



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

دراسة فعالية الإندوميتاسين وسلفات المغنيزيوم في تثبيط المخاض الباكر: دراسة مقارنة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

إعداد طالبة الدراسات العليا

فرح سليمان خالد

بإشراف

رئيس القسم

الأستاذة الدكتورة: سوزان الطبراني

الأستاذ الدكتور: هيثم عباسي

الأستاذة في قسم التوليد وأمراض النساء

الأستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

2021 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالبة الدراسات العليا: فرح سليمان خالد تبين أنها تقيدت بالملاحظات كلها، وأجرت كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - رئيساً ومشرفاً.

الاسم: أ. د. سوزان الطبراني

الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم: أ. د. كنعان السقا

الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم: أ. د. جميل طالب

شكر وتقدير Acknowledgment

أتقدم بالشكر الجزيل والعرفان لمن أعطى من حصيلة فكره وجهده لينير عقولنا ويرشدنا في مسيرتنا، فوجب أن

نشكره ونقدم له أسمى آيات التقدير والامتنان ونحن على مقتبل خطواتنا الأولى في غمار الحياة.

أتوجه بالشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في كلية الطب البشري ولاسيما أساتذتنا في قسم التوليد وأمراض النساء

وأخص بالشكر

الأستاذة الدكتورة سوزان الطبراني

المشرفة على هذا البحث، الأستاذة المتميزة و صاحبة الفضل الكبير، التي أعطتني من وقتها وعلمها كثيراً ، ولم

تبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لها مني فيض التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافها على هذا البحث، مع

تمنياتي لها بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ الدكتور كنعان السقا

الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بمحبة وأمانة ، ولم

يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني جزيل الشكر والاحترام والتقدير.

الأستاذ الدكتور جميل طالب

الذي شرفني بتقويم البحث بمشاركته في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح، له مني كل الشكر

والاحترام والتقدير.

إهداء

إلى قرّة عيني..... إلى من وهبه الله الهيبة والوقار

إلى من رافقني بالصعود إلى القمة إلى من أرفع رأسي اعتزازاً وافتخاراً به

والدي الغالي

إلى نسمة الحياة والحنان والأمان إلى من سهرت الليالي لأجلنا

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي

أمي الحبيبة

إلى من أرواحهم سكنت روحي..... إلى شموع دربي

إخوتي د. عبد الرحيم و د. محمد وأخواتي

إلى من كان لي عوناً وسنداً إلى من شاركني الحياة بجلوها ومرّها

رفيق دربي وتوأم روحي

زوجي العزيز الدكتور سامر

إلى كافة الأهل والأصدقاء

فهرس المحتويات Table of Contents

الصفحة	القسم
11	الملخص
12	الجزء التمهيدي:
12	1- المقدمة
13	2- المشكلة البحثية والتساؤلات
13	3- هدف البحث وأهميته
13	4- حدود البحث
13	5- مناهج البحث وأدواته
16	6- مكونات البحث
18	الجزء الأول: القسم النظري
18	الفصل الأول: المخاض الباكر: التعريف والآلية الإمبراضية
19	1-1- المقدمة Introduction
20	2-1- تعريف المخاض الباكر والولادة المبكرة
20	3-1- الآلية الإمبراضية
20	1-3-1- التفعيل الباكر للمحور الوطائي النخامي الكظري الأمومي والجنيني
22	2-3-1- الانتان والالتهاب وتبدل فلورا السبيل التناسلي
23	3-3-1- انفكاك المشيمة
23	4-3-1- ضخامة الرحم المرضية
25	الفصل الثاني: عوامل خطر المخاض الباكر
25	1-2- القصة الولادية
27	2-2- العوامل الوراثية
29	3-2- العمر
29	4-2- جراحة عنق الرحم
29	5-2- تشوهات الرحم
30	6-2- الأمراض المزمنة
30	7-2- سوابق متلازمة موت الرضيع المفاجئ
30	8-2- الإخصاب المساعد
31	9-2- النزف المهبل الباكر في الحمل
32	10-2- قصر طول عنق الرحم واتساعه

33	11-2- الانتان
35	12-2- السلوك ونمط حياة الأم
37	13-2- الحمية
37	14-2- طول الحامل واضطرابات الوزن
37	15-2- الشدة والتوتر والبيئة
38	16-2- العوامل الجنينية
39	الفصل الثالث: تشخيص المخاض الباكر والتدبير والانداز
39	1-3- التشخيص
39	1-1-3- الموجودات السريرية في المخاض الباكر
40	2-1-3- مكونات التقييم التشخيصي
44	3-1-3- تشخيص المخاض الباكر
45	2-3- تدبير المخاض الباكر
46	1-2-3- تثبيط هجمة المخاض الباكر الحاد
48	2-2-3- إيقاف المخاض على المدى الطويل
48	3-2-3- إيقاف المخاض على المدى القصير
48	4-2-3- مضادات استطباب إيقاف المخاض
49	3-3- الوسائل المستخدمة في تثبيط المخاض
49	1-3-3- الوسائل الأكثر فاعلية
52	2-3-3- مواقف المخاض الأقل فاعلية
53	4-3- المتابعة
54	5-3- ملاحظات في تدبير المخاض
54	6-3- انداز المخاض الباكر
55	الجزء الثاني: القسم العملي
55	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
55	1-1- خلفية البحث وأهميته
55	2-1- هدف البحث
55	3-1- مواد البحث وطرائقه

55	1-3-1- تصميم الدراسة
56	1-3-2- عينة الدراسة
57	1-3-3- طريقة العمل
59	1-4- الاعتبارات الأخلاقية
59	1-5- حجم العينة
59	1-6- المفاهيم والاعتبارات
59	1-6-1- المخاض الباكر (حسب الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين 1995)
59	1-6-2- تشخيص المخاض الباكر
61	استمارة البحث
62	الموافقة المستنيرة
64	1-7- طرائق التحليل الإحصائي
65	الفصل الثاني: نتائج البحث
65	2-1- مقارنة العمر وعادة التدخين
66	2-2- مقارنة السوابق الحملية
67	2-3- مقارنة سوابق الولادة المهبلية
68	2-4- مقارنة سوابق الولادة القيصرية
69	2-5- مقارنة سوابق الإسقاط:
70	2-6- مقارنة العمر الحالي
71	2-7- مقارنة مدة التقلصات الرحمية
73	2-8- مقارنة اتساع وإمحاء عنق الرحم
74	2-9- مقارنة عوامل الخطر
76	2-10- مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض
77	2-11- مقارنة التأثيرات الجانبية إيقاف العلاج
79	2-12- جرعات الإندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض
80	2-13- مدة المتابعة بعد 48 ساعة
82	الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المشابهة
82	3-1- لمحة عن دراسات المقارنة
83	3-2- مقارنة العمر والعمر الحمل مع دراسات المقارنة
84	3-3- مقارنة السوابق الولادية وتعدد الحمل الحالي وعادة التدخين مع دراسات المقارنة
85	3-4- مقارنة الاستجابة وتثبيط المخاض مع دراسات المقارنة

86	الفصل الرابع: مناقشة النتائج
90	الفصل الخامس: المحددات والمعوقات
91	الفصل السادس: التوصيات
92	المراجع References
102	الملخص باللغة الإنكليزية English Abstract

قائمة الجداول List of Tables

الصفحة	اسم الجدول ورقمه
67	الجدول (1-2): مقارنة الفئات العمرية وشيوع التدخين
68	الجدول (2-2) مقارنة السوابق الحملية
69	الجدول (3-2) مقارنة سوابق الولادة المهبلية
70	الجدول (4-2) مقارنة سوابق الولادة القيصرية
71	الجدول (5-2) مقارنة سوابق الإسقاط
72	الجدول (6-2) مقارنة العمر الحملي
73	الجدول (7-2) مقارنة مدة التقلصات الرحمية
73	الجدول (8-2) مقارنة اتساع وإمحاء عنق الرحم
74	الجدول (9-2) مقارنة عوامل الخطر
76	الجدول (10-2) مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض
77	الجدول (11-2) مقارنة التأثيرات الجانبية وإيقاف العلاج
79	الجدول (12-2) جرعات الإندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض
80	الجدول (13-2) مدة المتابعة بعد 48 ساعة
82	الجدول (14-2) لمحة عن دراسات المقارنة
83	الجدول (15-2) مقارنة العمر والعمر الحمل مع دراسات المقارنة
84	الجدول (16-2) مقارنة السوابق الولادية وتعدد الحمل الحالي وعادة التدخين مع دراسات المقارنة
85	الجدول (17-2) مقارنة الاستجابة وتثبيط المخاض مع دراسات المقارنة

قائمة المخططات

الصفحة	اسم المخطط ورقمه
21	المخطط (1-1) الآلية الإمراضية للمخاض الباكر
67	المخطط (1-2): مقارنة الفئات العمرية وشيوع التدخين
68	المخطط (2-2) مقارنة السوابق الحملية
69	المخطط (3-2) مقارنة سوابق الولادة المهبلية
70	المخطط (4-2) مقارنة سوابق الولادة القيصرية
71	الجدول (5-2) مقارنة سوابق الإسقاط
72	المخطط (6-2) مقارنة العمر الحملي
73	المخطط (7-2) مقارنة مدة التقلصات الرحمية
74	المخطط (8-2) مقارنة اتساع وإمحاء عنق الرحم
75	المخطط (9-2) مقارنة عوامل الخطر
77	المخطط (10-2) مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض
79	المخطط (11-2) مقارنة التأثيرات الجانبية إيقاف العلاج
80	المخطط (12-2) جرعات الإندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض
81	المخطط (13-2) مقارنة مدة المتابعة بعد 48 ساعة

الملخص

مقدمة البحث وهدفه :

يعد المخاض الباكر والولادة المبكرة من أهم المشكلات الصحية التي تتعرض لها المرأة الحامل التي تتطلب رعاية صحية واجتماعية.

يهدف البحث إلى المقارنة بين استخدام سلفات المغنيزيوم والإندوميتاسين من حيث الفعالية كخط أول في تثبيط المخاض الباكر بأعمار حملية ≥ 32 أسبوعاً

مواد البحث وطرقه:

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة، شملت عينة من حالات المخاض الباكر المقبولين في شعبتي المخاض العام والخاص في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق لمدة سنة كاملة من تاريخ موافقة مجلس البحث العلمي ، حيث ضمت حوامل بعمر حملي 24-32 أسبوعاً.

النتائج:

شمل البحث 120 حالة مخاض باكر، توزعن في مجموعتين: المجموعة الأولى ضمت 60 حالة تم تدبيرهن باستخدام الإندوميتاسين (متوسط العمر 26.1 عاماً)، المجموعة الثانية ضمت 60 حالة تم تدبيرهن باستخدام سلفات المغنيزيوم (متوسط العمر 27.1 عاماً). المجموعتان كانتا متقاربتين بالعمر والعمر الحلي والسوابق التوليدية وانتشار عوامل الخطر.

كانت نسبة نجاح الإندوميتاسين في تثبيط المخاض (85%) أكبر من نسبة نجاح سلفات المغنيزيوم (76.7%) خلال أول 48 ساعة، لكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً.

متوسط مدة بدء التأثير (زوال التقلصات الرحمية) عند استخدام الإندوميتاسين (46.9 دقيقة) كان أقصر من متوسط المدة عند استخدام سلفات المغنيزيوم (54.4 دقيقة)، وكان الفرق مهماً إحصائياً.

الاستنتاجات:

يمكن استخدام الإندوميتاسين خطاً أول في تدبير المخاض الباكر بعمر حملي ≥ 32 أسبوعاً لما له من فعالية في تثبيط المخاض وسرعة في بدء التأثير وسهولة الاستخدام.

كلمات رئيسية (مفتاحية): المخاض الباكر، حالات المخاض، إندوميتاسين، سلفات المغنيزيوم.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

المخاض الباكر من المضاعفات التوليدية التي تؤدي إلى 70% من حالات الولادة المبكرة، بالإضافة

إلى التأثيرات السلبية على الحامل من جراء الخوف من فقدان الجنين أو تأثره بسبب اختلاطات الخداج.

عادةً ما يستخدم أحد العوامل المثبطة للمخاض في تدبير المخاض الباكر منعاً لتطوره إلى ولادة مبكرة،

ومن ضمن هذه العوامل سلفات المغنيزيوم، ومقلدات بيتا، ومضادات الالتهاب الالاستيروئيدية، وحاصرات قنوات

الكالسيوم.

2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

يُعد المخاض الباكر من الحالات المشاهدة في التوليد وأمراض النساء، ويلجأ إلى مثبطات المخاض

عند اكتشاف التقلصات الرحمية المنتظمة بوجود تبدلات في عنق الرحم.

من مثبطات المخاض المستخدمة سلفات المغنيزيوم ومضادات الالتهاب الالاستيروئيدية، في هذه الدراسة

ستقارن فعالية سلفات المغنيزيوم، وسرعة تأثيرها في تثبيط المخاض خلال أول 48 ساعة من بدء العلاج مع

فعالية وسرعة الإندوميتاسين .

3- هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث إلى المقارنة بين استخدام سلفات المغنيزيوم والإندوميتاسين من حيث الفعالية بوصفه خطأ أول في تثبيط المخاض الباكر بأعمار حملية ≥ 32 أسبوعاً، لعدم إمكانية تطبيق الإندوميتاسين بعد هذا العمر لخطورة الإنغلاق الباكر للقناة الشريانية.

4- حدود البحث:

❖ لم تدرس النتائج على العمر الحولي عند الولادة والاختلاطات الولدية والوليدية.

❖ أجريت الدراسة في مركز واحد، ولا يمكن تعميم النتائج على مستوى القطر.

5- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة Randomized Controlled Trial study،

شملت عينة من حالات المخاض الباكر المقبولين في شعبتي المخاض العام والخاص في مشفى الولادة وأمراض

النساء الجامعي بدمشق لمدة عام كامل من تاريخ موافقة مجلس البحث العلمي، وفق المعايير الآتية:

معايير القبول:

❖ العمر 15-45 عاماً.

❖ الحوامل بعمر حملي 24-32 أسبوعاً ولديهم مخاض باكر، وحدد العمر الحولي > 32 أسبوع لعدم

إمكانية تطبيق الإندوميتاسين بعد هذا العمر لخطورة الإنغلاق الباكر للقناة الشريانية.

❖ أغشية جنينية سليمة.

معايير الاستبعاد:

✗ وجود مضاد استطباب لتطبيق سلفات المغنيزيوم أو الإندوميتاسين .

✗ موت الجنين داخل الرحم.

✗ التشوهات الجنينية غير المتوافقة مع الحياة، أو نقص النمو داخل الرحم.

✗ ما قبل الاجراج أو الاجراج.

✗ النزف الأمومي مع عدم استقرار هيموديناميكي.

✗ الإلتان الأمينوسي.

✗ اتساع عنق الرحم < 4 سم.

✗ عدم اكتمال البيانات.

✗ رفض الحامل الاشتراك في البحث.

طريقة العمل:

بعد وضع تشخيص المخاض الباكر اعتماداً على الفحص السريري وقياس طول العنق الصدوي، بعمر

حملي 24-32 أسبوعاً، وتحقيق الحامل لمعايير البحث، وأخذ موافقتها على الاشتراك في البحث أجري الآتي:

❖ أخذت قصة سريرية مفصلة تتضمن تسجيل السوابق التوليدية ونوع الولادات السابقة (مهبلية، قيصرية)

والعادات (التدخين).

❖ أجري فحص سريري وتوليدي بالإضافة للاستقصاءات المخبرية اللازمة، كما أجري تصوير صدوي

لتحديد العمر الحولي وتقييم حالة الجنين، والمشيمة، والسائل الأمينوسي، وطول عنق الرحم، والاتساع،

والإمحاء، وسجلت البيانات على استمارات خاصة بالبحث.

❖ واختيرت المريضات عشوائياً دون أي اعتبارات، ممن حققن معايير القبول (تقلصات رحمية مع واحد

ممايلي: اتساع عنقي < 2 سم أو طول عنق رحم > 20 ملم) حتى بلوغ حجم العينة المطلوب لكل مجموعة.

❖ حدد حمل السوائل المسرية وريدياً بحوالي 125 مل/الساعة من محلول الديكستروز 5%، مع مراقبة

لصيقة للصبيب البولي والمنعكسات الوترية العميقة والعلامات الحيوية (التوتر الشرياني، معدل النبض،

سرعة التنفس، إصغاء الصدر).

❖ مجموعة الاندوميتاسين: أعطي 100 ملغ من الإندوميتاسين على شكل تحميلية شرجية متبوعة بجرعة

فموية 25 ملغ كل 4 ساعات لمدة 48 ساعة، وفي حال استمرار التقلصات الرحمية لـ 1-2 ساعة من

الجرعة البدئية تعطى تحميلية إضافية من الإندوميتاسين بجرعة 100 ملغ قبل البدء بالعلاج الفموي.

❖ مجموعة سلفات المغنيزيوم: حل 50 غ من سلفات المغنيزيوم في محلول دكستروز 5%، أعطي 5 غ

من سلفات المغنيزيوم كجرعة تحميل وريدي تسرب خلال 30 دقيقة، تتبعها جرعة صيانة 2 غ/الساعة

عبر التسريب الوريدي وزيدت بمعدل 1 غ/الساعة، حتى حدوث تثبيط بالمخاض، أو الوصول لجرعة

عظمى 5 غ/ساعة.

❖ في حال الفشل في تثبيط المخاض يوقف العلاج ويبدأ بمثبطات مخاض بديلة.

❖ يقاس تركيز المغنيزيوم المصلي في حالات ظهور أعراض سريرية واضحة؛ كالآلم الصدري، وتراجع

الصبيب البولي، وغياب المنعكسات الوترية العميقة.

❖ بعد نجاح العلاج البدئي بإيقاف المخاض لـ 48 ساعة تمت متابعة العلاج المثبط للمخاض باستخدام

حاصرات قنوات الكالسيوم (النفيديبين بجرعة 10 ملغ فمويًا كل 6 ساعات) لمنع حدوث نكس النوب

الحادة للمخاض الباكر.

❖ دونت المعلومات على استمارة خاصة بالبحث ، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت إلى الحاسوب

و درست إحصائياً باستخدام برنامج (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences

الإحصائي ثم استخلصت النتائج.

6- مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتألف من ثلاثة فصول، يتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا

وعن التعاريف الأساسية. ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- **الفصل الأول:** وفيه مقدمة، وتعريف المخاض الباكر، والولادة البكرة، والآلية الإمراضية .

- **الفصل الثاني:** ويتناول عوامل خطر المخاض الباكر .

- **الفصل الثالث:** يدرس تشخيص المخاض الباكر، والتدبير، والانداز.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي، وهو الإطار العملي لدراستنا، والخطط التي اتبناها خلال مدة

الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، ويتكون هذا الجزء من ستة فصول:

- **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد البحث

وطرائقه (تصميم الدراسة - حجم العينة - معايير الادخال والاستبعاد - طريقة العمل)، و الاعتبارات

الأخلاقية، و حجم العينة، والمفاهيم والاعتبارات، و استمارة البحث العلمي المُستخدمة، و الموافقة

المستتيرة، وطرق التحليل الإحصائي المستخدمة .

- **الفصل الثاني:** نتائج البحث: وفيها عرض للنتائج الإحصائية للدراسة.

- **الفصل الثالث:** المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المُشابهة: ويضم مقارنة نتائج دراستنا بنتائج

الدراسات العربية والعالمية المُشابهة.

- **الفصل الرابع:** مناقشة النتائج: ويتناول مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع

نتائج الدراسات العربية والعالمية المُشابهة.

- **الفصل الخامس:** المحددات والمعوقات: ويحوي معوقات الدراسة ومحدداتها.

- **الفصل السادس:** التوصيات: ويعرض فيه خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد

تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: المخاض الباكر: التعريف والآلية الإمبراضية

1-1- المقدمة Introduction:

يعد المخاض الباكر والولادة المبكرة من أهم المشكلات الصحية التي تتعرض لها المرأة الحامل، التي تتطلب رعاية صحية واجتماعية، ولهذا تعد الوقاية منها واحدة من أهم التحديات الطبية التي تواجه أطباء التوليد ومراكز الرعاية الصحية في العالم، وذلك على ثلاثة مستويات:

الولدان الخدج:

يقدر سنوياً أن ما يقارب من 15 مليون طفل يولدون قبل تمام الأسبوع 37 للحمل ويموت نحو مليون طفل سنوياً نتيجة لمضاعفات الولادة المبكرة ويواجه عدد من الناجين حياة العجز بما في ذلك صعوبات التعلم والمشكلات البصرية والسمعية.[1]

يعد الخداج السبب الأول لوفيات حديثي الولادة في العالم، ويتبين في معظم البلدان التي لديها بيانات موثوقة أن معدل الولادات المبكرة أخذ في الارتفاع.

