الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جـــامعة دمشق– كلية الطـب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

دور مشاركة البريدنيزولون في تدبير الإقياءات الحملية المفرطة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

إعداد طالبة الدراسات العليا

آلاء ضرار حنيش

بإشراف

الدكتور: عزام أبو طوق

الأستاذ في قسم التوليد وأمراض النساء

من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2023 م

نُوقِشت هذه الرسالة وأُجِيزت بتاريخ / /2023 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **آلاء حنيش** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور عزام أبو طوق: الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرقاً.

الاسم : أ.د. عزام أبو طوق

الدكتور صلاح شيخة: الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د. صلاح شيخة

الدكتور محمد نذير ياسمينة: الأستاذ الدكتور في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د. محمد نذير ياسمينة

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وإنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزءاً منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع:

آلاء حنيش

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة **آلاء حنيش** تحت إشراف الأستاذ الدكتور **عزام أبو طوق** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم التوليد وأمراض النساء، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرسالة مُوثّقة في النص.

المشرف

الأستاذ الدكتور عزام أبو طوق

شكر وتقدير Acknowledgment

أتقدّم بخالص الشكر والعرفان لكلّ من أشعل شمعة في دروب عملنا وإلى من وقف على المنابر وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا

فوجب علينا شكرهم و نحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة

الشكر **لأعضاء الهيئة التدريسية** في قسم التوليد و أمراض النساء.

الشكر المخصوص **للأستاذ الدكتور عزام أبو طوق** لتفضله بالإشراف على انجاز هذا البحث العلمي.

الشكر **للأستاذ الدكتور صلاح شيخة،** الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث ، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم ، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة ،لك مني كل الشكر و الاحترام و التقدير.

الشكر **للأستاذ الدكتور محمد نذير ياسمينة** الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث ،وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم ، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة ، لك مني كل الشكر و الاحترام و التقدير.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي و الكادر التمريضي و الجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

Table of Contents فهرس المحتويات

القسم	الصفحة
الملخص	
الجزء التمهيدي:	1
1- المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	1
3- هدف البحث وأهميته	2
4- حدود البحث	3
5- مناهج البحث وأدواته	3
6- مكونات البحث	6
الجزء الأول: القسم النظري	9
الفصل الأول : الإقياءات الحملية تعاريف- عوامل الخطر والآلية الإمراضية	10
1-1- تمهيد.	10
1-2- المقدمة.	10
1-3- الحدوث.	11
1-4- الوبائيات وعوامل الخطر.	11
1-5- الآلية الإمراضية..	13
1-6- الموجز.	15
الفصل الثاني: الإقياءات الحملية – التظاهرات السريرية والتقييم.	16
2-1- التمهيد	16
2-2- المقدمة.	16
2-3- التظاهرات السريرية.	16
2-4- التشخيص.	17
2-5- التقييم.	18

2-6- الاضطرابات المخبرية.	19
2-7- التشخيص التفريقي.	21
2-8- الموجز.	22
الفصل الثالث: التدبير والعلاج.	23
3-1- التمهيد.	23
3-2- المقدمة.	23
3-3- تقييم درجة شدة الأعراض وأهداف المعالجة.	23
3-4- الأعراض.	24
3-4-1- الغثيان لوحده.	24
3-4-2- تدبير الإقياءات الحملية دون وجود نقص حجم.	29
3-4-3- تدبير حالات الإقياءات الحملية مع نقص الحجم.	37
3-4-4- الحالات المعندة.	40
3-4-5- الموجز.	40
الفصل الرابع: الستيروئيدات القشرية والحمل	41
4-1- التمهيد.	41
4-2- المقدمة.	41
4-3- دور الستيروئيدات القشرية في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة.	41
4-4- الجرعة وطرية العلاج.	42
4-5- الاستقلاب والتوافر الحيوي.	43
4-6- استخدامات الستيروئيدات القشرية في أثناء الحمل.	43
4-7- التأثيرات الجانبية والفوائد.	44
4-8- الموجز.	44
الفصل الخامس:الدراسات المرجعية	45
5-1- التمهيد.	45

5-2- دراسة أسمات وزملائها في الباكستان 2020.	45
5-3- دراسة صداف في الباكستان 2012.	45
5-4- دراسة سيديا في إيران 2004.	45
5-5- دراسة رشا بندق في مصر 2006.	46
الجزء الثاني: القسم العملي	47
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه	48
1-1- التمهيد.	48
1-2- هدف البحث.	48
1-3- مواد وطرائق البحث.	48
1-3-1- تصميم الدراسة	48
1-3-2- عينة الدراسة	48
1-3-3- طريقة العمل	49
1-4- الاعتبارات الأخلاقية.	51
1-5- حجم العينة.	51
استمارة البحث	52
الموافقة المستنيرة	53
1-6- طرق التحليل الإحصائي	62

الفصل الثاني: نتائج البحث	55
2-1- تمهيد	**55**
2-2- خصائص المشاركات في عينة البحث.	**55**
2-3- دراسة العمر في عينة البحث.	**56**
2-4- دراسة العمر الحملي في عينة البحث.	**57**
2-5- عدد الولادات السابقة.	**58**
2-6-تواتر الإقياءات (أكثر من 3 مرات يومياً).	**59**
2-7-استمرار الإقياءات.	**61**
2-8-استمرار الغثيان.	**62**
2-9-النكس.	**64**
2-10-الموجز.	**64**
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة	**65**
3-1- التمهيد.	**65**
3-2- لمحة موجزة عن دراسات المقارنة.	**65**
3-3- المقارنة بمتوسط العمر.	**67**
3-4- المقارنة من حيث العمر الحملي للجنين.	**67**
3-5- المقارنة من حيث عدد الولادات.	**68**
3-6- المقارنة من حيث تواتر الإقياءات.	**69**
3-7- المقارنة من حيث النكس.	**70**
3-8- الموجز.	**71**
الفصل الرابع: مناقشة النتائج	**72**

