الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق – كلية الطب البشري
قسم التوليد وأمراض النساء

فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم أثناء العملية القيصرية لمنع النزف الأولي التالي للولادة

The Efficacy of Administration of Misoprostol in uterus During Cesarean Section to Prevent Primary Postpartum Hemorrhage

بحث علمي أعد لنيل شهادة ماجستير في التوليد و أمراض النساء و جراحتهما.

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور بشار الكردي

المشرف
الأستاذة الدكتورة ميادة رومية

الباحثة
طالبة الدراسات العليا: مريم حسين الدخيل

شكر وتقدير

أشكر الله تعالى على فضله حيث أتاح لي انجاز هذا العمل بفضله فله الحمد أولاً وآخراً

أتقدم بجزيل الشكر والتقدير إلى

الأستاذة الدكتورة ميادة رومية

التي أمدتني بصادق النصح و كان لفيض تجربتها الطويلة أكبر الأثر في إنجاز هذا البحث العلمي المتواضع

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة

الأستاذ الدكتور \ جميل طالب الأستاذ الدكتور \ هيثم عباسي

والشكر موصول إلى جميع أساتذتي في قسم التوليد وأمراض النساء حيث كان لهم عظيم الفضل والأثر

إهداء

إلى قدوتي ومثلي الأعلى , من أفنى عمره كدّاً وسعياً لأكون وإخوتي بأفضل حال

والدي الغالي

إلى من قدمت سعادتي وراحتي على سعادتها , رمز التفاني والمحبة والعطاء

والدتي الغالية

إلى توأم الروح وشريك الدرب , سندي بأشد وأصعب اللحظات , أقرب الناس إلى نفسي , لا تسعفني الكلمات بوصفك ..... كل الحب

زوجي

إلى قرة عيني وقلبي النابض

ابنتي أمل

إلى سندي وعضدي ومشاطري أفراحي وأحزاني

دانيا , عبد الله , هبة , رغد , رؤى , نور

إلى عائلتي الثانية , خير السند وخير الأهل , لكم مني كل المحبة والاحترام

عمي الغالي , أمي الثانية , عمر , عبد القادر , رحمة , محمد بشر , جهينة , شروق

إلى كبيرة المقام من أدعو الله أن يمدها الله بالصحة والعافية

جدتي الحبيبة

إلى الغائبة عن عالمنا الحاضرة في قلبي دوماً

عمتي الغالية هناء – رحمها الله

إلى شريكة الأيام بحلوها ومرها

صديقتي الغالية صبا

إلى الغاليات دوماً مهما بعدت المسافات وشحّت اللقاءات

صديقات العمر (نور , نور , هبة , ديانا)

إلى جموع الأهل والأقارب أعمامي وعماتي وأخوالي وخالاتي وأولادهم الغالين , إلى جموع الأصدقاء ومن تلقيت منهم النصح والدعم , أهديكم خلاصة جهدي العلمي

نوقشت هذه الرسالة وأجيزت يوم الأربعاء بتاريخ 9 / 6 / 2021 م

إشراف
الأستاذة الدكتورة
ميادة رومية

لجنة الحكم

الأستاذة الدكتورة	**الأستاذ الدكتور**	**الأستاذ الدكتور**
ميادة رومية \ مشرفاً	**جميل طالب \ عضواً**	**هيثم عباسي \ عضواً**

القسم	الصفحة
الملخص	6
الباب الأول: القسم النظري	8
الفصل الأول: تعريف النزف التالي للولادة.	9
الفصل الثاني: أسباب نزف التالي للولادة.	11
الفصل الثالث: عوامل الخطورة.	14
الفصل الرابع: التدبير.	16
الفصل الخامس: المراضة والوفيات.	21
الفصل السادس: النكس أو التكرار	24
الفصل السابع: دور الميزوبرستول والأوكسيتوسين في تدبير النزف التالي للولادة والوقاية منه.	25
الباب الثاني: القسم العملي	32
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.	33
الفصل الثاني: نتائج البحث.	40
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.	50
الفصل الرابع: مناقشة النتائج.	58
الفصل الخامس: التوصيات.	60
الفصل السادس: المحددات والمعوّقات.	61
الباب الثالث: المراجع References	
Abstract	62
قائمة بالجداول	64
قائمة المراجع	65

الملخص

فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم أثناء العملية القيصرية لمنع النزف الأولي التالي للولادة

دكتورة مريم حسين الدخيل

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم خلال العملية القيصرية، بالمشاركة مع الأوكسيتوسين الوريدي للحد من حدوث النزف الأولي التالي للولادة، بالمقارنة مع التسريب الوريدي للأوكسيتوسين بمفرده.

طريقة وأسلوب البحث:

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية من نمط حالة–شاهد (A prospective study of a case- control pattern)، أجريت في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 2020/2/1 إلى 2021/2/1، شملت 120 سيدة حامل مقبولة لإجراء عملية قيصرية انتخابية في جناحي المخاض العام والمخاض الخاص.

ضمت مجموعة الحالات 60 سيدة حاملاً (متوسط العمر 25.9±5.8 عاماً، متوسط العمر الحملي 38.9±0.9 أسبوعاً) ومجموعة الشاهد 60 سيدة حاملاً (متوسط العمر 27.4±5.8 عاماً، متوسط العمر الحملي 38.7±0.7 أسبوعاً).

جميع النساء الحوامل في المجموعتين تلقين الأوكسيتوسين بالتسريب الوريدي فور ولادة الطفل.

في مجموعة الحالات تم تطبيق 400 ميكروغرام من الميزوبرستول في قاع الرحم بعد ولادة المشيمة عبر الاختيار العشوائي.

النتائج:

أظهرت النتائج أن إعطاء الميزوبرستول ضمن الرحم مع الأوكسيتوسين الوريدي قد قلل بشكل كبير من فقدان الدم المقدر أثناء العملية، وفقد الدم الكلي خلال الـ 24 ساعة بعد الجراحة، بالمقارنة مع الأوكسيتوسين الوريدي وحده، وكان الفرق مهماً من الناحية الإحصائية.

ترافق – أيضاً – استخدام الميزوبرستول مع زيادة نسبة حدوث كل من الحمى (3.3% مقابل 1.7%)، القشعريرة (3.3% مقابل 1.7%)، الغثيان/إقياء (6.7% مقابل 5%)، ونقص نسبة حدوث الصداع (1.7% مقابل 3.3%)، لكن الفرق لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية.

لم يكن الفرق بين المجموعتين ذا دلالة إحصائية في كل من: عمر الحامل، العمر الحملي، القصة المرضية والجراحية، القصة التوليدية، استطبابات القيصرية، وظروف الحمل.

كلمات مفتاحية: الميزوبرستول داخل الرحم، فقدان الدم المقدر أثناء العملية، الولادة القيصرية، النزف التالي للولادة.

الباب الأول

الدراسة المرجعية (القسم النظري)

يتألف الباب الأوّل من سبعة فصول:

الفصل الأول: النزف التالي للولادة.

الفصل الثاني: أسباب النزف التالي للولادة.

الفصل الثالث: عوامل الخطورة.

الفصل الرابع: التدبير.

الفصل الخامس: المراضة والوفيات.

الفصل السادس: النكس أو التكرار.

الفصل السابع: دور الميزوبرستول والأوكسيتوسين في تدبير النزف التالي للولادة والوقاية منه.

الفصل الأول

أولاً: تعريف النزف التالي للولادة

يعرف النزف التالي للولادة Postpartum Hemorrhage (PPH) على أنه حجم ضياع الدم التالي للولادة (ضياع الدم التقديري البالغ ≤ 500 مل بعد الولادة المهبلية أو ≤1000 مل بعد الولادة القيصرية)، ويُعدُّ هذا التعريف قاصراً أحياناً، وذلك لأن النزيف قد لا يكون مرئيًا أو أن الدم في أجهزة الجمع قد يكون مخلوطاً مع السائل الأمنيوسي، بالإضافة إلى ذلك فإن المضاعفات في النزف التالي للولادة نادرة نسبيًا بين النساء ذوات الدم الضائع من 500 إلى 999 مل. [1]

قامت الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء في عام 2017، بمراجعة تعريفها الكلاسيكي للنزف التالي للولادة الموصوف أعلاه، وربطته بضياع الدم التراكمي 1000 مل أو النزيف المرتبط بعلامات أو أعراض نقص حجم الدم المفقود خلال الـ 24 ساعة التالية لعملية الولادة بغض النظر عن طريقة الولادة [2]، وكان يجب أن يقلل التعريف الجديد من عدد النساء المصنفات بشكل غير مناسب وفقاً لهذا التشخيص. ومع ذلك فقد ذهبت الكلية إلى القول إنه على الرغم من هذا التعريف الجديد، فإن ضياع الدم الذي يزيد عن 500 مل في الولادة المهبلية يجب اعتباره غير طبيعيّ، ويجب أن يوجه مقدم الرعاية الصحية للاستقصاء في سبب زيادة الدم المفقود.

كما تفيد تقارير منظمة الصحة العالمية WHO (2009) بأنه غالبًا ما يتم تصنيف النزف التالي للولادة على أنه مباشر (في أول 24 ساعة بعد الولادة) أو متأخر (بعد 24 ساعة من الولادة). وبشكل عام سريريًا يجب اعتبار النزف التالي للولادة أي مقدار من الدم المفقود الذي ينتج عنه علاماتٌ وأعراض صدمة نقص حجم الدم Hypovolemic Shock أو عدم استقرار الدورة الدموية.[3]

يتفاوت معدل حدوث النزف التالي للولادة بشكل كبير بحسب الطرائق والمعايير المستخدمة للتشخيص، حيث إن الطرائق التي تستخدم تقدير ضياع الدم الكمي لتشخيص النزيف التالي للولادة تسجل عادة نسبة حدوث النزف التالي للولادة أعلى منها في الطرائق التي تستخدم ضياع الدم المقدّر بصرياً. فعند اتباع الطرائق التي تعتمد ضياع الدم المقدر كميّاً، يتم الإبلاغ عن حدوث النزف التالي للولادة بنسبة 1 إلى 3 % من الولادات [4] [5]. وفي تحليل بيانات عينة عشوائية للمرضى الداخليين بالولايات المتحدة، بلغت نسبة الإصابة بـ النزف التالي للولادة 3 % عام 2014، مع ملاحظة ارتفاعها مع الوقت [5]. حيث أظهرت الدراسات اللاحقة أن معدل النزف التالي للولادة المعتمد على قياس الدم المفقود كمياً قد يصل إلى 10 % [6].

الآليات الفيزيولوجية التي تحد من ضياع الدم في فترة ما بعد الولادة

يحدث الإرقاء بشكل طبيعي عند فصل المشيمة لأن نزيف الرحم يتم التحكم فيه عن طريق مزيج من آليتين:

- تقلص عضلة الرحم الذي يضغط الأوعية الدموية التي تغذي سرير المشيمة مما يسبب الإرقاء الميكانيكي.
- عوامل مرقئة ساقطية موضعية (عامل الأنسجة [7] [8] ، مثبط منشط البلازمينوجين من النوع 1 [9] [10] ، عوامل التخثر الجهازية [الصفيحات الدموية، عوامل التخثر المنتشرة). علماً أن معظم حالات النزف التالي للولادة سببها اضطراب في إحدى هاتين الآليتين أو كليهما.

إن وجود خلل في الآليات الفيزيولوجية المحددة للنزيف التالي للولادة يجعل احتمال حدوث نزيف صاعق عند الولادة مرتفع؛ لأنه في أواخر الحمل يكون تدفق الدم في الشريان الرحمي من 500 إلى 700 مل / دقيقة، ويمثل حوالي 15% من النتاج القلبي.

الفصل الثاني

ثانياً: أسباب النزف التالي للولادة

تعد العطالة البؤرية أو المنتشرة للرحم Abnormalities of uterine contraction (عدم وجود تقلص فعال للرحم بعد الولادة) السبب الأكثر شيوعًا للنزف التالي للولادة، مما يؤدي إلى حدوث حالة نزف في ولادة واحدة تقريبًا من كل 40 ولادة في الولايات المتحدة، وهو مسؤول عن 80 % على الأقل من حالات النزف التالي للولادة [5].

يتم تشخيص عطالة الرحم بشكل عام عند عدم حدوث انقباض للرحم بعد التدبير الروتيني للمرحلة الثالثة من المخاض (أي تدليك الرحم والأوكسيتوسين)، وقد تترافق عطالة الرحم مع الأنسجة المحتجزة.

تؤدي اضطرابات المشيمة (المشيمة الملتحمة والمشيمة المنزاحة وانفكاك المشيمة المبكر) ومنتجات الحمل المحتجزة وانقلاب الرحم إلى النزف التالي للولادة لأنها تمنع تقلص الرحم الفعال إما بشكل بؤري أو منتشر، وتعد سوابق النزف التالي للولادة والمخاض المطول من أكثر عوامل الخطر المؤهبة للنزف التالي للولادة المرتبط بالعطالة الرحمية، ولكنْ تم اقتراح العديد من عوامل الخطر الأخرى [11].

عندما تكون العطالة منتشرة يمكن أن يكون ضياع الدم أكبر بكثير مما هو ملاحظ؛ لأن الرحم غير المنقبض والمتوسع قد يحتوي على كمية كبيرة من الدم. أما في حالة العطالة الموضعية البؤرية فقد تتقلص منطقة قاع الرحم جيدًا، بينما يكون الجزء السفلي من الرحم متوسعاً وعاطلاً، وهو أمر يصعب اكتشافه بوساطة فحص البطن، ولكن يمكن اكتشافه بوساطة الفحص المهبلي. وعلى الرغم من أن عطالة الرحم المنتشرة هي السبب الأكثر شيوعًا للنزف التالي للولادة، إلا أنها غالبًا ما تستجيب لإعطاء أدوية مقوية لتوتر عضلة الرحم وبالتالي فهي ليست السبب الأكثر شيوعًا لعمليات نقل الدم الهائلة عند الولادة [12].

الرض Blood loss due to genital tract trauma: يمكن أن يكون النزيف المرتبط بالرض ناتجًا عن تمزقات (بما في ذلك تمزق الرحم) أو شقوق جراحية. قد تحدث تمزقات عنق الرحم والمهبل نتيجة لعمليات الولادة الطبيعية أو قد تكون مرتبطة بالتداخلات الطبية.

اعتلالات التخثر أو غيرها من العوامل المؤهبة للنزف : تحدث حالات اعتلال التخثر بنسبة 1:500 ولادة تقريبًا في الولايات المتحدة الأمريكية، وهي مسؤولة عن أقل من 7% من حالات النزف التالي للولادة [5]، ويمكن أن يساهم اعتلال التخثر أو اضطرابات الصفيحات الدموية في النزف التالي للولادة لدى النساء ذوات العوامل المؤهبة للنزيف سواءً أكانت موروثة أم مكتسبة، كما يمكن أن يكون اعتلال التخثر نتيجة للنزف التالي للولادة عندما يكون هناك انخفاض حاد في عوامل التخثر؛ بسبب النزيف الصاعق المستمر واستهلاك الدم لعوامل التخثر المتبقية، فمثلاً النساء المصابات بداء فون ويلبراند معرضات بشكل خاص لخطر النزف التالي للولادة لأن مستويات عامل فون ويلبراند تزداد عادة أثناء الحمل وتنخفض بسرعة بعد الولادة.

يمكن أن يحدث اعتلال التخثر المكتسب الحاد بسبب صمة السائل الأمنيوسي أو انفكاك المشيمة أو الانسمام الحملي المصحوب بأعراض شديدة أو بمتلازمة HELLP (انحلال الدم، ارتفاع أنزيمات الكبد، انخفاض الصفيحات الدموية).

ونظرًا لأن غالبية حالات النزف التالي للولادة ناتجة عن عطالة الرحم، فإن الدليل التالي سيركز على هذا السبب. ومع ذلك يجب على العاملين في الرعاية الصحية والتوليد التفكير في إمكانية أسباب أخرى للنزيف غير الطبيعي عند تدبير النزف التالي للولادة.