بالنسبة لحديثي الولادة الذين يولدون عند حد النجاة، يكون معدل وجود إعاقة ولادية مرتفعاً جداً، في مستشفى باركلاند درست احتمالية أن يعيش هؤلاء الولدان الخدج حياة طبيعية مقابل خطر نجاتهم وبقائهم أحياء، فبقاؤهم دون شلل دماغي شوه في أقل من 1% من الأطفال المولودين قبل الأسبوع 22 حملي، و5% في الأسبوع 23 حملي، و12% في الأسبوع 24 حملي، وترتفع إلى 23% في الأسبوع 25 حملي، واقترح اعتماداً

على النتائج المشاهدة أن يتم الإنعاش والرعاية المكثفة بدءاً من الأسبوع 25 حملي، واحتمال أن تقدم في الأسبوع 24 حملي ولكن ليس في الأسبوع 23 أو قبل ذلك.

الأمهات:

مشكلات نفسية كثيرة تعاني منها أمهات حديثي الولادة الخدج، ولاسيما في حال وفاتهم أو تكرار حدوث المخاض الباكر لديهن، بالإضافة إلى زيادة معدل الولادات القيصرية وزيادة خطورة حدوث الإنتان النفاسي لديهن.

المجتمع:

يشكل الخداج عبئاً اقتصادياً كبيراً على المراكز الصحية، وكثير من الدول النامية غير قادرة على تغطية تكاليف الرعاية الصحية لمعالجة حديثي الولادة الخدج، وهذا يؤدي إلى ازدياد غير مقبول في معدل الوفيات والإمراضية. [2, 3, 4]

إن تحقيق النجاح في تخفيض معدل الإمراضية والوفيات لدى الولدان الخدج يتطلب ما يأتي:

1. زيادة معرفة الآليات الإمراضية في حدوث المخاض الباكر.
2. تطوير وحدات العناية المشددة للخدج كالمنفسة وتأمين السورفاكتانت الخارجي.
3. إحداث مراكز للعناية بالحوامل عاليات الخطورة وإخضاعهن للمراقبة اللصيقة والعلاج الأمثل من أجل إطالة مدة الحمل لأطول وقت ممكن.

1-2- تعريف المخاض الباكر والولادة المبكرة:

بحسب الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين 1995 يعرف المخاض الباكر بأنه بدء حدوث مخاض فعال (نقلصات رحمية منتظمة و مؤلمة ومتواترة تؤدي إلى حدوث اتساع وإمحاء مترقيين في عنق الرحم)، وذلك في المرحلة الواقعة بين الأسبوعين 20 و الاسبوع 37 من الحمل لدى المريضات بأغشية سليمة.[5]

تعرف الولادة المبكرة بحسب الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين 1995 بأنها الولادة قبل الأسبوع 37 حملي (259 يوماً) بدءاً من أول يوم من آخر طمث. [5]

وتعد الولادة المبكرة السبب الرئيسي لوفيات الخدج والإعاقة الدائمة، ويبلغ معدل حدوثها في الدول المتقدمة 9% من الولادات وفي الدول النامية 12%، وعلى مستوى العالم 5-18%.[6]

1-3- الآلية الإمراضية

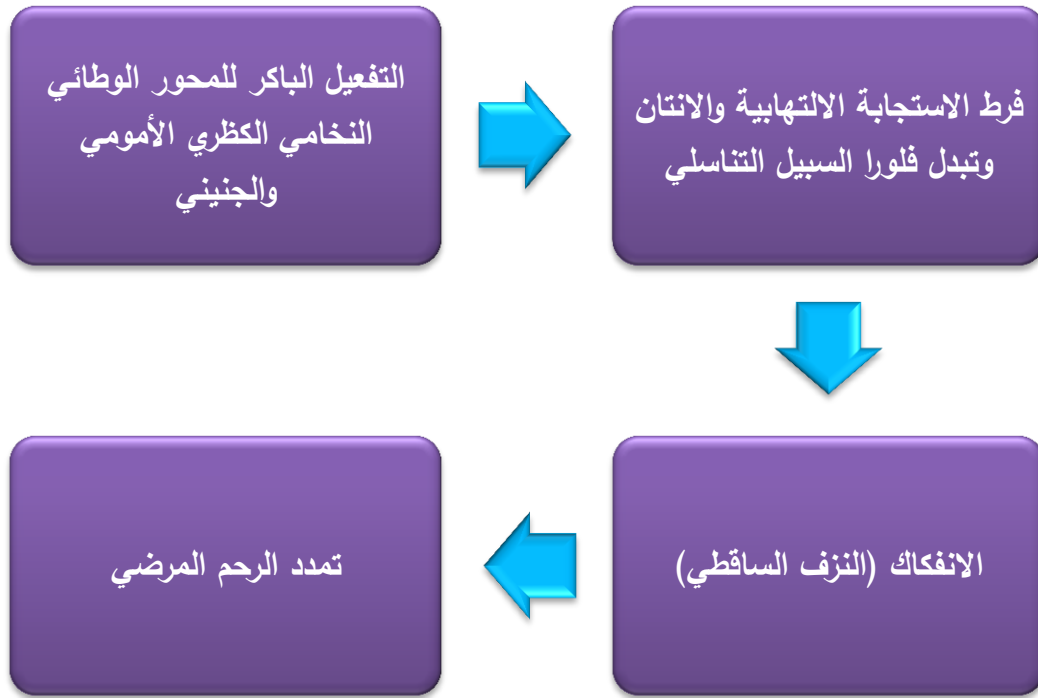
يمكن تلخيص الأحداث في تطور المخاض الباكر في المخطط (1-1).

1-3-1- التفعيل الباكر للمحور الوطائي النخامي الكظري الأمومي والجنيني:

يحرص المحور الوطائي النخامي الكظري الجنيني بوجود عامل شدة لدى الجنين، ويشكل الإقفار الرحمي المشيمي أهم هذه العوامل، كما في ما قبل الإجراج الشديد، مما يؤدي إلى نقص الأكسجة الجنينية وهذا بدوره يحث النويات جانب البطينية في الوطاء الجنيني لإفراز الهرمون المحرر لموجهة قشر الكظر CRH، ومن ثم يزداد تركيز الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH المفرز من النخامى الجنينية في الدوران الجنيني الذي

يحرص بدوره قشر كظر الجنين وذلك بتفعيل أنزيم P450C17 لإنتاج ديهيدرو إيبي أندروستيرون سلفات

(DHEAS)، انطلاقاً من الكوليسترول الجنيني LDL بشكل رئيسي، والبريغنون المشيمي بشكل ثانوي. [7]



المخطط (1-1) الآلية الإمراضية للمخاض الباكر

هذه الهرمونات الثلاثة تقوم بما يأتي:

1. تلقيم راجع سلبي على أنزيم 3b OHdehydrogenase الموجود ضمن الأرومة المغذية المسؤول عن

تحويل البريغنون المشيمي والأمومي إلى بروجسترون ومن ثم توجيه استحداث الستيروئيدات باتجاه

إعطاء المزيد من طليعة DHEAS. على أي حال لا ينقص عند البشر تركيز البروجسترون المصلي

الأمومي قبل الولادة، بل يزداد تأثير مضاهئات البروجسترون على قعر الرحم.

2. زيادة عدد الاتصالات الفجوية/ مستقبلات الأوكسيتوسين والبروستاغلاندين.

3. زيادة فعالية أنزيم MLCK وزيادة كمية البروتين كالمودولين. [8]

4. زيادة فعالية الليباز في الغشاء الساقط والأغشية الجنينية، وتحرر حمض الآراشيدونيك (تأثير جانب

غدي)، وتوجيه مسلك حمض الآراشيدونيك باتجاه مسلك الأوكسيجيناز الحلقية مع إنتاج كميات كبيرة

من البروستاغلاندينات وخاصة PGE2.

1-3-2- الانتان والالتهاب وتبدل فلورا السبيل التناسلي: [9]

تتعرض الولادة الباكرة العفوية بوجود:

1. البيئة الجرثومية اللاعرضية.

2. التهاب الأغشية الأمنيوسية.

3. غياب العصيات اللبنية.

4. وجود التهاب جرثومي خاصة بالعصيات إيجابية الغرام.

وتتضمن الاستجابة المناعية لتبدل فلورا الجهاز التناسلي إنتاج مجموعة من السيتوكينات الالتهابية التي

تحفز بدورها إنتاج البروستاغلاندينات.

كذلك يحفز التهاب الأغشية الأمنيوسية وسائط التهابية مثل العامل المنخر الورمي TNF a الذي يحفز

الموت المبرمج للخلايا في الغشاء الأميوسي وبالتالي تتمزق باكراً قبل بدء المخاض (PROM) والانتروكين 6

الذي يسبب إنتاج البروستاغلاندينات.

وتشمل آلية عمل البروستاغلاندينات في بدء المخاض الآتي:

1. زيادة فعالية ميتالوبروتياز خارج الخلية على مستوى الغشاء الساقط والأغشية الجنينية والعنق، هذه

الأنزيمات تحلل ألياف الكولاجين، اللامينين، الأيلاستين، الفيرونكتين مما يؤدي إلى نضج العنق وتمزق

الأغشية وانفصال المشيمة.

2. زيادة عدد الاتصالات الفجوية.

3. زيادة تحرر شوارد الكالسيوم من الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية وزيادة تركيزها داخل الخلايا.

1-3-3- انفكاك المشيمة: [9]

يرتبط مع طفرة العامل الخامس (طفرة لايدن) وطفرة مولد الأنجيوتنسين لدى بعض المجموعات العرقية.

قد يحدث انفكاك بسبب زيادة تعبير الخلايا الساقطية للعامل النسيجي وما يتبعها من ارتباطه مع العامل

السابع المفعول ، ومن ثم وبآليات متتالية يتشكل الإنترلوكين 8 في الخلايا الساقطية الذي يحفز المناعة، وارتشاح

العدلات المشاهد في المخاض الباكر التالي للانفكاك.

كما أن البروتيازات والسلاسل الحرة للهيموغلوبين تفعل المناعة والفعالية الالتهابية، وتقود لتطور

المخاض والولادة المبكرة العفوية.

كذلك الثرومبين محفز لتقلصات الرحم حيث يزيد تواتر التقلصات وأمدتها وشدتها.

1-3-4- ضخامة الرحم المرضية: [9]

كما في حالات الاستسقاء الأمنيوسي والحمل المتعدد تؤدي ضخامة الرحم لتفعيل تقلصات العضلة

الرحمية وتعزيزها، كما يسهم تمدد الأغشية الجنينية فيها، وكذلك انتاج السيتوكينات والبروستاغلاندينات

دراسة فعالية الإندوميتاسين وسلفات المغنزيوم في تثبيط المخاض الباكر - د. خالد

والكولاجيناز ، مما يسهم في تنشيط عضلة الرحم ونضج عنق الرحم قبل الاوان ومن ثم تطور المخاض الباكر؛

فالولادة المبكرة.

الفصل الثاني: عوامل خطر المخاض الباكر

هناك العديد من عوامل خطر المخاض الباكر والولادة المبكرة، والعديد من عوامل الخطر هذه تؤدي إلى

سلسلة الأحداث النهائية التي تؤدي للمخاض.

من المحتمل أن يحدث المخاض الباكر عندما تحفز عوامل الرحم المحلية قبل الأوان وتؤدي إلى انكسار

الآليات المسؤولة عن سكون الرحم وتنظيم تقلصاته.

من الناحية المثلى، فإن تحديد عوامل الخطر القابلة للتعديل وغير القابلة للتعديل للمخاض الباكر قبل

الحمل أو في مرحلة مبكرة من الحمل سيؤدي إلى تدخلات تساعد على منع حدوث هذه المضاعفات. ومع ذلك،

ثبت أن تدخلات قليلة تطيل مدة الحمل بين النساء المعرضات للخطر. وقد كان هذا الهدف بعيد المنال لأسباب

عدة: ثلثا الحالات تحدث بين النساء مع عدم وجود عوامل الخطر، وكان من الصعب إثبات السبب، وليس هناك

نموذج حيواني مناسب للدراسة.

2-1- القصة الولادية:

A. قصة ولادة مبكرة سابقة:

هي عامل الخطر الرئيسي للتكرار، وغالباً ما تحدث حالات التكرار في العمر الحمل نفسه . [10, 11]

[12]

الحامل الأكثر عرضة للخطر هي تلك التي:

- ليس لديها ولادة بتمام الحمل بين الولادة المبكرة السابقة والحمل الحالي.

- قصة ولادات مبكرة سابقة عديدة.

في دراسات كثيرة كان معدل التكرار من 15-30% بعد ولادة مبكرة سابقة واحدة وحتى أعلى من

ذلك بعد اثنتين. [13, 14, 15, 16, 17]

وتراوحت احتمالات تكرار الولادة المبكرة في ثلاثة بلدان مرتفعة الدخل (نيوزيلندا والسويد وسلوفينيا)

بين 4.5 و 7.1 في دراسة واحدة. [18]

الولادات بتمام الحمل تقلل من خطر الإصابة بالولادة المبكرة في حالات الحمل اللاحقة.

خطر تكرار الولادة المبكرة أمر يثير القلق بوجه خاص؛ نظراً لارتفاع معدلات المراضة والوفيات.

في دراسة مستقبلية كبيرة [13]، ما يقرب من 5% من النساء اللواتي حصلن على ولادة مبكرة في

المدة من 23 إلى 27 أسبوعاً في حملهم السابق تم ولادتهن في >28 أسبوعاً في حملهم اللاحق، وبالمقارنة

فإنه إذا لم يكن هناك تاريخ سابق لولادة مبكرة، فإن خطر الإصابة بولادة مبكرة >28 أسبوعاً كان فقط

0.2%.

الخصائص الأخرى للولادة المبكرة السابقة قد تتوقع أيضاً خطر التكرار، حيث في دراسة راجعة

صغيرة، كانت النساء اللواتي تعرضن لتوسع عنق رحم متقدم غير مؤلم أكثر عرضة بشكل ملحوظ لتكرار

الولادة المبكرة من النساء، مع قصة تمزق أغشية مبكرة سابقة (55 مقابل 27%). [19]

B. قصة إسقاط:

في مراجعة منهجية لنتائج الحمل بعد تفريغ الرحم متضمنة أكثر من مليون امرأة (31 دراسة تضمنت إنهاء الحمل، خمس دراسات تشمل الإجهاض العفوي)، كان لدى النساء اللواتي لديهن قصة إفراغ رحم جراحي زيادة صغيرة ولكن ذات دلالة إحصائية خطر الإصابة بولادة مبكرة في الحمل اللاحق مقارنة بالشواهد. [20]

2-2- العوامل الوراثية:

الأشكال الجينية:

يبدو ان تعدد الأشكال الجينية يسهم في طول مدة الحمل واحتمال إصابة المرأة بالمخاض الباكر و الولادة المبكرة.

في دراسة رابطة على مستوى الجينوم لمجموعة كبيرة من النساء من اصل أوري كانت متغيرات الأمومة في المواقع EBF1 و EEFSEC و AGTR2 و WNT4 و ADCY5 و RAP2C مرتبطة بمدة الحمل والمتغيرات الأمومية في EBF1 و EEFSEC و AGTR2 كانت مرتبطة بالولادة المبكرة؛ ومع ذلك، كانت نتائج الولادة ذاتية الإبلاغ. [21]

تعد الولادات المبكرة أكثر انتشاراً في بعض سلالات الأسرة والمجموعات العرقية، وفي النساء اللواتي ولدن قبل الأوان، وفي النساء ذوات الأقارب من الدرجة الأولى اللاتي كانت لهن ولادة مبكرة. [22,23]

النمط الوراثي للأب ليس له تأثير كبير في الولادة المبكرة.

العرق الأسود:

في الولايات المتحدة، النساء السود لديهن معدل أعلى من الولادات المبكرة من النساء البيض. [24]

في تحليل لثمانى دراسات باللغة الإنكليزية متضمنة أكثر من 29 مليون ولادة فردية، كانت احتمالات

الولادة المبكرة أقل في الأزواج التي فيها كلا الأبوين من العرق الأبيض، وزاد الاحتمال مع وجود أحد الأبوين

أو كليهما من العرق الأسود. [25]

قد يكون هذا مرتبطاً بكل من العوامل الوراثية والبيئية (اجتماعية، وتعليمية، ومهنية، و اقتصادية)

ولوحظ أيضاً وجود تباين بين السكان السود والبيض في خطر تكرار الولادة المبكرة، ففي النساء السود

والبيض اللواتي كانت الولادة الأولى بين 20 إلى 31 أسبوعاً من الحمل كان تكرار الولادة الثانية في نطاق العمر

الحمل نفسه ما بين 13.4 و 8.2% على التوالي. [13, 26]

وبالنسبة لفئة الحمل من 32 إلى 36 أسبوعاً، كان تواتر الولادة الثانية في العمر الحمل نفسه 3.8

و 1.9% على التوالي.

الاختلافات في عوامل الخطر الوراثية والبيئية مسؤولة عن بعض المخاطر المتزايدة، ولكن يبدو أيضاً

أن تعدد الأشكال في الجينات لتنظيم المناعة الفطرية له دور في الولادة المبكرة. [27, 28, 29, 30]

يبدو أن الأصل العرقي يؤثر في الميكروبيوم، وتأثير البكتيريا المهبليّة على الولادة المبكرة. [31, 32]

[33, 34]

قد تنطوي إحدى الآليات على استجابة معززة للتضخم المهبلي للميكروبات المهبلية الطبيعية أو المعدلة،

مما يؤدي إلى المخاض الباكر أو تمزق الأغشية قبل الأوان [35].

بدلاً من ذلك، قد يؤدي ضعف الاستجابة المناعية إلى خلق بيئة تسمح بتصاعد العدوى

وعواقبه. [36,37]

2-3- العمر:

معدل الولادة المبكرة أعلى في الأعمار المتطرفة. [38, 39, 40]

عدم النضج الفيزيولوجي والعوامل الاجتماعية والاقتصادية قد تزيد الخطر عند الأمهات المراهقات،

وربما قد يؤدي ارتفاع معدل انتشار الأمراض المزمنة والبدانة إلى تزايد الخطر عند الأمهات الأكبر سناً. كلا

المجموعتين لديها معدلات عالية من الحمل غير المرغوب. إن الوقاية من حالات الحمل هذه قد تقلل من الولادة

المبكرة. [41]

2-4- جراحة عنق الرحم:

ارتبطت إجراءات القطع بالسكين الباردة والاستئصال الجراحي الكهربائي الحلقي لعلاج التشنجات داخل

ظهارة العنق بزيادة مخاطر الإجهاض المتأخر والولادة المبكرة. وتشمل الآليات المحتملة فقدان قوة الشد من فقدان

لحمة عنق الرحم، وزيادة قابلية الإصابة بالانتان من فقدان الغدد العنقية، وفقدان مرونة عنق الرحم من تندب

عنق الرحم. [42]

2-5- تشوهات الرحم:

- الخلقية: كالرحم وحيد القرن أو الرحم المضاعف. [42]
- المكتسبة: قد تكون النساء المصابات بالأورام الليفية في خطر متزايد قليلاً لفقدان الحمل والولادة المبكرة. يبدو أن الورم الليفي الكبير (أي $5 \leq$ إلى 6 سم) أو الأورام الليفية المتعددة هي أهم عوامل الخطر للولادة المبكرة؛ الموقع تحت المخاطية هو عامل الخطر الأكثر أهمية لفقدان الحمل. [42]

2-6- الأمراض المزمنة:

- يمكن أن تترافق الاضطرابات الطبية الوالدية المزمنة مع مضاعفات والدية أو جنينية تتطلب إنهاء الحمل الطبي بالإضافة الى خطر المخاض و الولادة الباكرة، ومن أمثلة ذلك النساء المصابات بارتفاع ضغط الدم، و القصور الكلوي، و الداء السكري من النمط الأول، وبعض أمراض المناعة الذاتية وفقر الدم [42].
- كما ارتبط كل من الاكتئاب والتعرض لمثبطات عود قبط السيروتونين الانتقائية بزيادة خطر الولادة المبكرة. [42]

2-7- سوابق متلازمة موت الرضيع المفاجئ:

- يبدو أن الرضيع الذي توفي لاحقاً من متلازمة موت الرضيع المفاجئ عامل خطر للولادة المبكرة في

الحمل التالي. [43]

2-8- الإخصاب المساعد:

إن حالات الحمل التي تجري عن طريق الإخصاب المساعد أكثر عرضة للمخاض الباكر والولادة المبكرة، حتى في حالة عدم وجود حمل متعدد الأجنة.

قد تكون زيادة المخاطر مرتبطة بالعوامل الأساسية الخاصة بالأم و/أو العوامل المتعلقة بإجراءات المساعدة على الإنجاب. [42]

الحمل متعدد الأجنة:

يمثل فقط 2-3% من جميع الولادات ولكن 17% من الولادات قبل 37 أسبوعاً من الحمل و 23% من الولادات قبل 32 أسبوعاً. وقد أدى وجود التقنيات المساعدة على الإنجاب على نطاق واسع إلى زيادة كبيرة في حالات الحمل المتعدد؛ هذه الزيادة، بدورها، أدت إلى زيادة في نسبة الولادات المبكرة. [44]

قد تكون آلية زيادة نسبة الولادات المبكرة في الحمل المتعدد مرتبطة بعواقب زيادة تمدد الرحم.