الجزء الثالث: الخاتمة	77
1. التمهيد.	78
2. المحددات والمعوقات.	78
3. الخلاصة والتوصيات.	78
4. الموجز.	79
References المراجع	80
English Abstract الملخص باللغة الانكليزية	89

List of Tables قائمة الجداول

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
.جدول (2-1): التكرار والنسب المئوية لفئات العمر لدى مجموعات البحث	56
.جدول(2-2): التكرار والنسب المئوية لمجموعتي البحث وفقاً لفئات العمر الحملي	57
.جدول (2-3): التكرار والنسب المئوية لعدد الولادات لدى مجموعتي البحث	58
.جدول (2-4): التكرار والنسب المئوية لتواتر الإقياءات لدى مجموعات البحث	60
جدول (2-5): التكرار والنسب المئوية لاستمرار الإقياء لدى مجموعات البحث.	62
جدول (2-6): التكرار والنسب المئوية لمجموعات البحث وفقاً لاستمرار الغثيان خلال فترة المراقبة.	63
جدول 7: التكرار والنسب المئوية للنكس بعد أسبوع.	64
3-2-لمحة موجزة عن دراسات المقارنة.	65
3-3-المقارنة بمتوسط العمر .	67
الجدول (3-3): المقارنة من حيث العمر الحملي(بالأسابيع) .	67
الجدول (3-4): المقارنة من حيث عدد الولادات .	68
الجدول (3-5): المقارنة من حيث تواتر الإقياءات بعد اسبوع من بدء العلاج .	69
الجدول (3-6): المقارنة من حيث النكس .	70

الملخص

خلفية البحث:

الإقياءات الحملية المفرطة هي إقياءات شديدة ومنهكة خلال الحمل تتطلب الاستشفاء وقد تترافق مع تجفاف واضطرابات بالشوارد ومجاعة ونقص في الوزن.

تبدأ الإقياءات الحملية خلال الثلث الأول من الحمل وخاصة الأسبوع 5 –6 وتشتد في الاسبوع التاسع وتستقر أغلب الحالات بنهاية الثلث الأول من الحمل

الإعياء الصباحي[الغثيان] شائع خلال الثلث الأول من الحمل وتعاني منه 70 – 80 % من السيدات الحوامل ويعد من من التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية في الثلث الأول من الحمل.

هدف البحث:

تبيين دور فعالية البريدنيزولون ومداه في علاج الإقياء ات الحملية المفرطة في الثلث الأول من الحمل.

مواد البحث وطرائقه:

دراسة تجريبية سريرية معشاة مضبوطة مستقبلية Prospective Randomized controlled trial ، أجريت في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 2021/11/04 إلى 2022/11/04 حيث اشتملت على 50 سيدة تم تقسيمهن إلى مجموعتين ، الأولى أعطيت البريدنيزولون 20 ملغ فمويا مرتين يومياً لمدة أسبوع بالإضافة إلى البروتوكول العاجي المتبع للإقياءات الحملية في مشفانا والأخرى أعطيت البروتوكول العلاجي فقط دون بريدنيزولون وتمت متابعة السيدات بعد أسبوع من بدء العلاج وبعد انتهائه و استخلصت النتائج ومن ثم عولجت البيانات ضمن البرنامج الإحصائي التحليلي (SPSS) للوصول إلى النتائج.

النتائج:

بالمقارنة بين المجموعتين لم يكن لكل من العمر والعمر الحملي وعدد الولادات السابقة أي تأثير على نتيجة العلاج بينمت وجدنا أن للبريدنيزولون دوراً مهماً في انقاص عدد مرات الإقياء بعد أسبوع من بدء العلاج وفي اختفاء الإقياءات الحملية بشكل كامل بعد فترة أسبوع لأسبوعين من المعالجة بالمقارنة مع استخدام الميتوكلوبراميد وحده.

وكذلك وجدنا أن لمشاركة البريدنيزولون والميتوكلوبراميد دوراً مهماً في معالجة الغثيان المرافق للحمل وفي إنقاص نسبة النكس بعد انتهاء العلاج.

الاستنتاجات:

يجب أن نعطي البريدنيزولون بجرعات منخفضة في حالات الإقياءات الحملية المعندة والمفرطة والتي لم تستجب على العلاج بمضادات الإقياء الأخرى وكذلك في الحالات الناكسة وحالات الغثيان المستمر حيث له دور فعال في تقليل نسبة النكس وتراجع الغثيان.

كلمـــــات رئيســـــة (مفتاحيـــــة): الإقيـــاءات الحمليـــة المفرطـــة، البريـــدنيزولون، الغثيـــان .

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

الإقياءات الحملية المفرطة هي إقياءات شديدة ومنهكة خلال الحمل تتطلب الاستشفاء.[1]

تترافق غالبا مع تجفاف واضطرابات بالشوارد ومجاعة ونقص في الوزن.[1]

يستخدم مصطلح الإعياء الصباحي لوصف الحالات الخفيفة والمتوسطة بينما يستخدم مصطلح الإقياءات الحملية المفرطة لوصف الحالات الشديدة (والتي تتضمن نقصاً في الوزن يتجاوز 5% من وزن الجسم).[2]

الإعياء الصباحي[الغثيان] شائع خلال الثلث الأول من الحمل وتعاني منه 70 – 80 % من السيدات الحوامل وتعد من من التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية في الثلث الأول من الحمل.[4-3]

2- المشكلة البحثية:

- بسبب شيوع حالات الغثيان والإعياء الصباحي المرافق للحمل وحدوث الإقياءات عند الكثير من السيدات الحوامل وتطور الأعراض عند بعضهن لتكون شديدة ومؤثرة على الحياة اليومية وصحة السيدة وسير الحمل، فقد كان من الاهمية الوصول إلى استراتيجية علاجية فعالة لهذه الحالات مع أقل التأثيرات الجانبية على الأم وجنينها.
- تم دراسة العديد من الإجراءات الوقائية والعلاجية لعلاج حالات الغثيان والإقياء الحملي وتقليل مدة وتواتر الإقياءات والوقاية من النكس.

