in reproduction: implications for other body systems. *J Physiol Pharmacol* 2008 Vol 59 (65-89)
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007;87:466-76.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:591-5.
- Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology* 2009; 4:179-89.
- Fraser IS, McCarron G, Markham R, et al. Measured menstrual blood loss in women with menorrhagia associated with pelvic disease or coagulation disorder. *Obstet Gynecol* 1986; 68:630.
- Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66-70.
- Fraser IS, McGarron G & Markham R. A preliminary study of factors influencing the perception of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Obstetrics and Gynecology* 1984;149:788-93.
- Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Aug;16(4):258-69.
- Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. *Drug Saf*. 2008;31(4):275-82. [70 references]
- Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(5 Pt 1):806-14.
- Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:353-6.
- Fraser, I.S. (1989) Treatment of menorrhagia. In Drife, J.O. (ed.) *Dysfunctional Uterine Bleeding*. Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol., 3, 391-402.
- Fraser, I.S. and Sungurtekin, U. (2000) Defining menstrual disturbances. In Maclean, A. and O'Brien, P.M.S. (eds) *Study Group on Menstrual Disorders*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, pp. 141-152.
- Fraser, I.S., McCarron, G., Markham, R et al. (1985) Blood and fluid content of menstrual discharge. *Obstet. Gynecol.*, 65, 194-198.
- Fraser, I.S., Pearce, C, Shearman, R.P. et al. (1981) Efficacy of mefenamic acid in patients with a complaint of menorrhagia. *Obstet. Gynecol.*, 58, 543-51
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001776.
- Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:276-80.
- Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Womens Health Issues* 2009;19:70-8.
- Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev* 2004;25(4):5-25.
- Gannon MJ, Day P, Hammadih N, et al. A new method for measuring menstrual blood loss and its use in screening women before endometrial ablation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103(10):1029-33.
- Gannon MJ, Holt EM, Fairbank J, Fitzgerald M, Milne MA, Crystal AM, et al. A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *BMJ* 1991;303:1362-4.
- Ganz ML, Shah D, Gidwani R, Filonenko A, SuW, Pocoski J, et al. The cost effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding in the United States. *Value in Health* 2013;16:325-33.