قد تؤدي بيئة الغدد الصماء الناجمة عن الإباضة الفائقة أو الحمل المتعدد دوراً أيضاً؛ فعلى سبيل

المثال تنتج عمليات الحمل المتعدد كميات متزايدة من هرمون الإستروجين و البروجسترون والستيروئيدات الجنسية مقارنة بالحمل المفرد. [45, 46]

زيادة الستيروئيد قد تكون عاملاً في بدء المخاض، وقد تؤدي المستويات الدورانية العالية من الريلاكسين

المرتبطة بالإباضة العالية إلى قصور عنق الرحم وولادة مبكرة لاحقة. [47]

2-9- النزف المهبلي الباكر في الحمل:

غالباً يكون النزف المهبلي الباكر في الحمل بسبب النزف الساقطي، ويرتبط بزيادة خطر المخاض

الباكر و الولادة المبكرة اللاحقة.

في دراسات كثيرة كانت حالات الحمل مع نزف في الثلث الأول معرضة لخطر أعلى لتمزق الأغشية

الباكر وانفكاك المشيمة وحالات ما قبل الاجراج الشديدة.[42]

في هذه الدراسات وغيرها كان الارتباط أقوى للولادة المبكرة قبل الأسبوع 34 حملي من الولادة المبكرة

المتأخرة.

النساء اللواتي يعانين من نزف مهبلي مستمر، ونزف في الثلث الثاني من الحمل أكثر عرضة لهذه

المضاعفات من النساء المصابات بنزف معزول في الثلث الأول من الحمل.

أي نزف على مستوى الغشاء الساقطي يسبب إطلاق الثرومبين الذي يحرض على تقلص العضلة

الرحمية عبر تفعيل المستقبلات المحررة لشوارد الكالسيوم، وعلى نحو مستقل عن البروستاغلاندينات كما أنه

يفعل الأنزيمات الحالة للبروتينات ويزيد التعبير عن التيروزين كيناز 1 والكيموكينات أحادية الخلية.[42]

وفي وقت لاحق من الحمل ، يمكن أن يثبط الثرومبين المشتق من الخلايا الساقطية التعبير عن

مستقبلات البروجسترون للخلايا الساقطية، مما يؤدي للولادة المبكرة المرتبطة بتمزق الأغشية الباكر.[42]

2-10- قصر طول عنق الرحم واتساعه:

هناك علاقة طردية بين طول عنق الرحم المقاس بالأمواج فوق الصوتية في الأسبوع 16-28 حملي، والعمر الحملي عند الولادة. كذلك مشعر بيشوب العالي بالفحص الإصبعي للعنق يرتبط بزيادة احتمال الولادة المبكرة. [42]

اتساع العنق أكثر من 1 سم أو يساوي 1 سم قبل الأسبوع 24 حملي يرتبط بخطر متزايد للمخاض الباكر والولادة المبكرة، وكذلك الاتساع المتزايد للعنق يرتبط بخطر متزايد لتطور المخاض الباكر والولادة المبكرة. [42]

2-11- الإنتان :

سجلت دراسات متعددة من اختصاصات متنوعة (علم الأوبئة، وعلم الأحياء الدقيقة، والكيمياء الحيوية، وعلم الأنسجة، والطب الأمومي الجنيني) علاقة بين الإنتان والمخاض والولادة المبكرة، متوسطة بالبروستاغلاندين.

معدل وجود إنتان كوريو أمنيوسي بالفحص النسيجي للمشيمة من 20-75% من حالات الولادة المبكرة

ومعدل زرع جرثومي إيجابي في الأغشية من 30-60% من هؤلاء المرضى. [48, 49, 50, 51]

كلما ظهر المخاض الباكر بعمر حملي أصغر كان احتمال الإنتان الكوريوأمنيوسي؛ أكبر فمعدل

الإنتان 15% في العمر الحملي 28-32 أسبوع، و 8% في 33-36 أسبوع حملي، وانخفض إلى 5% بعد 36

أسبوعاً حملياً". [52]

الإنتان خارج الرحم:

- أمراض الأنسجة الداعمة للأسنان (اللثة، الرباط السني، العظم الفكّي):

أثبتت دراسة أجريت على 1300 حامل في منتصف العمر الحُملي لديهم التهاب لثة أو ما حول

الأسنان، ازدياد معدل حدوث الولادة المبكرة لديهم بمعدل 4 أضعاف. [53]

كما وجدت دراسة أخرى أن الحوامل اللواتي ولدن ولادة مبكرة عفوية قبل الأسبوع 32 حملياً كن أكثر

عرضة للإصابة بأمراض الأنسجة الداعمة للأسنان. [54]

- الإنتان البولي:

يزداد احتمال حدوثه عند الحامل نتيجة التغيرات الفيزيولوجية والهرمونية والميكانيكية خلال الحمل، نذكر

منها توسع الحالب والحويضة و الركودة البولية بفعل البروجسترون، ازدياد PH البول، و ازدياد البيلة

السكرية التي تحرض على النمو الجرثومي وتقص مقوية المثانة.

تعد العصية القولونية السبب الرئيسي (80-90%) من الحالات إضافة للعصيات المعوية سلبية الغرام

مثل الكليسيلا والمتقلبات، أما الجراثيم إيجابية الغرام فهي أقل شيوعاً (15%).

يتظاهر الإنتان البولي على شكل بيلة جرثومية لا عرضية (أكثر من 100 ألف مستعمرة جرثومية/مل)

التي تحدث عند 10% من الحوامل، إن خطر المخاض الباكر عند هؤلاء الحوامل يزداد بمقدار 2-

3مرات عن الحوامل سلبيات الزرع [55]، وفي دراسة تضمنت 25764 حاملاً وجدت ترافقاً واضحاً

بين الإنتان البولي وحدوث المخاض الباكر مع انخفاض وزن الوليد عند الولادة أو بدون انخفاضه،

بالإضافة لارتفاع التوتر الشرياني وفقر الدم والانتان الأمنيوسي [56].

تتفاقم البيلة الجرثومية اللاعرضية وغير المعالجة إلى التهاب مثانة حاد 30%، التهاب

حويضة وكلية 50%، تجرثم دم 20%، ARDS 2%، من الحالات. [55]

يحدث التهاب الحويضة والكلية عند 2% من الحوامل وهمرض جهازى خطير قد يتطور إلى تجرثم دم،

ويسبب حدوث مخاض باكر وولادة مبكرة حسب سترب. [57]

• الإنتانات الجهازية الأمومية الأخرى والمرافقة لحدوث المخاض الباكر والولادة المبكرة: ذات الرئة،

والتهاب الزائدة الحدودية، وإنتانات الكبد.

2-12- السلوك ونمط حياة الأم:

• المدة الزمنية القصيرة بين الحمل: تزيد مخاطر المخاض والولادة الباكرة، حتى وإن كانت الولادة السابقة

بتمام الحمل. [58]

• الخطورة أعلى لدى النساء مع ولادة مبكرة سابقة. في دراسة شملت 263 امرأة لديهن ولادات مبكرة سابقة

و 299 امرأة لديهن ولادات بتمام الحمل، عندما تكون المدة الزمنية بين الحمل أقل أو تساوي 6 أشهر

فإن خطر الولادة المبكرة بعمر أقل من 34 أسبوعاً حملياً" أكثر بثلاثة أضعاف في الحمل الثاني. [59]

- النشاط البدني المهني: لوحظ وجود علاقة معتدلة بسيطة بين المخاض الباكر والنشاط البدني للأم

المتعلق بالعمل أثناء الحمل، ولكن لم تحدد بوضوح عموماً؛ لأن الأدلة المتاحة منخفضة النوعية. [60,

61, 62, 63]

- التمرين: في دراسات عشوائية لنساء بحمل طبيعي غير مختلط بمضاعفات، لم تؤد التمارين الرياضية

أثناء الحمل إلى زيادة خطر المخاض أو الولادة المبكرة ولربما تنقص الخطر بنسبة ١٠-١٤% بالمقارنة

مع عدم النشاط البدني، وذلك عن طريق تقليل التوتر وزيادة الدوران الدموي المشيمي. [64, 65, 66]

- الجماع: الجماع الجنسي ليس عامل خطر للمخاض الباكر أو الولادة المبكرة. [67, 68, 69, 70]

- التدخين: تدخين السجائر له علاقة بسيطة تعتمد على الجرعة مع خطر المخاض الباكر، ويفسر هذا

التأثير بزيادة مضاعفات الحمل المتعلقة بالتدخين مثل انفكاك المشيمة، والمشيمة المنزاحة، وتمزق

الأغشية الباكر وتحدد نمو الجنين. لكن لا تزال العلاقة موجودة عند إجراء تعديل لهذه العوامل المركبة

المحتملة مما يقترح وجود تأثير مباشر للتدخين في المخاض الباكر العفوي والولادة

المبكرة. [13,71,72,73,74,75,76,77,78]

- الإدمان على المخدرات: يزيد الإدمان الوالدي على المخدرات من خطر الولادة المبكرة، لكن من الصعب

فصل الخطر المنسوب للمادة عن عوامل الخطر الأخرى الشائعة لدى هؤلاء

المرضى. [71,75,76,77,78,79,80,81,82,83]

في إحدى الدراسات، كانت النساء اللواتي لديهن عينة بول إيجابية للكوكائين في خطر تطور المخاض الباكر أكثر بأربعة أضعاف⁽¹²²⁾. كان الكوكائين هو المادة الأكثر شيوعاً التي حددت لدى حوالي 60% من النساء مع اختبار السموم الإيجابي.

كما يعد الكحول و التولوين من المواد المرتبطة بزيادة خطر المخاض الباكر والولادة المبكرة. في النساء اللواتي يستخدمن عقاقير متعددة، أبلغ عن خطر الولادة المبكرة من 25-63% [82,83,84,85,86]

2-13- الحماية:

النساء اللواتي يتمتعن بالتغذية الجيدة ومؤشر كتلة الجسم الطبيعي لديهن نتائج حمل أفضل. فهناك بعض الأدلة تدعم الفرضية القائلة بأن نقص تغذية الأمهات أثناء الحمل ينتج عنه ولادة مبكرة. [87,88,89,90]

2-14- طول الحامل واضطرابات الوزن:

النساء قصيرات القامة معرضات لخطر أكبر للإصابة بالمخاض الباكر والولادة المبكرة. [42]

تتعرض الحوامل البدنيات لخطر متزايد لإنهاء الحمل الباكر علاجي المنشأ الناتج عن المضاعفات الطبية، أما عدم اكتساب الوزن المتناسب مع تقدم العمر الحولي يسبب زيادة مهمة في حدوث المخاض الباكر من خلال نقص التروية المشيمية وضعف مقاومة الجسم للإنتان. [42]

15-2- الشدة والتوتر والبيئة:

يزيدان من خطر المخاض الباكر، حيث إن الشدة الجنينية والوالدية تنشط الخلايا الساقطية والمشيمية والأغشية الجنينية لإنتاج CRH الذي يعزز إنتاج البروستاغلاندين المحلي الذي يفعل التقلصات. ومع ذلك، لم تظهر الدراسات بوضوح وجود علاقة بين إجهاد الأم وتركيز الهرمون المحرر لموجهة الكظر CRH والولادة المبكرة. [42]

أبلغت بعض المراجعات المنهجية عن وجود علاقة بين الولادة المبكرة والجسيمات الدقيقة والأوزون في الهواء، وارتفاع درجة الحرارة البيئية. [42]

16-2- العوامل الجنينية:

جنس الجنين الذكري يعد عامل خطر للمخاض الباكر والولادة المبكرة، كما تعد بعض التشوهات الخلقية وتحدد النمو، عوامل خطر أيضاً. [42]

وتتشكل آفات الأنبوب العصبي والشذوذات الولادية في الاستقلاب كفرط الآلانين في الدم بعض المشكلات الجنينية التي تترافق مع المخاض الباكر.

انعدام الجمجمة عبارة عن آفة ولادية تترافق عادة مع الحمل المديد، ولكن هناك مدى واسع للأعمار الحملية التي يولد فيها الأطفال المصابون بانعدام الجمجمة ويولد عدد منهم بعد مخاض باكر، وتشكل متلازمة بوتز حالة أخرى يلد فيها غالبية الأطفال باكراً بسبب المخاض الباكر. [42]

الفصل الثالث: تشخيص المخاض الباكر والتدبير

3-1- التشخيص:

3-1-1- الموجودات السريرية في المخاض الباكر:

الموجودات السريرية التي تحدد المخاض الحقيقي (التقلصات المنتظمة مع تغيرات عنقية) هي نفسها

سواء حدث المخاض باكراً أو عند الأوان، وقد تظهر الأعراض والعلامات البادرية الآتية لعدة ساعات قبل

استيفاء المعايير التشخيصية للمخاض: [91]

- آلام تشبه الدورة الطمثية.
- تقلصات خفيفة وغير منتظمة.
- آلام أسفل الظهر.
- إحساس بالضغط في المهبل أو الحوض.
- إفرازات مخاطية مهبلية قد تكون مدماة.
- نزف خفيف أو تقيع.

التقلصات الرحمية هي شرط أساسي للمخاض، لكن التقلصات غير المنتظمة الخفيفة هي موجودة

طبيعية في كل مراحل الحمل، مما يزيد في التحدي المتمثل في التمييز بين المخاض الحقيقي والمخاض الكاذب

(تقلصات لا تسبب تغيرات في عنق الرحم كتقلصات براكستون هيكس).

يكون المخاض الحقيقي أكثر احتمالاً عندما يزداد تكرار التقلصات ومدتها؛ نظراً لأن الزيادة في التكرار

وحدها قد تحدث حدوثاً عابراً خاصة في الليل ومع تقدم العمر الحملي.

ومع أن عدداً من المحققين حاولوا، لكن لم يتمكن أحد من تحديد عتبة وتيرة التقلصات التي تحدد بدقة

النساء اللواتي سيتقدمن إلى المخاض الحقيقي.

13% من النساء اللواتي يأتين بعمر حملي أقل من 34 أسبوعاً حملياً ويستوفين معايير التقلص

الصريحة للمخاض الباكر يلدن خلال أسبوع واحد. [92]

التغيرات العنقية بالفحص الإصبعي التي تستبعد المخاض الحقيقي أو ترافقه تشمل الاتساع والإمحاء

والتلين والتوجه إلى وضع أمامي أكثر.

قد يكون عنق الرحم القصير أو المتوسع هو أول مظهر سريري للولادة المبكرة الوشيكة الناتجة عن

التهاب تحت سريري. [93]

3-1-2- مكونات التقييم التشخيصي:

يجرى التقييم التشخيصي في وحدة المخاض، لكن قد يختار الطبيب تقييم المريضات اللواتي يعانين من

أعراض خفيفة غير نوعية في العيادة.

القصة والفحوص الأولية:

التقييم الأولي للنساء المتوقع لديهن مخاض باكر يتضمن:

• مراجعة التاريخ الطبي والتوليدي الماضي والحاضر للمريضة بما في ذلك عوامل الخطر للولادة المبكرة.

مع أن عدداً من الحالات تبدو مجهولة السبب، يجب على الأطباء النظر في الأسباب المحتملة

للتقلصات المبكرة بناءً على التاريخ والفحص البدني. قد يحدث المخاض الباكر بسبب مضاعفات توليدية

أساسية كالانفكاك أو اضطراب طبي جراحي (كالتهاب الحويضة والكلية، والتهاب المرارة والزائدة، وانسداد

الأمعاء) التي تتطلب تدخلاً "معيناً". [91]

• قد تظهر هذه الحالات مع أعراض إضافية أو لا نموذجية للمخاض الباكر. أحياناً يتطلب ذلك درجة

عالية من الشك؛ لأن النساء الماخضات يعانين من آلام في البطن، وقد يعانين من آلام في الظهر

والغثيان والإقياء والإسهال.

• تقييم العمر الحولي معتمدين على أفضل تقدير بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية. [91]

• تقييم أعراض وعلامات المخاض الباكر.

• العلامات الحيوية للأم (الحرارة، ضغط الدم، معدل ضربات القلب ومعدل التنفس)

• مراجعة نمط معدل ضربات قلب الجنين.

• تقييم وتيرة التقلصات الرحمية وشدتها ومدتها.

• فحص الرحم لتقييم الصلابة والليونة وحجم الجنين ووضعه.

الفحص بالمنظار:

نقوم به باستخدام منظار رطب بهدف:

- تقييم وجود نزف الرحم وكميته.
- تقييم حالة الأغشية الجنينية (سليمة أو ممزقة).
- استخدام مسحة للحصول على عينة من السائل المهبلي العنقي في حال الرغبة في إجراء اختبار

الفيبرونكتين الجنيني بعد الفحص بالأمواج فوق الصوتية. [91]

فحص عنق الرحم الإصبعي:

يقيم اتساع العنق في معظم المرضى عبر الفحص الإصبعي بعد استبعاد المشيمة المنزاحة و تمزق الأغشية الباكر عبر القصة والفحوصات المخبرية والأمواج فوق الصوتية بحسب ما تقتضيه الحاجة.

كما نوقش أعلاه فإن اتساع عنق أكثر من 3 سم بوجود تقلصات رحمية بعمر 20-36+6 أسابيع حملية يدعم تشخيص المخاض الباكر.

عند تقييم اتساع عنق الرحم وامحائه في الثلث الثاني من الحمل، من المهم التمييز بين المريضات ذوات الأغشية المتدلّية من خلال العنق المتوسع والممحي على نحو خفيف التي تقترح قصور عنق الرحم، وأولئك الذين هم في المخاض الفعال مع تغيرات مترقية في عنق الرحم. يمكن أن يساعد التقييم بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل لعنق الرحم في التمييز بين الحالتين عندما يكون التشخيص غير مؤكد.

الفحص بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل

قياس طول عنق الرحم بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل مفيد لدعم تشخيص المخاض الباكر واستبعاد عندما يكون التشخيص غير واضح.

العنق القصير قبل 34 أسبوعاً حملياً (>20ملم) ينبئ بزيادة خطر الولادة المبكرة، بينما طول العنق <أو يساوي ٢٠ ملم، له قيمة تنبؤية سلبية عالية للولادة المبكرة.

إن معرفة طول عنق الرحم في النساء المصابات بتهديد المخاض الباكر قد تؤدي لتحسين النتيجة، لاسيما تجنب الاستشفاء غير الضروري والتدخلات غير الضرورية عندما يكون عنق الرحم طويلاً .

الفحص بالأمواج فوق الصوتية التوليدية

يوفر معلومات مفيدة أخرى، بما في ذلك وجود أو عدم وجود تشوهات تشريحية للجنين وتقييم المشيمة، وتقييم حجم السائل، وتقدير وزن الجنين.

يمكن استخدام هذه المعلومات لإرشاد المريض للأسباب والنتائج المحتملة للولادة المبكرة وتحديد أفضل طرق للولادة.

التقييم المخبري

- زراعة العقديات B المستقيمة المهبليّة: إذا لم تجرّ خلال الأسابيع الخمسة السابقة، ويعتمد العلاج بالصادات الحيوية على النتائج.
- زرع البول: حيث ترتبط البيلة الجرثومية اللاعرضية بزيادة خطر المخاض الباكر والولادة المبكرة.

- اختبارات الأمراض المنقولة جنسياً (مثل الكلاميديا والسيلان): يعتمد على عوامل الخطر لدى المريض لهذه العدوى .

- الفيبرونكتين الجنيني fFN: في النساء >34 أسبوعاً حملياً مع اتساع عنق >3 سم وطول عنق رحم 20-30 ملم عبر التصوير بالأموح فوق الصوتية عبر المهبل.

الفيبرونكتين الجنيني:

هو بروتين سكري خارج خلوي موجود في السطح البيني الساقطي المشيمي، يؤدي اضطراب هذه المنطقة بسبب إلتان تحت سريري أو التهاب أو انفكاك مشيمي أو تقلصات الرحم إلى إطلاق fFN في إفرازات عنق الرحم والمهبل، وهو أساس استخدامه كعلامة للتنبؤ بالمخاض الباكر العفوي. [94]

يجرى قياس fFN لتمييز النساء في المخاض الحقيقي الباكر عن المخاض الكاذب.

يوفر التحديد الدقيق للنساء بالمخاض الحقيقي الباكر فرصة للتدخلات التي يمكن أن تحسن نتائج

حديثي الولادة.

3-1-3- تشخيص المخاض الباكر:

نشخص المخاض الباكر بناءً على المعايير السريرية للتقلصات الرحمية المؤلمة والمنتظمة والمتواترة

المتزامنة مع تغيرات بعنق الرحم (اتساع/إمحاء)، وإن وجود النزف المهبلية و/أو تمزق الأغشية في هذا الوضع

يزيد اليقين التشخيصي. [91]

نظراً لأن الموجودات السريرية للمخاض في البداية هي تنبؤية ضعيفة للتشخيص فإن الإفراط في

التشخيص هو أمر شائع حتى يتم ترسيخ المخاض الباكر بشكل جيد، تستخدم المعايير الآتية للتشخيص: [95,

96]

تقلصات رحمية ($<$) أو $=4$ تقلصات كل 20 دقيقة أو $<$ أو $=8$ كل 60 دقيقة) قبل الأسبوع 37 للحمل

مع وجود أحد ما يأتي:

- اتساع عنق رحم < 2 سم أو
- طول عنق رحم > 20 ملم بالإيكو المهبلي أو
- طول عنق رحم 20-30 ملم بالإيكو المهبلي مع فيبرونكتين جنيني إيجابي.