عطالة الرحم يمثل 70٪ من حالات النزف التالي للولادة

شذوذات تقلص الرحم Abnormalities of uterine contraction

- **وهن عضلة الرحم Exhaustion of the uterine muscles**

- فرط تمدد الرحم Over-distended uterus
- الانتان الأمنيوسي Chorioamnionitis
- الشذوذات التشريحية للرحم Anatomic distortion of the uterus
- العوامل المسببة لارتخاء الرحم Uterine-relaxing agents

الفلق المشيمية المحتبسة **يمثل 10٪ من حالات النزف التالي للولادة**

- بقاء الفلق والأنسجة المشيمية يمنع الرحم من التقلص بشكل كافي لسد الأوعية الدموية في مكان انفصال المشيمة.

رضوض القناة التناسلية **يمثل 20٪ من حالات النزف التالي للولادة**

فقدان الدم بسبب إصابة السبيل التناسلي Blood loss due to genital tract trauma

- تمزقات وأورام دموية في المهبل أو العجان أو عنق الرحم
- امتداد خزع الفرج الواقي.
- تمزق الرحم.
- انقلاب الرحم.

اضطرابات التخثر **يمثل 1٪ من حالات النزف التالي للولادة**

اضطرابات التخثر الوراثية أو المكتسبة Coagulation abnormalities prevent effective clot formation

اضطرابات التخثر الوراثية

- Von Willebrand's
- مرض الناعور Hemophilia

اضطرابات التخثر المكتسبة أثناء الحمل أو المخاض Coagulation disorders acquired in pregnancy or labor

- التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)
- قلة الصفيحات Thrombocytopenia
- انحلال الدم، ارتفاع إنزيمات الكبد، انخفاض عدد الصفائح الدموية (HELLP)

الفصل الثالث

ثالثاً: عوامل الخطورة

توضح العديد من الدراسات عوامل الخطورة المرتبطة بحالات النزف التالي للولادة ومدى تكرارها، ففي دراسة شملت أكثر من 154000 ولادة، تمت مقارنة 666 حالة من حالات النزف التالي للولادة مع مجموعة الشاهد دون نزيف، وكان الترتيب التنازلي لتكرار العوامل المرتبطة بشدة بالنزيف التالي للولادة على الشكل التالي [13]:

- المشيمة/ الأغشية المحتبسة.
- الفشل في التقدم أثناء المرحلة الثانية من المخاض.
- المشيمة الملتحمة.
- التمزقات.
- الولادة بالتواسطات.
- الوليد العرطل (> 4000 غم).
- اضطرابات ارتفاع ضغط الدم (ما قبل الإرجاج، الانسمام الحملي، HELLP).
- تحريض المخاض بالأوكسيتوسين.
- تطاول المرحلة الأولى أو الثانية من المخاض.

وفي دراسة شملت أكثر من 690.000 ولادة، ارتبطت عوامل الخطورة الأربعة التالية بأعلى احتمالية للحاجة إلى عمليات نقل كبيرة للدم (العدد = 406) أثناء الاستشفاء بعد الولادة وهي [14]:

- المشيمة غير الطبيعية (المشيمة الملتحمة أو المنزاحة) 1.6:10000 ولادة.
- انفكاك المشيمة 1.0:10000 ولادة.
- الانسمام الحملي الشديد 0.8:10000 ولادة.

- موت الجنين داخل الرحم 0.7:10000 ولادة.

كما تشمل عوامل الخطر الأخرى المحتملة: السوابق الشخصية أو العائلية للنزف التالي للولادة، السمنة، تعدد الولادات، العرق الآسيوي أو اللاتيني، المخاض السريع، فرط تمدد الرحم (الحمل المتعدد، الاستسقاء الأمنيوسي، العرطلة الجنينية) ، التهاب المشيمة والسلى، انقلاب الرحم، الورم العضلي الأملس، رحم كوفلير، الأمراض النزفية الوراثية، الاضطرابات النزفية المكتسبة (الانصمام الأمنيوسي، انفكاك المشيمة والإنتان وموت الجنين)، الولادة المهبلية الجراحية، وفقر الدم، واستخدام بعض الأدوية (مرخيات الرحم، والأدوية المضادة للتخثر، ومضادات الاكتئاب وخاصة مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية ومثبطات قبط السيروتونين والنوربينفرين [12] [15] [16].

وفيما يلي تصنيف عوامل الخطورة للنزف التالي للولادة تبعاً لمنظمة رعاية الأمهات بولاية كاليفورنيا [17]:

- خطورة منخفضة:
  - حمل مفرد.
  - ≥ 4 ولادات مهبلية سابقة.
  - عدم وجود جراحة سابقة على الرحم.
  - عدم وجود تاريخ سابق للنزف التالي للولادة.
  - عدم وجود اضطراب نزفي معروف.
- خطورة متوسطة:
  - جراحة سابقة على الرحم.
  - > 4 ولادات مهبلية سابقة.
  - الحمل المتعدد.
  - الأورام الليفية الكبيرة.

- التهاب المشيمة والسلى.
- سوابق النزف التالي للولادة.
- خطورة عالية:
- المشيمة المتحمة أو المشيمة المنزاحة أو المشيمة الواطئة.
- هيماتوكريت <30 % وعوامل خطر أخرى.
- النزيف النشط (أكبر مما هو ظاهر) عند القبول.
- اعتلال تخثر معروف.
- عدد الصفيحات الدموية <100000.

الفصل الرابع

رابعاً: التدبير

أهداف العلاج:

- الاستعادة أو الحفاظ على حجم الدورة الدموية الكافي لمنع حدوث الصدمة بنقص حجم الدم.
- الاستعادة أو الحفاظ على الأكسجة الكافية للأنسجة.
- تصحيح أو منع اعتلالات التخثر.
- القضاء على السبب التوليدي المسبب للنزف التالي للولادة.

مقاربة العلاج:

يعتمد أسلوب العلاج على مجموعة من العوامل، بما في ذلك سبب النزيف وشدته، وما إذا كان البطن مفتوحًا بالفعل للولادة القيصرية.

يمكن جمع الأسباب الأربعة الأكثر شيوعًا للنزف التالي للولادة بالرمز 4T:

- Toneالمقوية: عطالة الرحم.
- Trauma الرض: تمزق، ورم دموي، انقلاب الرحم.
- Tissue الأنسجة: الأنسجة المحتجزة أو المشيمة الملتحمة.
- Thrombin الثرومبين: اعتلالات التخثر [18].

● يتأثر علاج العطالة وهو السبب الأكثر شيوعًا للنزف التالي للولادة بكل من طريقة الولادة وشدة النزيف. فبعد الولادة المهبلية يبدأ علاج العطالة بأدوية مقوية لتوتر عضلة الرحم وإجراءات غير باضعة (تطبيق بالون داخل الرحم) ومن ثم يتقدم إلى إجراءات أكثر بضعاً (تصميم الشريان الرحمي) حتى يتم التحكم في النزيف. وعادة يفضل تجنب فتح البطن والمراضة المرتبطة به.

تستخدم الأدوية المقوية لتوتر عضلة الرحم أيضًا لعلاج العطالة عند الولادة القيصرية، ولكن نظرًا لأن البطن مفتوح بالفعل، فإن الإجراءات الجراحية للتحكم في النزيف التي تتطلب شق البطن (ربط الشريان الرحمي أو ربط الشريان الرحمي والمبيضي وخيوط ضغط الرحم) يمكن تطبيقها في وقت أقل بكثير بالمقارنة مع الولادة المهبلية، ويتم النظر في تصميم الشريان الرحمي إذا فشلت هذه الإجراءات.

يجب على الطبيب أن يشرع في سلسلة من التداخلات الجراحية وغير الجراحية للسيطرة على النزف التالي للولادة وتقييم نجاح أو فشل كل تدبير على الفور. إذا لم ينجح التداخل فيجب بدء العلاج التالي بشكل متسلسل وبسرعة؛ لأن التردد في ذلك يؤخر العلاج وقد يؤدي إلى نزيف صاعق؛ مما يقود في النهاية إلى اعتلال تخثر الدم ونقص حجم الدم الشديد ونقص الأكسجة في الأنسجة وانخفاض حرارة الجسم والحماض.

● يجب التحكم في التمزقات الرضية والنزفية جراحياً، إما عبر المهبل أو عبر البطن.

● يجب إزالة الفلق المشيمية المحتبسة، أما في حالات المشيمة الملتحمة بشكل عام فقد يستطب استئصال الرحم.

- يُعالج اعتلال التخثر بنقل الدم ومشتقاته وتصحيح نقص عوامل التخثر إذا لزم الأمر.

تقييم شدة النزف

من الممكن تصنيف شدة النزف التالي للولادة من خلال الأعراض والعلامات الحيوية وفقاً للجدول (1-1) :

الجدول (1-1) : تصنيف شدة النزف التالي للولادة لدى السيدة من خلال الأعراض والعلامات الحيوية [19]

ضياع الدم نسبة لحجم الدم الكلي	ضغط الدم، مم زئبقي	الأعراض والعلامات
10-15% ما يعادل تقريباً (500-1000) مل	طبيعي	خفقان، دوار، زيادة طفيفة في معدل ضربات القلب
15-25% ما يعادل تقريباً (1000-1500) مل	مرتفع قليلاً	ضعف، تعرق، تسرع القلب (100 إلى 120 نبضة / دقيقة)
25-35 % ما يعادل تقريباً (1500-2000) مل	70-80	القلق، الارتباك، الشحوب، قلة البول، تسرع القلب (120 إلى 140 نبضة / دقيقة)
35-45% ما يعادل تقريباً (2000-2500) مل	50-70	الخمول، شعور الحاجة للهواء وانقطاع البول، الانهيار، وتسرع القلب (> 140 نبضة / دقيقة)

كما تصنف جمعية رعاية الأمهات في كاليفورنيا مراحل النزف التالي للولادة بالشكل التالي :[20]

- **المرحلة 0** – كل امرأة في حالة مخاض / ولادة.

- **المرحلة 1** – ضياع الدم> 500 مل في الولادة المهبلية أو> 1000 مل في الولادة القيصرية أو تغير في العلامات الحيوية (بنسبة> 15 % أو معدل ضربات القلب ≤110 نبضة / دقيقة، ضغط الدم ≤85 / 45 مم زئبق، إشباع الأكسجين <95 %).
- **المرحلة 2** – استمرار النزيف مع ضياع دم <1500 مل.
- **المرحلة 3 –** ضياع دم> 1500 مل أو نقل أكثر من وحدتين من خلايا الدم الحمراء أو العلامات الحيوية غير المستقرة أو الاشتباه في حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية.

يجب تحديد النساء ذوات عوامل الخطورة العالية للنزف التالي للولادة وإسداء المشورة لهن بما يتناسب مع مستوى المخاطر وعمر الحمل.

يجب ضمان توافر الموارد الضرورية لتدبير هؤلاء المريضات بما في ذلك الموظفين والأدوية والمعدات ومدخل وريدي مناسب ومنتجات الدم. يجب أن تلد النساء اللواتي لديهن خطر مرتفع للإصابة بالنزف التالي للولادة في مرفق يحتوي على مستوى مناسب من الرعاية لاحتياجاتهن.

يجب تحديد زمرة دم المريضة وفحصه ومصالبته في النساء ذوات عوامل الخطورة للنزف التالي للولادة. [21]

إن الاستخدام الوقائي الروتيني للأدوية المقوية لقلوصية الرحم مثل الأوكسيتوسين بمفرده أو مع الميزوبرستول يقلل من خطر النزف التالي للولادة بنسبة 30 % على الأقل في إجمالي الولادات. في حين أن الإعطاء الوقائي لحمض الترانيكساميك لا يزال قيد البحث والدراسة [22].

يوجد طيف واسع من التدابير المتبعة لتدبير النزف التالي للولادة وذلك بحسب سبب النزف، وفيما يلي التداخلات المحتملة لتدبير النزف التالي للولادة [23]:

- **العلاج الدوائي:**

الجدول (1-2) : العلاجات الدوائية المستخدمة في تدبير النزف التالي للولادة. [23]	
الدواء	**الجرعة**
أوكسيتوسين	10 إلى 40 وحدة في 500 إلى 1000 مل من محلول ملحي عادي يتم تسريبه بمعدل كافٍ للتحكم بالعطالة أو 10 وحدات IM
حمض الترانيكساميك	1 غ (10 مل من محلول 100 مغم / مل) يتم تسريبه خلال 10 إلى 20 دقيقة، إذا استمر النزف بعد 30 دقيقة، يتم إعطاء جرعة ثانية 1 غ
الإرغوت	ميثيلرجونوفين 0.2 مغ عضلي كل 2 إلى 4 ساعات أو إرغومترين 0.5 مغ وريدي أو عضلي أو إرغونوفين 0.25 مغ عضلي أو عن طريق الوريد كل ساعتين
كاربوبروست	0.25 مغ عضلي كل 15 إلى 90 دقيقة حتى 8 جرعات أو 500 ميكروغرام عضلي بشكل تدريجي حتى 3 مغ أو 0.5 مغ داخل الرحم
ميزوبرستول	800 إلى 1000 ميكروغرام عن طريق المستقيم
دينوبروستون	20 مغ عن طريق المهبل أو المستقيم كل ساعتين
العامل السابع المفعل	من 50 إلى 100 ميكروغرام / كغ كل ساعتين

- **التداخلات الجراحية:**

- إصلاح التمزقات
- ربط الشريان الرحمي
- تجريف الرحم وإزالة البقايا.
- لقط أو ربط الشريان الرحمي المبيضي
- خياطة ضغط الرحم (خياطة B-Lynch)
- وضع خيوط على شكل 8 أو خيوط مرقئة أخرى مباشرة في سرير المشيمة

- سدادة الأبهر بالبالون الانقاذي.
- ضغط الشريان الأبهري / الحرقفي.
- ربط الشريان الحرقفي الباطن.
- استئصال الرحم التام أو فوق عنق الرحم.

- **الإجراءات التداخلية الوعائية الدموية:**

- التصميم الشرياني الانتقائي
- سدادة بالون الشريان الحرقفي الأصلي.
- سدادة البالون الأبهري المتقطعة

- **نقل الدم:**

- كريات الدم الحمراء المكثفة
- البلازما المجمدة الطازجة
- الصفيحات
- الرسابة القرية

- **تداخلات غير جراحية:**

- تمسيد الرحم
- السدادات
- السوائل الوريدية
- بالون داخل الرحم.

طلب استشارات الاختصاصات الأخرى:

- جراحة عامة
- أشعة تداخلية
- جراحة رضية
- جراحة بولية
- فريق تخديري
- طبيب أورام نسائية

الفصل الخامس

خامساً: المراضة والوفيات

وفيات الأمهات يبلغ متوسط وفيات الأمهات في النزف التالي للولادة حوالي 2 % مع وجود اختلافات واسعة في جميع أنحاء العالم اعتمادًا على كل من الصحة العامة للنساء الحوامل

في المجتمعات، والموارد اللازمة لعلاج النزف التالي للولادة [24]. حيث تختلف معدلات الوفيات من 0.6 % في المملكة المتحدة إلى 20 % في أجزاء من أفريقيا، ومن 1 من كل 100 ألف ولادة في المملكة المتحدة مقابل 1 من كل 1000 ولادة في أجزاء العالم النامي. كما أن النساء المصابات بفقر الدم عند الولادة بسبب سوء التغذية أو الملاريا معرضات بشكل خاص للعقابيل الشديدة للنزف التالي للولادة.

نقل الدم: في تجربة شملت أكثر من 20000 امرأة حول العالم مصابات بالنزيف التالي للولادة (WOMAN[1])، تلقت 54 % منهن عمليات نقل دم [25]. وبالمقارنة فإن معدل نقل الدم في إجمالي الولادات في الولايات المتحدة هو 4 إلى 7 لكل 1000 ولادة [26] ، وتكرار نقل الدم في حالات النزف التالي للولادة كان 16 % في 2014 [5]. وتشمل مخاطر نقل الدم العدوى، واضطرابات الشوارد، وردود الفعل التحسسية، انحلال دموي حاد، وفرط الحجم من النقل الزائد للدم.