- سنقوم في بحثنا بدراسة تأثير ودور مشاركة البريدنزولون مع الأدوية الروتينة للإقياءات الحملية المعندة وذلك للوصول إبى آلية تفيد في تقليل مدة المرض والحد من التأثيرات الجانبية وإنقاص نسبة النكس.

3-تساؤلات البحث:

1. هل يفيد إضافة البريدنزولون إلى الأدوية المعتمدة في علاج الإقياءات الحملية المعندة في تسريع مدة الشفاء وتقليل نسبة نكس المرض؟

4-فرضيات البحث:

إضافة البريدنوزولون الفموي إلى البروتوكول العلاجي المعتمد في مشفانا يفيد في إنقاص مدة المرض وتواتر الإقياءات وتقليل نسبة النكس.

5-هدف البحث :

تبيين دور ومدى فعالية البريدنيزولون في علاج الإقياء ات الحملية المفرطة في الثلث الأول من الحمل.

6-أهمية البحث:

تبدأ الإقياءات الحملية خلال الثلث الأول من الحمل وخاصة الأسبوع 5 -6 وتشتد في الأسبوع التاسع وتستقر أغلب الحالات بنهاية الثلث الأول من الحمل(الأسبوع 12).[5]

تحدث بعض درجات من الغثيان مع أو دون حدوث الاقياءات لدى حوالي 90 % من السيدات الحوامل.

لقد حظيت الاجراءات والأدوية التي تساعد في الحد من الإعياء الصباحي والإقياءات المرافقة للحمل بأهمية كبيرة كون هذه الأعراض تؤثر على السيدة وعلى حياتها اليومية وقد تتطور بعض الحالات للحاجة للقبول في المشفى أو حتى إنهاء الحمل.

7- حدود البحث:

صغر حجم العينة والحاجة إلى متابعة السيدة لفترة من الزمن والتاكد من تناولها الدواء بالجرعات المطلوبة.

8-مناهج البحث وأدواته:

❖ **تصميم الدراسة:**

دراسة تجريبية سريرية معشاة مضبوطة مستقبلية Prospective Randomized controlled trial، أجريت في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 2021/11/16 إلى 2022/11/15، **وفق المعايير الآتية:**

❖ **معايير القبول:**

1. موافقة المريضة.
2. حمل مفرد.
3. العمر الحملي أقل من 13 أسبوع حسب آخر دورة طمثية أو تصوير صدوي موثوق.
4. تراجع بإقياءات حملية أكثر من 3 مرات في اليوم ولمدة أكثر من أسبوع.

❖ **معايير الاستبعاد:**

1. حمل رحوي.
2. تناول السيدة لستيروئيدات قشرية في آخر شهرين.

3. وجود قصة قرحة معدية لدى السيدة تطلبت علاجاً في آخر 5 سنوات.
4. وجود فرط نشاط درق شديد.
5. وجود سبب معروف لحدوث الإقياءات غير الحمل.

❖**طريقة العمل:**

بعد أخذ الموافقة على إجراء الدراسة من قبل مجلس قسم التوليد وأمراض النساء ومجلس كلية الطب البشري وجامعة دمشق.

وأخذ موافقة الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق على استخدام موارد الهيئة.

وبعد أخذ موافقة السيدات على الاشتراك في البحث واللواتي حققن معايير البحث تم إجراء الآتي:

- تم جمع 50 سيدة للدخول بالدراسة وتم توزيعهن على مجموعتين بشكل عشوائي حيث السيّدة التي تتم معاينتها في البداية تدخل بالمجموعة الأولى والسيّدة التي تليها تدخل في المجموعة الثانية وهكذا.
  - ✓ المجموعة الأولى : تضم 25 سيّدة تم إعطاءهن بريدنيزولون فموياً حسب التوصيات بالإضافة للبروتوكول الاعتيادي المتبع في مشفانا لتدبير الإقياء[تسريب سيروم مختلط كل 8 ساعات يوضع فية أمبولة سباسمو" أديفينين" باللإضافة لأمبولة ميتوكوبراميد مع إعطاء أمبولة B-Complex مرة كل 24 ساعة) ومن ثم تخرجت المريضة على ميتوكلوبراميد فموي بالإضافة لاستمرار المعالجة بالبريدنيزولون.

- ✓ المجموعة الثانية : تضم 25 سيدة سوف يتم اعطاءهن البروتوكول المتبع دون البريدنيزولون ومن ثم تخرجت المريضة على ميتوكلوبراميد فموي.

- جرعة البريدنيزولون:

بالطريق الفموي يمكن استخدام البريدنيزولون الفموي بجرعة 40 ملغ باليوم ولمدة يوم واحد ثم 20 ملغ يوميا ولمدّة 3 أيام ومن ثم 10 ملغ يومياً لمدّة 3 أيام ومن ثم 5 ملغ يوميا لمدة أسبوع. يمكن إعادة هذا الكورس 3 مرات خلال فترة 6 أسابيع.

- في البداية تم أخذ قصة مرضية مفصلة من السيدة ومن ثم سوف يتم الفحص السريري الشامل.
- اعتمد نمط التعمية أحادية الجانب في تطبيق الدراسة.
- تم معاينة السيدات بعد أسبوع وبعد أسبوعين من إعطاء الدواء وتم الحصول على النتائج.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج **SPSS** الإحصائي واستخلاص النتائج.