3-2- تدبير المخاض الباكر:

تعتمد خطة التدبير على العمر الحملي؛ فإذا كان العمر الحملي ≤ 34 أسبوعاً: تقبل الحامل في المشفى

بقصد المراقبة ، وفي حال عدم تقدم اتساع العنق أو إمحائه بعد مراقبة لمدة 4-6 ساعات يتم تخريج المريضة

بعد التأكد من سلامة الجنين، ونفي الاختلاطات التوليدية المقنعة بمخاض باكر.

أما إذا كان العمر الحملي > 34 أسبوعاً مع اتساع < 3 سم: يتم التعامل وفق خطة تدبير المخاض

الباكر فوراً، حيث لا فائدة من قياس طول عنق الرحم صدوياً عبر المهبل والفبرونكتين الجنيني.

❖ إذا كان اتساع العنق > 3 سم: يتم قياس طول عنق الرحم فإذا كان طول العنق < 30 ملم تراقب المريضة

لمدة من 6-12 ساعة، فإذا لم يتقدم اتساع أو امحاء العنق تخرج المريضة بعد التأكد من سلامة

الجنين، ونفي الاختلاطات التوليدية المقنعة بمخاض باكر.

❖ إذا كان طول عنق الرحم من 20-30 ملم يعاير الفيبرونكتين الجنيني:

• في حال إيجابيته نبدأ بالعلاج.

• إذا كان سلبياً تراقب المريضة لمدة من 6-12 ساعة، فإذا لم يتقدم اتساع أو إمحاء العنق تخرج

المريضة بعد التأكد من سلامة الجنين، ونفي الاختلاطات التوليدية المقنعة بمخاض باكر.

❖ إذا كان طول عنق الرحم > 20 ملم يبدأ بالعلاج.

3-2-1- تثبيط هجمة المخاض الباكر الحاد:

يهدف العلاج إلى:

✓ تأخير الولادة لمدة 48 ساعة في حال غياب مضاد استطباب لذلك.

✓ نقل الأم لمكان رعاية آمن يتضمن وحدة عناية بحديثي الولادة.

✓ إطالة مدة الحمل بحال وجود حالة طبية محددة لذاتها مثل التهاب الحويضة والكلية أو إجراء جراحة

بطنية.

ليس هناك فائدة من العلاج بموقفات المخاض في حال المخاض الباكر المعاوذ قبل 34 أسبوعاً حملياً،

ولا داعي لإعطاء شوط آخر من الستيروئيدات القشرية أو نقل الأم إلى مركز عناية.

العلاج المبدئي لمخاض باكر بعمر حملي >34 أسبوعاً بعد القبول في المشفى:

1. الستيروئيدات القشرية: وتعطى بهدف إنضاج رئتي الجنين بشكل كورس انقاذي في حال كانت الولادة

متوقعة خلال اسبوع وقد أعطي كورس سابق -في حال إعطائه- قبل 14 يوماً، أو كان العمر الحملي

أصغر من 28 أسبوعاً.

2. الأدوية الحالة للمخاض لمدة 48 ساعة.

3. صادات وقائية.

4. سلفات المغنيزيوم في الحمل بعمر 24-32 أسبوعاً، بقصد الحماية العصبية للجنين وليس كموقف

مخاض.

الأدوية المستخدمة لحل المخاض

في الحمل بعمر 32-34 أسبوعاً:

❖ الخط العلاجي الأول هو النفيديين.

❖ الخط العلاجي الثاني هو التيربوتالين (وهو خط علاجي أول في حال استخدام النفيديين خطأ)

علاجياً" أول بعمر حملي 24-32 أسبوعاً).

❖ لا يفضل إشراك الأدوية الحالة للمخاض معاً.

في الحمل بعمر 24-32 أسبوعاً:

❖ الخط العلاجي الأول هو الإندوميتاسين ، ولا يفضل استخدامه لأكثر من 72 ساعة، بسبب خطر

انغلاق القناة الشريانية الباكر والذي يعتمد على العمر الحملي ومدة التعرض.

❖ الخط العلاجي الثاني هو النفيديين ويعد خطأ "علاجيا" أول في حال وجود مضاد استتباب

للإندوميتاسين .

3-2-2- إيقاف المخاض على المدى الطويل:

ويهدف لإطالة أمد الحمل ليكون أقرب ما يمكن لنهاية الأسبوع ٣٧ ، [97,98,99,100]

❖ جنين حي بعمر حملي 18-34 أسبوعاً.

❖ سلامة الأغشية الجنينية مع تواتر تقلصات رحمية أكثر من 10/1 دقائق.

❖ اتساع مترقٍ لعنق الرحم أقل من 4 سم.

3-2-3- إيقاف المخاض على المدى القصير:

ويهدف لإطالة الحمل لمدة 48-72 ساعة فقط للسماح للسيترونيديات القشرية بإنضاج رئتي الجنين.

[100]،99،98،97

3-2-4- مضادات استتباب إيقاف المخاض:

❖ اتساع عنق متقدم [97,98]

❖ انبثاق أغشية باكر.

❖ ماقبل الارجاج الشديد.

❖ المرض القلبي الوعائي أو الكلوي الشديد.

❖ انفكاك المشيمة الباكر.

❖ التهاب المشية والسلى.

❖ تألم الجنين.

❖ التشوهات الجنينية.

❖ تأخر نمو الجنين داخل الرحم، أو موت الجنين، أو التمتع الأسوي.

3-3- الوسائل المستخدمة في تثبيط المخاض:

3-3-1- الوسائل الأكثر فاعلية:

1. مثبطات السيكلو أوكسيجيناز (الاندوميتاسين)

الإندوميتاسين هو مثبط خميرة غير نوعي، وهو حال المخاض الأكثر استخداماً من هذه الفئة.

تشمل التأثيرات الجانبية على الأم: الغثيان، والقلس المعدي المريئي، التهاب المعدة والاقبياء في 4% من

الحوامل اللاتي تناولن الإندوميتاسين. [98]

وتشمل التأثيرات الجانبية على الجنين:

❖ انغلاق باكر للقناة الشريانية بحال طبق لمدة تزيد عن 48 ساعة، وهو اختلاط نادر ولا يحدث بمعدل

أكبر من 500/1 جنين.

❖ شح السلى : بحال طبق مدة تزيد عن 72 ساعة.

تأثيرات عند حديثي الولادة : عسر التصنع القضي الرئوي، و التهاب كولون منخر، التلين الأبيض حول

البطينات والنزف داخل البطينات.

في مراجعة منهجية عام 2015 تضمنت 27 دراسة وجد أنه لافرق مهم احصائياً في معدلات متلازمة

العسرة التنفسية وغيرها من الاختلاطات السابقة.[99]

مضادات الاستطباب: هي مضادات استطباب مثبطات السيكلوأكسجيناز COX المتضمنة سوء وظيفة

الصفائح، و اختلال الوظيفة الكبدية، والاضطرابات القرحية، و سوء وظيفة الكلية والربو، و التحسس على

الإندوميتاسين .

يعطى بجرعة 50-100 ملغ كجرعة تحميل، تعطى فمويًا، أو عن طريق المستقيم، متبوعة بـ 25 ملغ

فموي كل 4-6 ساعات.

المراقبة: بحال استمرار إعطاء الإندوميتاسين مدة تزيد عن 48 ساعة يراقب مشعر السائل السلوي

.AFI

2. حاصرات قنوات الكالسيوم (النفيديين)

آلية التأثير: تحصر مباشرة تدفق شوارد الكلس عبر غشاء الخلية.[100]

التأثيرات الجانبية على الأم: النفيديين موسع وعائي محيطي لذلك قد يسبب أعراض كالغثيان، التوهج

، الصداع، الطنين والخفقان.

التأثيرات الجانبية عند الجنين: عند الحيوانات إعطاء حاصرات الكلس ينقص تدفق الدم الرحمي واشباع

الأكسجين عند الجنين، ولم توثق الدراسات على الإنسان هذا التأثير.

مضادات الاستطباب: فرط الحساسية للدواء، وهبوط الضغط، وأمراض القلب المعتمدة على الحمل

القلبي، ويستخدم بحذر عند النساء المصابات بقصور القلب مع نقص الكسر القذفي.

الجرعة: جرعة تحميل 20-30 ملغ فموي متبوعة بإضافة 10-20 ملغ فموي كل 3-8 ساعات لأكثر

من 48 ساعة بجرعة إجمالية 180 ملغ باليوم .

3. مقلدات بيتا (الريتودرين والتريوتالين)

آلية التأثير : تسبب ارتخاء العضلة الرحمية بالارتباط بمستقبلات B2 وزيادة الأدينيل سيكلاز داخل

الخلوي. [96]

التأثيرات الجانبية على الأم: غالبية التأثيرات الجانبية المتعلقة بمقلدات بيتا ناجمة عن تثبيته مستقبلات

B1 التي تزيد معدل ضربات القلب، وحجم الضربة، وتثبيته مستقبلات B2 التي تسبب توسعاً وعائياً محيطياً

، هبوط ضغط انبساطي وارتخاء قصبي (بالمجمل التأثيرات: تسرع قلب، وخفقان، وهبوط ضغط).

التأثيرات الجانبية عند الجنين: بسبب عبورها المشيمة قد تسبب تسرعاً في القلب، نقص سكر عند

حديث الولادة ولا تؤثر في التوازن حمض - أساس.

مضادات الاستطباب:

✓ الأمراض القلبية، السكري وفرط نشاط الدرق بحال كانا غير مضبوطين.

✓ ويستخدم بحذر عند النساء مع نزف كتلي بسبب تداخل التأثيرات الجانبية مع استجابة الأم للنزف (هبوط

ضغط وتسرع قلب).

يعطى بجرعة 0.25 ملغ تحت الجلد كل 20-30 دقيقة لأكثر من 4 جرعات أو حتى توقف المخاض.

3-2- موقوفات المخاض الأقل فاعلية:

1. مضاهئات مستقبلات الأوكسيتوسين (Atosiban)

آلية التأثير Atosiban: هو حاصر انتقائي لمستقبلات الاكسيتوسين.[101]

التأثيرات الجانبية عند الأم: فرط الحساسية وتفاعلات فرط التحسس في موضع الحقن.

مضادات الاستطباب: ليس هناك مضادات استطباب مطلقة لهذا الدواء، ويعطى وريدياً بجرعة 6.75

ملغ متبوعة بـ 300 مكغ/د تسريباً لـ 3 ساعات.

2. سلفات المغنيزيوم:

آلية التأثير: غير مفسرة بوضوح ودقة، وربما يتداخل المغنيزيوم مع الكلس على مستوى الغشاء الخلوي

ويثبط فعالية كيناز السلاسل الخفيفة بالتنافس مع الكلس داخل الخلوي بهذا الموقع، وهو بدوره ينقص القلوصية

الرحمية. [102]

التأثيرات الجانبية على الأم والجنين: سلفات المغنيزيوم تسبب تأثيرات جانبية أمومية قليلة مقارنة بمقلدات

بيتا، أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي التعرق والتوهج.

يسبب سلفات المغنيزيوم نقص معدل ضربات القلب عند الجنين والتغاييرية، وله تأثيرات مفيدة للجهاز

العصبي عند حديث الولادة.

تشمل مضادات الاستطباب :

✕ الوهن العضلي الوخيم، وينصح بتجنبه عند النساء المصابات بعيوب في النقل القلبي، بسبب تأثيراته

المعاكسة للقلوصية القلبية.

✕ ويسبب إطراره الكلوي ينبغي تخفيض الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية مع تجنب إشراكه مع

حاصرات الكلس بسبب خطورة الحصار العصبي العضلي.

تعطى بجرعة 6 غ وريدي كجرعة تحميل خلال 20 د متبوعة بتسريب مستمر بمعدل 2 غ/سا.

3. مانحات أول أكسيد الآزوت: [103]

3-4- المتابعة:

بعد الانتهاء من تدبير هجمة المخاض الباكر الحادة مجهولة السبب يستكمل العلاج بالنفديبين ، وتحدد

مدة الاستشفاء على نحو فردي بالاعتماد على الحالة كوجود مشكلة طبية أخرى، أو توليدية، أو بعد سكن

المريضة عن المشفى وسهولة قدومها إليه، وعموماً يستمر الاستشفاء لمدة 24 ساعة بعد آخر جرعة

ستيروئيدات قشرية.

ثم تتابع المريضة خارجياً عبر زيارات أسبوعية يتم فيها تحري علامات المخاض الباكر وأعراضه

(المعاودة أو النكس).

ينصح بالنشاط الفيزيائي المعتدل واستكمال معظم النشاطات اليومية الاعتيادية، ورفع الوزن بما لا يتجاوز

20 باوند. ينصح بترك العمل الذي يحتاج أكثر من 40 ساعة عمل أسبوعياً أو مناوبات ليلية أو مدة وقوف

طويلة لأكثر من 8 ساعات متقطعة أو 4 ساعات متواصلة يومياً.

ينصح بترك النشاط الجنسي في حال الشعور بزيادة تواتر التقلصات الرحمية وشدها بعد الجماع.

3-5- ملاحظات في تدبير المخاض:

تداخلات قيد الدراسة: جرعات منخفضة من الأسبرين: يمكن أن تخفف خطر المخاض الباكر بخفض

الالتهاب والإقفار المشيمي.

من الإجراءات التي لم يتم التثبت من فاعليتها في المخاض الباكر: العلاج بالصادات عشوائياً ،

وإعطاء البروجسترون، والراحة التامة في السرير، والإمالة والتسكين.

تشمل الإجراءات غير المجدية بعد حدوث الهدأة:

✕ جرعة صيانة من حالات المخاض.

✕ صادات وقائياً من دون استئطاب.

✕ مراقبة منزلية للتقلصات الرحمية وإجراءات تحري الفيبرونكتين الجنيني.

لم تثبت فاعلية إجراء تطويق لعنق الرحم أو ضرره بعد هجمة مخاض باكر مع عنق رحم قصير.

3-6- انذار المخاض الباكر:

تشمل العواقب بعيدة المدى على الأم ارتفاع خطر الإصابة بأمراض قلبية وعائية من دون سبب واضح

وزيادة خطر الإصابة بالداء السكري والسرطان وكل الأمراض المؤدية للوفاة.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- خلفية البحث وأهميته:

على الرغم من كل التطورات في طب المرحلة المحيطة بالولادة ، فإن الولادة المبكرة لا تزال تشكل المضاعفات الخطيرة الرئيسية للحمل، وإن المخاض المبكر مع تمزق الأغشية المبكر أو من دونه مسؤول عن ما يصل إلى 70٪ من حالات الولادة المبكرة.[104]

من مثبطات المخاض المستخدمة سلفات المغنيزيوم، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية، في هذه الدراسة سنقارن مدى فعالية سلفات المغنيزيوم وسرعة تأثيره في تثبيط المخاض خلال أول 48 ساعة من بدء العلاج مع فعالية الإندوميتاسين وسرعته.

1-2- هدف البحث:

يهدف البحث للمقارنة بين استخدام سلفات المغنيزيوم والاندوميتاسين من حيث الفعالية كخط أول في تثبيط المخاض الباكر بأعمار حملية ≥ 32 أسبوعاً، لعدم إمكانية تطبيق الإندوميتاسين بعد هذا العمر لخطورة الإنغلاق الباكر للقناة الشريانية.

1-3- مواد وطرائق البحث:

1-3-1- تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مضبوطة معشاة (Randomized Controlled Trial study).

1-3-2- عينة الدراسة:

عينة من حالات المخاض الباكر المقبولين في شعبتي المخاض العام والخاص في مشفى التوليد

وأمرض النساء الجامعي بدمشق لمدة عام كامل من تاريخ موافقة مجلس البحث العلمي ، وفق المعايير الآتية:

معايير القبول:

❖ العمر 15-45 عاماً.

❖ الحوامل بعمر حملي 24-32 أسبوعاً ولديهم مخاض باكر، وتم تحديد العمر الحملي > ٣٢ أسبوع لعدم

إمكانية تطبيق الإندوميتاسين بعد هذا العمر لخطورة الإغلاق الباكر للقناة الشريانية عند الجنين.

❖ أغشية جنينية سليمة.

معايير الاستبعاد:

❖ وجود مضاد استطباب لتطبيق سلفات المغنيزيوم أو الاندوميتاسين.

❖ موت الجنين داخل الرحم.

❖ التشوهات الجنينية غير المتوافقة مع الحياة، أو نقص النمو داخل الرحم.

❖ ما قبل الاجراج أو الاجراج.

❖ النزف الأمومي مع عدم استقرار هيموديناميكي.

❖ الانتان الأمينوسي.

✗ اتساع عنق الرحم < 4 سم.

✗ عدم اكتمال البيانات.

✗ رفض الحامل الاشتراك في البحث.

1-3-3- طريقة العمل:

بعد وضع تشخيص المخاض الباكر اعتماداً على الفحص السريري وقياس طول العنق الصدوي، بعمر

حملي 24-32 أسبوعاً، وتحقيق الحامل لمعايير البحث وأخذ موافقتها على الاشتراك في البحث أجي الآتي :

❖ أخذت قصة سريرية مفصلة تتضمن تسجيل السوابق التوليدية ونوع الولادات السابقة (مهبلية، قيصرية)

والعادات (التدخين).

❖ أجي فحص سريري وتوليدي بالإضافة للاستقصاءات المخبرية اللازمة، كما أجي تصوير صدوي

لتحديد العمر الحمي وتقييم حالة الجنين والمشيمة والسائل الأمنيوسي، وقياس طول عنق الرحم بالايكو

المهلي بحال كان الاتساع > 2سم، وسجلت البيانات على استمارات خاصة بالبحث.

❖ واختيرت المريضات عشوائياً دون أي اعتبارات، ممن حققن معايير القبول (تقلصات رحمية مع واحد

ممايلي: اتساع عنق < 2سم أو طول عنق > 20ملم) حتى بلوغ حجم العينة المطلوب لكل مجموعة.

❖ حدد حمل السوائل المسربة وريدياً بحوالي 125 مل/الساعة من محلول الديكستروز 5%، مع مراقبة

لصيقة للصبيب البولي والمنعكسات الوترية العميقة والعلامات الحيوية (التوتر الشرياني، معدل النبض،

وسرعة التنفس، وإصغاء الصدر).

❖ **مجموعة الإندوميتاسين :** أعطى 100 ملغ من الإندوميتاسين على شكل تحميلية شرجية متبوعةً بجرعة

فموية 25 ملغ كل 4 ساعات لمدة 48 ساعة، وفي حال استمرار التقلصات الرحمية لـ 1-2 ساعة من

الجرعة البدئية تعطى تحميلية إضافية من الإندوميتاسين بجرعة 100 ملغ قبل البدء بالعلاج الفموي.

❖ **مجموعة سلفات المغنيزيوم:** حل مقدار ٥٠ غ من سلفات المغنيزيوم في محلول دكستروز 5%،

أعطى 5 غ من سلفات المغنيزيوم جرعة تحميل وريدي تسرب خلال 30 دقيقة، تتبعها جرعة صيانة

2 غ/الساعة بالتسريب الوريدي وزيدت بمعدل 1 غ/الساعة حتى تثبيط المخاض أو الوصول لجرعة

عظمى 5 غ/الساعة.

❖ في حال الفشل في تثبيط المخاض بعد الوصول للجرعة العظمى بالسلفات وجرعة التحميل الثانية

بالإندوميتاسين أوقف العلاج وبدئ بمثبطات مخاض بديلة.

❖ قيس تركيز المغنيزيوم المصلي في حالات ظهور أعراض سريرية واضحة كالآلم الصدري وتراجع

الصبيب البولي وغياب المنعكسات الوترية العميقة.

❖ بعد نجاح العلاج البدئي بإيقاف المخاض لـ 48 ساعة تمت متابعة العلاج المثبط للمخاض باستخدام

حاصرات قنوات الكالسيوم (النفيديبين بجرعة 10 ملغ فمويًا كل 6 ساعات) لمنع حدوث نكس النوب

الحادة للمخاض الباكر.

❖ دونت المعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت إلى الحاسوب

ودرست إحصائياً باستخدام برنامج (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences

الإحصائي واستخلص النتائج.

1-4- الاعتبارات الأخلاقية:

لن يتم ذكر أي معلومات شخصية حساسة، كما أعلمت الحامل بخطة العلاج المتبعة في الدراسة

وموافقتها المستتيرة على الإشتراك في البحث، كما أن الإجراءات المتخذة في الدراسة غير مؤذية للسيدة أو

لجنينها لذلك لا مشكلة أخلاقية أو قانونية من إجراء الدراسة.