- Soliman PR, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575–80.
- Speroff L & Fritz MA. (2005) Dysfunctional uterine bleeding. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Speroff L, Fritz MA, pp. 547–573. Lippincott Williams & Wilkins, 0-7817-4795-3, Philadelphia.
- Speroff L, Darney PD. *A Clinical Guide For Contraception*, 54th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011.
- Speroff, L, Darney, P. (2005) *A Clinical Guide for Contraception*, 4th ed, Baltimore, Williams and Wilkins.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press; Palo Alto, CA:1980.
- Spies JB, Coyne K, Gwaou Gwaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;99:290–300.
- Spitz IM (August 2009). "Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium". *Curr Opin Obstet. Gynecol.* 21 (4): 318–24. doi:10.1097/GCO.0b013e32832e07e8. PMID 19602929.
- Spitz IM. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception*. 2010;82:442–52.
- Stanczyk FZ: Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord* 3:211, 2002
- Stanczyk FZ: Pharmacokinetics of progestogens. *International Proceedings Journal* 1:11, 1989.
- Stanczyk FZ: Structure-function relationships, metabolism pharmacokinetics and potency of progestens. *Drugs of Today* 32: 1, 1996
- Stein DG (March 2008). "Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury". *Brain Res Rev* 57 (2): 386–97. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.06.012. PMC 2699575. PMID 17826842.
- Stein DG. The case for progesterone. *Ann NY Acad Sci.* 2005 Jun;1052:152–69. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/norethindrone>
- Stewart A, Cummins C, Gold L, et al. (2001) The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*;108(1):74–86
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA.* 1989;262:907–13.
- Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:1389–96.
- Stewart, E.A. and Nowak, R.A. (1996) Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum. Reprod. Update*, 2, 295–306.
- Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev* 2007; 28:117.
- Stovall DW, Anderson RJ, Deleon FD. Endometrial adenocarcinoma in teenagers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1989;2: 157–9. (Level III)
- Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:954–6.
- Sugiyama T, Honda S, Kataoka A, Komai K, Izumi S, Yakushiji M. Diagnosis of uterine arteriovenous malformation by color and pulsed Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:359–60.
- Suhonen S, Haukkanen M, Jakobsson T et al (2004). Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 69, 407–412.
- Suhonen SP, Holmström T, Allonen HO, et al. Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1995;63:336–42
- Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:588.
- Sundstrom A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116:91–7.
- Surapaneni K, Silberzweig JE. Cesarean section scar diverticulum: appearance on hysterosalpingography. *AJR* 2008;190:870–4
- Surapaneni K, Silberzweig J. E. Cesarean section scar diverticulum: appearance on hysterosalpingography. *American Journal of Roentgenology.* 2008;190(4):870–874. doi: 10.2214/AJR.07.2916.
- Suvanto-Luukkonen E, Malinen H, Sundström H, et al. Endometrial morphology during hormone replacement therapy with estradiol gel combined to levonorgestrel-releasing intrauterine device or natural progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:758–63
- Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012 Jan 1;85(1):35–43.
- Tabibzadeh, S. (1996) The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol. Hum. Reprod.* 2, 77–92.
- Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril.* 2006;86:477–479
- Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, Brookes ST, Smith PA. A randomized controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;10:1259–64.
- Talaulikar VS, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):135–40.
- Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;51:231–5
- Tariq N. et al., *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2011, Vol. 21 (4): 210–213. Efficacy of Levonorgestrel Intrauterine System (LNG-IUS) for Abnormal Uterine Bleeding and Contraception.
- Taylor AE, Whitney H, Hall JE, et al. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1541.
- Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5 Suppl):S44–S55.
- Thangavelu K, Geetanjali S. Menstrual disturbance and galactorrhea in people taking conventional antipsychotic medications. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;144:459–60.
- The International Contraceptive Access (ICA) FOUNDATION. LNG-IUS Manual. 26.10.200. Available at: <http://www.ica-foundation.org/LNGIUSmanualEngl.pdf>
- The WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *Int J Mental Health* 1994; 23:24–56.

- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Development and psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998;46:1569-1585.
- Theodoridis TD, Zepiridis L, Zafrakas M, Grimbizis G, Tantsis A, Kyrou D, et al. (2009) Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. endometrial thermal ablation for menorrhagia. *Hormones (Athens)* 2009;8:60-4.
- Thomas EJ. Add-back therapy for long term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids. *BJOG* 1996;103(Suppl 14):18-21.
- Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med.* 1999;18:13-16
- Tolley K. What are health utilities? London: Hayward Medical Communications, 2009. 3. www.euroqol.org/home.html (last accessed 24 March 2009)
- Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol* 2007;57(5):361-6.
- Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: An underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):562-572
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77.
- Tsafiri A, Chun SY, Reich R. Follicular rupture and ovulation. In: The Ovary, Adashi EY, Leung PCK (Eds), Raven Press, New York 1993. p.227.
- Tu X, Huang G, Tan S. Chinese Herbal Medicine for Dysfunctional Uterine Bleeding: a Meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 Mar;6(1):99-105.
- Tuckerman EM, Okon MA, Li T, Laird SM. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril.* 2000;74:771-9.
- US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for AYGESTIN (norethindrone acetate) tablet (July 2007). Available from, as of February 14, 2011: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=21992>
- van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG.* 2014 b Jan;121(2):236-44. doi: 10.1111/1471-0528.12542.
- van der Voet LF, Vervoort AJ, Veersema S, Bijde Vatte AJ, Brölmann HA, Huirne JA. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: A systematic review. *BJOG.* 2014 a ;121(2):145-156.
- van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbois JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:664-75.
- van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbois JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2007;114(6):664-675.
- Van Eijkeren MA, Scholten PC, Christiaens GC, Alsbach GP & Haspels AA. The alkaline hematin method for measuring menstrual blood loss - a modification and its clinical use in menorrhagia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1986;22(5-6):345-51.
- Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-73
- Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)—a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:9.
- Vasilenko P, Kraicer PF, Kaplan R, deMasi A & Freed N. A new and simple method of menstrual blood loss. *Journal of Reproductive Medicine* 1988;33(3):293-7.
- Vasudeva K, Thrasher TV, Richart RM. Chronic endometritis: a clinical and electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:749.
- Vercellini P, Cortesi I, Oldandi S, Moschetta M, DeGiorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Hum Reprod* 1997;12:1768-71.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine system versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-9.
- Vessey M, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;99:402-7.
- Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kessler E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1987;36:217-26
- Vollman, R.F. (1977) *The Menstrual Cycle*. W.B.Saunders, Philadelphia, pp.193.
- Wambach G: How do gestational hormones modify sodium balance? *Fortschr Med* 104: 561, 1986
- Wang C.-B., Chiu W.-W.-C., Lee C.-Y., Sun Y.-L., Lin Y.-H., Tseng C.-J. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2009;34(1):85-89. doi: 10.1002/uog.6405.
- Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jul;34(1):85-9. doi: 10.1002/uog.6405.
- Wang, I.Y.S., Fraser, I.S., Barsamian, S.P. et al. (2000) Endometrial lysosomal enzyme activity in ovulatory dysfunctional uterine bleeding, IUCD users and postpartum women. *Mol. Hum. Reprod.*, 6, 258-263.
- Ware RS, Inki P. (2005) The levonorgestrel intrauterine system. Long-term contraception and therapeutic effects. *Future Medicine*;1(2):171-182
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A & Murray GD. Menorrhagia II: Is the 80-ml blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190(5):1224-9.
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1216-23.
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1224-9.
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1216.
- Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, et al: Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 101(3):431, 2003
- Weiner E, Victor A, & Johansson ED. (1976). Plasma levels of d-norgestrel after oral administration. *Contraception* 14, 563-570.
- Wellington K, Wagstaff AJ. (2003) Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*;63(13):1417-33
- Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2645.

- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:105.
- Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of FSH by estradiol and the inhibins: critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1766-1771.
- Welt CK, Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan; 86(1):330-6.
- Welt CK. Evaluation of the menstrual cycle and timing of ovulation. Crowley WF, editor. UpToDate. 2012a.
- Welt CK. The normal menstrual cycle. Crowley WF, editor. UpToDate. 2012b.
- Welt, CK. Menstrual Cycle Evaluation. 2002.
- Westley BR, May FEB 1994 Role of insulin-like growth factors in steroid modulated proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 51:1-9
- Widholm O, Kantero RL. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971; 14:Suppl 14:1.
- Widrich T, Bradley LD, Mitchenson AR, Collins RI. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
- Wiegatz I, Kuhl H: Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab* 15:277, 2004
- Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(3 Pt 1):824-30.
- Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Mar;160(3):673-7.
- Wildemeersch D, Schacht E. Treatment of menorrhagia with a novel 'frameless' intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:93-101.
- Willman EA, Collind WD, Clayton SC. Studies on the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *BJOG* 1976;83:337-41.
- Wilson CA, Keye WR Jr. A survey of adolescent dysmenorrhea and premenstrual symptom frequency. A model program for prevention, detection, and treatment. *J Adolesc Health Care* 1989; 10:317.
- Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99:238-243.
- Wolff EF, Hill MJ, Simonds WF, Segars JH. Aromatase inhibitor treatment of menorrhagia and subsequent pregnancy in a patient with Familial Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome. Fertility and sterility. 2012;98(6):1616-1619. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.017.
- Wolff EF, Hill MJ, Simonds WF, Segars JH. Aromatase inhibitor treatment of menorrhagia and subsequent pregnancy in a patient with Familial Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome. Fertility and sterility. 2012;98(6):1616-1619. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.017.
- Wolman I, Jaffa A, Hartoov J, Bar-Am A, David M. Sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. *J Ultrasound Med* 1996;15:285-8.
- Woo GM, Twickler DM, Stettler RW, Erdman WA, Brown CEL. The pelvis after cesarean section and vaginal delivery: normal MR findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(6):1249-1252
- Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, et al. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90:2269.
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SM, Lu Y-S, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122(2):233-41.
- Wu T, Ni J, Wei J. Danshen (Chinese medicinal herb) preparations for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD004465. DOI: 10.1002/14651858.CD004465.pub2.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ & O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertility and Sterility* 2001;76(1):125-31.
- Xiao B, Wu S-C, Chong J, et al. Therapeutic effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system in treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003;79:963-9
- Xiao B, Zhou L, Zhang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990;41:353-61
- Xu L, Lee BS, Asif S, Kraemer P, Inki P. Satisfaction and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding; results from a non interventional trial of the levonorgestrel-releasing intrauterine system or conventional medical therapy. *International Journal of Women's Health* 2014;6:547-54.
- Yalcinkaya T. M., Akar M. E., Kammire L. D., Johnston-MacAnanny E. B., Mertz H. L. Robotic-assisted laparoscopic repair of symptomatic cesarean scar defect: a report of two cases. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2011;56(5-6):265-270.
- Yin CS. Pregnancy after hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation: a report of five cases and a literature review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010;49(3):311-9.
- You JH, Sahota DS, MoYuen P. A cost utility analysis of hysterectomy, endometriectomy resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Human Reproduction* 2006;21:1878-83.
- Zavod, Robin M. (2013). "Women's health". In Lemke, Thomas L.; Williams, David A.; Roche, Victoria F. et al. Foye's principles of medicinal chemistry (7th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 1399. ISBN 978-1-60913-345-0. Figure 41-14. Progestins
- Zelinski, Wooten MB, Slayden OD, Chwalisz K, Hess DL, Brenner RM and Stouffer RL (1998) Chronic treatment of female rhesus monkeys with low doses of the antiprogestin ZK 137 316: establishment of a
- Zelinski-Wooten MB, Slayden OD, Chwalisz K, Hess DL, Brenner RM, Stouffer RL 1998 Chronic treatment of female rhesus monkeys with low doses of the antiprogestin ZK 137 316: establishment of a regimen that permits normal menstrual cyclicity. *Hum Reprod* 13:259-267
- Zhang, L., Rees, M.C. and Bicknell, R. (1995) The isolation and long-term culture of normal human endometrial epithelium and stroma. Expression of mRNAs for angiogenic polypeptide basally and on oestrogen and progesterone challenges. *J. Cell Sci.*, 108, 323-331.
- Zhou J, Dsupin BA, Guidice LC, Bondy CA 1994 Insulin-like growth factor system gene expression in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1723-1734
- Zhu P, Hongzhi L, Ruhua X, et al. The effect of intrauterine devices, the stainless steel ring, the copper T220, and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium – a comparative study of three IUDs. *Contraception* 1989;40:425-38
- Zhu P, Liu X, Luo H, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intra-uterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 145: 970-5
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.

ملحق القسم العملي (2)

موافقة مستنيرة

مقارنة بين اللولب الهرموني الميرينا والبروجستينات الفموية في معالجة غزارة الطمث

د. طارق هميلة

يقوم الدكتور طارق في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق بمقارنة بين اللولب الهرموني والحبوب الهرمونية الفموية في معالجة غزارة الطمث. اللولب الهرموني هو جهاز يوضع داخل الرحم ويحتوي على مستودع لهرمون يدعى البروجسترون، يدعى اللولب الهرموني بالميرينا. والحبوب الهرمونية المستعملة في العلاج هي أيضاً من مشتقات هذا الهرمون. إن هدف الدراسة هو تحديد أي الطريقين أفضل في علاج غزارة الطمث وأيهما له بدء تأثير أسرع، وتحديد التأثيرات الجانبية وذلك خلال السنة الأولى من بدء العلاج.