9-<u>الدراسات المرجعية:</u>

☒ **<u>دراسة أسمات وزملائها في الباكستان 2020:</u>** حسب هذه الدراسة التي أجريت على 300 سيدة بشكوى إقياءات حملية ، تم تقسيم العينة عشوائيا إلى مجموعتين متساويتين ، الأولى تم معالجتهن بالبريدنيزولون والأخرى بدواء آخر تبيّن أن البريدنيزولون فعّال في إنقاص تواتر الإقياءات الحملية المفرطة ومدتها عند السيّدات.

☒ **راشيل صداف وزملاؤه في الباكستان 2012:** حسب هذه الدراسة التي أجريت على 100 سيدة راجعن بإقياءات حملية شديدة، حيث 50 سيدة عولجن بكورس قصير الأمد بالبريدنيزولون و 50 سيدة أخرى عواجن بالديمينهيدرينات وتمت متابعة السيدات خلال العلاج وبعد أسبوعين ، تبيّن أن الكورس قصير الأمد بالستيروئيدات القشرية علاج فعال للإقياءات الحملية.

☒ **دراسة سيديا وزملائها في ايران 2004:** تمت مشاركة 80 سيّدة راجعن بإقياءات حملية مستمرة بعمر حملي بين 6 – 12 أسبوعاً حيث قسمت العينة إلى مجموعتين، المجموعة الأولى أعطيت بريدنيزولون 5 ملغ مرة يومياً والمجموعة الثانية بروميتازين 70 ملغ مرة يومياً عن طريق الفم لمدة 10 أيا، تبين أن البروميتازين ينقص أعراض الإقياءات الحملية بشكل أسرع من البريدنيزولون ولكن عند استمرار المعالجة لمدة أطول يكون للدوائين الفعالية نفسها والأعراض الجانبية للبريدنيزولون أقل.

10- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء:

✶ **الجزء الأول:**

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل, **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

✓ **الفصل الأول: الإقياءات الحملية/ تعاريف- عوامل الخطر والآلية الإمراضية:** بعض التعاريف وعوامل الخطورة لحدوث الإقياءات الحملية والآليات الإمراضية التي تفسرها.

✓ **الفصل الثاني: الإقياءات الحملية /التظاهرات السريرية والتقييم** : يتضمن هذا الفصل التظاهرات السريرية وتقييم الإقياءات الحملية.

- ✓ **الفصل الثالث: التدبير والعلاج:** يتضمن هذا الفصل طرق تدبير الإقياءات الحملية.
- ✓ **الفصل الرابع: الستيروئيدات القشرية والحمل :** يتضمن هذا الفصل أهم المعلومات عن الستيروئيدات الحملية وجرعاتها وعلاقتها بالإقياءات الحملية.
- ✓ **الفصل الخامس: الدراسات المرجعية.**

✶ **<u>الجزء الثاني:</u>**

ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها 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 وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة العينة – معايير الإدخال والاستبعاد – طريقة العمل)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المستَخدمة.
- ✓ **الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرض للنتائج الاحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- ✓ **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.
- ✓ **الفصل الرابع: مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.
- ✓ **الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات:** ويحوي معوّقات دراستنا ومحدداتها.
- ✓ **الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات:** ويحوي خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

- **<u>الجزء الثالث:</u>**

وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما وصلت إليه هذه الدراسة والمقترحات المستقبلية للدراسات اللاحقة حول هذا الموضوع.

الجزء الأول:

القسم النظري

الفصل الأول:

الإقياءات الحملية

تعاريف- عوامل الخطر والآلية الإمراضية

1-1-تمهيد:

سنتحدث في هذا الفصل عن بعض التعاريف وعوامل الخطورة لحدوث الإقياءات الحملية والآليات الإمراضية التي تفسرها.

1-2-المقدمة:

يعد الغثيان مع أو دون إقياء ظاهرة شائعة في المراحل الباكرة من الحمل حتّى إن الأعراض الخفيفة تعد جزءاً من فيزيولوجيا الحمل الطبيعي في الثلث الأول. ولكن قد تؤثر هذه الأعراض بشكل مهم على نوعية الحياة لكل من الحامل وعائلتها وخاصة عندما تستمر أو تكون شديدة [1].

يستخدم مصطلح الإعياء الصباحي لوصف الحالات الخفيفة والمتوسطة بينما يستخدم مصطلح الإقياءات الحملية المفرطة لوصف الحالات الشديدة (والتي تتضمن نقصاً في الوزن يتجاوز 5% من وزن الجسم)[2].

تؤثر الأعراض الشديدة على الحياة اليومية وتسبب القلق والتوتر عند السيدة وتقود بعض السيدات لإنهاء الحمل أو عدم التفكير بالحمل في المستقبل [3-5].

1-3-الحدوث:

تبدأ الإقياءات الحملية خلال الثلث الأول من الحمل وخاصة الأسبوع 5 -6 وتشتد في الاسبوع التاسع وتستقر أغلب الحالات بنهاية الثلث الأول من الحمل(الأسبوع 12) [5].

تحدث بعض درجات من الغثيان مع أو دون حدوث الاقياءات لدى حوالي 90 % من السيدات الحوامل[6].

أظهرت إحدى الدراسات المنهجية المراجعة أنّ الإقياءات الحملية تكون شديدة عند 0.3-3% من السيّدات [6].

في دراسة Hinkle SN وزملاؤه التي أجريت على 800 سيدة تمت مراقبتهن من الإلقاح أنّ نسبة حدوث الغثيان 57% من السيدات بينما حدثت الإقياءات عند 27% من الحالات [7].