1-5- حجم العينة:

حسب حجم العينة باستخدام البرنامج الإحصائي Graph Pad Stat Mate 2.00 وبالاعتماد على

دراسات سابقة، وباعتبار قوة الدراسة 80% ومجال موثوقيتها 95% بحوالي 120 حالة.

1-6- المفاهيم والاعتبارات:

1-6-1- المخاض الباكر (حسب الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين 1995):

هو بدء حدوث مخاض فعال (تقلصات رحمية منتظمة و مؤلمة ومتواترة تؤدي لحدوث اتساع وإمحاء

مترقبين في عنق الرحم)، وذلك في المدة الواقعة بين الأسبوعين 20 والأسبوع 37 من الحمل لدى المريضات

بأغشية سليمة.

1-6-2- تشخيص المخاض الباكر:

تقلصات رحمية (< أو = 4 تقلصات كل 20 دقيقة أو < أو = 8 كل 60 دقيقة) قبل الأسبوع 37 للحمل]

95، 96] مع وجود واحد من الآتي :

- اتساع عنق رحم < 2سم أو
- طول عنق رحم > 20 ملم بالإيكو المهبطي أو
- طول عنق رحم 20-30 ملم بالإيكو المهبطي مع فيبرونكتين جنيني إيجابي.

وفيما يأتي استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: دراسة فعالية الإندوميتاسين وسلفات المغنيزيوم في تثبيط المخاض الباكر: دراسة مقارنة

اسم السيدة: رقم الحالة : رقم الإضبارة :

مجموعة الإندوميتاسين مجموعة سلفات المغنيزيوم

عمر السيدة : السوابق التوليدية:

قصة الحمل الحالي :تاريخ آخر دورة طمثية، وتفاصيل المخاض الباكر :متى بدأت التقلصات

★ دراسة فعالية موقف المخاض:

- الاتساع والإمحاء البدئي:
- حدوث تغير في الاتساع والإمحاء العنقي بعد تطبيق موقف المخاض:
- مدة تطبيق موقف المخاض (بالايام):
- وقت بدء الفعالية لموقف المخاض(بالساعات):
- فشل إيقاف المخاض:
- حدوث ولادة خلال أقل من 48 ساعة:

★ التأثيرات الجانبية على الأم:

ألم صدري: ، تباطؤ التنفس: ، وذمة رئة:

غثيان: ، اقياء: ، هبوط ضغط: ، تعب عام:

انزعاج معوي: ، توهج: ، المنعكسات الوترية:

الحاجة لإيقاف الدواء والسبب:

منظم الإستمارة:

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث المعنون بـ

دراسة فعالية الإندوميتاسين وسلفات المغنيزيوم في تثبيط المخاض الباكر: دراسة مقارنة

أنا الطيبة فرح سليمان خالد، أنفذ بحثاً يهدف إلى المقارنة بين استخدام سلفات المغنيزيوم

والإندوميتاسين من حيث الفعالية كخط أول في تثبيط المخاض الباكر، ويتضمن هذا البحث الآتي:

★ سيتم إدخالك في إحدى مجموعتي الدراسة لمعرفة فعالية استخدام نوعين من موقوفات المخاض الموافق

على استعمالهما عالمياً، وهي أدوية معروفة التأثيرات الجانبية المحتملة.

★ طبيعة الدراسة لا تمثل خطراً عليك أو على الجنين، ولا تشمل أي تدخل من شأنه التأثير السلبي على

سير المخاض، وكل التدخلات التي ستجرى ستكون مراقبة ومضبوطة المعايير، ولا يتطلب منك أي

تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.

★ البيانات والنتائج التي ستظهر تتمتع بالسرية التامة ولن يستخدم ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت.

★ سنحجب عن أي استفسار ترغبين فيه من قبل الباحثة.

★ يمكنك رفض الدخول بالدراسة أو الانسحاب منها بأي وقت دون أن يؤثر ذلك في نوعية الخدمة الصحية

المقدمة، ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه .

★ نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة، وشكراً لك.

الموافقة على المشاركة

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً و الإجابة على كل أسئلتني و

استفساراتني حول الموضوع.

الطبيبة الباحثة:

اسم السيدة والتوقيع:

فرح سليمان خالد

1_7 طرائق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلت بالتتابع جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM

SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي اعتمد في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد

على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

❖ المتوسط الحسابي $\bar{X}$ (Mean):

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

ويحسب من العلاقة الآتية

حيث: $\bar{X}$: المتوسط الحسابي؛ X_i : مفردات العينة؛ n : عدد المفردات

❖ الانحراف المعياري σ (S.d): ويحسب بالعلاقة

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

الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

X_i : مفردات العينة؛ n : عدد المفردات؛ $\bar{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ حسب التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومثلت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي $\pm$

الانحراف المعياري).

❖ اعتمد الاختبار الإحصائي χ^2 test Chi-square (لدراسة المتغيرات الفئوية) و Mann-Whitney U

ANOVA test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية

الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي.

الفصل الثاني: نتائج البحث

في نهاية البحث جمعت بيانات 120 حالة حيث ضمت مجموعة الإندوميتاسين 60 حالة ومجموعة

سلفات المغنيزيوم 60 حالة، وأدخلت هذه البيانات إلى الحاسوب ودرست إحصائياً باستخدام برنامج SPSS،

وتوصلنا إلى النتائج الآتية:

1-2 - مقارنة العمر وعادة التدخين:

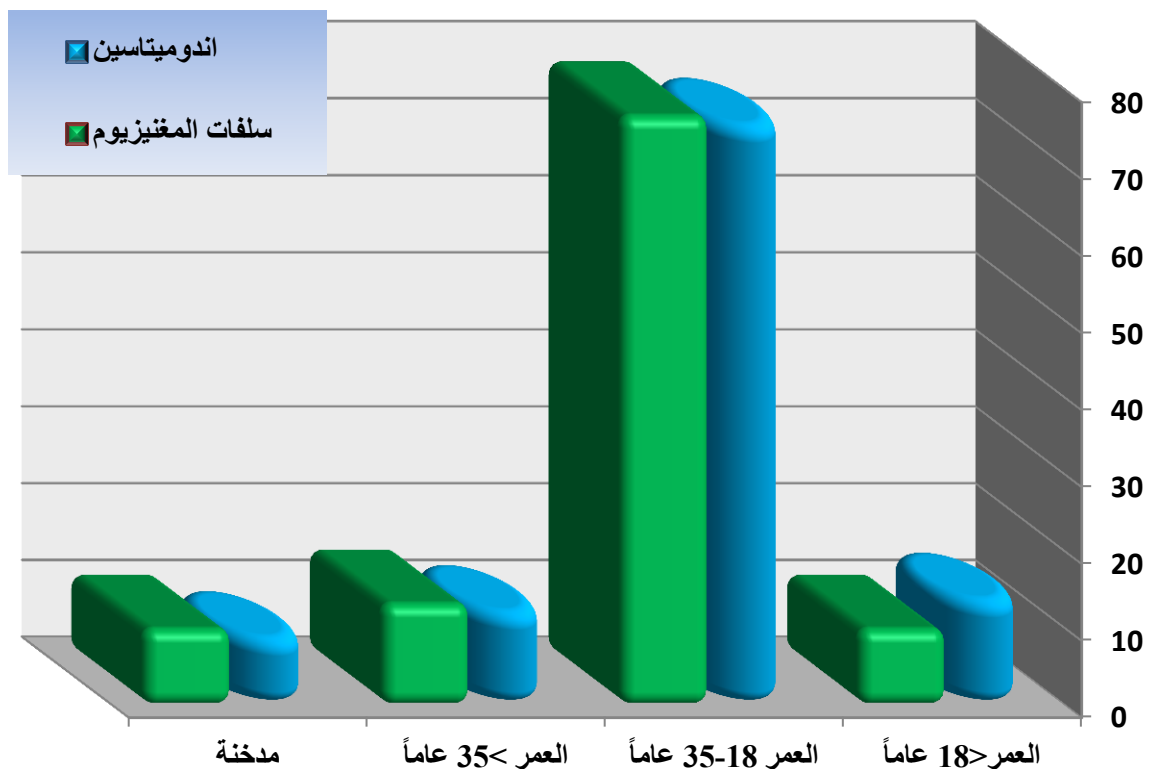
الجدول (1-2) مقارنة العمر وعادة التدخين							
	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
P	S.td	Mean	S.td	Mean	S.td	Mean	
0.401	6.4	26.6	6.1	27.1	6.6	26.1	متوسط العمر
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.834	%11.7	14	%10	6	%13.3	8	العمر > 18 عاماً
	%75.8	91	%76.7	46	%75	45	العمر 18-35 عاماً
	%12.5	15	%13.3	8	%11.7	7	العمر < 35 عاماً
-	%100	120	%100	60	%100	60	المجموع
0.752	%9.2	11	%10	6	%8.3	5	مدخنة

من الجدول (1-2) نلاحظ الآتي:

❖ متوسط العمر أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، لكن من دون أهمية إحصائية للفرق بينهما.

❖ لم يكن لتوزع المجموعتين بحسب الفئات العمرية أهمية إحصائية.

❖ نسبة المدخنات أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، لكن من دون أهمية إحصائية للفرق بينهما.



المخطط (1-2): مقارنة الفئات العمرية وشيوع التدخين

2-2- مقارنة السوابق الحملية:

الجدول (2-2) مقارنة السوابق الحملية							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		إندوميتاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.827	%22.5	27	%21.7	13	%23.3	14	خروس
0.831	%75.8	91	%76.7	46	%75	45	سوابق ولادة مهبلية
0.553	%30.8	37	%33.3	20	%28.3	17	سوابق قيصرية
0.845	%32.5	39	%31.7	19	%33.3	20	سوابق اسقاط
0.283	%13.3	16	%10	6	%16.7	10	ولادة مبكرة

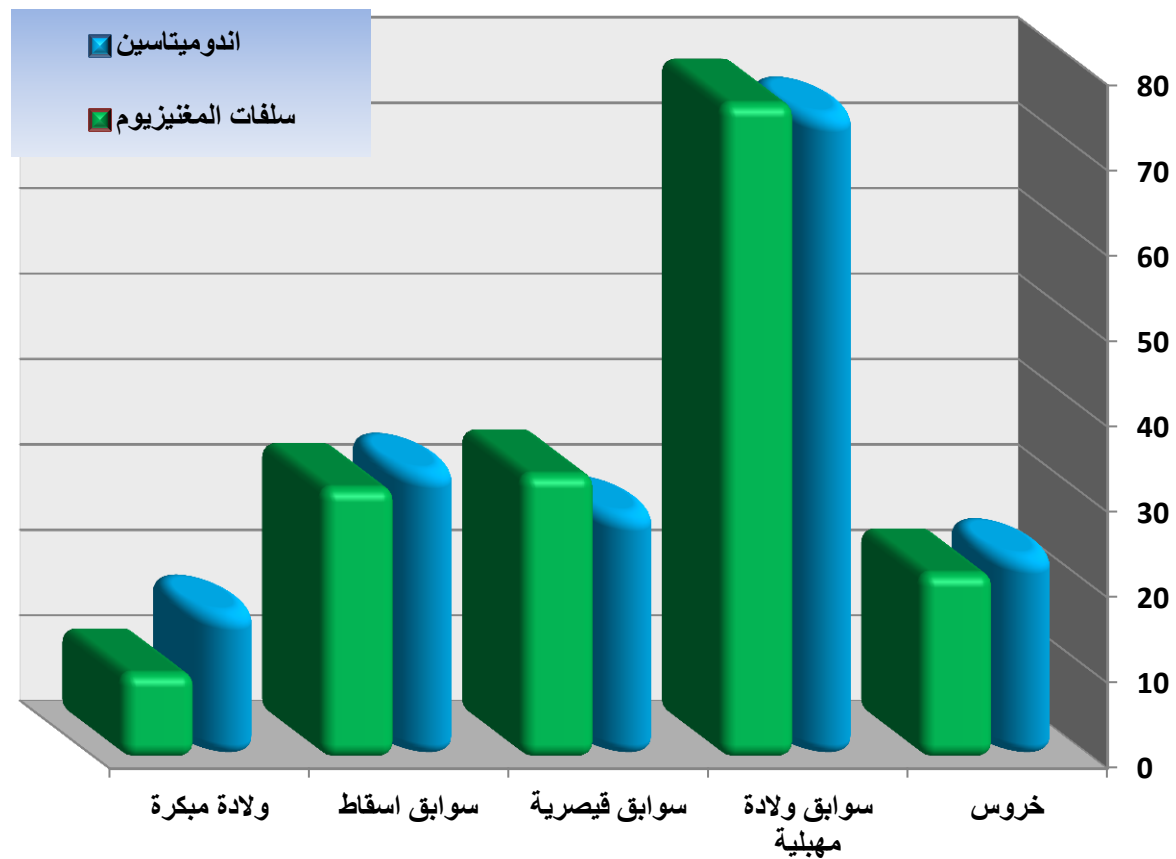
من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

❖ نسبة الخروسات والاسقاطات أكبر في مجموعة الإندوميتاسين، بينما نسبة سوابق الولادات المهبلية

والقيصرية أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

❖ نسبة وجود قصة ولادة باكرة سابقة أكبر في مجموعة الاندوميتاسين، لكن من دون أهمية إحصائية

للفرق.



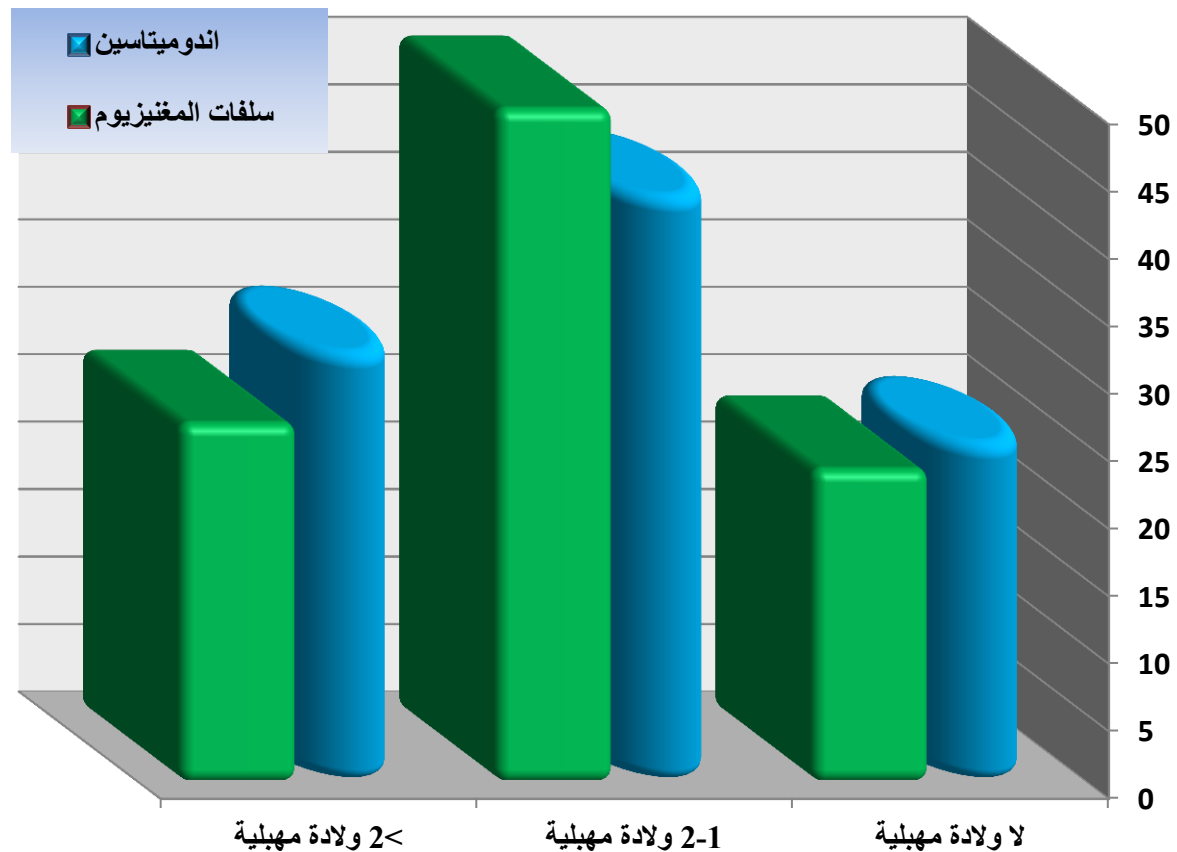
المخطط (2-2): مقارنة السوابق الحملية

2-3 - مقارنة سوابق الولادة المهبلية:

الجدول (3-2) مقارنة سوابق الولادة المهبلية							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.749	24.2%	29	23.3%	14	25%	15	لا ولادة مهبلية
	46.7%	56	50%	30	43.3%	26	2-1 ولادة مهبلية
	29.2%	35	26.7%	16	31.7%	19	<2 ولادة مهبلية

من الجدول (2-3) نلاحظ أن توزيع المجموعتين بحسب سوابق الولادات المهبليّة متقارب، ولا أهمية

إحصائية للفرق بينهما.



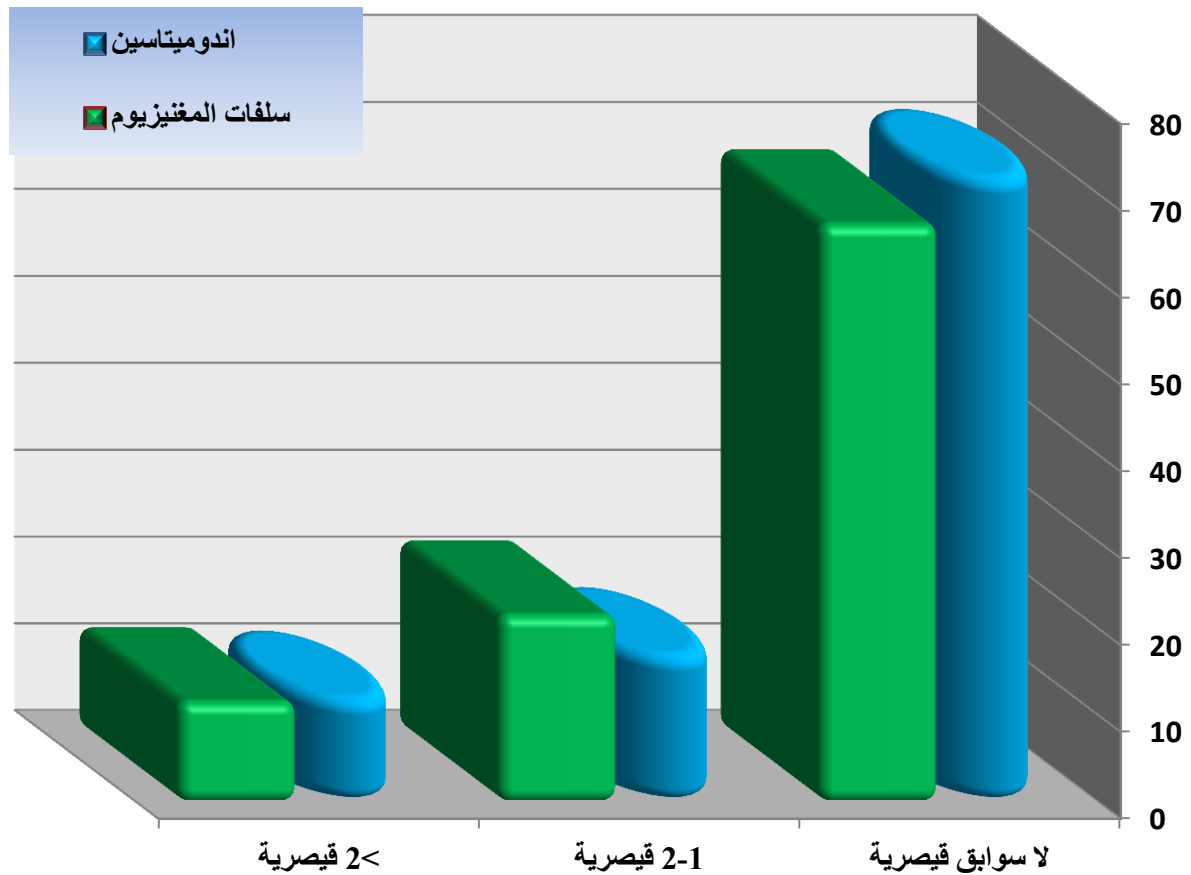
المخطط (2-3): مقارنة سوابق الولادة المهبليّة

2-4 - مقارنة سوابق الولادة القيصرية:

الجدول (2-4) مقارنة سوابق الولادة القيصرية							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.779	69.2%	83	66.7%	40	71.7%	43	لا سوابق قيصرية
	19.2%	23	21.7%	13	16.7%	10	2-1 قيصرية
	11.7%	14	11.7%	7	11.7%	7	2< قيصرية

من الجدول (2-4) نلاحظ أن توزيع المجموعتين بحسب عدد سوابق الولادات القيصرية متقارب بين

المجموعتين، ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.