استئصال الرحم: في الولايات المتحدة خضعت 2.1 % من النساء المصابات بالنزف التالي للولادة لعملية استئصال الرحم في عام 2014، وشكلت العطالة ما يقرب من 60 % من هذه الحالات [5].

الانصمام الخثاري – في تجربة WOMAN الموصوفة أعلاه، كان لدى 0.3٪ من النساء المصابات بالنزف التالي للولادة حدث انصمامي خثاري (خثار الأوردة العميقة، الصمة الرئوية، النشبة الدماغية، احتشاء عضلة القلب) في غضون 42 يومًا من الولادة [25].

الوقاية من الخثار: يُعدُّ نقل الدم عامل خطر مستقل لتطور الانصمام الخثاري عند مرضى الرضوض[27] . ولهذا السبب، يجب أن تتلقى جميع النساء اللواتي تم نقلهن الى المشفى بسبب النزف التالي للولادة العلاج الوقائي الخثاري الميكانيكي (جوارب ضغط متدرجة أو جهاز ضغط هوائي) في أقرب وقت ممكن والاستمرار في الوقاية من التخثر حتى التخريج

[1] WOrld Maternal ANtifibrinolytic (WOMAN) trial [25]

[28]. يجب إضافة الوقاية الدوائية بعد 12 إلى 24 ساعة من السيطرة على النزيف، بشرط أن تكون اختبارات التخثر طبيعية أو قريبة من الطبيعي.

الاضطرابات الدموية الهيموديناميكية وفشل الأعضاء: في تجربة WOMAN كان لدى 60 % من النساء المصابات بالنزيف التالي للولادة علامات سريرية على عدم استقرار الدورة الدموية عند تشخيص النزف التالي للولادة، وحوالي 4 % أصيبوا بالفشل الكلوي، قصور القلب، القصور التنفسي، أو القصور الكبدي [25]. يمكن أن يؤدي علاج عدم استقرار الدورة الدموية بالسوائل والدم إلى زيادة الحِمل الوريدي، مما يؤدي إلى الوذمة الرئوية.

متلازمة شيهان: تُعدُّ متلازمة شيهان (أي قصور الغدة النخامية بعد الولادة) من المضاعفات النادرة، ولكنها قد تهدد الحياة. حيث تتضخم الغدة النخامية أثناء الحمل، وتكون عرضة للتنخر بسبب صدمة نقص حجم الدم. ويمكن أن يكون الضرر الذي يلحق بالغدة النخامية خفيفًا أو شديدًا، ويمكن أن يؤثر على إفراز واحد أو عدة هرمونات أو كل هرموناتها. العرض البدئي الشائع هو مزيج من فشل الإرضاع وإنتاج الحليب بعد الولادة وانقطاع الطمث أو قلة الطمث، ولكن يمكن أن يحدث أي من مظاهر قصور الغدة النخامية (مثل انخفاض ضغط الدم ونقص صوديوم الدم وقصور الغدة الدرقية) في أي وقت من فترة ما بعد الولادة مباشرة إلى سنوات بعد الولادة.

إن انخفاض الضغط الدموي عند المريضة حتى بعد إعطاء معيضات الحجم يوجه نحو قصور الغدة الكظرية وعندها يجب تقييم وعلاج هذه الحالة على الفور، ويمكن تأجيل تقييم العيوب الهرمونية الأخرى لفترة أربعة إلى ستة أسابيع بعد الولادة.

تناذر الحجرات البطني: يُعدُّ تناذر الحجرات البطني من المضاعفات النادرة، ولكنها مهددة للحياة. يجب أن يؤخذ التشخيص في الاعتبار عند المريضات اللاتي يعانين من انتفاخ شديد في البطن وقلة التبول المترقية واللاتي يصبن بفشل أعضاء متعدد. ومن الجدير

بالملاحظة أن المريضة بعد الولادة القيصرية لديها ضغط داخل البطن يقترب من الضغط في تناذر الحجرات البطني عند غير الحوامل [29].

متلازمة أشرمان: إن تطور الالتصاقات داخل الرحم (تسمى متلازمة أشرمان) يمكن أن يؤدي إلى اضطرابات الدورة الشهرية والعقم. ترتبط ما يقرب من 90 % من حالات الإصابة الشديدة بالالتصاقات داخل الرحم بتجريف الرحم بسبب مضاعفات الحمل، مثل النزف التالي للولادة [30] [31]. وقد تكون الخيوط الجراحية المستخدمة لضغط الرحم في علاج النزف التالي للولادة سبباً في تطور الالتصاقات داخل الرحم [32] [33].

فقر الدم بعد الولادة: يُعدُّ فقر الدم بعد الولادة شائعاً، فقد كان أحد المعايير الكلاسيكية لتشخيص النزف التالي للولادة هو الانخفاض بمقدار 10 نقاط في تركيز الهيماتوكريت بعد الولادة من مستويات ما قبل الولادة. ويمكن أيضًا تعريف فقر الدم بعد الولادة عندما يكون مستوى الهيموغلوبين <11 غم /دل بعد أسبوع واحد من الولادة و <12 غم / دل بعد ثمانية أسابيع من الولادة [34].

- **العلاج:** قد يتطلب فقر الدم الحاد الناتج عن النزف التالي للولادة عملية نقل دم واحدة أو أكثر اعتمادًا على شدة فقر الدم ودرجة الأعراض التي تُعزى إلى فقر الدم. ومن الممارسات الشائعة نقل الدم إلى النساء العرضيات مع قيمة هيموغلوبين <7 غم / دل [2].

الفصل السادس

سادساً النكس أو التكرار

النساء اللاتي يعانين من النزيف التالي للولادة سابقًا لديهن مخاطر تصل إلى 18 % لتكرار الإصابة في الحمول اللاحقة [35] [36]. يعتمد خطر التكرار جزئيًا على السبب الأساسي (فخطر تكرر انفكاك المشيمة هو 5 إلى 15 %). إن النزف التالي للولادة وحده

ليس مؤشراً قوياً للكشف عن الاضطرابات النزفية الوراثية نظراً إلى أن اضطرابات النزف غير المشخصة نادراً ما تكون سبب النزف التالي للولادة. فقد حددت دراسة أجريت على 50 امرأة مصابة بالنزف التالي للولادة وخضعن لفحص ما بعد الولادة وجود اضطراب نزفي وراثي لدى امرأة واحدة فقط [37] . ومع ذلك فإن النزف التالي للولادة غير المبرر الذي لا يستجيب للتدابير العامة يجب أن ينبه الأطباء إلى احتمال أن يكون الاضطراب النزفي العامل المسبب [38]خاصة عند النساء اللواتي لديهن تاريخ نزيف طمثي غزير، والنزف المفرط بعد الرضوض الطفيفة أو سوابق عائلية لاضطرابات النزف.

الوقاية: يمكن أن يقلل التدبير الفعال للدور الثالث من المخاض من حدوث النزف التالي للولادة الناجم عن العطالة.

الفصل السادس

دور الميزوبرستول والأوكسيتوسين في تدبير النزف التالي للولادة والوقاية منه

سنتناول في الفصل التالي كلاً من الميزوبرستول والأوكسيتوسين بالتفصيل ودورهما في تقليل حدوث النزف التالي للولادة.

أولاً- الأوكسيتوسين:

يتم إفراز هرمون الأوكسيتوسين من النخامة العصبية، ويتكون كغيره من الهرمونات النخامية العصبية من 9 أحماض أمينية [40] [39]، وقد تم وصف خصائصه المقبضة للرحم مبكراً منذ العام 1906 [39] [40] [41]، وتم تصنيعه معملياً في منتصف خمسينيات القرن الماضي، وقد نال مصنعه حينها جائزة نوبل [41]. ويُعدُّ الأوكسيتوسين الصنعي من أهم الأدوية في الطب التوليدي لدوره الذي لا يمكن الاستغناء عنه في تحريض المخاض وتدبير النزف التالي للولادة [41] [42]، يستخدم الأوكسيتوسين بشكل تقديري في 10%

من مجموع الولادات حول العالم [39]، ويمتلك الأوكسيتوسين تأثيرات محيطية ومركزية واسعة على مختلف أعضاء الجسم، بالإضافة إلى تأثيراته النفسية التي يتم استغلالها في بعض الحالات.

يستطب استخدامه بشكل عام في الطب التوليدي لتحسين قلوصية عضلة الرحم [43]، في الحالات التي تتطلب تحريض المخاض أو الإجهاض الناقص [44] [43]، كما أن له دوراً أساسياً في التدبير الفعال للطور الثالث من المخاض للحد من النزف التالي للولادة [43]، يتوفر الأوكسيتوسين على شكل أمبولات معدة للحقن بمقدار 10 أو 20 أو 30 وحدة دولية للأمبولة.

الحرائك الدوائية للأوكسيتوسين:

تتوافر الكمية المحقونة من الأوكسيتوسين حيوياً بالكامل، ويستغرق وصوله لتركيز بلازمي ثابت مدة 40 دقيقة [45]، يستقلب فيما بعد في الكبد والكلية بوساطة انزيم الأوكسيتوسيناز وتطرح نسبة قليلة منه في البول من دون تغير [45] [43].

دور الأوكسيتوسين في تدبير النزف التالي للولادة والوقاية منه:

يستخدم الأوكسيتوسين بشكل عام لتقصير مدة الطور الثالث من المخاض مباشرة بعد ولادة الجنين، ويعطى بشكل روتيني في العمليات القيصرية لزيادة قلوصية الرحم ما بعد الولادة للوقاية من عطالة الرحم والنزف التالي للولادة. [46]. إنَّ التطبيق الوقائي للأوكستوسين يحدُّ من حدوث النزف التالي للولادة بنسبة 40% [47]. وهذا التأثير مثبت حتى عند تطبيقه بعد خروج المشيمة [48] [49]. وللأوكستوسين فعالية مضاهية لفعالية قلويدات الإرغوت والبروستاغلاندينات في الوقاية من النزف التالي للولادة، وله تأثيرات جانبية قليلة مقارنة بالأدوية السابقة، لذلك أصبح الخيار الأول في الوقاية من النزف التالي للولادة. [48] [50] [51].

الجرعة وطرائق الإعطاء:

يتم تحديد جرعة الأوكسيتوسين بشكل عام من قبل الطبيب المعالج، وذلك تبعاً لاستجابة عضلة الرحم بحسب التأثير المطلوب. يعطى الأوكسيتوسين حقناً عضلياً أو تسريباً وريدياً، وأصبح الحقن العضلي مؤخراً غير مفضل بسبب طول فترة التأثير، وصعوبة التحكم بالجرعة عند حدوث أي عرض جانبي. يتم التسريب الوريدي بتخفيف 10 وحدات دولية (1 مل) في 500 مل من محلول وريدي مناسب (0.9% محلول كلوريد الصوديوم، رينغر لاكتات، 5% ديسكستروز). ومن أجل الوقاية من النزف التالي للولادة يتم تسريب 20–40 milliunit من الأوكسيتوسين بالدقيقة أو 10 وحدة دولية حقناً عضلياً، ولم يتم تحديد جرعة عظمى للأوكستوسين. [46]

الأعراض الجانبية:

ترتبط الأعراض الجانبية غالباً بالجرعة، وتعتبر متلازمة الرحم مفرط الاستثارة وانخفاض إصغاء الجنين من الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً عند عموم السكان. تظهر كذلك أعراض جانبية أخرى مثل: الغثيان، الإقياء، بطء القلب الجيبي، خوارج انقباض بطينية. ولكنْ قد يكون سبب هذه الأعراض المخاض وليس الأوكسيتوسين.

مضادات الاستطباب العامة [46] [52] [52]:

- جميع الحالات التي تُعدُّ فيها الولادة المهبلية مضاداً استطباباً.
- سوابق الحساسية للأوكسيتوسين.

ثانيا– الميزوبرستول:

إن الميزوبرستول هو مستحضر صنعي للبروستاغلاندين E1، وهو متوافر على شكل أقراص 100 و200 ميكروغرام [53]. وتم تطويره بشكل رئيس للعلاج وللوقاية من القرحات المعدية، وذلك لخصائصه المضادة لإفراز الحمض المعدي وقدرته على حماية مخاطية

المعدة، ثم أصبح لاحقاً عقاراً مهماً جداً في ممارسة الطب التوليدي؛ بسبب قدرته الكبيرة على تقليص عضلات الرحم، كما أنه يستخدم بشكل رئيس للإجهاض الطبي، إنضاج العنق، تدبير الإجهاض الناقص، ولتدبير النزف التالي للولادة [54]. يتميز الميزوبرستول بسهولة تخزينه، إذ يبقى مستقراً في درجة حرارة الغرفة، وامتصاصه السريع عن طريق الفم، ورخص سعره، وتأثيراته الجانبية الجهازية القليلة. وعلى الرغم من انتشاره الواسع فإن الاستخدام الأمثل لا يزال محل نقاش، إلا أن للميزوبرستول دوراً أساسياً ومهماً في التدبير للنزف التالي للولادة حتى بجرعاته الصغرى نسبياً. [55]

دور الميزوبرستول في تدبير النزف التالي للولادة والوقاية منه :

تنصُّ التوصيات الحالية على أنَّ جرعة واحدة (600 ميكروغرام) من الميزوبرستول بالطريق الفموي مناسبة للوقاية من النزف التالي للولادة، ولاعتبارات السلامة تعطى هذه الجرعة بعد ولادة الطفل [56]. وفي العام 2010 أضافت منظمة الصحة العالمية الميزوبرستول لقائمة الأدوية الضرورية المستخدمة في الوقاية من النزف التالي للولادة [57]. أما بالنسبة لعلاج النزف التالي للولادة، فقد أوصت الدراسات المسندة بالدليل على إعطاء الميزوبرستول بجرعة 800 ميكروغرام تحت اللسان فور تشخيص النزف التالي للولادة بسبب العطالة الرحمية[58] . [59]

إن مشاركة الميزوبرستول مع الأدوية الأخرى المقبضة للرحم (باستثناء الأوكسيتوسين) لتدبير أو للوقاية من النزف التالي للولادة تفتقر للدليل حتى الآن [60] [61] .[62]

إعطاء الميزوبرستول تحت اللسان لتدبير النزف التالي للولادة يُعدُّ الطريقة المثلى لتدبير النزف التالي للولادة، إذ أنه الطريقة الوحيدة التي تعتمد على دراسات مسندة بالدليل [59] [58]، حيث يتيح الطريق تحت اللسان امتصاصاً أسرع ومدة تأثير أطول وتوافر حيوي أكثر من الطرائق الأخرى [63].

وفي حين يجب تسريب الأوكسيتوسين الوريدي عند توفره، إلا أنه يمكن للميزوبرستول أن يكون البديل الذي يأتي في المرتبة الأولى عند عدم توافر الأوكسيتوسين.

أظهرت مختلف الدراسات التي تناولت دور الميزوبرستول في الوقاية وفي علاج النزف التالي للولادة أن له أعراضاً جانبية تظهر لفترة قصيرة، ومرتبطة إجمالاً باختلاف الجرعات وطرائق الإعطاء.

طرائق الإعطاء:

أُجريت العديد من الدراسات خلال العقدين الأخيرين لتقييم اختلاف الحرائك الدوائية للميزوبرستول باختلاف طرائق تطبيقه. ومن أهمها: [64].

- **الإعطاء الفموي:**

وُجد أن الميزوبرستول يمتص بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي بعد الإعطاء الفموي. إلاّ أنه يمرُّ باستقلاب سريع، فبعد إعطاء الميزوبرستول بجرعة 400 ميكروغرام بالطريق الفموي يرتفع التركيز المصلي للميزوبرستول بشكل سريع ويصل للتركيز الأعظمي خلال 30 دقيقة، ويهبط كذلك بشكل سريع خلال 120 دقيقة ويبقى منخفضاً بعد ذلك [64] [65] .