من طرق العلاج المتوفرة حالياً لغزارة الطمث الأدوية الهرمونية (تعرف بموانع الحمل) وفائدتها مثبتة علمياً وتوجد دراسات عالمية عديدة تؤكد استعمالها في حال عدم وجود حالة مرضية ما لدى المريضة تمنع استخدامها.

لكن عدد الدراسات العالمية التي تقارن بين أنواع الأدوية الهرمونية قليل. لذلك أنا أقوم بمقارنة بين الدوائين السابقين ولا أعلم أفضلية مؤكدة مسبقاً لأحد الدوائين على الآخر.

بناء على ما سبق، إنك مدعوة لأن تشاركي في هذه الدراسة وذلك بانضمامك إلى إحدى مجموعتي الدراسة: إما مجموعة مريضات سيتم تركيب لولب هرموني لديهن، أو مجموعة مريضات ستناولن الحبوب الهرمونية.

يتم توزيع المرضى عشوائياً، وذلك بحسب الشروط الإحصائية للبحث. إن مدة الدراسة سنة واحدة بالنسبة لك.

سيتم أيها السيدة إجراء فحص سريري وأخذ عينات دموية قبل البدء بالمعالجة، كما سيتم استشارة أطباء آخرين في حال اقتضت حالتك المرضية ذلك.

سيتم شرح الإجراءات السابقة لتركيب اللولب شفهاً في حال كنت في مجموعة مرضى اللولب، كما سيتم شرح التأثيرات الجانبية للولب الهرموني واختلاطات تركيبه شفهاً.

سيتم شرح التأثيرات الجانبية للحبوب الفموية الهرمونية واختلاطاتها شفهاً.

إن فائدة المشاركة بالدراسة عليك سيدتي قد تختلف بحسب النتائج، فقد تكون قليلة وقد تكون فائدة عظيمة تساعد على علاج مشكلتك الصحية التي من أجلها قمت بمراجعة مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق، مستقبلاً، الفائدة ستعود على غيرك من المريضات اللواتي يعانين من غزارة الطمث لأننا سوف نستفيد من المقارنة بين اللولب الهرموني والحبوب الفموية وتحديد أيهما أفضل في العلاج.

إن المعلومات الطبية التي ستقدمينها سوف تحظى بالسرية التامة. فقط أنا من سيعرف هويتك.

إذا لم ترغب سيدتي في المشاركة في الدراسة فاعلم أن ذلك لن يمنحك أبداً من حقتك في مراجعة مشفانا للحصول على الرعاية الصحية ولن يؤثر على نوعيتها أبداً.

في حال لديك أي استفسار اتصل بي. د. طارق هميلة 0944631079 Email: drtarek@mail2doctor.com

إذا وافقت على المشاركة في الدراسة وقعت على ذلك، فإن ذلك يعني أنك فهمت كامل المعلومات المعروضة، وأنت عرفت الاختلاطات القريبة والبعيدة لكل من اللولب الهرموني والحبوب الفموية، وأنت ترغبين بالمشاركة طوعية في الدراسة، وأنه لديك الحق في الانسحاب من الدراسة في أي وقت تشائين.