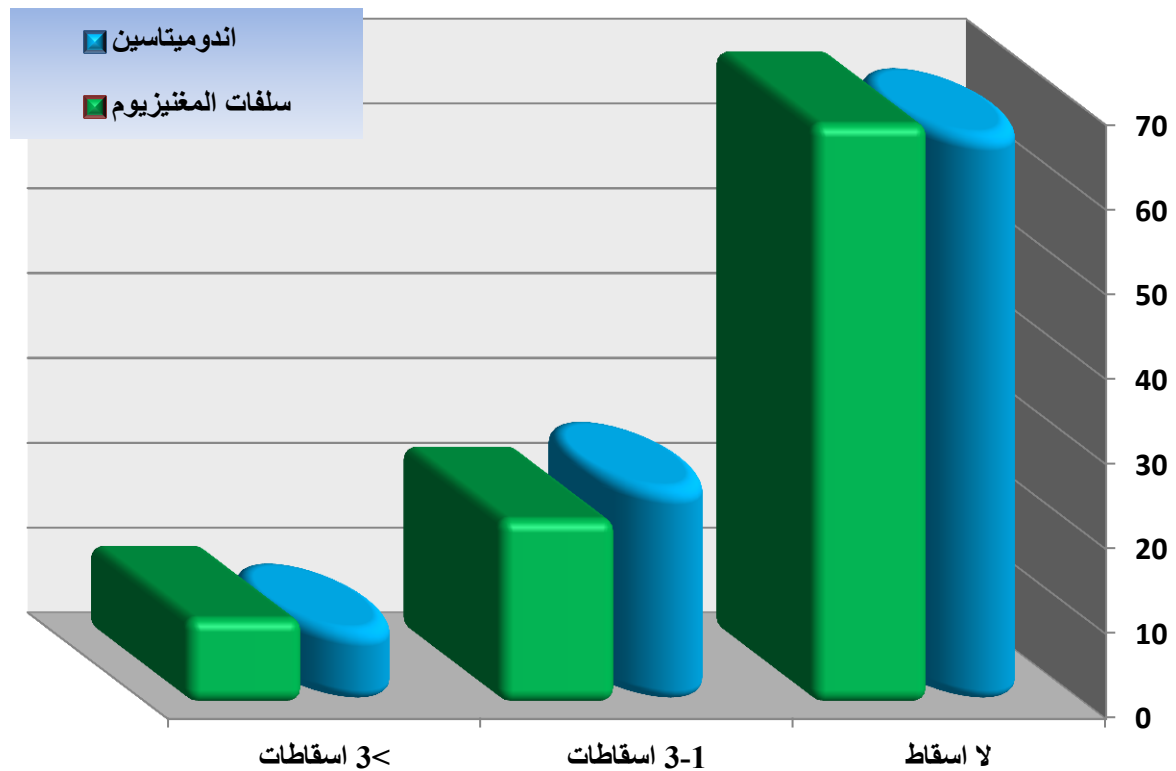
المخطط (2-4): مقارنة سوابق الولادة القيصرية

2-5- مقارنة سوابق الإسقاط:

الجدول (2-5) مقارنة سوابق الإسقاط							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.884	67.5%	81	68.3%	41	66.7%	40	لا إسقاط
	23.3%	28	21.7%	13	25%	15	3-1 إسقاطات
	9.2%	11	10%	6	8.3%	5	<3 إسقاطات

من الجدول (5-2) نلاحظ أن توزيع المجموعتين بحسب عدد الإسقاطات السابقة متقارب بين

المجموعتين، ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.



المخطط (5-2): مقارنة سوابق الإسقاط

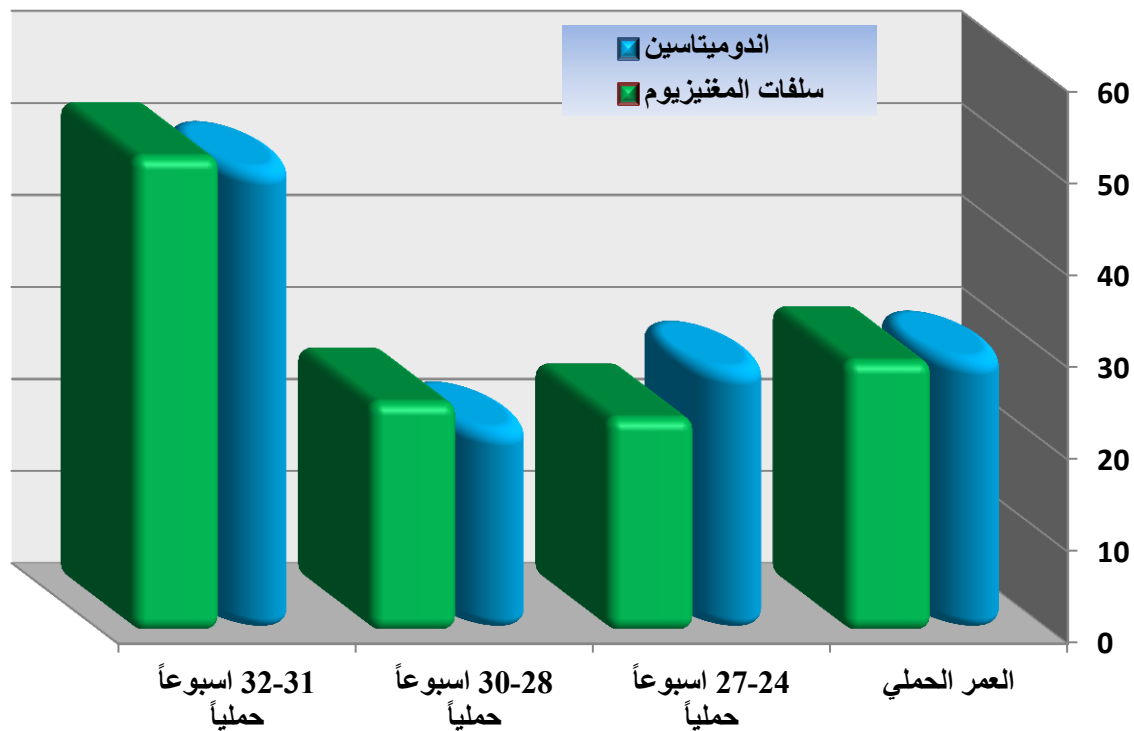
2-6 - مقارنة العمر الحولي:

الجدول (6-2) مقارنة العمر الحولي							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		إندوميتاسين		
	S.td	Mean	S.td	Mean	S.td	Mean	
0.705	2.4	29.5	2.3	29.5	2.5	29.4	العمر الحولي
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.799	%25.8	31	%23.3	14	%28.3	17	27-24 اسبوع حولي
	%23.3	28	%25	15	%21.7	13	30-28 اسبوع حولي
	%50.8	61	%51.7	31	%50	30	32-31 اسبوع حولي

من الجدول (2-6) نلاحظ أن متوسط العمر الحملي متقارب بين المجموعتين، وكانت النسبة الأكبر من

الحوامل في المجموعتين بعمر حملي 31-32 أسبوعاً، وكان توزع المجموعتين بحسب العمر الحملي متقارباً بين

المجموعتين، ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.



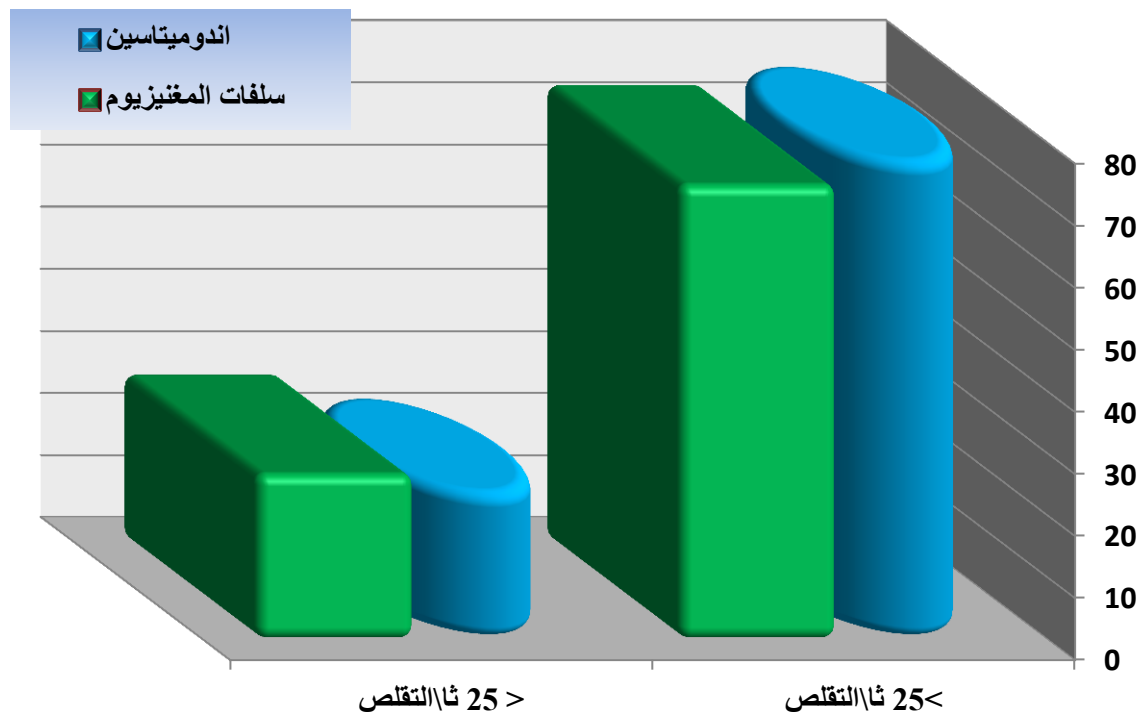
المخطط (2-6): مقارنة العمر الحملي

2-7- مقارنة مدة التقلصات الرحمية:

الجدول (2-7) مقارنة مدة التقلصات الرحمية							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.673	75%	90	73.3%	44	76.7%	46	25 < ثا التقلص
	25%	30	26.7%	16	23.3%	14	25 > ثا التقلص

من الجدول (2-7) نلاحظ أنه في غالبية الحالات كانت مدة التقلصات أكبر من 25 ثا التقلص، والنسبة

كانت أكبر في مجموعة الاندوميتاسين، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

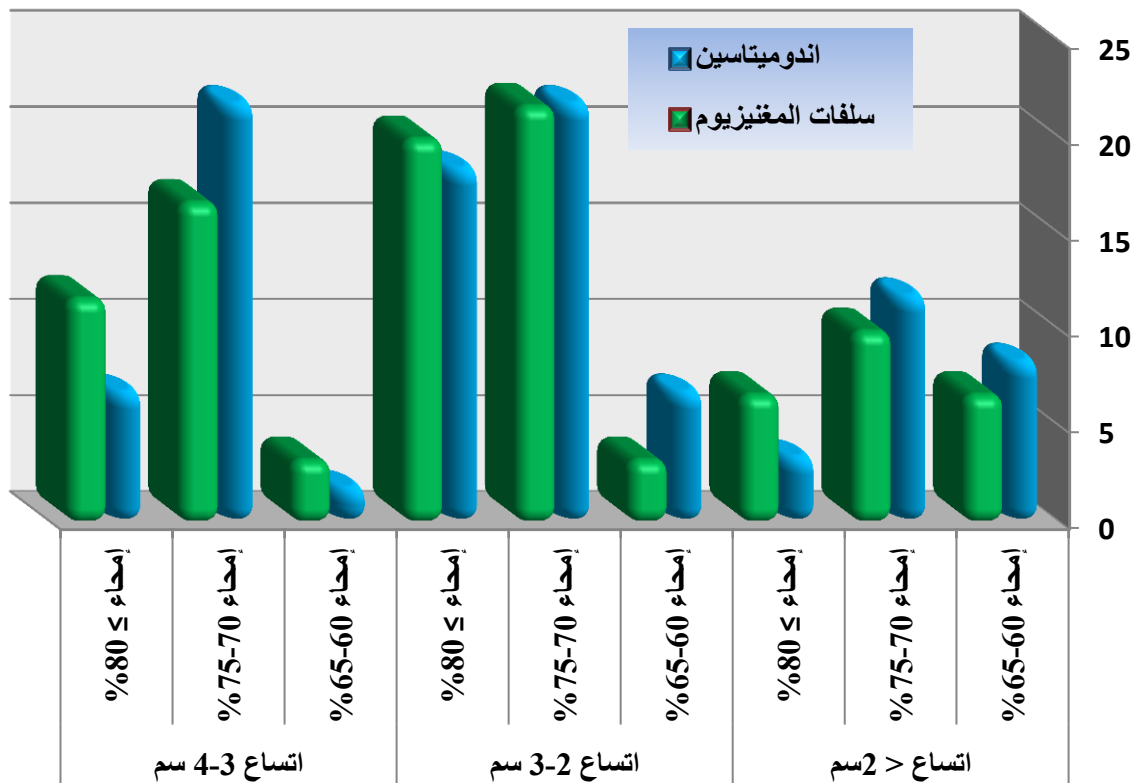


المخطط (2-7): مقارنة مدة التقلصات الرحمية

2-8- مقارنة إِمحاء واتساع عنق الرحم:

الجدول (2-8) مقارنة إحصاء واتساع عنق الرحم								
	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتراسين			
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.978	%23.3	28	%23.3	14	%23.3	14	اتساع > 2سم (مع طول عنق > 20 ملم)	
	%45.8	55	%45	27	%46.7	28	اتساع 2-3	
	%30.8	37	%31.7	19	%30	18	اتساع 3-4	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.502	%15	18	%13.3	8	%16.7	10	إحصاء 60-65%	
	%51.7	62	%48.3	29	%55	33	إحصاء 70-75%	
	%33.3	40	%38.3	23	%28.3	17	إحصاء ≤ 80%	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.927	%7.5	9	%6.7	4	%8.3	5	إحصاء 60-65%	اتساع > 2سم
	%10.8	13	%10	6	%11.7	7	إحصاء 70-75%	
	%5	6	%6.7	4	%3.3	2	إحصاء ≤ 80%	

اتساع 3-2 سم	إمحاء 65-60 %	4	%6.7	2	%3.3	6	%5
	إمحاء 75-70 %	13	%21.7	13	%21.7	26	%21.7
	إمحاء ≤ 80 %	11	%18.3	12	%20	23	%19.2
اتساع 4-3 سم	إمحاء 65-60 %	1	%1.7	2	%3.3	3	%2.5
	إمحاء 75-70 %	13	%21.7	10	%16.7	23	%19.2
	إمحاء ≤ 80 %	4	%6.7	7	%11.7	11	%9.2



المخطط (8-2): مقارنة إمحاء واتساع عنق الرحم

من الجدول (8-2) نلاحظ الآتي:

❖ النسبة الأكبر من الحوامل في المجموعتين لديهن إمحاء 75-70 %، ولم يكن للفرق بين المجموعتين

أهمية إحصائية.

❖ في النسبة الأكبر من الحالات كان اتساع عنق الرحم ما بين 3-2 سم، ولم يكن للفرق بتوزع

المجموعتين بحسب درجة اتساع عنق الرحم أهمية إحصائية.

❖ إن النسبة الأكبر من الحوامل في المجموعتين لديهن اتساع 2-3 سم مع امحاء 70-75%، أو اتساع

2-3 سم مع امحاء $\leq 80\%$ أو اتساع 3-4 سم مع امحاء 70-75%، ولم يكن للفرق بين

المجموعتين بحسب تصنيف الاتساع مع الامحاء أهمية إحصائية.

2-9 - مقارنة عوامل الخطر:

الجدول (2-9) مقارنة عوامل الخطر							
P	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميثاسين		
	%	N.	%	N.	%	N.	
0.847	34.2%	41	33.3%	20	35%	21	مجيء معيب
0.522	24.2%	29	26.7%	16	21.7%	13	ارتكاز مشيمة معيب
0.697	5.8%	7	6.7%	4	5%	3	استسقاء أمينوسي
1	6.7%	8	6.7%	4	6.7%	4	حمل متعدد
0.559	2.5%	3	3.3%	2	1.7%	1	تشوهات رحمية
0.831	24.2%	29	25%	15	23.3%	14	إنتان
0.707	38.3%	46	40%	24	36.7%	22	فقر دم
0.769	89.2%	107	90%	54	88.3%	53	عوامل خطر

من الجدول (2-9) نلاحظ الآتي:

❖ نسبة المجيء المعيب أكبر في مجموعة الإندوميثاسين ، لكن من دون أهمية إحصائية للفرق بينهما.

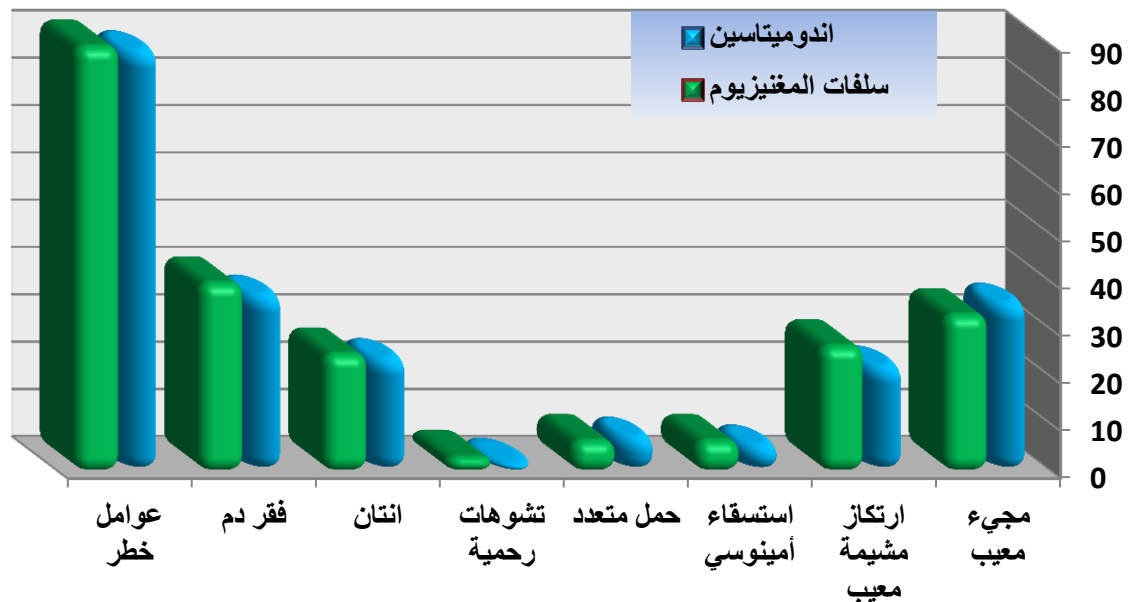
❖ نسبة ارتكاز المشيمة المعيب والاستسقاء الأمينوسي والتشوهات الرحمية والإنتان وفقر الدم المرافق

للحمل أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، ونسبة الحمل المتعدد متماثلة بين المجموعتين، لكن لم يكن

للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

❖ نسبة وجود عوامل خطر أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين

أهمية إحصائية.