1-4-الوبائيات وعوامل الخطر:

تظهر الوبائيات أنّ المرض أكثر شيوعاً في الدول الغربية وأقل شيوعاً لدى دول أفريقيا وآسيا.[8-9]

إن السيدات صغيرات السن والخروسات أكثر تأثرا من السيدات الأكبر سنا وعديدات الولادة [10].

بينت الدراسات أن السيدات غير الحوامل اللواتي يعانين من إقياء بسبب الأدوية الحاوية على الاستروجين أو لديهن اضطرابات حركية الأمعاء أو شقيقة سيعانين من الإقياءات الحملية [11].

- الحمل المتعدد[13].
- سوابق إقياءات حملية في الحمول السابقة[13].
- الحمل الرحوي [14].
- عدم تناول الفيتامينات قبل الحمل ب6 أسابيع وفترة ماقبل الإلقاح [15].

- الاضطرابات القلس المعدي المريئي [16].
- الوراثة[11].

إنّ الدراسات على عوامل الخطرلحدوث الإقياءات الحملية المفرطة تتضمن عدداً قليلاً من المرضى وبالتالي فإنّ النتائج غير شاملة [17].

يبدو أنّ عوامل الخطورة لحدوث الإقياءات الحمليه المفرطة هي نفسها لحدوث الشكل الخفيف من المرض.

تؤدي الوراثة دوراً في حدوث الإقياءات الحملية.

أظهرت إحدى الدراسات المقطعية أنّ بنات السيدات اللواتي حدث لدى أمهاتهن إقياءات حملية مفرطة هنّ اكثر تأهباً لتطوير الإقياءات الحملية في حملهن مقارنةً مع بنات السيدات اللواتي لم تحدث لدى أمهاتهن إقياءات حملية [18].

أظهرت دراسات أخرى ارتفاع نسبة خطورة حدوث الإقياءات الحملية عند السيدات اللواتي أخواتهن أو أمهاتهن أصبن بها [19].

وبالمقابل أظهرت العديد من الدراسات أن الحمل بجنين أنثى ترافق بزيادة حدوث الإقياءات الحملية بينما كان تأثير كل من الكحول والتدخين واقياً لحدوث الإقياءات الحملية [18،20].

1-5-الآلية الإمراضية:

1-5-1- التغيرات الهرمونية :

لا يوجد بروفايل هرموني دقيق يتنبأ بتطور الغثيان والإقياء الحملي أو بحدوث الإقياءات الحملية المفرطة [21].

إنّ ارتفاع التراكيز المصلية للاستروجين والبروجستيرون له دور في حدوث الإقياءات الحملية المفرطة فبعض الهرمونات الحملية تسبب استرخاء في العضلات الملساء وبالتالي تزيد زمن العبور المعدي المعوي وتبطئ الإفراغ المعدي [22].

على الرغم من أن العديد من الأدلة تدعم دور الهرمونات الجنسية وعلاقتها بشدّة الإقياءات الحملية وخاصة هرمون الاستروجين ولكن هذا لا يتوافق كون أنّ الهرمونات الجنسية تكون مرتفعة وتصل ذروتها بالثل الثالث من الحمل وذلك بعد أن تتراجع وتشفى الإقياءات الحملية.

بالمقارنة فإن المستويات المصلية من HCG ترتفع خلال الثلث الأول من الحمل وهو الوقت الذي تشاهد فيه الإقياءات الحملية [23].

كذلك يلاحظ أن الإقياءات الحملية تكون أشد لدى السيدات اللواتي لديهن مستويات أعلى من الHCG مقارنة مع السيدات الحوامل الأخريات كما في الحمل المتعدد والحمل الرحوي يدعم دور هذا الهرمون في حدوث الإقياءات الحملية المعندة [24].

لكن لا تترافق المستويات العالية من HCG باستمرار مع حدوث الإقياءات الحملية.

يمكن أن يفسر وجود نظائر خاصة لHCG أو طفرات بمستقبلات HCG اختلاف الأعراض عند المرضى المختلفين مع مستويات متماثلة من HCG [25-26].

1-5-2- اضطرابات الحركية المعدية المعوية :

قد تكون الحركية المعوية بطيئة أو غير منتظمة عند السيدات اللواتي يعانين من إقياءات حملية[9].

إنّ ارتخاء المصرة المريئية السفلية في أثناء الحمل تزيد من القلس المعدي المريئي والقلس يسبب حرقة خلف القص وبالتالي عند بعض الأشخاص يحدث الغثيان [27].

وصلت العديد من الدراسات التي قامت بدراسة دور الحركية المعوية واضطراباتها في حدوث الإقياءات الحملية إلى نتائج متناقضة ولا يمكن لهذه الاضطرابات التنبؤ بحدوث الإقياءات الحملية[27].

1-5-3- الخمج بالملوية البوابية :

إن أغلب السيدات المخموجات بالملوية البوابية لم يطورن إقياءات حملية ولكن الإصابة قد تؤدي دوراً عند بعض السيدات.

وجدت دراسة Niemeijer MN وزملاؤه علاقة مهمة بين الانتان بالملوية البوابية والإقياءات الحملية المفرطة والغثيان [28].

1-5-4- العوامل الوراثية :

إن دور الوراثة في حدوث الإقياءات الحملية المفرطة لُحظت من ازدياد خطر تطور الإقياءات الحملية عند بعض أقارب السيدة (الأخوات والبنات والحفيدات) التي عانت مسبقا من إقياءات حملية مفرطة [29].

وجدت دراسة Fejzo MS, Sazonova OV وزملاؤه ارتباطاً بين الجينات GDF15 و IGFBP7 والإقياءات الحملية المفرطة وقد تكون هذه الأبحاث واعدة من أجل الدراسة واستقصاء آليات الإقياءات الحملية [30].