اسم وتوقيع المشاركة

استبيان الدراسة

*الاسم:

*العمر

*رقم الإضبارة

* عمر البلوغ

* سن الزواج

* عدد الحمل

* عدد الأولاد

* الشكوى الرئيسية:

* تاريخ بداية الشكاية:

حصول الشكاية لأول مرة:

سوابق تكرار الشكاية

نفسها:

LMP* تاريخ أول يوم لآخر دورة طمثية:

عدد أيام الطمث:

غزارة دم الطمث:

1- عدد الفوط النسائية المستخدمة في اليوم:

2- عدد مرات تبديل الفوط في اليوم:

3- عدد الفوط النسائية المستخدمة خلال كامل فترة الطمث:

4- هل يوجد نزف طمثي ليلاً؟

5- هل توجد خثرات؟

6- هل توجد دوخة؟

7- هل تم قياس تركيز خضاب الدم ؟

تركيز الخضاب:

تاريخ القياس:

8- إحساس السيدة بزيادة كمية الدم:

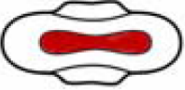
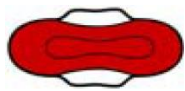
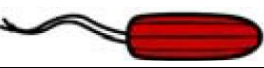
9- تأثير الشكاية على النشاطات اليومية:

10- تأثير الشكاية على الممارسة الجنسية:

11- يرجى توضيح كمية النزف وفقا للشكل المرافق:

Pictorial Blood Assessment Chart and scoring System (PBAC)

المخطط الترسيمي (التصويري) لتقييم النزف

الفوط النسائية	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
خثرات								
الدكات	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
خثرات								

Higham et al, (1990), Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, British Journal of Obstetrics & Gynaecology, 97, pp734-739.

الفوط النسائية	
نقطة واحدة	الفوط مصطبغة قليلا بالدم
5 نقاط	الفوط مصطبغة بشدة بالدم
20 نقطة	الفوط مشبعة بالدم
الدكات	
نقطة واحدة	الدكة مصطبغة قليلا بالدم
5 نقاط	الدكة مصطبغة بشدة بالدم
20 نقطة	الدكة مشبعة بالدم
الخثرات	
نقطة	خثرة أقل أو تساوي 1 سم
5 نقاط	خثرة أكبر من 1 سم

مجموع النقاط بحسب الجدول السابق:

مدة المعالجة:

12 - معالجات سابقة:

13 - وجود نزف رحمي:

أعراض سريرية:

- عسرة طمث
- ألم أو ثقل أسفل البطن
- عسرة نفوط
- عسرة جماع
- وجود أعراض لإنتانات نسائية
- أعراض إنتان بولي
- أعراض عامة:
- ارتفاع حرارة
- إمساك/ إسهال
- نقص وزن/ قمه
- وهن عام

أعراض أخرى

.....

.....

.....

وسيلة منع الحمل المستخدمة إن وجدت:

.....

..... ○ بداية الاستعمال :

..... ○ وجود تأثيرات جانبية:

- نزف.....
- اضطراب بالدورة الطمثية.....
- تشنجات ومغص.....
- تطبل بطن.....
- عد.....
- احتقان بالثدي.....
- دوخة.....
- تغيرات بالمزاج.....
- زيادة بالوزن.....
- ظهور كيسات مبيض.....
- داء حوضي التهابي.....
- انتقاب رحم أو أعضاء حوضية أخرى.....
- أعراض قلبية أو دماغية.....

..... ○ حصول حمل غير مرغوب فيه على الرغم من استخدام مانع الحمل:

.....

..... ○ تاريخ الامتناع عن منع الحمل :

..... ○ أسباب الإقلاع عن وسيلة منع الحمل :

.....

..... ○ ذكر الطريقة المستعملة كبديل عن الوسيلة السابقة:

..... ○ تحديد مدى الرضى عن وسيلة منع الحمل المتبعة سابقا:

السوابق الجراحية :

ربط البوقين أو تخثير البوقين إجراء توسيع وتجريف ولادة قيصرية استئصال نواة ليفية

.....

.....

.....

السوابق المرضية:

○ سوابق اضطراب بالغدة الدرقية:

.....
.....

○ سوابق اضطراب بهرمون البرولاكتين:

.....
.....

○ سوابق اضطرابات هرمونية أخرى:

○ سوابق مرضية أخرى:

.....
.....
.....

السوابق الدوائية:

.....
.....
.....

السوابق التحسسية:

.....
.....
.....



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