- **الإعطاء تحت اللسان:**

يتميز تطبيق الميزوبرستول تحت اللسان عن طرائق التطبيق الأخرى بأنه يوفر أعلى تركيز مصلي، وأقل زمن لازم للوصول للتركيز الأعظمي وأكبر قيمة توافر حيوي [66].

- **الإعطاء المهبلي:**

وجدت الدراسات أن التطبيق بالطريق المهبلي للميزوبرستول يملك فعالية أكبر [67] [68] من الإعطاء الفموي [64]، وعلى الرغم من أن التركيز المصلي في الإعطاء الفموي يصل إلى مستويات أعلى منها في التطبيق المهبلي [67] [68]، إلا أنَّ التوافر الحيوي

للميزوبرستول بعد التطبيق المهبلي يكون أعلى مقارنة بالطريق الفموي، الأمر الذي يفسر الفاعلية الأكبر للطريق المهبلي في الإجهاض الطبي .

- **الإعطاء عن طريق المستقيم:**

دراسة الإعطاء عن طريق المستقيم تأخرت واقتصرت على تدبير النزف التالي للولادة، يأخذ منحنى الامتصاص عن طريق المستقيم شكلاً قريباً من الامتصاص بالطريق المهبلي إلا أنه يقدم ثلث التوافر الحيوي الموجود بالإعطاء بالطريق المهبلي [55] .[65]

- **الإعطاء داخل الرحم خلال العملية القيصرية:**

وجد أن تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم بالمشاركة مع الأوكسيتوسين قد قلل بشكل كبير من كمية النزف التالي للولادة، وكان له تأثيراً إيجابياً على الفرق بين قيم الخضاب والهيماتوكريت قبل وبعد العملية القيصرية. [69] [70] [71]

الجرعات:

- يعطى الميزوبرستول بالطريق الفموي بجرعة 600 ميكروغرام مباشرة بعد الولادة للوقاية من النزف التالي للولادة. [56]
- يعطى بالطريق الفموي بجرعة 600-1000 ميكروغرام لتدبير النزف التالي للولادة.[58] [59]
- وجدت الدراسات أن إعطاء الميزوبرستول بجرعة 400 ميكروغرام بالتطبيق الرحمي بالمشاركة مع التسريب الوريدي للأوكسيتوسين أثناء العملية القيصرية قللت بشكل واضح من كمية النزف التالي للولادة. [71] [69]
- في دراسة أخرى تم تطبيق 800 ميكروغرام من الميزوبرستول رحمياً بالمشاركة مع التسريب الوريدي للأوكسيتوسين أثناء العملية

القيصـــرية وكانـــت النتيجـــة انخفـــاض واضـــح فـــي كميـــة النـــزف التـــالي للولادة. [70]

استقلاب الميزوبرستول:

يتم امتصاص الميزوبرستول بسرعة، ويستقلب في الكبد بعد إزالة الاستر منه بشكل سريع إلى حمض الميزوبرستول الذي هو الشكل الفعال للدواء، ويطرح عن طريق البول بنسبة 64 –73%، وعن طريق البراز بنسبة 15% خلال 24 ساعة [72]. وتعادل فاعليته الحيوية عند إعطائه مهبلياً ثلاثة أضعاف فاعليته فيما لو أُعطي عن طريق الفم، وربما يعود السبب في ذلك إلى الاستقلاب الكبدي عند الإعطاء الفموي للدواء. [73]

التأثيرات الجانبية:

تحـــدث تـــأثيرات جانبيـــة هضـــمية مثـــل: "غثيـــان، إقيـــاء، إســـهال، ألـــم بطنـــي وانتفاخ" في أكثر من 10% من الحالات. [74]

مضادات الاستطباب:

- فرط التحسس للدواء.
- يستخدم بحذر لدى المصابات بقصور كلوي.

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثّاني من ستة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: التوصيات.

الفصل السادس: المحددات والمعوّقات.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

المقدمة

يبلغ معدل انتشـــار النزف التالي للولادة postpartum hemorrhage (PPH) 6–10.8%[61] [75] ، ويشكل السبب البارز في أكثر من ثلث حالات وفيات الأمهات في آسيا وأفريقيا.[76]

في الثلاثين عامًا الماضية، تم إجراء العديد من الدراسات البحثية والجهود لتحسين التدابير الوقائية للنزف التالي للولادة والتي خلصـت في عام 2012 إلى إمكانية اسـتخدام الميزوبرستول كبديل للأوكسيتوسين.[61]

في بعض الدراسات تم استخدام الميزوبرستول داخل الرحم للوقاية من النزف أثناء وبعد الولادة.[70] [77]

هدف البحث

يهدف لدراســة فعالية تطبيق الميزوبرســتول داخل الرحم خلال العملية القيصــرية بالمشــاركة مع التســريب الوريدي للأوكســيتوســين للحد من حدوث النزف الأولي التالي للولادة، بالمقارنة مع التسريب الوريدي للأوكسيتوسين بمفرده.

طريقة وأسلوب البحث

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية من نمط حالة–شاهد (A prospective study of a case- control pattern)، أجريت في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشــق في الفترة ما بين 2020/2/1 إلى 2021/2/1، شــملت حوامل مقبولات لإجراء عملية قيصـــرية انتخابية في جناحي المخاض العام والمخاض الخاص وفق المعايير الآتية:

معايير الإدخال:

- ❖ حوامل بعمر ما بين 18–40 سنة.
- ❖ حمل مفرد.
- ❖ العمر الحملي أكثر أو يساوي ٣٨ اسبوعاً.
- ❖ المريضة مرشحة لإجراء ولادة قيصرية بتمام الحمل.
- ❖ الموافقة على الاشتراك في البحث.

معايير الاستبعاد:

- ☒ نزيف ما قبل الولادة خلال الحمل الحالي.
- ☒ فقر الدم الشديد بخضاب أقل من 10 مغ/ دل.
- ☒ قصة سريرية لمرض نزفي عند الأم كَعَوَز العمل الثامن أو التاسع أو مرض فون ويلبراند.
- ☒ النساء اللواتي يعانين من الأورام الليفية.
- ☒ النساء اللواتي يعانين من المشيمة المنزاحة أو المشيمة الملتحمة أو الوعاء المتقدم على المجيء.
- ☒ حدوث عطالة رحمية أثناء العملية القيصرية الحالية.
- ☒ رفض المشاركة في الدراسة.

طريقة العمل

قبل بدء البحث، تم إنشاء جدول توزيع عشوائي باستخدام الكمبيوتر وتوزيع أرقام متسلسلة في ظروف مغلقة، حيث تم التوزيع العشوائي لمجموعتين بنسبة ١:١ (مجموعة الحالات ومجموعة الشاهد)، ثم بعد اختيار النساء الحوامل وأخذ موافقاتهن على الاشتراك في البحث وتحقيقهن معايير البحث، تم فتح ظروف التوزيع العشـــوائي المغلقة في وقت مبكر من المخاض، وتم استخدام طريقة الظروف المغلقة للتوزيع ليكون التوزيع عشوائياً، وغير معروف من قبل الحامل المشاركة أو الباحث.

بعد تحقيق الحامل لمعايير البحث وموافقتها على المشاركة تم إجراء ما يأتي:

1. أخذ قصة سريرية مفصّلة تتضمن القصة الحملية واستطباب العملية القيصرية والسوابق المرضية والدوائية والجراحية والعائلية.
2. إجراء فحص سريري وصدوي واستقصاءات مخبرية تتضمن قياس مستوى الخضاب والتحاليل الروتينية قبل الجراحة القيصرية ومعايرة الخضاب بعد ست ساعات من العملية القيصرية.
3. تم تسريب الأوكسيتوسين لجميع الحوامل، وتمَّ إعطاء النساء في مجموعة الحالات الميزوبرستول (مضغوطتين 400 ميكروغرام) بالطريق الرحمي (تم وضع المضغوطة في قعر الرحم بعد الولادة وتوليد المشيمة، قبل البدء بخياطة الطبقة الأولى من الرحم).
4. تمت مراقبة وتسجيل كمية فقد الدم المقدرة خلال العملية القيصرية وبعدها لست ساعات، وتسجيل تكرار حدوث النزف التالي للولادة والحاجة لنقل دم والحاجة لاستخدام أدوية إضافية مقبضة لعضلة الرحم، كما تم تسجيل حدوث اختلاطات أخرى أو أعراض جانبية خلال الـ 24 ساعة التالية للولادة.
5. تم تسجيل البيانات والمعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الوصول لحجم العينة المطلوب تم إدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً واستخلاص النتائج ومقارنتها مع دراسات عالمية مشابهة.

اعتبارات وتعاريف Definitions & Considerations

❖ **تقدير كمية النزف خلال العملية القيصرية:** تم استخدام الجدول (2–1) التقديري لتحديد كمية النزف خلال العملية القيصرية.[78]

الجدول (2–1) تقدير كمية النزف خلال العملية القيصرية				
قياس الشانة\الشاشة	نسبة الإشباع			
	%25	%50	%75	%100
10×10	3 مل	6 مل	9 مل	12 مل
30×30	25 مل	50 مل	75 مل	100 مل
45×45	40 مل	80 مل	120 مل	160 مل

❖ **النزف التالي للولادة:** هو الفقد الدموي من خلال القناة التناسلية الذي يزيد عن 500 مل التالي للولادة الطبيعية أو الذي يزيد عن 1000 مل خلال الـ24 ساعة الأولى بعد العملية القيصرية.[79]

❖ **الميزوبرستول:** هو نظير صنعي للبروستاغلاندين E1 يستخدم في العديد من الاستطبابات في ممارسة التوليد وأمراض النساء، بما في ذلك الإجهاض الدوائي، تدبير الاسقاط، تحريض المخاض، إنضاج عنق الرحم قبل العمليات الجراحية، وعلاج النزف التالي للولادة، وبسبب تطبيقاته الواسعة في الصحة الإنجابية، فإن الميزوبرستول مدرج في قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية [80]

وفيما يلي نسخة عن الموافقة المستنيرة واستمارة البحث:

الموافقة المستنيرة للاشتراك في البحث العلمي:

عنوان البحث: فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم أثناء العملية القيصرية لمنع النزف الأولي التالي للولادة

اسم الباحث: د. مريم حسين الدخيل.

سيدتي:

سنقوم بدراسة فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم خلال العملية القيصرية بالمشاركة مع التسريب الوريدي للأوكسيتوسين في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق، ولذلك تهمّنا مشاركتك في الدراسة، لذا فإننا نودُّ إعطاءَنا بعض البيانات التي لا تحوي أيَّ معلومات تشير إلى هويتك بأي صورة كانت، وسنحتفظ بها بسرية تامة، ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط، إن هذه الدراسة لا تشتمل على أيٍّ تداخل من شأنه التأثير في تدبير المرض، ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية إضافية.

إن ملء الاستمارة والمشاركة في الدراسة غير ملزمين، ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المشفى، ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أيّ سؤال لا ترغبين بالإجابة عنه، كما أننا سنرحب بأي استفسار لديك بخصوص الحالة التي تعانين منها.

نطمح بمشاركتك في هذه الدراسة.

أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة عن أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

مع علمي أن هذه المشاركة غير مأجورة.

اسم وتوقيع السيدة المشاركة اسم وتوقيع الطبيبة

استمارة البحث: فعالية تطبيق الميزوبرستول داخل الرحم أثناء العملية القيصرية لمنع النزف الأولي التالي للولادة				
الاسم			رقم الاستمارة:	
العمر:	العمر الحملي:		المجموعة	
السوابق المرضية والعادات				
القصة التوليدية واستطباب القيصرية				
الفحص السريري				
الفحص الصدوي				
كمية النزف المقدرة عيانياً والحاجة لنقل الدم				
نتائج التحاليل المخبرية				
قبل القيصرية	HGB		HCT	
بعد القيصرية	HGB		HCT	
الاختلاطات والتأثيرات الجانبية				
ملاحظات				

منظم الاستمارة:

طرائق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم – وبشـــكل دوري– إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 ، 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واســتخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

❖ **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$:

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

❖ **الانحراف المعياري** σ: ويحســب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

X_i: مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).

❖ تم حساب المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.

❖ تم اعتماد الاختبار الإحصـائي test Chi-square X2 (لدراسـة المتغيرات الفئوية) وStudent's t test وMann-Whitney U test (لدراســة المتغيرات المســتمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصـائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهمّ.

الفصل الثاني

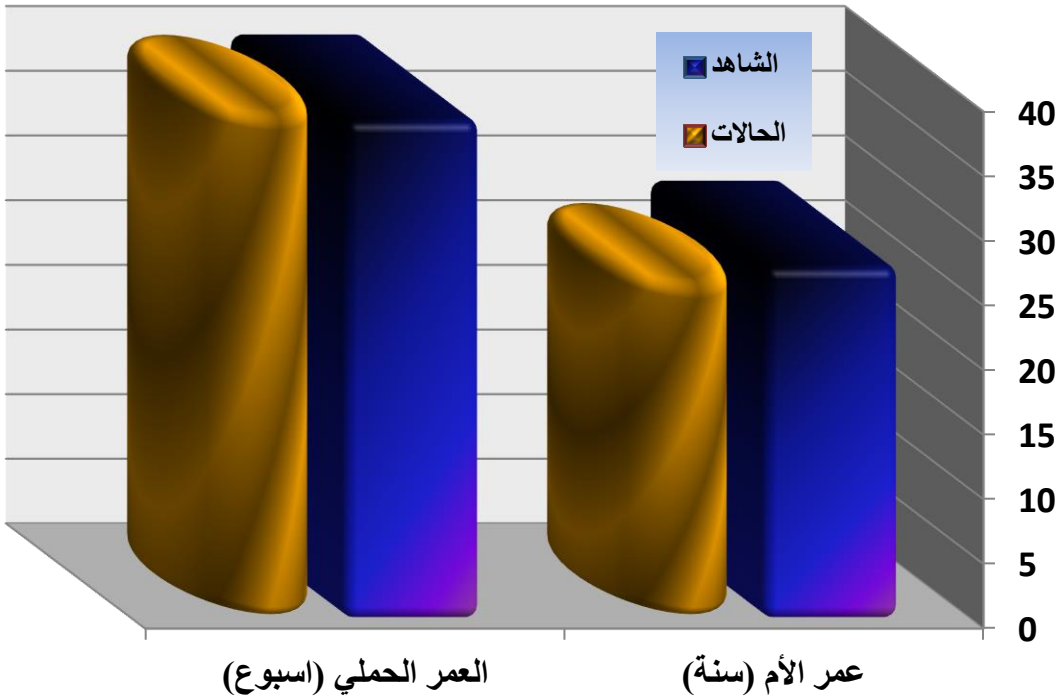
نتائج البحث

في نهاية البحث تم جمع بيانات 120 حامل شاركن في الدراسة، وقد توزعن على مجموعتين هما مجموعة الشـــاهد (60 حاملاً) ومجموعة الحالات (60 حاملاً)، وقد قمنا بإدخال هذه البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS (الإصدار 23 , 2015)، ووصلنا للنتائج الآتية:

1. مقارنة عمر الحامل والعمر الحملي بين المجموعتين:

الجدول (2-2) مقارنة عمر الحامل والعمر الحملي بين المجموعتين

	الشاهد		الحالات		
	Mean	S.td	Mean	S.td	P
عمر الأم	27.4	5.8	25.9	5.8	0.153
العمر الحملي	38.7	0.7	38.9	0.9	0.302



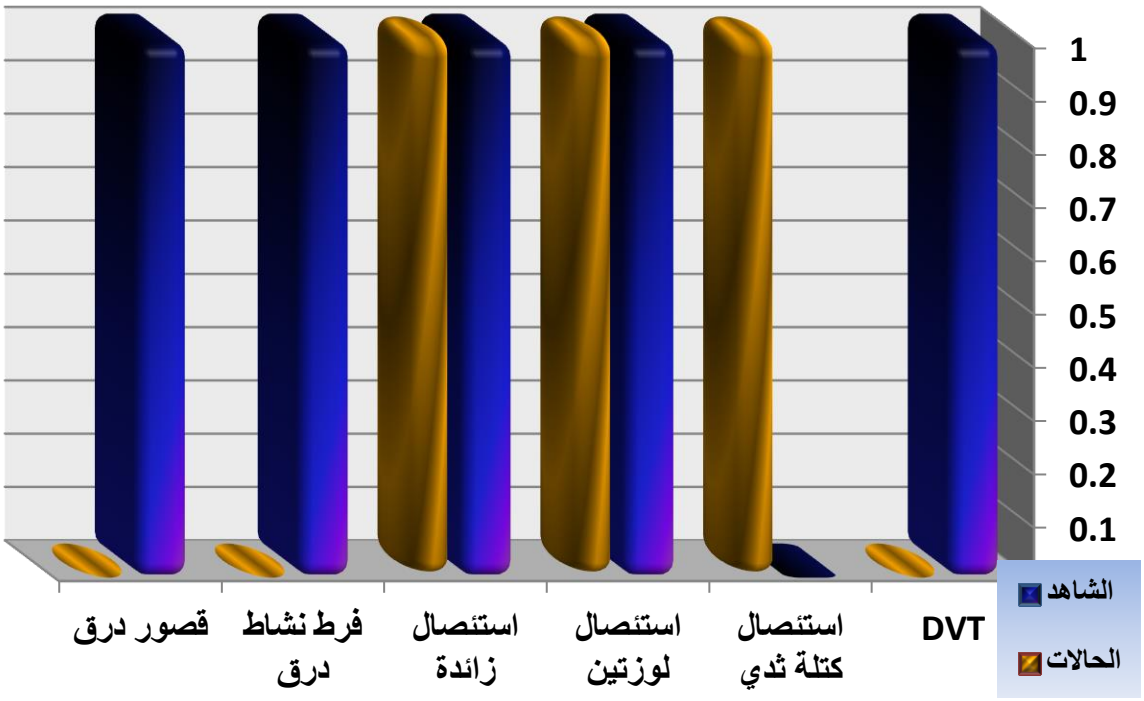
المخطط (2-1) مقارنة عمر الحامل والعمر الحملي بين المجموعتين

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ متوســـط عمر الحامل أكبر في مجموعة الشـــاهد، ولكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط العمر الحملي متقارب بين المجموعتين ولا أهمية إحصائية للفرق.