المخطط (2-9): مقارنة عوامل الخطر

2-10 - مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض:

الجدول (2-10) مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض							
المجموع		سلفات المغنيزيوم		إندوميتاسين			
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.432	%19.2	23	%23.3	14	%15	9	لم يتثبط أو أوقف العلاج
	%76.7	92	%71.7	43	%81.7	49	بدء تثبيط المخاض بجرعة تحميل وحيدة
	%4.2	5	%5	3	%3.3	2	بدء تثبيط المخاض بعد جرعة تحميل ثانية أو جرعة قصوى
0.246	%80.8	97	%76.7	46	%85	51	تثبيط المخاض
P	S.td	Mean	S.td	Mean	S.td	Mean	
0.001>	22.2	50.5	22.9	54.4	21.1	46.9	زمن بدء الاستجابة (دقيقة)
0.001>	1.8	5.7	1.9	6.3	1.4	5.1	زمن الاستجابة التامة (ساعة)

من الجدول (2-10) نلاحظ الآتي:

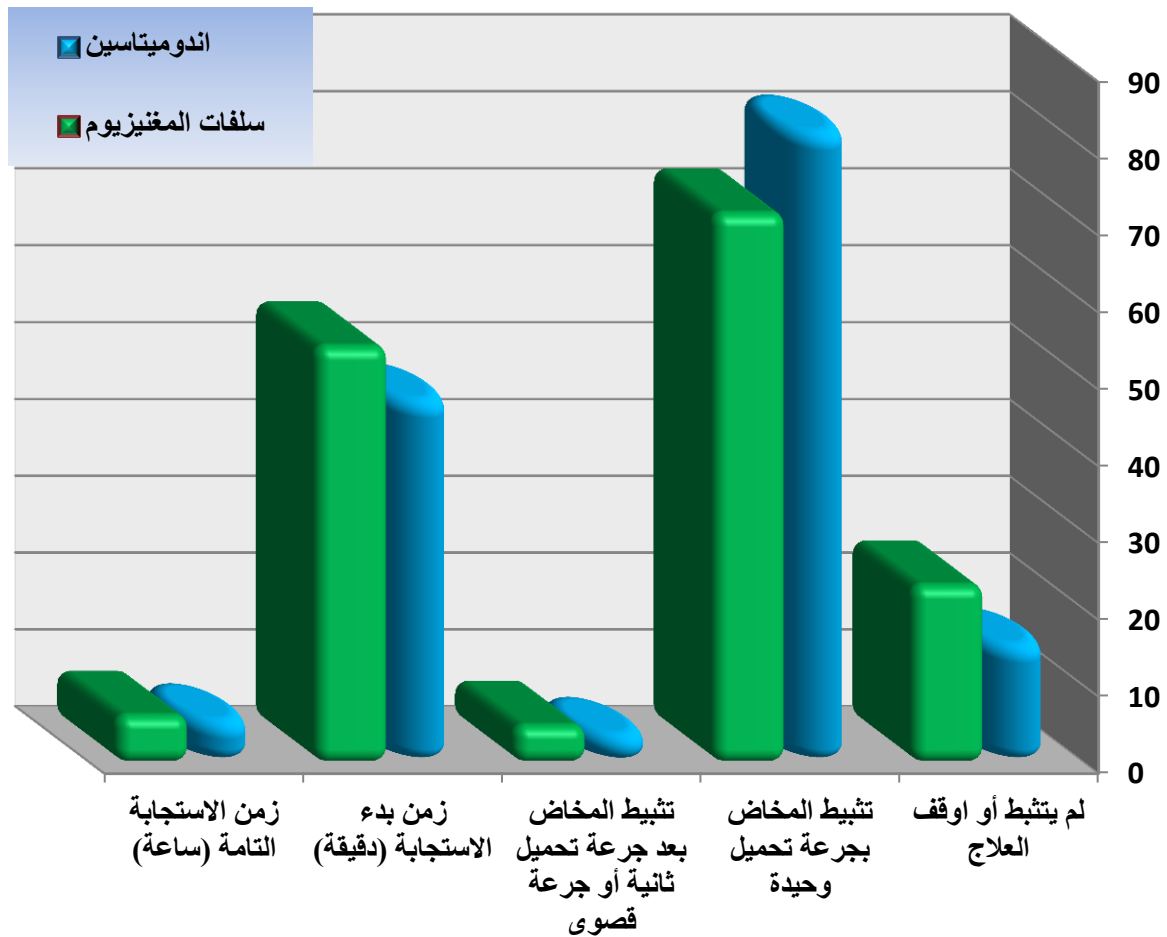
❖ نسبة الاستجابة وحدوث تثبيط للمخاض بعد أول جرعة تحميل أكبر في مجموعة الإندوميتاسين ، بينما

نسبة عدم الاستجابة، وكذلك نسبة الاستجابة بعد الوصول للجرعة القصوى أكبر في مجموعة سلفات

المغنيزيوم، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

❖ متوسط المدة بين بدء تطبيق العلاج وبدء الاستجابة، وكذلك الاستجابة التامة أقصر في مجموعة

الإندوميتاسين وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.



المخطط (2-10): مقارنة الاستجابة بتثبيط المخاض

2-11- مقارنة التأثيرات الجانبية وإيقاف العلاج:

الجدول (2-11) مقارنة التأثيرات الجانبية ايقاف العلاج								
	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميثاسين			
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.509	%8.3	10	%6.7	4	%10	6	غثيان	
0.697	%5.8	7	%5	3	%6.7	4	إقياء	
0.001>	%20	24	%38.3	32	%1.7	1	توهج	
0.559	%2.5	3	%1.7	1	%3.3	2	انزعاج معوي	
0.309	%3.3	4	%5	3	%1.7	1	ألم صدري	
0.154	%1.7	2	%3.3	2	%0	0	تباطؤ تنفس	
0.315	%0.8	1	%1.7	1	%0	0	وذمة رئة	
0.051	%5.8	7	%10	6	%1.7	1	هبوط ضغط	
0.008	%8.3	10	%15	9	%1.7	1	تعب عام	
0.246	%19.2	23	%23.3	14	%15	9	ايقاف الدواء	
0.450	%15.8	19	%18.3	11	%13.3	8	عدم استجابة	أسباب إيقاف الدواء
	%0.8	1	%0	0	%1.7	1	ألم شرسوفي	
	%0.8	1	%1.7	1	%0	0	توقف الصبيب البولي	
	%0.8	1	%1.7	1	%0	0	غياب المنعكسات	
	%0.8	1	%1.7	1	%0	0	وذمة رئة	

من الجدول (2-11) نلاحظ الآتي:

❖ نسبة الغثيان والإقياء والانزعاج المعوي أكبر في مجموعة الإندوميثاسين ، بينما نسبة التوهج والألم

الصدري، وتباطؤ التنفس، وذمة الرئة، وهبوط الضغط، والتعب العام أكبر في مجموعة سلفات

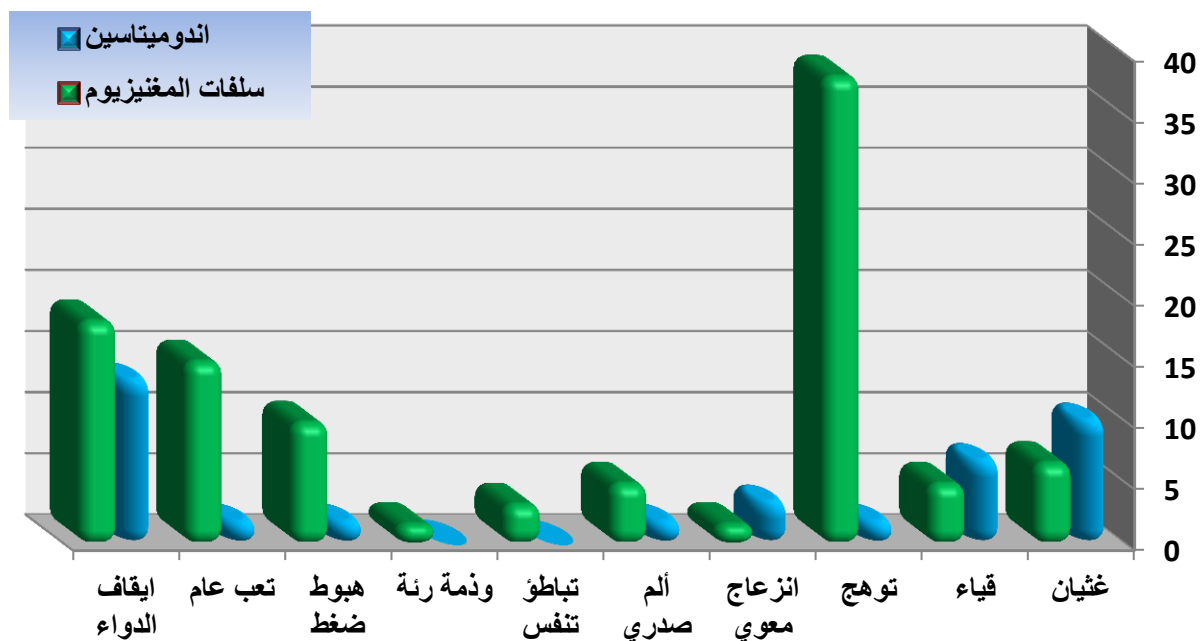
المغنيزيوم، لكن كان للفرق أهمية إحصائية في حالة التوهج والتعب العام.

❖ نسبة إيقاف الدواء أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم أكبر من نسبته في مجموعة الإندوميتاسين، لكن

من دون أهمية إحصائية للفرق، وكان سبب إيقاف العلاج في مجموعة الإندوميتاسين الألم الشرسوفي

الشديد (مريضة وحيدة)، بينما في مجموعة سلفات المغنيزيوم كان توقف الصبيب البولي، وغياب

المنعكسات الوترية، ووذمة الرئة السبب في إيقاف العلاج في مريضة واحدة لكل منها.



المخطط (2-11): مقارنة التأثيرات الجانبية وإيقاف العلاج

2-12 - جرعات الاندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض:

الجدول (2-12) جرعات الاندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض		
%	N.	
15%	9	لم يتثبط المخاض أو اوقف العلاج
3.3%	2	تثبيط المخاض بعد جرعة تحميل أولى
71.7%	43	جرعة تحميل أولى + جرعة داعمة أولى
6.7%	4	جرعة تحميل أولى + جرعة داعمة ثانية
1.7%	1	جرعة تحميل ثانية + جرعة داعمة أولى
1.7%	1	جرعة تحميل ثانية + جرعة داعمة ثانية

من الجدول (2-12) نلاحظ الآتي:

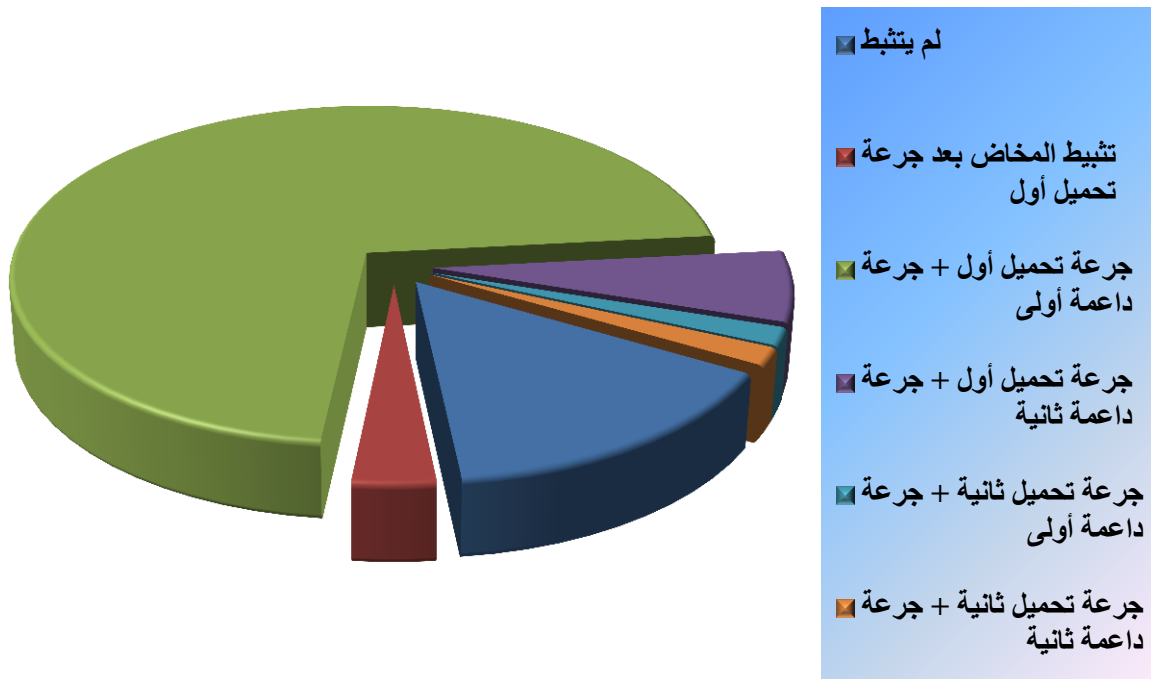
❖ 3.3% من المريضات في مجموعة الإندوميتاسين توقف المخاض لديهم بعد أول جرعة تحميل فقط،

بينما 71.7% توقف لديهم المخاض بعد أول جرعة تحميل متبوعة بأول جرعة داعمة، في حين 6.7%

توقف لديهم المخاض بعد أول جرعة تحميل متبوعة بجرعتين داعمتين.

❖ مريضة واحدة توقف لديها المخاض بعد ثاني جرعة تحميل مع جرعة داعمة، وأيضاً مريضة واحدة

توقف لديها المخاض بعد ثاني جرعة تحميل مع جرعتين داعمتين.



المخطط (2-12): جرعات الاندوميتاسين المستخدمة حتى الوصول لتثبيط المخاض

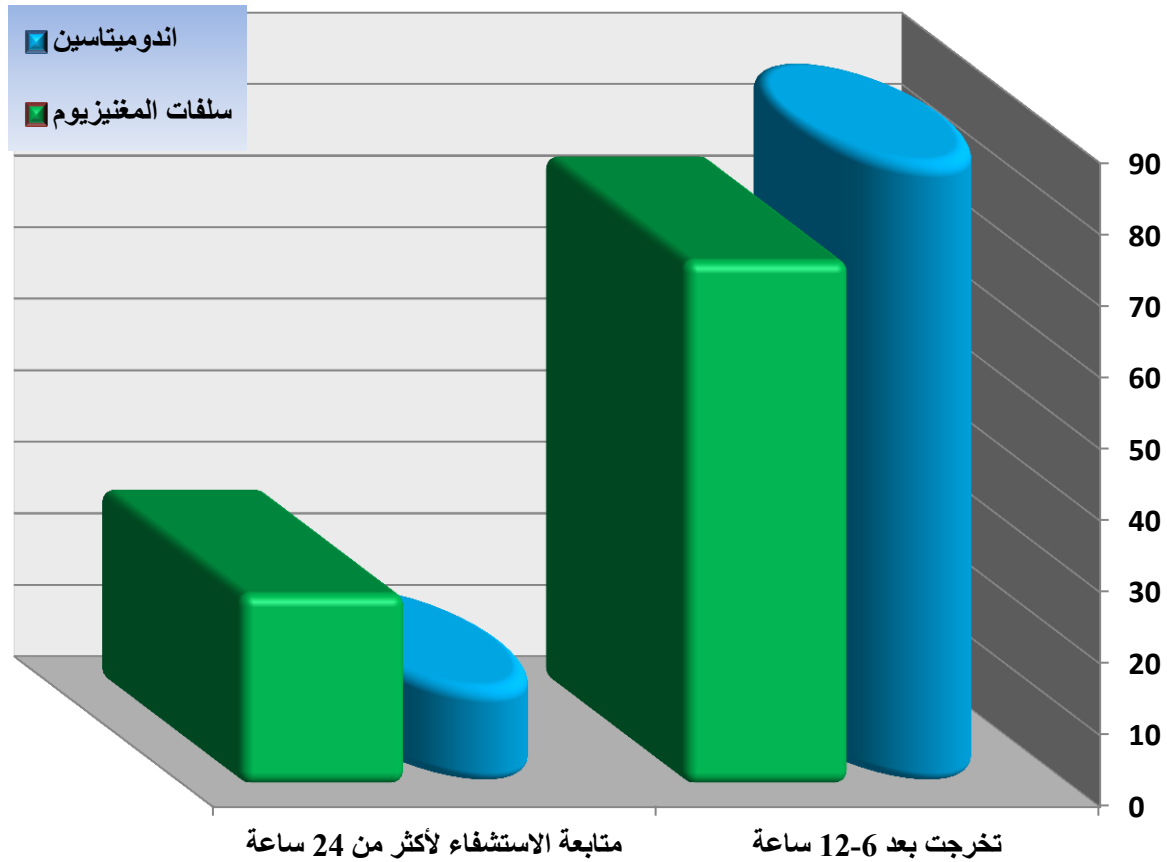
2-13- مدة المتابعة بعد 48 ساعة:

الجدول (2-13) مدة المتابعة بعد 48 ساعة							
	المجموع		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.068	%80	96	%73.3	44	%86.7	52	تخرجت بعد 6-12 ساعة
	%20	24	%26.7	16	%13.3	8	متابعة الاستشفاء لأكثر من 24 ساعة

من الجدول (2-13) نلاحظ أن نسبة تخريج المريضات بعد 6-12 ساعة من انتهاء مدة المراقبة (48

ساعة) كانت أكبر في مجموعة الإندوميتاسين ، بينما نسبة المتابعة لأكثر من 24 ساعة من انتهاء مدة المراقبة

كانت أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، لكن لم يكن الفرق مهم إحصائياً.



المخطط (2-13): مدة المتابعة بعد 48 ساعة

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المشابهة

راجعنا خمس دراسات مشابهة للدراسة الحالية واستخلصت أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج الدراسة

الحالية، وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة مع نتائج دراستنا:

3-1- لمحة عن دراسات المقارنة حسب حجم عينة البحث :

الجدول (2-14) لمحة عن دراسات المقارنة				
الباحث	الدولة	السنة	اندوميتاسين	سلفات المغنيزيوم
الدراسة الحالية	سورية	2021	60	60
Morales ^[105]	أمريكا	1993	49	52
Klauser (2013) ^[106]	أمريكا	2013	87	85
Klauser (2015) ^[107]	أمريكا	2015	32	33
Ayoub ^[108]	سورية	2017	50	50
Eftekhari ^[109]	ايران	2012	60	60

من الجدول (2-14) نلاحظ الآتي:

❖ تكونت دراسات المقارنة من ثلاث دراسات أمريكية، ودراسة سورية أجريت في جامعة تشرين، ودراسة

إيرانية.

❖ تراوحت سنوات نشر الدراسات ما بين 1993 إلى 2017.

❖ حجم عينة البحث في الدراسة الحالية قريبة من حجم عينة البحث في دراسات المقارنة.

3-2- مقارنة العمر والعمر الحملي مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-15) مقارنة العمر والعمر الحمل مع دراسات المقارنة						
		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
P	S.td	Mean	S.td	Mean		
0.401	6.1	27.1	6.6	26.1	الدراسة الحالية	متوسط العمر
0.05<	4.1	22.9	4.3	24.6	Morales ^[105]	
-	5.4	23.9	4.8	22.9	Klauser (2013) ^[106]	
-	4.7	22.7	5.3	23.1	Klauser (2015) ^[107]	
0.335	5.2	26.8	5.1	27.8	Ayoub ^[108]	
0.705	2.3	29.5	2.5	29.4	الدراسة الحالية	متوسط الحمل
0.05<	2.5	29.1	2.7	28	Morales ^[105]	
-	3.9	31.2	4.2	31.8	Klauser (2013) ^[106]	
-	2.1	29.3	2.4	28.2	Klauser (2015) ^[107]	
0.775	2.5	28.4	2.4	28.3	Ayoub ^[108]	

من الجدول (2-15) نلاحظ أنه في جميع الدراسات كان عمر الحامل والعمر الحملي متقاربا بين

المجموعتين، ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما في جميع الدراسات.

3-3- مقارنة السوابق الولادية وتعدد الحمل الحالي وعادة التدخين مع دراسات

المقارنة:

الجدول (2-16) مقارنة السوابق الولادية وتعدد الحمل الحالي وعادة التدخين مع دراسات المقارنة						
		سلفات المغنيزيوم		إندوميتاسين		
P	%	N.	%	N.		
0.827	%21.7	13	%23.3	14	الدراسة الحالية	خروس
0.834	%36	18	%34	17	Ayoub ^[108]	
0.283	%10	6	%16.7	10	الدراسة الحالية	ولادة مبكرة
0.05<	%33	17	%35	17	Morales ^[105]	
-	%36.4	12	%21.8	7	Klauser (2015) ^[107]	
1	%6.7	4	%6.7	4	الدراسة الحالية	حمل متعدد
0.05<	%13	7	%18	9	Morales ^[105]	
0.752	%10	6	%8.3	5	الدراسة الحالية	مدخنة
0.05<	%33	17	%27	13	Morales ^[105]	

من الجدول (2-16) نلاحظ الآتي:

❖ في الدراسة الحالية نسبة الخروسات أكبر في مجموعة الإندوميتاسين ، بينما في دراسة Ayoub^[108]

النسبة أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم، وفي الدراستين لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

❖ في الدراسة الحالية وفي دراسة Morales^[105] نسبة سوابق الولادة المبكرة أكبر في مجموعة

الإندوميتاسين ، بينما في دراسة Klauser (2015) ^[107] كانت النسبة أكبر في مجموعة سلفات

المغنيزيوم، ولم يكن للفرق أهمية إحصائية في الدراسات الثلاث.

❖ نسبة الحمل المتعدد في الدراسة الحالية متماثلة في المجموعتين، بينما في دراسة [105] Morales

كانت أكبر في مجموعة الإندوميتاسين ، وفي الدراستين لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

❖ في الدراسة الحالية وفي دراسة [105] Morales نسبة المدخنات أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم،

لكن من دون أهمية إحصائية للفرق.

3-4- مقارنة الاستجابة وتثبيط المخاض مع دراسات المقارنة:

الجدول (2-17) مقارنة الاستجابة وتثبيط المخاض مع دراسات المقارنة						
		سلفات المغنيزيوم		اندوميتاسين		
P	%	N.	%	N.		
0.246	76.7%	46	85%	51	الدراسة الحالية	تثبيط المخاض
0.05<	85%	44	90%	44	Morales ^[105]	
	70%	60	76.9%	66	Klauser (2013) ^[106]	
0.968	60.6%	20	62.5%	20	Klauser (2015) ^[107]	
0.298	78%	39	86%	43	Ayoub ^[108]	
0.298	81%		87%		Eftekhari ^[109]	
0.001>	11.5	54.4	8.7	46.9	الدراسة الحالية	زمن بدء الاستجابة (دقيقة)
0.001>	17.2	56.9	14.5	43.4	Ayoub ^[108]	

من الجدول (2-17) نلاحظ لآتي:

❖ في الدراسة الحالية وفي جميع دراسات المقارنة كانت نسبة الاستجابة على الإندوميتاسين أكبر من نسبة

الاستجابة على سلفات المغنيزيوم، لكن من دون أهمية إحصائية للفرق.