يتم التعبير عن الجين GDF15 بالخلايا الغاذية المشيمية وإن البروتين الناتج عن التعبير عنه يؤدي دوراً مهماً في تشكل المشيمة وتنظيم وزن الجسم والشهية وذلك من خلال تفعيل العصبونات في المهاد ومركز الإقياء في جذع الدماغ [31].

يؤدي التعبير المفرط عن GDF15 عند مرضى السرطانات إلى القهم ونقص الوزن والشهية بينما يسبب تثبيط التعبير عن هذا الجين عند الفئران المصابين بالسرطانات إلى عودة الشهية وزيادة الوزن [32].

يعتقد في المستقبل أنّ الأدوية التي تؤثر على فعالية أو إنتاج GDF15 و IGFBP7 تكون مفيدة في علاج الغثيان والإقياء في أثناء الحمل.

1-5-5- <u>عوامل أخرى:</u>

عوز بعض المغذيات(الزنك ، فيتامين B6) ، تغيرات في مستويات شحوم الدم ، تغيرات في الجهاز العصبي الذاتي، وأسباب مناعية [9].

يمكن أن تكون الإقياءات الحملية عبارة عن تظاهرات جسدية للأمراض النفسية كالاكتئاب وأيضاً بالمقابل يمكن أن يحدث الاكتئاب نتيجة للإقياءات الحملية التي تستمر مدّة طويلة [33].

1-6-<u>الموجز:</u>

تحدثنا في هذا الفصل عن وبائيات ونسبة حدوث الإقياءات الحملية وعواكمل الخطورة والآلية الإمراضية.

الفصل الثاني:

الإقياءات الحملية

التظاهرات السريرية والتقييم

2-1-التمهيد:

سنتحدث في هذا الفصل عن التظاهرات السريرية وتقييم الإقياءات الحملية.

2-2-المقدمة:

تبدأ الأعراض بشكل نموذجي عادةً في الأسابيع الحملية 5-6 وتصل ذروتها بالأسبوع الحملي 9 وتتراجع عادةً بالأسابيع 16-20 [34].

قد تستمر الأعراض حتّى الثلث الثالث عند 15-20% من السيدات وحتى الحمل عند 5% من السيدات [35-36].

تصبح حوالي 60 % من السيدات غير عرضيات بعد 6 أسابيع من حدوث الإقياءات [34].

إذا بدأت الإقياءات لاحقاً في النصف الثاني من الحمل أو/و استمرت لأيام بعد الولادة يجب البحث في إمراضيات وأسباب أخرى [37].

2-3-التظاهرات السريرية:

على الرغم من أن المصطلح الذي يعبر عن الغثيان والإقياء الخفيف المرتبط بالحمل هو (الغثيان الصباحي) إلّا أنّ الأعراض قد تحدث في أي وقت من النهار وقد تحدث مساءاً وحوالي 80 % من الحالات قد تستمر طوال النهار [38].

2-4-التشخيص:

يعد تشخيص الغثيان والإقياءات الحملية/ الإقياءات الحملية المفرطة هو تشخيص سريري دون وجود أي معايير للتشخيص.

يكون التشخيص بالاستثناء ويعتمد على وقت ظهور الأعراض لأول مرة باكراً في الحمل وعلى تراجعها التدريجي خلال أسابيع.

السيدات مع اقياءات خفيفة لمتوسطة يحافظن على علامات حيوية جيدة وتحاليل مخبرية طبيعية.

تشخص الإقياءات الحملية المفرطة بحدوث إقياء مستمر(أكثر من 3 مرات باليوم) مع فقدان وزن أكثر من 5%من وزن الجسم وحدوث بيلة كيتونية [39].

تعد الإقياءات الحملية المفرطة هي الشكل النهائي والشديد من طيف الغثيان والإقياء الحملي على الرغم من عدم وجود حدود واضحة بين الإعياء الصباحي والآفات الأكثر شدّة والأقل تكراراًلحدوث الإقياءات.

في الإقياءات الحملية المفرطة يحدث هبوط ضغط انتصابي واضطرابات بالشوارد وعلامات صدمة نقص الحجم [40].

بشكل أخر يمكن وضع تشخيص الإقياءات الحملية المفرطة عند السيدات الحواكل وذلك يتكرار الإقياء أكثر من 3 مرات يومياً مع حدوث نقص وزن أكثر من 3 كغ أو أكثر من 5% من وزن الجسم مع حدوث البيلة الكيتونية [40].

التقييم المبدئي لسيدة تعاني من إقياءات حملية يبدأ بإجراء شوارد الدم وكيتون وكثافة البول.

ومن ثم بولة وكرياتينين ووظائف الكبد وCBC واختبارات وظيفة الدرق.

تحتاج هؤلاء السيدات القبول في المشفى والبدء بالمعالجة الدوائية [41].

2-5-التقييم [40-42]:

يتضمن التقييم المبدئي للسيدات المصابات بإقياءات حملية مستمرة كلاً من قياس الوزن والضغط الشرياني والنبض والفحوص المخبرية والفحص بالأمواج فوق الصوتية لمحصول الحمل.

يجب أن يقيم النبض القلبي الجنيني لتحري العيوشية وكذلك تحديد العمر الحملي.

يستطب إجراء التقييم المخبر عند السيدات اللواتي يعانين من إقياءات مستمرة لتحديد درجة خطورة الحالة، وتقييم الحالة الاستقلابية والحجم الدوراني واستبعاد الأسباب الأخرى التي تسبب الإقياءات ووضع خطة العلاج.

تتضمن الاستقصاءات المخبرية الأساسية كل من قياس شوارد الدم والكيتون بالبول.