2. مقارنة السوابق المرضية والجراحية بين المجموعتين:

الجدول (2-3) مقارنة السوابق المرضية والجراحية بين المجموعتين					
	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
بدون سوابق	55	%91.7	57	%95	0.672
DVT	1	%1.7	0	%0	
استئصال كتلة ثدي	0	%0	1	%1.7	
استئصال لوزتين	1	%1.7	1	%1.7	
استئصال زائدة	1	%1.7	1	%1.7	
فرط نشاط درق	1	%1.7	0	%0	
قصور درق	1	%1.7	0	%0	



المخطط (2-2) مقارنة السوابق المرضية والجراحية بين المجموعتين

من الجدول (2–3) نلاحظ الآتي:

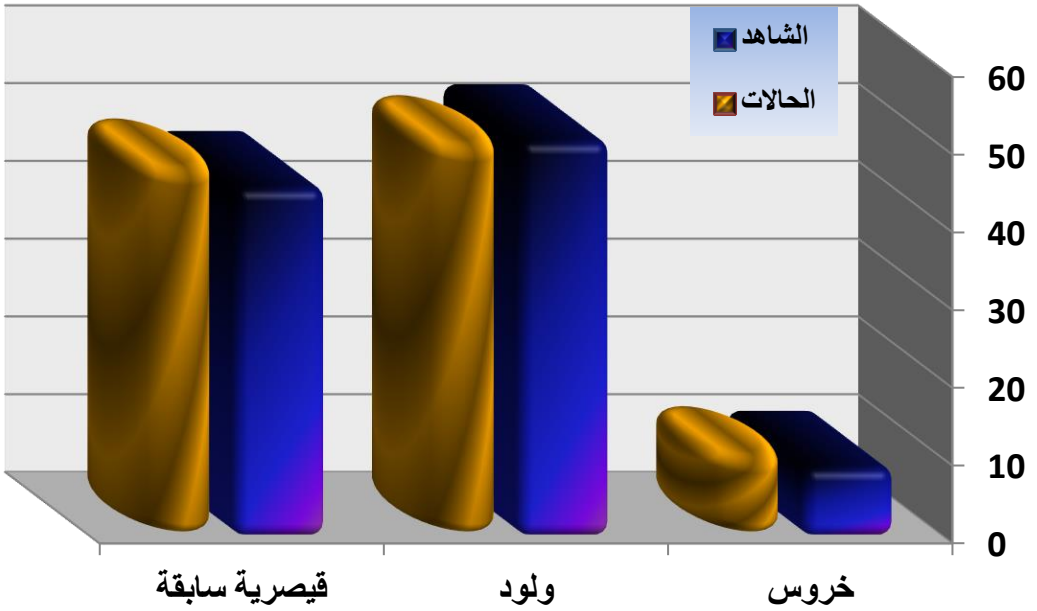
- ❖ غالبية الحوامل في المجموعتين لم يكن لديهن سوابق مرضية أو جراحية.
- ❖ نسبة وجود سوابق مرضية أو جراحية متقاربة بين المجموعتين ولا أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين.

3. مقارنة السوابق الحملية والتوليدية بين المجموعتين:

الجدول (2–4) مقارنة السوابق الحملية والتوليدية بين المجموعتين					
	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
خروس	9	%15	10	%16.7	0.803
ولود	51	%85	50	%83.3	
قيصرية سابقة	45	%88.2	47	%94	0.309
	Mean	S.td	Mean	S.td	P
متوسط عدد الولادات	2.9	1.7	2.7	1.6	0.541
متوسط عدد القيصريات	2.1	1.2	2	1.1	0.849

من الجدول (2–4) نلاحظ الآتي:

- ❖ نسبة الخروسات أكبر في مجموعة الحالات؛ بينما نسبة الولودات أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة الولودات اللاتي لديهنَّ قصة ولادة قيصرية سابقة أكبر في مجموعة الحالات، ولكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ متوسط عدد الولادات عند الحوامل الولودات أكبر في مجموعة الشاهد، لكن بدون أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين.
- ❖ متوسط عدد العمليات القيصرية عند الحوامل اللاتي لديهن سوابق إجراء عملية قيصرية أكبر في مجموعة الشاهد، ولكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (2-3) مقارنة السوابق الحملية والتوليدية بين المجموعتين

4. مقارنة استطباب العملية القيصرية بين المجموعتين:

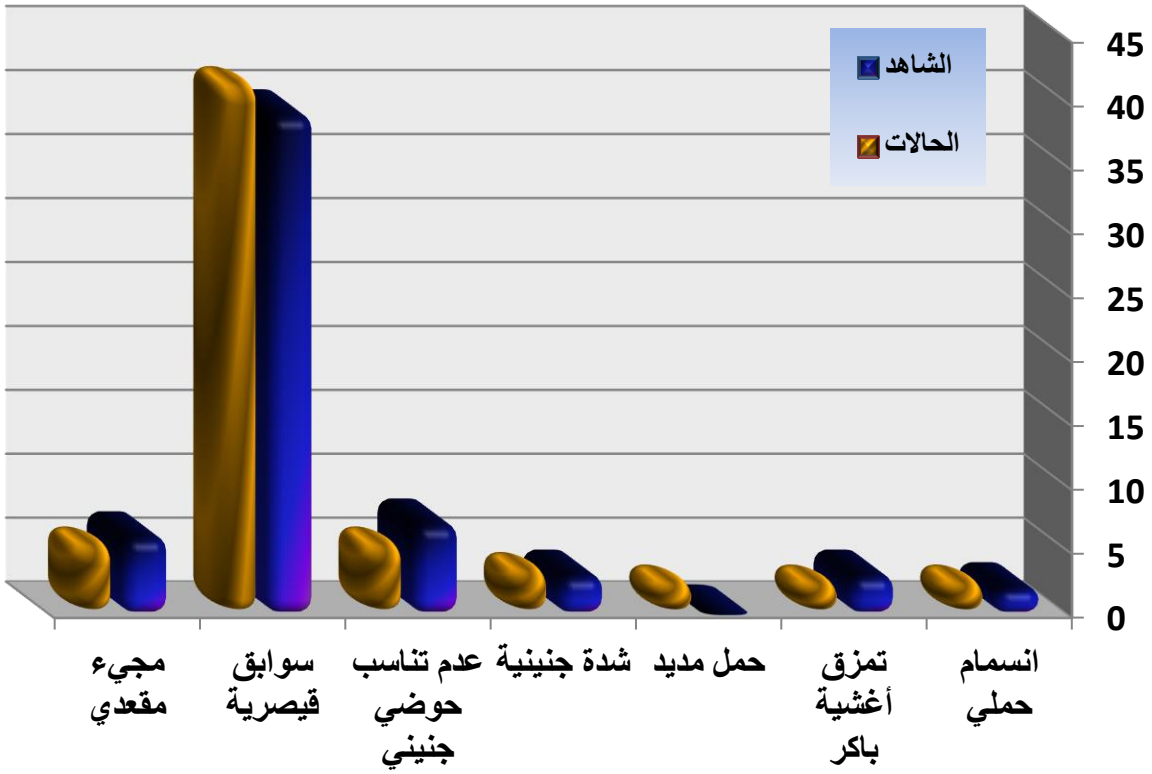
الجدول (2-5) مقارنة استطباب العملية القيصرية بين المجموعتين

	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
انسمام حملي	2	%3.3	2	%3.3	0.848
تمزق أغشية باكر	3	%5	2	%3.3	
حمل مديد	0	%0	2	%3.3	
شدة جنينية	3	%5	3	%5	
عدم تناسب حوضي جنيني	7	%11.7	5	%8.3	
سوابق قيصرية	39	%65	41	%68.3	
مجيء مقعدي	6	%10	5	%8.3	

من الجدول (2-5) نلاحظ الآتي:

- أشيَع استطباب للعملية القيصرية في المجموعتين كان سوابق إجراء عملية قيصرية ترافق مع ألم مكان ندبة العملية السابقة أو وجود سوابق أكثر من عملية قيصرية.
- شكل عدم التناسب الحوضي الجنيني والمجيء المقعدي ثاني أشيع استطبابين للعملية القيصرية.

❖ لم يكن للفرق بين المجموعتين من حيث اســـتطباب العملية القيصـــرية أهمية إحصائية.



المخطط (2-4) مقارنة استطباب العملية القيصرية بين المجموعتين

5. مقارنة حالة السائل الأمنيوسي بين المجموعتين:

الجدول (2-6) مقارنة حالة السائل الأمنيوسي بين المجموعتين

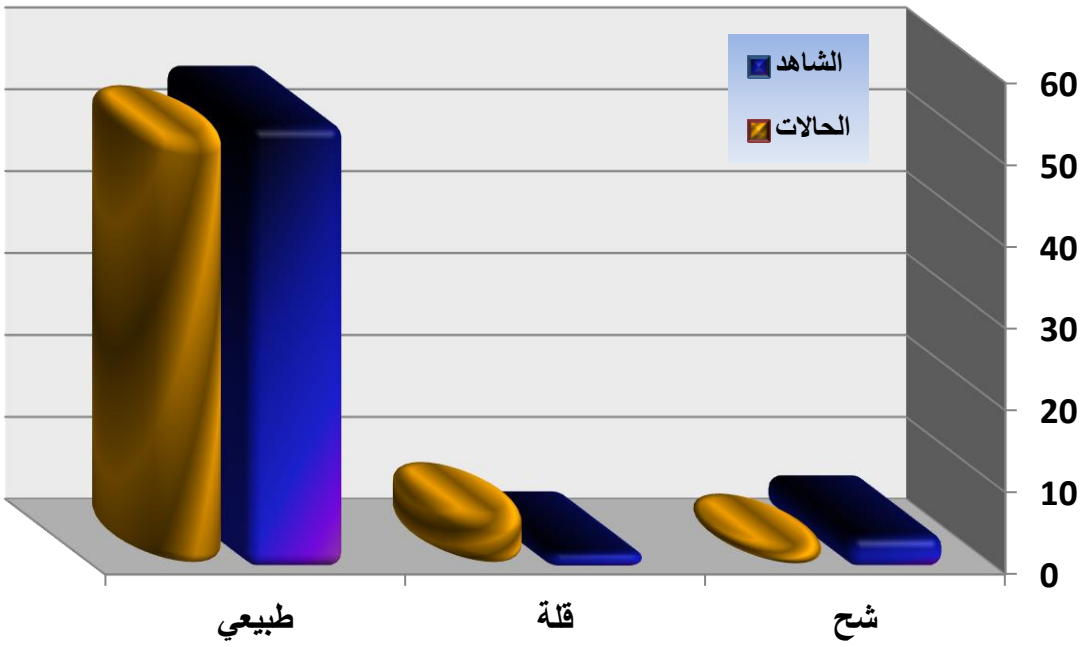
	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
شح	4	%6.7	2	%3.3	0.259
قلة	2	%3.3	6	%10	
طبيعي	54	%90	52	%86.7	
وفرة	0	%0	0	%0	

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

❖ النسـبة الأكبر من الحوامل في المجموعتين كانت لديهن كمية السـائل الأمنيوسـي طبيعية.

❖ نسبة وجود شحّ بالسائل الأمنيوسي أكبر في مجموعة الشاهد، بينما نسبة وجود قلة بالسائل الأمنيوسي أكبر في مجموعة الحالات.

❖ لم يكن للفرق بين المجموعتين بكمية السائل الأمنيوسي أهمية إحصائية.



المخطط (2-5) مقارنة حالة السائل الأمنيوسي بين المجموعتين

6. مقارنة توضع المشيمة بين المجموعتين:

الجدول (2-7) مقارنة توضع المشيمة بين المجموعتين

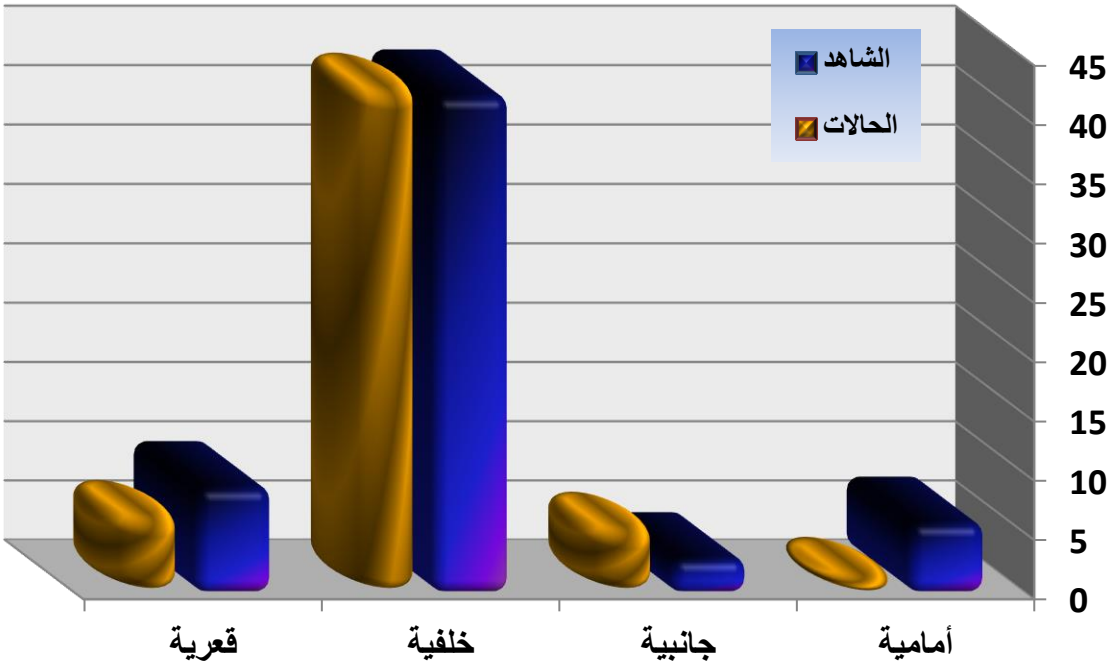
	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
أمامية	6	%10	7	%11.7	0.759
جانبية	3	%5	5	%8.3	
خلفية	42	%70	42	%70	
قعرية	9	%15	6	%10	

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

❖ 70% من الحالات في المجموعتين كان توضّع المشيمية خلفي.