❖ متوسط الزمن بين بدء تطبيق العلاج وبدء الاستجابة في الدراسة الحالية وفي دراسة [108] Ayoub

أصغر في مجموعة الإندوميتاسين وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

على الرغم من كل التطورات في طب الفترة المحيطة بالولادة ، فإن الولادة المبكرة لا تزال تشكل

المضاعفات الخطيرة الرئيسية للحمل، وإن المخاض المبكر مع أو بدون تمزق الأغشية المبكر مسؤول عن ما

يصل إلى 70% من حالات الولادة المبكرة.[104]

هناك كثير من الأدوية المستخدمة لتثبيط المخاض منعاً لحدوث الولادة المبكرة، ومن أهمها سلفات

المغنيزيوم، ومقلدات بيتا، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية، وحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكل من هذه الأدوية

مزايا وعيوب واختلاطات.

صممت هذه الدراسة بهدف مقارنة استخدام سلفات المغنيزيوم مع استخدام الإندوميتاسين كخط أول في

تثبيط المخاض الباكر في الأعمار الحملية ≥ 32 أسبوعاً، ولمدة 48 ساعة.

ضم البحث 120 حالة مخاض باكر بعمر حملي ≥ 32 أسبوعاً، توزعن في مجموعتين، الأولى وضمت

60 مريضةً دبر المخاض الباكر لديهن باستخدام الإندوميتاسين، والمجموعة الثانية ضمت 60 مريضةً استخدم

سلفات المغنيزيوم لتثبيط المخاض لديهن خلال 48 ساعة من بدء العلاج.

بلغ متوسط عمر المريضات 26.6 عاماً، وكان متوسط العمر متقارباً بين المجموعتين، ولا أهمية

إحصائية للفرق بينهما.

كانت نسبة السوابق التوليدية (خروس، ولادة مهبلية، ولادة قيصرية) وسوابق الاسقاط وقصة الولادة

المبكرة مقارنة بين مجموعتي البحث، ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.

بلغ متوسط العمر الحولي في عينة الدراسة 29.5 أسبوعاً حلياً، وكان متقارباً بين المجموعتين وكذلك

كان توزع المريضات في مجموعتي البحث متقارباً، والفرق بينهما غير مهم إحصائياً.

كانت مدة تقلصات الرحم مقارنة بين المجموعتين، وكذلك درجة اتساع عنق الرحم، ولم يكن للفرق

بينهما أهمية إحصائية.

بلغت نسبة شيوخ عوامل الخطر في عينة الدراسة 89.2%، وكما كانت مقارنة بين مجموعتي الدراسة

ولم يكن للفرق أهمية إحصائية.

ومن ثم فإن مجموعتي الدراسة متشابهتان من حيث العمر، والعمر الحولي، والسوابق الولادة، وعوامل

الخطر، وحالة عنق الرحم، ومدة التقلصات الرحمية، مما يزيل تأثير هذه المتغيرات في نتائج العلاج إلى حد

كبير، وهذا مماثل لما ورد في الدراسات التي قارنا نتائج الدراسة الحالية مع

نتائجها. [105,106,107,108,109]

بلغت نسبة تثبيط المخاض عند استخدام الإندوميثاسين 85% وقد كانت أكبر من نسبة تثبيط المخاض

عند استخدام سلفات المغنيزيوم التي بلغت 76.7%، لكن لم يكن لهذا الفرق أهمية إحصائية، وهذا مماثل لما

وجدنا في جميع دراسات المقارنة [105,106,107,108,109] وأيضاً لم يكن للفرق أهمية إحصائية، ومن ثم

فإن غالبية الدراسات تدعم نتائج الدراسة الحالية التي كانت عينة البحث فيها قريبة من عينة البحث في باقي الدراسات.

بدراسة الفاصل الزمني بين بدء تطبيق العلاج المثبط للمخاض، وبدء ظهور علامات الاستجابة، وتراجع تواتر التقلصات الرحمية، وكذلك زمن الوصول لتثبيط تام وجدنا أن المدة عند استخدام الإندوميتاسين كانت أقصر من المدة عند استخدام سلفات المغنيزيوم، وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وهذا ما توافق مع نتائج دراسة [108] Ayoub التي أجريت في جامعة تشرين [108]، ومن ثم يكون تأثير الإندوميتاسين بتثبيط المخاض أسرع على نحو ملحوظ من تأثير سلفات المغنيزيوم.

شكل الغثيان والإقياء والانزعاج أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً في مجموعة الإندوميتاسين لكنها لم تتجاوز نسبة 10% لكل منها، بينما كانت التأثيرات الجانبية أكثر شيوعاً في مجموعة سلفات المغنيزيوم وأكثرها شيوعاً كان التوهج والتعب العام، وهبوط الضغط والألم الصدري، وكانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية أكبر في مجموعة سلفات المغنيزيوم.

بالنتيجة يمكن القول إنه بالمقارنة بين مجموعتين متشابهتين من الحوامل بعمر حملي أصغر من 32 أسبوعاً لديهن مخاض باكر، كانت نسبة تثبيط المخاض عند استخدام الإندوميتاسين أكبر من نسبة تثبيط المخاض عند استخدام سلفات المغنيزيوم، كما أن تثبيط المخاض عند استخدام الإندوميتاسين كان أسرع على نحو ملحوظ من سرعة تثبيط المخاض عند استخدام سلفات المغنيزيوم، كما أنه يترافق بنسبة أقل من التأثيرات

الجانبية، وبالتالي فإن الإندوميتاسين فعال في تثبيط المخاض ويتميز بسرعة التأثير، كما أنه سهل الاستخدام

والتطبيق، وأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

الفصل الخامس: المحددات والمعوقات

هناك بعض المحددات والمعوقات لدراستنا وأهمها:

❖ لم تدرس النتائج على العمر الحولي عند الولادة والاختلاطات الوالدية والوليدية، بسبب أن مخطط البحث

تضمن دراسة التأثير خلال أول 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج المثبط للمخاض.

❖ أجريت الدراسة في مركز واحد، ولا يمكن تعميم النتائج على مستوى القطر.

الفصل السادس: التوصيات

بناء على الدراسة يوصى باستخدام الإندوميتاسين كخط أول في تدبير المخاض الباكر بأعمار حملية أصغر من 32 أسبوعاً لما له من فعالية في تثبيط المخاض، وسرعة في بدء التأثير على أن السلفات أيضاً فعال ولكن بفعالية أقل، كما أن الإندوميتاسين يتمتع بسهولة الاستخدام وتوافر جيد، كما أنه أقل كلفة من سلفات المغنيزيوم وأقل تأثيرات جانبية من السلفات.

ويفضل المتابعة الحثيثة عند استخدام السلفات نظراً لكثرته تأثيراته الجانبية.

المراجع References

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. (2016) **Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15:an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals**. Lancet. 2016;388(10063):3027-35.
2. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. (2010) **3.6 million neonatal deaths - what is progressing and what is not?** Semin Perinatol. 2010;34:371-86.
3. Terzidou V, Phillip RB. (2002) **Preterm labour. Curr Opin** Obstet Gynecol. 2002;14:105-13.
4. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. (2009) **Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life**. Pediatrics. 2009;123:6539.
5. **American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm labor**. Technical Bulletin: No. 206, June 1995.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, et al. (2012). **National, regional and worldwide estimates of preterm birth**. The Lancet, June 2012. 9;379(9832):2162-72. Estimates from 2010.
7. Challis JRG, Patel FA and Pomini F (1999) **Prostaglandin dehydrogenase and the initiation of labor**. Journal of Perinatal Medicine 27 26-34.
8. Matsui K, Higashi K, Fukunaga K, Miyazaki K, Maeyama M, Miyamoto E. (1983) **Hormon treatments and pregnancy alter myosin light chain kinase and calmodulin levels in rabbit myometrium**. J Endocrinol 1983;97:11.
9. Lockwood C. J., Berghella V., Barss V. A. (2021) **Spontaneous preterm birth: Pathogenesis**. Up To date: Topic 6785 Version 34.0: Feb 09, 2021.
10. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. (2001) **Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies**. Obstet Gynecol 2001; 98:379.
11. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, et al. (2008) **Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery**. Obstet Gynecol 2008; 112:516.

12. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, et al. (2010) **Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery.** Obstet Gynecol 2010; 115:1125.
13. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. (1999) **The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.** Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1216.
14. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. (2009) **Recurring complications in second pregnancy.** Obstet Gynecol 2009; 113:1217.
15. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. (1995) **Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies.** Obstet Gynecol 1995; 86:800.
16. Laughon SK, Albert PS, Leisher K, Mendola P. (2014) **The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype.** Am J Obstet Gynecol 2014; 210:131.e1.
17. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, et al. (2015) **Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan.** J Obstet Gynaecol Res 2015; 41:1708.
18. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, et al. (2016) **Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births.** PLoS One 2016; 11:e0162506.
19. Drassinower D, Običan SG, Siddiq Z, et al. (2015) **Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy?** Am J Obstet Gynecol 2015; 213:686.e1.
20. Saccone G, Perriera L, Berghella V. (2016) **Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis.** Am J Obstet Gynecol 2016; 214:572.
21. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. (2017) **Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth.** N Engl J Med 2017; 377:1156.

22. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. (2015) **Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm.** Obstet Gynecol 2015; 125:1177.
23. Koire A, Chu DM, Aagaard K. Family history is a predictor of current preterm birth. Am J Obstet Gynecol MFM 2021; 3:100277.
24. **Centers for Disease Control and Prevention. Preterm birth.** <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm> (Accessed on April 14, 2016).
25. Srinivasjois R.M., Shah S., Shah P.S. (2012) **Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses.** Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91:1134.
26. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. (1998) **The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.** Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1035.
27. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. (2011) **Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans.** Obstet Gynecol 2011; 117:1078.
28. Genc MR, Onderdonk A. (2011) **Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation.** BJOG 2011; 118:154.
29. Tsai HJ, Hong X, Chen J, et al. (2011) **Role of African ancestry and gene-environment interactions in predicting preterm birth.** Obstet Gynecol 2011; 118:1081.
30. Frey HA, Stout MJ, Pearson LN, et al. (2016) **Genetic variation associated with preterm birth in African-American women.** Am J Obstet Gynecol 2016; 215:235.e1.
31. Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, et al. (2014) **Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective.** J Infect Dis 2014; 209:1087.

32. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, et al. (2014) **Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry.** Microbiology 2014; 160:2272.
33. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al. (2014) **Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth.** Reprod Sci 2014; 21:32.
34. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. (2016) **Maternal microbiome - A pathway to preterm birth.** Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21:94.
35. Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, et al. (2004) **A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1191.
36. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, et al. (2003) **Decreased cervical proinflammatory cytokines permit subsequent upper genital tract infection during pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 2003; 189:560.
37. Simhan HN, Krohn MA. (2009) **First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 2009; 200:377.e1.
38. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. (2018) **Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study.** PLoS One 2018; 13:e0191002.
39. Lawlor DA, Mortensen L, Andersen AM. (2011) **Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring.** Int J Epidemiol 2011; 40:1205.
40. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. (1995) **Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes.** N Engl J Med 1995; 332:1113.
41. Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, et al. (2016) **CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:826.

42. Robinson J. N., Norwitz E. R., Lockwood C. J., Barss V. A. (2021) **Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis.** Up To date: Topic 6761 Version 119.0: Jul 23, 2021.
43. Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. (2005) **Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies.** Lancet 2005; 366:2107.
44. Kiely JL. (1998) **What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples?** Clin Obstet Gynecol 1998; 41:3.
45. TambyRaja RL, Ratnam SS. (1981) **Plasma steroid changes in twin pregnancies.** Prog Clin Biol Res 1981; 69A:189.
46. Muechler EK, Huang KE. (1983) **Plasma estrogen and progesterone in quintuplet pregnancy induced with menotropins.** Am J Obstet Gynecol 1983; 147:105.
47. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, et al. (1993) **Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery.** Obstet Gynecol 1993; 82:821.
48. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. (1999) **The control of labor.** N Engl J Med 1999; 341:660.
49. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, et al. (1991) **Placental pathologic findings in preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 1991; 165:934.
50. Klein LL, Gibbs RS. (2004) **Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1493.
51. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. (2002) **Choriodecidual infection and preterm birth.** Nutr Rev 2002; 60:S19.
52. Williams M.C., O'Brien W.F., Nelson R.N., Spellacy W.N. (2000) **Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants.** Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1094.
53. Hauth JC, Jeffcoat M, Cliver SP, et al: (2001) **Periodontal disease and preterm birth** [abstract]. AM J Obstet Gynecol 184:S37, 2001b.

54. Geopfert AR, Jeffcoat MK, Andrews, et al: (2004) **Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth.** Obstet Gynecol 104:777, 2004 [PMID:15458901].
55. Kass EH. (1970) **Pregnancy, pyelonephritis and prematurity.** Clin Obstet Gynecol 1970;13:239-54.
56. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis E. (1994) **Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome.** Am J Public Health 1994;84:405-10.
57. Gilstrap LC 3d, Cunningham FG, Whalley PJ. (1981) **Acute pyelonephritis in pregnancy : an anterospective study.** Obstet Gynecol 1981;57:409-13.
58. Wong LF, Wilkes J, Korgenski K, et al. (2016) **Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery.** BJOG 2016; 123:1772.
59. Rodrigues T, Barros H. (2008) **Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 136:184.
60. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. (2000) **Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis.** Obstet Gynecol 2000; 95:623.
61. van Beukering MD, van Melick MJ, Mol BW, et al. (2014) **Physically demanding work and preterm delivery: a systematic review and meta-analysis.** Int Arch Occup Environ Health 2014; 87:809.
62. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al. (2019) **The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis.** Am J Obstet Gynecol 2019; 221:563.
63. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al. (2020) **The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis.** Am J Obstet Gynecol 2020; 222:224.
64. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, et al. (2017) **Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Am J Obstet Gynecol 2016; 215:561.

65. Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, et al. (2017) **Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies.** BJOG 2017; 124:1816.
66. Armson BA. (2017) **Physical activity and preterm birth: risk factor or benefit?** BJOG 2017; 124:1827.
67. Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, et al. (2002) **Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis treatment in relationship to preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1277.
68. Read JS, Klebanoff MA. (1993) **Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group.** Am J Obstet Gynecol 1993; 168:514.
69. Mills JL, Harlap S, Harley EE. (1981) **Should coitus late in pregnancy be discouraged?** Lancet 1981; 2:136.
70. Yost NP, Owen J, Berghella V, et al. (2006) **Effect of coitus on recurrent preterm birth.** Obstet Gynecol 2006; 107:793.
71. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. (1995) **Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis.** Am J Obstet Gynecol 1995; 173:590.
72. SIMPSON WJ. (1957) **A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity.** Am J Obstet Gynecol 1957; 73:807.
73. Meyer MB, Tonascia JA. (1977) **Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality.** Am J Obstet Gynecol 1977; 128:494.
74. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. (1986) **Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth.** JAMA 1986; 255:82.
75. Berkowitz GS, Papiernik E. (1993) **Epidemiology of preterm birth.** Epidemiol Rev 1993; 15:414.
76. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, et al. (1993) **Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study.** Am J Obstet Gynecol 1993; 168:16.

77. Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW, et al. (1996) **Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group.** J Clin Epidemiol 1996; 49:441.
78. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. (1998) **Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery.** Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1051.
79. Nicholson W, Croughan-Minihane M, Posner S, et al. (2001) **Preterm delivery in patients admitted with preterm labor: a prediction study.** J Matern Fetal Med 2001; 10:102.
80. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, et al. (1990) **The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor.** Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1562.
81. Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, et al. (1991) **The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome.** Obstet Gynecol 1991; 78:326.
82. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, et al. (1993) **Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the National Addiction Survey (Mexico).** Int J Addict 1993; 28:355.
83. Wilkins-Haug L, Gabow PA. (1991) **Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes.** Obstet Gynecol 1991; 77:504.
84. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, et al. (2019) **Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study.** BJOG 2019; 126:1448.
85. Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. (1994) **Substance use in pregnancy: do we care?** Acta Paediatr Suppl 1994; 404:65.
86. Almario CV, Seligman NS, Dysart KC, et al. (2009) **Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program.** Am J Obstet Gynecol 2009; 201:326.e1.
87. Villar J, Gülmezoglu AM, de Onis M. (1998) **Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials.** Obstet Gynecol Surv 1998; 53:575.

88. Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, et al. (2003) **A periconceptual nutritional origin for noninfectious preterm birth.** Science 2003; 300:606.
89. Kumarasamy V, Mitchell MD, Bloomfield FH, et al. (2005) **Effects of periconceptual undernutrition on the initiation of parturition in sheep.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 288:R67.
90. Stein Z, Susser M. (1975) **The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth.** Pediatr Res 1975; 9:70.
91. Lockwood C. J., Berghella, V., Barss V. A. (2021) **Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment.** Up To date: Topic 6798 Version 83.0: Feb 12, 2021.
92. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. (2010) **Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis.** Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:54.
93. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, et al. (2011) **The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth.** Am J Obstet Gynecol 2011; 205:130.e1.
94. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. (1991) **Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation?** Am J Pathol 1991; 138:537.
95. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. (2011) **The diagnosis and natural history of false preterm labor.** Obstet Gynecol. 2011 Dec;118(6):1301-1308.
96. **American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor.** Obstet Gynecol 2016; 128:e155.
97. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, et al. (2009) **Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis.** Obstet Gynecol 2009; 113:585
98. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. (2013) **What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour.** Paediatr Perinat Epidemiol 2013; 27:452.

99. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. (2015) **Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review.** Am J Obstet Gynecol 2015; 212:505.e1.
100. How HY, Khoury JC, Sibai BM. (2009) **Cervical dilatation on presentation for preterm labor and subsequent preterm birth.** Am J Perinatol 2009; 26:1.
101. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, et al. (2014) **Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour.** Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD006169.
102. **American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine.** Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. ObstetGynecol 2013; 122:727.
103. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. (2012) **Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis.** BMJ 2012; 345:e6226.
104. Morrison JC, Elliott JP, Jones S. (2012) **Uterine contraction monitoring, maintenance tocolysis, and preterm birth. In: Morrison JC, ed. Preterm birth – mother and child. Croatia, Rijeka: InTech; 202–12**
105. Morales WJ, Madhav H.(1993) **Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study.** Am J Obstet Gynecol. 1993 Jul;169(1):97-102.
106. Klauser CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. (2013) **A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 May;27(8):801-6. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24090282.
107. Klauser CK, Briery CM, Tucker AR, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. (2015) **Tocolysis in women with advanced preterm labor: a secondary analysis of a randomized clinical trial.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Mar;29(5):696-700. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25747947.
108. Ayoub J, Ramadan L, Nasra A. (2017) **Efficacy of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor in pregnancies less than 32 weeks.** Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (39) No. (4).

109. Eftekhari, N., & Pour Rahimi, M. (2012). **Comparison Of The Efficacy Of Intravenous Magnesium Sulfate And Oral Indomethacin In The Management Of Preterm Labor**. Journal Of Kerman University Of Medical Sciences, 19(3), 287-299.

المخلص باللغة الانكليزية English Abstract

Introduction and Objective of Research:

Preterm labor and preterm birth are among the most important health problems that a pregnant woman faces, which requires health and social care.

The aim of the research is to compare the use of magnesium sulfate and indomethacin in terms of effectiveness as a first line in inhibiting preterm labor at gestational ages ≤ 32 weeks.

Materials and Methods:

Study design: **A randomized controlled trial study**, included a sample of preterm labor cases admitted to the General and Private Labor Division at the Obstetrics and Gynecology University Hospital in Damascus between 1/1/2020 to 1/1/2021, which included pregnant women with a gestational age of 24-32 weeks.

Results:

The research included 120 cases of preterm labor, divided into two groups: the first group included 60 cases managed with indomethacin (mean age 26.1 years), and the second group included 60 cases managed using magnesium sulfate (mean age 27.1 years).

The two groups were close for age, gestational age, obstetric antecedent, and prevalence of risk factors.

The success rate of indomethacin in inhibiting labor (85%) was greater than that of magnesium sulfate (76.7%) during the first 48 hours, but the difference was not statistically significant.

The mean duration of onset of effect (the disappearance of uterine contractions) with indomethacin (46.9 minutes) was shorter than the mean duration with magnesium sulfate (54.4 minutes), and the difference was statistically significant.

Conclusions:

Indomethacin can be used as the first line in the management of preterm labor at ≤ 32 weeks' gestation due to its labor inhibition efficacy, rapid onset of action, and ease of use.

Key words: Preterm Labor, Labour Toclytics, Magnesium Sulfate, Indomethacin.

**Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Obstetrics and Gynecology
Diseases Department**



Studying Of Efficacy Of Indomethacin With Magnesium Sulfate In Inhibition Of Preterm Labour: Comparative Study

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master Degree in Obstetrics and Gynecology Diseases

**by
Dr. Farah Sulaiman Khaled**

**Supervisor
Prof. Dr. Suzan Al-Tabarani**

**Head of Department
Prof. Dr. Haitham Abbasi**

2021