قد يطلب أيضاً البولة والكرياتينين، تعداد عام وصيغة، خماءر الكيد، تحاليل هرمونية درقية، الأميلاز، الليباز، مستويات كل من الفوسفور والمغنزيوم والكالسيوم وذلك حسب حالة السيدة وتطور الأعراض.

يستطب إجراء تصوير صدوي للكبد في حال الشك بآفات كبدية وكذلك تحري الزائدة الدودية في حال الشك بوجود التهاب فيها.

يستطب إجراء تصوير صدوي لمحصول الحمل في حال لم يُجر مسبقاً وذلك للبحث عن الحمل المتعدد أو أمراض الطبقة المغذية والتي تترافق غالباً بإقياءات حملية.

2-6-الاضطرابات المخبرية:

تتضمن الاضطرابات المخبرية التي قد تسببها الإقياءات الحملية كلاً من:

- ✓ **اضطرابات الشوارد والحالة الاستقلابية:**

قد يحدث قلاء ناقص الكلور وناقص البوتاسيوم(بسبب تقيؤ مفرزات المعدة).

- ✓ **ارتفاع الهيماتوكريت:**

زيادة تركيز الهيماتوكريت بسبب نقص الحجم، وقد يزداد تعداد اللمفاويات عند السيدات المصابات بالإقياءات الحملية [42].

- ✓ **ارتفاع تركيز البول والثقل النوعي للبول:**

يرتفع تركيز الكرياتينين بالبول فقط عندما يكون نقص الحجم شديداً بشكل يكفي لينقص معدل الرشح الكبي.

- ✓ **الخمائر الكبدية:**

قد يحدث اضطراب بالخمائر الكبدية عند 50% من السيدات المقبولات بالمشفى بسبب الإقياءات الحملية المعندة [43].

أكثر الاضطرابات الكبدية بروزاً هو الارتفاع بالخمائر الكبدية حيث يرتفع (ALT) لمستويات أعلى من (AST) ولكن كلا الخميرتين ترتفعان بشكل متوسط (ثلاثة أضعاف الطبيعي) ونادراً ما يتجاوز الارتفاع 1000 وحدة دولية/ل.

قد يرتفع بيلوروبين الدم ولكن نادراً ما يتجاوز 4 ملغ/دل [44].

إنّ درجة الاضطراب بالخمائر الكبدية يرتبط بدرجة وشدة الإقياءات الحملية حيث تشاهد القيم المرتفعة بشكل كبير لدى المرضى المصابين بإقياءات شديدة ومعندة.

تعود الخمائر الكبدية لقيمها الطبيعية عند توقف الإقياءات.

- ✓ **ارتفاع الأميلاز والليباز:**

ترتفع قيم الأميلاز والليباز لدى 10-15% من المرضى وقد تتضاعف القيم 5 مرات الطبيعي(عكس التهاب البنكرياس حيث تتضاعف القيم في التهاب البنكرياس الحاد 5-10 مرات) [34].

أظهرت إحدى الدراسات أنّ كل السيدات اللواتي ارتفع عندهن الأميلاز كان الأميلاز البنكرياسي طبيعياً مما يفسر أنّ مصدر الأميلاز كان على الأرجح من مصدر لعابي [45].

على الرغم من أن مصدر الليباز المرتفع غير معروف بشكل دقيق في حالة الإقياءات الحملية المفرطة إلّا أنّ الليباز المصلي غالباً مايكون من مصدر بنكرياسي وأيضاً قد يكون مصدره الأعضاء التالية (المعدة، العفج، الأمعاء الدقيقة، الكولون، الكبد) [46].

- ✓ **<u>فرط نشاط الدرق الخفيف:</u>**

قد يشاهد درجات خفيفة من فرط نشاط الدرق ويفسر ذلك بوجود مستويات مرتفعة من HCG والتي تشابه TSH [47].

يعرّف فرط نشاط الدرق كيميائياً بوجود مستويات من FT4 أعلى من قيم المجال الربعي الأعلى للطبيعي أو مستويات TSH أقل من 0.4ملوحدة دولية/ل [48].

غالباً حوالي 30-70 % من السيدات المصابات بالإقياءات الحملية يعانين من اضطرابات بالوظيفة الغدية بوقت باكر من الحمل [48].

فرط نشاط الدرق العابر المرافق للإقياءات الحملية المفرطة هو حالة عابرة وسرعان ما يزول عفوياً ولا يحتاج للعلاج.

الشفاء الكامل لفرط نشاط الدرق عادةً يحدث في الأسبوع 18 بعد تراجع الإقياءات الحملية[49].

لا تتأثر النتائج الحملية بفرط نشاط الدرق الحاصل وبالتالي لا تجرى اختبارات وظائف الدرق بشكل روتيني عند السيدات اللواتي يعانين من إقياءات حملية مفرطة إلّا في حال ظهور أعراض فرط نشاط الدرق بشكل صريح [50].

ما يميز فرط نشاط الدرق المرافق للإقياءات الحملية المفرطة عن الأسباب الأخرى لفرط نشاط الدرق (داء غريف) هو الإقياء، غياب السلعة الدرقة والجحوظ، غياب علامات فرط نشاط الدرق (عدم تحمّل الحرارة، ضعف العضلات، الرجفان).

- ✓ **نقص مغنزيوم الدم:**

إنّ نقص الوارد من الطعام بسبب نقص مغنزيوم الدم والذي يؤدّي أيضاً إلى نقص كلس الدم.