❖ نسبة توضع المشيمة على الجدار الأمامي والجانبي أكبر في مجموعة الحالات، بينما نسبة توضع المشيمة في قعر الرحم أكبر في مجموعة الشاهد.

❖ لم يكن للفرق بين المجموعتين بموقع توضع المشيمة أهمية إحصائية.



المخطط (2-6) مقارنة توضع المشيمة بين المجموعتين

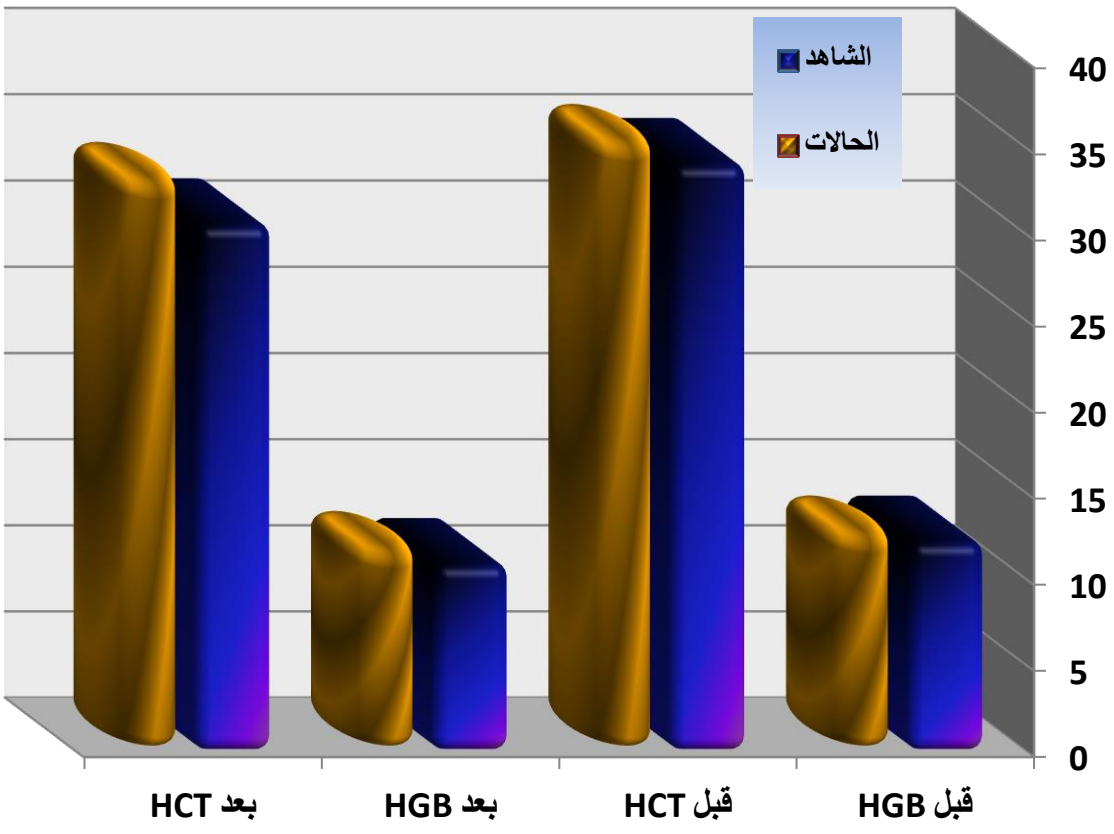
7. مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية بين المجموعتين:

الجدول (2-8) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية بين المجموعتين

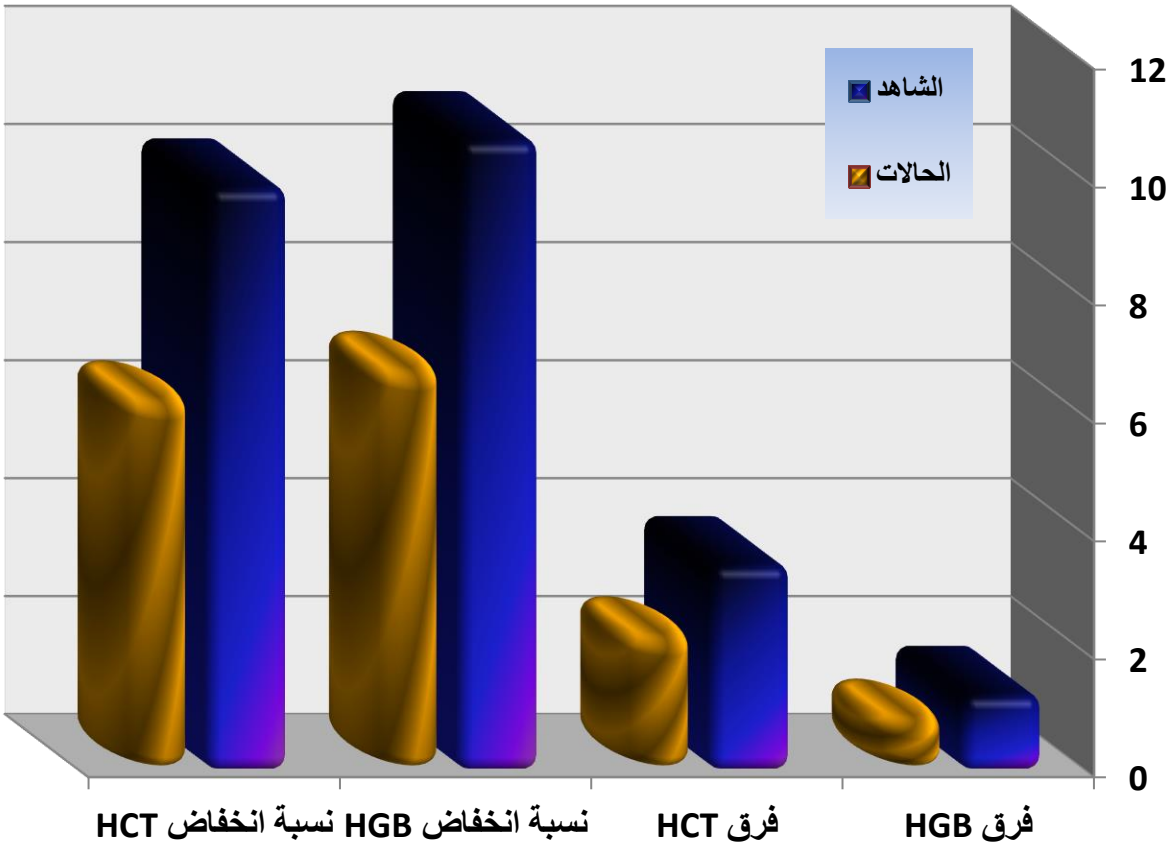
	الشاهد		الحالات		
	Mean	S.td	Mean	S.td	P
كمية النزف أثناء العملية	87.4	26.9	68.1	14.8	*0.001>
كمية النزف التالي للولادة	578.6	90.7	496.6	80.6	*0.001>
HGB قبل العملية	12.2	1.2	12.4	1	0.334
HCT قبل العملية	34.1	3.4	35.1	3.1	0.101
HGB بعد العملية	10.9	1.1	11.5	0.9	*0.001
HCT بعد العملية	30.6	3.1	32.9	2.7	*0.001>
فرق HGB	1.3	0.5	0.8	0.2	*0.001>
فرق HCT	3.5	2.5	2.2	2.1	*0.003
نسبة انخفاض HGB	10.7	4.2	6.7	1.6	*0.001>
نسبة انخفاض HCT	9.9	6.2	6.2	5.2	*0.001>
*: هام إحصائيا					

من الجدول (2–8) نلاحظ الآتي:

- ❖ متوسط كمية النزف أثناء العملية القيصرية وكذلك بعد العملية القيصرية أكبر في مجموعة الشاهد وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ متوسط الخضاب والهيماتوكريت قبل العملية أكبر في مجموعة الحالات ولكن بدون أهمية إحصائية للفرق بينهما.
- ❖ متوسط تركيز الخضاب والهيماتوكريت عند التخريج أكبر في مجموعة الحالات وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ متوسط فرق كل من الخضاب والهيماتوكريت أكبر في مجموعة الشاهد، وكان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة انخفاض الخضاب والهيماتوكريت أكبر في مجموعة الشاهد وبفارقٍ مهم إحصائياً



المخطط (2–7a) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية بين المجموعتين

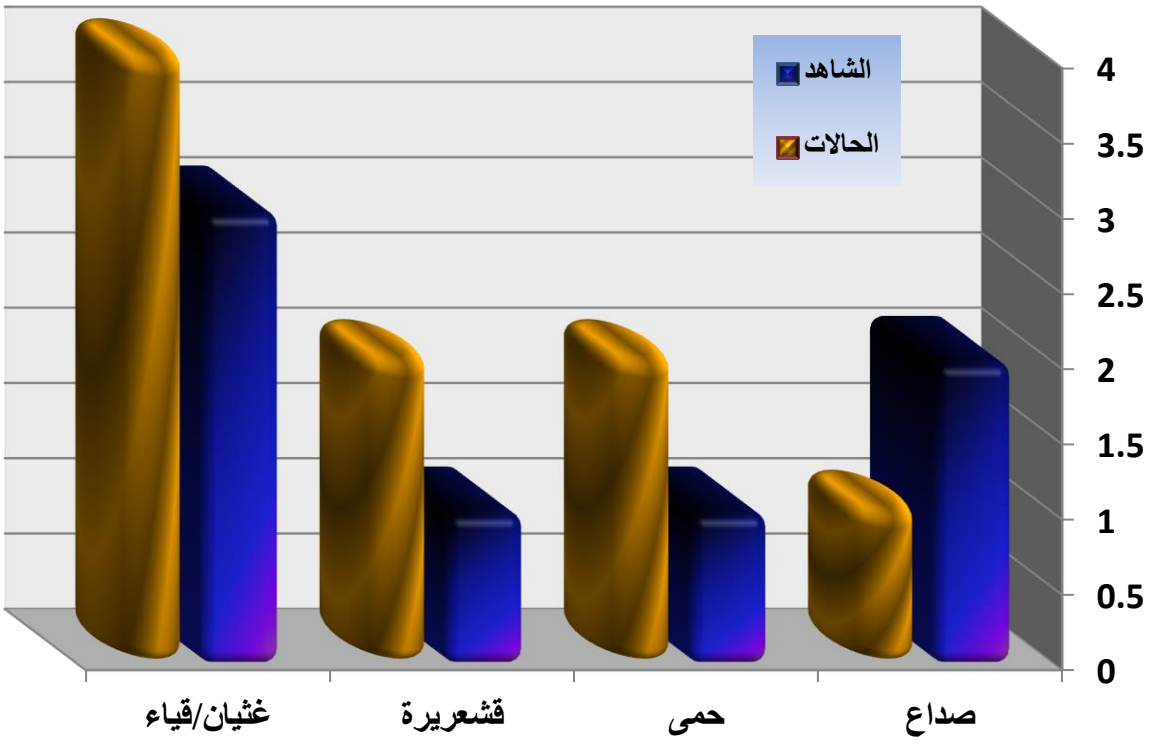


المخطط (2–7b) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية بين المجموعتين

8. مقارنة التأثيرات الجانبية بين المجموعتين

الجدول (2–9) مقارنة التأثيرات الجانبية بين المجموعتين					
	الشاهد		الحالات		
	N.	%	N.	%	P
صداع	2	%3.3	1	%1.7	0.559
حمى	1	%1.7	2	%3.3	0.559
قشعريرة	1	%1.7	2	%3.3	0.559
غثيان/إقياء	3	%5	4	%6.7	0.697

من الجدول (2–9) نلاحظ أن أشيع التأثيرات الجانبية كان الغثيان/إقياء وقد كانت نسبة حدوث الغثيان/إقياء والقشعريرة والحمى أكبر في مجموعة الحالات، بينما نسبة حدوث الصداع أكبر في مجموعة الشاهد، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (2-8) مقارنة التأثيرات الجانبية بين المجموعتين

الفصل الثالث
المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

قمنا بمراجعة أربع دراسات مشابهة لدراستنا (حيث تمّ فيها استخدام الميزوبرستول بتطبيقه ضمن الرحم) واستخلاص أهم نتائج هذه الدراسات ومقارنتها مع نتائج دراستنا، وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة مع نتائج دراستنا:

1. المقارنة العامة بين الدراسات:

الجدول (2-10) المقارنة العامة بين الدراسات						
الباحث	الدولة	السنة	العدد	الشاهد	الحالات	ميزوبرستول
دراستنا	سورية	2021	120	60	60	400 مكغ
Díaz [77]	المكسيك	2009	200	100	100	800 مكغ
Rasri [71]	تايلاند	2018	222	111	111	800 مكغ
Alalfy [69]	مصر	2018	300	150	150	400 مكغ
Bahadur [70]	الهند	2019	160	75	85	800 مكغ
Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-10) نلاحظ الآتي:

- معظم دراسات المقارنة حديثة نسبياً، حيث تراوحت سنوات نشرها ما بين 2009-2019.
- تراوح حجم عينة البحث في دراسات المقارنة ما بين 160-300 حامل.
- هناك اختلاف بالجرعة المستخدمة من الميزوبرستول بين الدراسات.

2. مقارنة الفرق بعمر الحامل والعمر الحملي مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-11) مقارنة الفرق بعمر الحامل والعمر الحملي مع دراسات المقارنة						
		الشاهد		الحالات		
		Mean	S.td	Mean	S.td	P
عمر الأم	دراستنا	27.4	5.8	25.9	5.8	0.153
	Díaz	29.57	5.27	30.48	4.75	0.05<
	Rasri	29.3	6.2	28.8	5.6	0.57
	Alalfy	25.85	3.32	26.26	3.24	0.661
	Bahadur	28.28	4.49	27.84	4.25	0.53
العمر الحملي	دراستنا	38.7	0.7	38.9	0.9	0.302
	Díaz	37.93	1.54	38.19	1.28	0.05<
	Rasri	38.8	0.8	38.1	0.8	0.135
	Alalfy	38.38	0.96	38.85	1.02	0.108
	Bahadur	38.1	1.1	38.6	1.4	*0.01
*: مهمّ إحصائيا Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-11) نلاحظ الآتي:

- في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة كان متوسط عمر الأم الحامل متقارب بين المجموعتين ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.
- في دراستنا وفي دراسة Díaz وفي دراسة Alalfy وفي دراسة Bahadur [70] كان متوسط العمر الحملي أكبر في مجموعة الحالات، بينما في دراسة Rasri كان أكبر في مجموعة الشاهد، ولكنْ فقط في دراسة Bahadur [70] كان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

3. مقارنة السوابق الحملية والتوليدية مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-12) مقارنة السوابق الحملية والتوليدية مع دراسات المقارنة						
		الشاهد		الحالات		
		N.	%	N.	%	P
خروس	دراستنا	9	%15	10	%16.7	0.803
	Bahadur	28	%37.3	41	%48.2	0.31
قيصرية سابقة	دراستنا	45	%88.2	47	%94	0.309
	Díaz	49	49	39	39	0.05<
	Rasri	38	34.2	35	31.5	0.815
	Bahadur	18	24	18	21.2	0.81
Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-12) نلاحظ الآتي:

- في دراستنا وفي دراسة Bahadur [70] نسبة الخروسات أكبر في مجموعة الحالات، لكن بدون أهمية إحصائية للفرق في الدراستين.
- في دراستنا نسبة سوابق الولادة القيصرية أكبر في مجموعة الحالات بينما في دراسات المقارنة كانت النسبة أكبر في مجموعة الشاهد، وفي جميع الدراسات لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

4. مقارنة استطباب العملية القيصرية مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-13) مقارنة استطباب العملية القيصرية مع دراسات المقارنة						
		الشاهد		الحالات		
		N.	%	N.	%	P
انسمام حملي	دراستنا	2	%3.3	2	%3.3	0.05<
	Díaz	3	%3	3	%3	0.05<
	Bahadur	5	%6.7	6	%7.1	0.05<
تمزق أغشية باكر	دراستنا	3	%5	2	%3.3	0.05<
	Díaz	8	%8	3	%3	0.05<
شدة جنينية	دراستنا	3	%5	3	%5	0.05<
	Bahadur	9	%12	10	%11.8	0.05<
عدم تناسب حوضي جنيني	دراستنا	7	%11.7	5	%8.3	0.05<
	Díaz	29	%29	32	%32	0.05<
	Rasri	21	%19	18	%16.3	0.05<
	Bahadur	5	%6.7	4	%4.7	0.05<
سوابق قيصرية	دراستنا	39	%65	41	%68.3	0.05<
	Díaz	49	%49	39	%39	0.05<
	Rasri	38	%34.2	35	%31.5	0.815
	Bahadur	18	%24	18	%21.2	0.05<
مجيء مقعدي	دراستنا	6	%10	5	%8.3	0.05<
	Díaz	1	%1	4	%4	0.05<
	Bahadur	5	%6.7	7	%8.2	0.05<
Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-13) نلاحظ الآتي:

- ❖ في دراستنا وفي دراسات المقارنة شكل وجود سوابق عملية قيصرية أشيع استطباب للعملية القيصرية، لكنه كان أشيع في دراستنا.
- ❖ تنوعت استطبابات العملية القيصرية ما بين الدراسات، لكن في جميعها لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

5. مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية مع دراسات المقارنة:

الجدول (2–14) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية مع دراسات المقارنة						
	الحالات		الشاهد			
P	S.td	Mean	S.td	Mean		
*0.001>	80.6	496.6	90.7	578.6	دراستنا	النزف التالي للولادة
*0.001>	153	418.5	244.8	647.4	Díaz	
*0.001>	151.33	442.59	287.97	591	Rasri	
0.08	202	680	228	740	Alalfy	
*0.001>	153	418.5	244.8	647.4	Bahadur	
0.334	1	12.4	1.2	12.2	دراستنا	HGB قبل العملية
0.05<	1.01	12.53	1.15	12.54	Díaz	
0.713	0.89	11.61	1.02	11.51	Alalfy	
0.38	1.35	11.8	1.48	11.6	Bahadur	
*0.001	0.9	11.5	1.1	10.9	دراستنا	HGB بعد العملية
*0.5>	1.2	11.63	1.26	11.04	Díaz	
*0.011	0.89	11.15	1.27	10.31	Alalfy	
0.19	1.3	10.86	1.57	10.56	Bahadur	
0.101	3.1	35.1	3.4	34.1	دراستنا	HCT قبل العملية
0.05<	2.89	37.24	3.05	37.38	Díaz	
0.239	3.86	34.42	4.21	33.04	Alalfy	
*0.001>	2.7	32.9	3.1	30.6	دراستنا	HCT بعد العملية
*0.05>	3.47	34.67	3.75	33.05	Díaz	
*0.003	3.81	33.58	5.09	29.57	Alalfy	
*0.001>	0.2	0.8	0.5	1.3	دراستنا	فرق HGB
*0.001>	0.94	0.9	1.25	1.49	Díaz	
*0.032		0.9		1	Rasri	
*0.014	(0.3	0.46	1.39	1.2	Alalfy	
0.41	0.68	0.93	0.83	1.03	Bahadur	
*0.003	2.1	2.2	2.5	3.5	دراستنا	فرق HCT

الجدول (2-14) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية مع دراسات المقارنة						
	الحالات		الشاهد			
P	S.td	Mean	S.td	Mean		
0.094	3.95	2.57	3.62	4.33	Díaz	
*0.024		2.4		3	Rasri	
*0.001	0.56	0.84	3.52	3.47	Alalfy	
*: هام إحصائيا Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-14) نلاحظ الآتي:

- ❖ في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة كان متوسط كمية النزف التالي للولادة أكبر في مجموعة الشاهد وبفارقٍ مهم إحصائياً، ماعدا في دراسة Alalfy [69] لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة كان متوسط تركيز الخضاب والهيماتوكريت قبل العملية متقارب بين المجموعتين والفرق غير هام إحصائياً.
- ❖ في دراستنا وفي دراسات المقارنة كان متوسط تركيز الخضاب والهيماتوكريت أكبر في مجموعة الحالات وبفارقٍ مهم إحصائياً، باستثناء في دراسة Bahadur [70] لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- ❖ في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة متوسط تغير قيم الخضاب أكبر في مجموعة الشاهد وبفارقٍ مهم إحصائياً، باستثناء في دراسة Bahadur [70] لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- ❖ في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة متوسط تغير قيم الهيماتوكريت أكبر في مجموعة الشاهد وبفارقٍ مهم إحصائياً، باستثناء في دراسة Díaz [77] لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

6. مقارنة التأثيرات الجانبية مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-15) مقارنة التأثيرات الجانبية مع دراسات المقارنة						
		الشاهد		الحالات		
		N.	%	N.	%	P
صداع	دراستنا	2	%3.3	1	%1.7	0.559
	Bahadur	5	%6.7	4	%4.7	0.59
حمّى	دراستنا	1	%1.7	2	%3.3	0.559
	Díaz	4	%4	8	%8	0.05<
	Rasri	43	%38.7	74	%66.7	0.001>
	Alalfy	2	%1.33	1	%0.67	0.566
	Bahadur	3	%4	9	%10.6	0.11
قشعريرة	دراستنا	1	%1.7	2	%3.3	0.559
	Díaz	2	%2	5	%5	0.05<
	Rasri	0	%0	2	%1.8	0.5
	Alalfy	2	1.33%	1	%0.67	0.566
	Bahadur	2	%2.7	16	%18.8	0.001
غثيان/إقياء	دراستنا	3	%5	4	%6.7	0.697
	Díaz	5	%5	8	%8	0.05<
	Rasri	5	%4.5	3	2.7%	0.5
	Alalfy	5	%3.33	2	%2	0.475
	Bahadur	7	%9.3	10	11.8%	0.61
Diaz [77] , Rasri [71] , Alalfy [69] , Bahadur [70]						

من الجدول (2-15) نلاحظ الآتي:

- ❖ في دراستنا وفي دراسة Bahadur [70] نسبة حدوث الصداع أكبر في مجموعة الشاهد وبدون أهمية إحصائية للفرق في الدراستين.
- ❖ في دراستنا وفي دراسة Díaz [77] وفي دراسة Rasri [71] وفي دراسة Bahadur [70] نسبة الإصابة بحمّى أكبر في مجموعة الحالات بينما في دراسة

Alalfy [69] كانت النسبة أكبر في مجموعة الشاهد، وفقط في دراسة Rasri [71] كان الفرق مهماً إحصائياً.

- في دراستنا وفي دراسة Díaz [77] وفي دراسة Rasri [71] وفي دراسة Bahadur [70] نسبة الإصابة بقشعريرة أكبر في مجموعة الحالات بينما في دراسة Alalfy [69] كانت النسبة أكبر في مجموعة الشاهد، وفقط في دراسة Bahadur [70] كان الفرق مهماً إحصائياً.
- في دراستنا وفي دراسة Díaz [77] وفي دراسة Bahadur [70] نسبة الإصابة بالغثيان/الإقياء أكبر في مجموعة الحالات بينما في دراسة Rasri [71] وفي دراسة Alalfy [69] كانت النسبة أكبر في مجموعة الشاهد، وفي جميع الدراسات لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- بشكل عام في دراستنا وفي دراسة Alalfy [69] كانت نسبة التأثيرات الجانبية أقل من باقي الدراسات.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج

تم تصميم البحث لدراسة فائدة استخدام الميزوبرستول ضمن الرحم خلال العملية القيصرية بالإضافة لتسريب الأوكسيتوسين في تخفيف كمية النزف أثناءالعمليات القيصرية وبعدها، وقد ضمّت عينة البحث 120 سيدة حامل توزعن على مجموعتين.

كانت مجموعتا البحث متقاربتين من حيث عمر الأم الحامل والعمر الحملي والسوابق المرضية والجراحية والتوليدية، حيث كانت نسبة الخروسات متقاربة بين المجموعتين وكذلك نسبة الولودات، كما كان متوسط عدد الولادات والولادات بعملية قيصرية أيضاً متقارب بين المجموعتين.

شكلت سوابق العملية القيصرية أشيع استطباب للعملية القيصرية، يليها عدم التناسب الحوضي–جنيني – والمجيء المقعدي، وكانت نسبة كل منها متقاربة بين مجموعتي البحث والفرق غير مهم إحصائياً.

كانت مجموعتا البحث متقاربتين في التقييم الصدوي من حيث كمية السائل الأمنيوسي وتوضع المشيمة.

وبالتالي عمر الحامل والعمر الحملي وكذلك السوابق المرضية والجراحية والتوليدية وحالة الحمل الحالي متقاربة بين مجموعتي البحث ولا تؤثر على النتائج، وهذا كان مماثل لما وجدناه في دراسات المقارنة.

وجدنا أن كمية النزف أثناء العملية القيصرية كانت أقل وبفارقٍ مهم إحصائياً عند استخدام الميزوبرستول، كذلك وجدنا أن كمية النزف بعد العملية القيصرية أيضاً أقل عند استخدام الميزوبرستول وبفارقٍ مهم إحصائياً، وهذا كان مشابهاً لنتائج دراسات المقارنة [77] [70]، وبالتالي هناك إجماع حول فائدة استخدام الميزوبرستول في تقليل كمية النزف بعد العملية القيصرية.

متوسط قيم الخضاب والهيماتوكريت قبل العملية القيصرية كانا متقاربان بين المجموعتين بينما بعد العملية كانا أكبر في مجموعة الحالات وبفارقٍ مهم إحصائياً، وهذا كان مشابهاً لنتائج دراسات المقارنة.

متوسط فرق قيم الخضاب والهيماتوكريت بين قبل العمل الجراحي وبعده أصغر في مجموعة الحالات وبفارقٍ مهم إحصائياً وهذا مشابه لنتائج دراسات المقارنة، وبالتالي فإن استخدام الميزوبرستول ساهم في خفض شدة التغير بقيم كل من الخضاب والهيماتوكريت بعد العملية القيصرية.

بدراسة التأثيرات الجانبية وجدنا أن نسبتها بشكل عام كانت صغيرة وهي اختلاطات غير خطيرة، وعلى الرغم من أن نسبة شيوع أغلبها كانت أكبر في مجموعة الحالات لكن بفارقٍ صغير وغير مهم إحصائياً، وهذا كان مشابه لنتائج دراسات المقارنة باستثناء حالة شيوع حدوث الحمى في دراسة Rasri [71] والقشعريرة في دراسة Bahadur [70] حيث كانت أشيع وبفارقٍ مهم إحصائياً في مجموعة الحالات، وبالتالي يمكن القول: إن استخدام الميزوبرستول ترافق مع ارتفاع طفيف بنسبة حدوث تأثيرات جانبية، لكنها كانت غير خطيرة وبنسبة صغيرة في دراستنا.

وقد لاحظنا أن نسبة حدوث التأثيرات الجانبية في دراستنا وفي دراسة Alalfy [69] أقل من باقي الدراسات، وقد يرجع ذلك لكون جرعة الميزوبرستول كانت أقل من باقي الدراسات.

في دراسة Prata and Weidert [81] قاما بتحليل عشرة أبحاث حول استخدام الميزوبرستول لتقليل النزف أثناء العملية القيصرية بإعطائه عبر الوريد أو تحت اللسان أو عبر الشرج وجدا أن معظم الدراسات أشارت لفائدة استخدام الميزوبرستول في تخفيف النزف أثناء العملية القيصرية وبعدها كبديل لمقبضات الرحم أو الأوكسيتوسين أو بالمشاركة مع الأوكسيتوسين.

بالنتيجة هناك إجماع حول فائدة الميزوبرستول في تقليل النزف أثناء وبعد العملية القيصرية بطرائق الإعطاء المختلفة.

الفصل الخامس

التوصيات

- يوصى بمشاركة الميزوبرستول ضمن الرحم مع الأوكسيتوسين الوريدي أثناء العملية القيصرية لتقليل النزف أثناء الولادة وبعدها.
- إجراء دراسات مشابهة تشمل أعداداً أكبر من الحوامل لكي نصلَ لنتائج أكثر دقة وموثوقية.
- إجراء دراسات تقارن الفوائد والتأثيرات الجانبية لاستخدام الميزوبرستول بالطرق المختلفة بجرعات مختلفة للوصول لتحديد طريقة الإعطاء والجرعة الأفضل، بحيث نحدد الجرعة الأمثل وطريقة الإعطاء الأفضل والأكثر فائدة والأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

الفصل السادس

المحددات والمعوّقات

حجم العينة صغير نسبياً في الدراسة وهذا يرجع لكونها دراسة تجريبية، لكنها تُعدُّ خطوة أولى تمهيدية للمزيد من الأبحاث.

بسبب حجم العينة الصغير لم نستطع دراسة استخدام أكثر من جرعة من الميزوبرستول وطرق إعطائه مختلفة.

Abstract

The Efficacy of Administration of Misoprostol in Uterus during Cesarean Section to Prevent Primary Postpartum Hemorrhage

Dr. Maryam Hussein Al-Dakhil

Research objective:

The aim of the research is to study the effectiveness of intrauterine administration of misoprostol during cesarean delivery in combination with intravenous oxytocin to reduce the incidence of primary postpartum hemorrhage، in comparison with intravenous oxytocin alone**.**

Material and method:

Study design: A prospective study of a case-control pattern، conducted at the University of Obstetrics and Gynecology Hospital in Damascus between 1/2/2020 to 1/2/2021، and included 120 pregnant women acceptable for elective cesarean delivery in both the general and private labor wings.

All pregnant women received oxytocin by intravenous infusion immediately after delivery of the baby. Four hundred micrograms misoprostol were inserted at fundus uterus after placental delivery in cases group by random assignment

Results:

The case group included 60 pregnant women (mean age 25.9 ± 5.8 years، mean gestational age 38.9 ± 0.9 weeks) and control group included 60 pregnant women (mean age 27.4 ± 5.8 years، mean gestational age 38.7 ± 0.7 weeks). The difference between the two groups was not statistically significant for each of the pregnant woman's age، gestational age، medical history، surgical history، obstetric history، cesarean indications، and pregnancy circumstance.

Intrauterine misoprostol combined with oxytocin intravenous significantly reduced the estimated intraoperative blood loss the total blood loss within 24 hours postoperative when compared with oxytocin intravenous only، the difference was statistically significant.

Misoprostol use was also associated with an increased incidence of fever (3.3% versus 1.7%)، chills (3.3% versus 1.7%)، nausea / vomiting (6.7% versus 5%)، and decreased incidence of headache (1.7% versus 3.3%)، but the difference was not statistically significant.

Conclusions:

Intrauterine misoprostol combined with oxytocin infusion during cesarean section could reduce intraoperative blood loss، and postpartum hemorrhage.

A slight increase in the incidence of fever، chills and nausea/ vomiting was detected and decreased automatically within 24 hours.

Key words: Intrauterine Misoprostol، Intraoperative Estimated Blood Loss، Cesarean Section، Postpartum Hemorrhage.

قائمة بالجداول

الجدول	الصفحة
الباب الأول	
الجدول (1-1) : تصنيف شدة النزف بعد الولادة من خلال الأعراض والعلامات الحيوية	5
الجدول (1-2) : العلاجات الدوائية المستخدمة في تدبير النزف التالي الولادة	7
الباب الثاني	
الجدول (2-1) تقدير كمية النزف خلال العملية القيصرية	32
الجدول (2-2) مقارنة عمر الحامل والعمر الحملي بين المجموعتين	37
الجدول (2-3) مقارنة السوابق المرضية والجراحية بين المجموعتين	38
الجدول (2-4) مقارنة السوابق الحملية والتوليدية بين المجموعتين	39
الجدول (2-5) مقارنة استطباب العملية القيصرية بين المجموعتين	40
الجدول (2-6) مقارنة حالة السائل الأمنيوسي بين المجموعتين	41
الجدول (2-7) مقارنة توضع المشيمة بين المجموعتين	42
الجدول (2-8) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية بين المجموعتين	43
الجدول (2-9) مقارنة التأثيرات الجانبية بين المجموعتين	45
الجدول (2-10) المقارنة العامة بين الدراسات	47
الجدول (2-11) مقارنة الفرق بعمر الحامل والعمر الحملي مع دراسات المقارنة	48
الجدول (2-12) مقارنة السوابق الحملية والتوليدية مع دراسات المقارنة	49
الجدول (2-13) مقارنة استطباب العملية القيصرية مع دراسات المقارنة	50
الجدول (2-14) مقارنة كمية النزف والتغيرات الدموية مع دراسات المقارنة	52-51
الجدول (2-15) مقارنة التأثيرات الجانبية مع دراسات المقارنة	53

Refrences قائمة بالمراجع

[1] Anger H، Durocher J، Dabash R، Winikoff B، ". How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin،" *PLoS One*، p. 14:e0221216.، 2019.

[2] C. o. P. Bulletins-Obstetrics، "Practice Bulletin No. 183، : Postpartum Hemorrhage،" *Obstet Gynecol* ، 2019.

[3] World Health Organization، " WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage،" World Health Organization، Geneva، 2012.

[4] Sheldon WR، Blum J، Vogel JP، "Postpartum haemorrhage management، risks، and maternal outcomes،" *findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG*، p. 121، 2014.

[5] Reale SC، Easter SR، Xu X، "Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014،" *Anesth Analg*، .2020; 130:e119..

[6] Deneux-Tharaux C، Bonnet MP، Tort J.، "Epidemiology of post-partum haemorrhage،" *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*، p. 43:936.، 2014.

[7] Lockwood CJ، Schatz F، "A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation. J Soc Gynecol Investig 1996; 3:159.".

[8] Lockwood CJ، Nemerson Y، Krikun G، et al.، "Steroid-modulated stromal cell tissue factor expression: a model for the regulation of endometrial hemostasis and menstruation،" *J Clin Endocrinol Metab*، p. 77:1014، 1993.

[9] L. CJ، "Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progestin during decidualization of human endometrial stromal cells،" *Am J Obstet Gynecol* ، p. 184:798، 2001.

[10] Lockwood CJ، Krikun G، Schatz F، "The decidua regulates hemostasis in human endometrium،" *Semin Reprod Endocrinol*، p. 17:45، 1999.

[11] Ende HB، Lozada MJ، Chestnut DH، et al.، "Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis.،" *Obstet Gynecol*، p. 137:305، 2021.

[12] Bateman BT، Berman MF، Riley LE، Leffert LR، "The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large، nationwide sample of deliveries،" *Anesth Analg*، p. 110:1368، 2010.

[13] Sheiner E، Sarid L، Levy A، et al، "Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study،" *Matern Fetal Neonatal Med j*، p. 18:149، 2005.

[14] Mhyre JM، Shilkrut A، Kuklina EV، et al، "Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State، 1998-2007.،" *Obstet Gynecol*، p. 122:1288، 2013.

[15] Rouse DJ، Leindecker S، Landon M، et al..، "The MFMU Cesarean Registry: uterine atony after primary cesarean delivery،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 193:1056، 2005.

[16] Skalkidou A، Sundström-Poromaa I، Wikman A، et al، "SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden،" *BJOG*، p. 127:1366، 2020.

[17] "Risk Factors Assesment،" California Maternal Quality Care Collaborative، 2015. [Online]. Available: https://www.cmqcc.org/resource/ob-hem-risk-factor-assessment. [Accessed 02 December 2019].

[18] Evensen A، Anderson JM، Fontaine P، "Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment،" *Am Fam Physician*، p. 95:442، 2017.

[19] Bonnar J، "Massive obstetric haemorrhage،" *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*، p. 14:1، 2000.

[20] (Accessed on September 13، 2017)، [Online]. Available: https://www.cmqcc.org/resource/ob-hem-emergency-management-plan-table-chart.

[21] Lim G، Melnyk V، Facco FL، "Cost-effectiveness Analysis of Intraoperative Cell Salvage for Obstetric Hemorrhage،" *Anesthesiology*، p. ; 128:328.، 2018.

[22] Lakshmi SD، Abraham R، ". Role of Prophylactic Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Elective Caesarean Section: A Randomized Controlled Study. J Clin Diagn Res،" p. 10:QC17، 2016.

[23] Dahlke JD، Mendoz-Figueroa H، Maggio L، "Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines،" . *Am J Obstet Gynecol*، p. 213.e1. Graphic 73412 Version 10.0، 2015.

[24] Shakur H، Elbourne D، Gülmezoglu M، "The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised، double blind placebo controlled trial. Trials،" p. 11:40، 2010.

[25] ، WOMAN Trial Collaborators، "Effect of early tranexamic acid administration on mortality، hysterectomy، and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN) an international، randomised، double-blind، placebo-controlled trial،" *Lancet*، 2017.

[26] Kuklina EV، Meikle SF، Jamieson DJ، "Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005،" *Obstet Gynecol*، p. 113:293، 2009.

[27] Geerts WH، Code KI، Jay RM، "A prospective study of venous thromboembolism after major trauma،" *N Engl J Med*، p. 331:1601، 1994.

[28] Pacheco LD، Saade GR، Gei AF، Hankins GD، "Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage.،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 205:526.، 2011.

[29] Abdel-Razeq SS، Campbell K، Funai EF، "Normative postpartum intraabdominal pressure: potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 203:149.e1، 2010.

[30] M. CM، "Intrauterine adhesions،" *Obstet Gynecol Clin North Am*، p. 22:491، 1995.

[31] Schenker JG، "Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri،" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*، p. 65:109، 1996.

[32] Poujade O، Grossetti A، Mougel L، "Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage،" *BJOG*، p. 118:433، 2011.

[33] Ibrahim MI، Raafat TA، Ellaithy MI، Aly RT، "Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage،" *Aust N Z J Obstet Gynaecol*، p. 53:37، 2013.

[34] Milman N، "Postpartum anemia II: prevention and treatment،" *Ann Hematol*، p. 91:143، 2012.

[35] Oberg AS، Hernandez-Diaz S، Palmsten K، "Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 210:229.e1، 2014.

[36] Ruiter L، Kazemier BM، Mol BWJ، Pajkrt E، "Incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage and manual removal of the placenta: A longitudinal linked national cohort study in The Netherlands،" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*، p. 238:114، 2019.

[37] Kadir RA، Kingman CE، Chi C، "Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders?،" *Haemophilia*، p. 13:178، 2007.

[38] Kadir RA، Aledort LM، "Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom،" *Clin Lab Haematol*، pp. 22-1:12، 2000.

[39] Ding C، Leow MK، Magkos F، "Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management،" *Obes Rev.*، p. [PubMed:30253045]، 2019.

[40] Gimpl G، Fahrenholz F، "The oxytocin receptor system: structure، function، and regulation،" *Physiol Rev*، p. [PubMed:11274341]، 2001.

[41] den Hertog CE، de Groot AN، van Dongen PW، "History and use of oxytocics،" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*، p. [PubMed:11134819]، 2001.

[42] Hidalgo-Lopezosa P، Hidalgo-Maestre M، Rodriguez-Borrego MA، "Labor stimulation with oxytocin: effects on obstetrical and neonatal outcomes،" *Rev Lat Am Enfermagem*، vol. [PubMed:27463109]، 2016.

[43] FDA Approved Drug Products،، "Pitocin (oxytocin) injection".

[44] Goluboff N، Mckezie JW، Brown AB، "Induction of labour for prevention of stillbirth from hemolytic disease،" *Can Med Assoc J*، p. [PubMed:14101450]، 1963.

[45] "Oxytocin - Drug Summary،" *Prescribers Digital Reference (PDR).*

[46] McEvoy GK، ed Bethesda، MD، "Oxytocin،" in *AHFS drug information*، American Society of Health-System Pharmacists، 2004، pp. 2004:3121-3.

[47] Nordstrom L، Fogelstam K، Fridman G، Larsson A، Rydhstroem H، "Routine oxytocin in the third stage of labor: a placebo controlled randomized trial.،" *Br J Obstetric Gynecology*، Vols. 104:781-6، 1997.

[48] Elbourne DR، Prendiville WJ، Carroli G، Wood J، McDonald S، "Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour،" *Cochrane Database Syst Rev*، 2001.

[49] Jackson KW Jr، Allbert JR، Schemmer GK، Elliot M، Humphrey A، Taylor J.، "A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of postpartum hemorrhage،" *Am J Obstet Gynecology*، pp. 185:873-7، 2001.

[50] McDonald S، Abbott JM، Higgins SP، "Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labor،" *Cochrane Database Syst Rev*، 2004.

[51] Guenzel AM، Forna F، Villar J، Hofmeyr GJ.، "Prostaglandins for prevention of postpartum hemorrhage.،" *Cochrane Database Syst Rev*، 2004.

[52] Monarch Pharmaceuticals، "Pitocin (oxytocin) injection prescribing information،" *Bristol*، 2003.

[53] Williams MC، Tsibris JC، Davis G،، "Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol.،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 187:615، 2012.

[54] Watkinson G، Hopkins A، Akbar FA، "The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease.،" *Postgrad Med J*، p. 64، 1988.

[55] Khan RU، El-Refaey H، Sharma S، "Oral، rectal، and vaginal pharmacokinetics of misoprostol،" *Obstet Gynecol*، 2004.

[56] Alfirevic Z، Blum J، Walraven G، "Prevention of postpartum haemorrhage with misoprostol،" *Int J Gyneacol Obstet*، 2007.

[57] World Health Organization، "WHO Model List of Essential Medicines 17th edition،" 2011. [Online]. Available: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf. [Accessed Last accessed 13 October 2011].

[58] W. B. R. S. e. a. Blum J، "Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind، randomised، non-inferiority trial.،" *Lancet* ، pp. 375:217-23، 2010.

[59] Winikoff B، Dabash R، Durocher J، "Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind، randomised، non-inferiority trial،" *Lancet.*

[60] Hofmeyr GJ، Fawole B، Mugerwa K، et al.، "Administration of 400 ug of misoprostol to augment routine active management of the third stage of labor،" *Int J Gynaecol Obstet*، pp. 112:98-102، 2011.

[61] Fawole AO، Sotiloye OS، Hunyinbo KI، et al.، "A double-blind، randomized، placebo-controlled trial of misoprostol and routine uterotonics for the prevention of postpartum hemorrhage،" *Int J Gynaecol Obstet*، pp. 112:107-11، 2011.

[62] Widmer M، Blum J، Hofmeyr GJ، et al، "misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre، double-blind randomized trial.،" *Lancet.*

[63] Hofmeyr GJ، Walraven G، Gu¨lmezoglu AM، et al.، "misoprostol to treat postpartum hemorrhage: a systematic review،" *BJOG 2005*، pp. 112:547-53.

[64] Zieman M، Fong SK، Benowitz NL، Banskter D، Darney PD.، "Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration،" *Obstet Gynecol*، p. 90:88–92، 1997.

[65] Meckstroth KR، Whitaker AK، Bertisch S، Goldberg AB، Darney PD، "Misoprostol administered by epithelial routes،" *Obstet Gynaecol*، p. 108:82–90، 2006.

[66] Tang OS، Schweer H، Seyberth HW، Lee SWH، Ho PC، "Pharmacokinetics of different routes of administration ofmisoprostol،" *Hum Reprod*، p. 17:332–6، 2002.

[67] El-Refaey H، Rajasekar D، Abdalla M، Calder L، Templeton A.، "Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol،" *N Eng J Med*، p. 332:983–7.، 1995.

[68] Ho PC، Ngai SW، Liu KL، Wong GC، Lee SW، "Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy،" *Obstet Gynecol*، p. 90:735–8، 1997.

[69] Alalfy M.، Lasheen Y.، Elshenoufy H.، Elzahaby I.M.، Kaleem H.W.، El Sawah H.، Azkalani A.، Saber W.، Rashwan A، "The efficacy of intrauterine misoprostol during cesarean section in prevention of primary PPH، a randomized controlled trial،" *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*، pp. 33:9، 1459-1465، 2020.

[70] Bahadur، A.، Khoiwal، K.، Bhattacharya، N.، Chaturvedi، J.، & Kumari، R، "The effect of intrauterine misoprostol on blood loss during caesarean section،،" *Journal of Obstetrics and Gynaecology*، pp. 39:6، 753-756، 2019.

[71] Rasri W.، "Intrauterine Misoprostol plus Intravenous Oxytocin for Reduction of Blood Loss in Cesarean Delivery،" *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology*، pp. ،26،237-245.، 2018.

[72] Wing DA، Miller H، Parker L، et al، "Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial،" *Obstet Gynecol*، p. 117:533، 2011.

[73] Tant OS، Ho PC، "Pharmacokinetics of different routes of administration of misprostol،" *Hum Reprod*، pp. 17:332-6، 2002.

[74] Montvale NJ، Thomson PR، "Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy. randomized controlled trial،" *Sao Paulo Med J*، Vols. 121:102-6.، 2007.

[75] Prata N ،Bell S ،Weidert K، ". Prevention of postpartum hemorrhage in low-resource settings: current perspectives،" *Int J Womens Health* ، p. 13:737–752، 2013.

[76] Khan KS ،Wojdyla D ،Say L، "WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review،" *Lancet*، p. 367:1066–1074، 2006.

[77] Díaz R. Q. ،Mata R. C. ،Tello Gutiérrez HE. ،Villalobos M. P. ،Garza R. M. ، Mendoza A. M، "Intrauterine misoprostol for the prevention of bleeding cesarean،" *Ginecol Obstet Mex*، Vols. Oct;77 -10، pp. 469-74، 2009 .

[78] H.A.، Algadiem E.A. ،Aleisa AA ،Alsubaie H.I. ،Buhlaiqah N.R. ،Algadeeb J.B. ، Alsneini، "Blood Loss Estimation Using Gauze Visual Analogue،" *Trauma Mon*، p. 34131، 2016.

[79] Waterstone M. ،Bewley S. ،Wolfe C، "Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study،" *BMJ322* ، ، pp. pp. 1089-1093.، 2001.

[80] ACOG Committee Opinion authors، "New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy.،" *Obstet Gynecol*، p. 283، 2003.

[81] Prata N. ،Weidert K. ، "Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and implications for health care planning.،" *International Journal of Women's Health*، p. 8 341–349، 2016.

[82] M. CM، "Intrauterine adhesions،" *Obstet Gynecol Clin North Am* ، p. 22:491، 1995.

[83] B. M.، " Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage،" *Obstet Gynecol*، p. 118:561، 2011.

[84] Wågström E، Akesson A، Van Rooijen M، "Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia،" *Acta Obstet Gynecol Scand*، p. 86:957، 2007.

[85] Neary C، Naheed S، McLernon DJ، Black M، "Predicting risk of postpartum haemorrhage: a systematic review،" *BJOG*، p. 128:46، 2021.

[86] Kotto-Kome AC، Calhoun DA، Montenegro R، "Effect of administering recombinant erythropoietin to women with postpartum anemia: a meta-analysis،" *J Perinatol*، p. 24:11، 2004.

[87] Schenker JG، "Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri،" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*، p. 65:109، 1996.

[88] WOMAN Trial Collaborators، "Effect of early tranexamic acid administration on mortality، hysterectomy، and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international، randomised، double-blind، placebo-controlled trial،" 2017.

[89] L. CJ، "Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progestin during decidualization of human endometrial stromal cells،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 184:798، 2001.

[90] Cheng YW، Delaney SS، Hopkins LM، Caughey AB، "The association between the length of first stage of labor، mode of delivery، and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor،" *Am J Obstet Gynecol*، p. 201:477.e1، 2009.