2-7-التشخيص التفريقي:

- ✓ إنّ الغثيان والإقياء الذي يبدأ بعد الأسبوع العاشر من الحمل لا يمكن عزوه للإقياءات الحملية التي تبدأ عادة بشكل باكر.
- ✓ يمكن أن يسبب الاستخدام المزمن للماريجوانا بشكل نادر إقياءات يومية وألماً بطنياً.
- ✓ متلازمة مقدمة الارتعاج الحملي.
- ✓ متلازمة HELLP (انحلال دم، ارتفاع الخمائر الكبدية، انخفاض الصفيحات)
- ✓ تشحم الكبد الحملي الحاد.
- ✓ كل من مقدمة الارتعاج ومتلازمة HELLP و تشحم الكبد الحملي الحاد تسبب إقياءات ولكن في النصف الثاني من الحمل.
- ✓ فرط نشاط جارات الدرق(هو غير شائع في الحمل ولكن يجب أخذه بالحسبان لأن فرط كلس الدم قد يسبب حدوث الإقياءات.

- ✓ الداء السكري المزمن وغير المضبوط يسبب وهناً بالأمعاء وبالتالي حدوث الإقياءات.

2-8-الموجز:

تحدثنا عن التظاهرات السريرة للإقياءات الحملية وما يرافقها من اضطرابات مخبرية وطرق تشخيصها والتشاخيص التفريقية لها.

الفصل الثالث:

التدبير والعلاج

3-1- التمهيد:

سنتحدث في هذا الفصل عن تقييم السيدات المصابات بالإقياءات الحملية وطرق تدبيرهن.

3-2- المقدمة:

يعد الغثيان مع أو وجود إقياءات مرافقة حالة شائعة في مراحل الحمل الباكرة.

تسبب الإقياءات الشديدة نقص حجم وكذلك نقص وزن. وعادةً ماتزول الأعراض مع منتصف الحمل بغض النظر عن شدّة الأعراض والحاجة إلى المعالجة.

تتوقف الحاجة إلى المعالجة الدوائية على شدّة الأعراض وتأثير الإقياءات على صحة الأم ونوعية حياتها ودرجة أمان العلاج على كل من الأم وجنينها.

تتضمن المقاربات العلاجية كلاً من الحمية وتعديل نمط الحياة وإعطاء الأدوية والحاجة للقبول في المشفى وتعويض السوائل وإعطاء الأدوية الوريدية.

قد نلجأ إلى التغذية الوريدية عند بعض السيدات في حال استمرار نقص الوزن على الرغم من جميع التداخلات آنفة الذكر.

3-3- تقييم درجة شدّة الأعراض وأهداف المعالجة:

تتضمن أهداف المعالجة كل ما يأتي [48-50]:

- ✓ تحديد درجة خطورة المرض: غثيان فقط، إقياء دون نقص حجم، إقياء مع نقص الحجم.
- ✓ تصحيح نقص الحجم في حال وجوده.
- ✓ تخفيف شدة الأعراض وتحسين نوعية الحياة من خلال الحمية وتبديل نمط الحياة والمعالجة الدوائية عند الضرورة.

- ✓ منع الاختلاطات الخطيرة للإقياءات المستمرة ونقص الحجم (اضطرابات الشوارد، عوز الفيتامينات، نقص الوزن الشديد).
- ✓ الحد من التأثيرات الجانبية للمعالجة الدوائية على الأم والجنين.

يعتقد أنّ العلاج الباكر للسيدات المصابات بالأعراض الخفيفة والمتوسطة قد يمنع تطور المرض إلى الأشكال الشديدة(الإقياءات الحملية المفرطة) [51].

3-4- الأعراض:

3-4-1- الغثيان وحده:

يمكن معالجة السيدات المصابات بالغثيان بتقديم الاستشارة حول تعديل نمط الحياة والحمية (تجنب محرضات الإقياء).

قد يفيد الزنجبيل و/أو البيريدوكسين أو المشاركة بين البيريدوكسين والدوكسيلامين في حال عدم تحسّن الأعراض.

3-4-1-1- الحمية (تعديل الحمية الغذائية):

☒ الوجبات الخفيفة:

تنصح السيدات اللواتي يعانين من الغثيان بتناول الطعام فور شعورهن بالجوع لتجنب المعدة الفارغة والتي قد تسبب تفاقماً بالغثيان [52].

قد تفيد الوجبات الخفيفة صباحاً وفي المساء قبل النوم.[المكسرات مع زبدة الفول السوداني/ الجبن/...].

يجب أكل الوجبات ببطء وبكميات قليلة كل ساعتين وذلك لتجنب امتلاء المعدة والذي يفاقم الغثيان [53].

تنصح السيدات بتحديد الأطعمة التي يتحملنها بشكل جيد وأن يقمن بتناولها.

يمكن أن يساعد تجنب بعض الأطعمة كالقهوة والتوابل والأطعمة الغنية بالدهون والأطعمة شديدة الحلاوة على تخفيف شدة الغثيان في حين تساعد الأطعمة الغنية بالبروتين والمالحة والقليلة الشحوم والحبوب وخبز التوست على تجنب الإقياءات [53-54].

يفيد شاي النعناع أو السكاكر بطعم النعناع في تقليل شدّة الغثيان [55].

☒ **السوائل:**

ينصح بتناول السوائل قبل الوجبات ب 30 دقيقة أو بعدها وذلك لتجنب امتلاء المعدة بشكل كامل [53].

تتصف السوائل الأكثر تحملّاً بأنها باردة ورائقة وذات مذاق حلو أو حامض (عصير الليمون) ويجب أن تؤخذ على دفعات صغيرة باستخدام قصبة أو كوب صغير [56].

☒ تجنب المحرضات:

يعد تجنب محرضات الإقياء مع الحمية وتعديل نمط الحياة المفتاح الأساسي لتخفيف شدة الغثيان والإقياء خلال الحمل [54].

من الأمثلة على محرضات الإقياء الروائح(العطور والمواد الكيماوية والدخان وروائح بعض الأطعمة)، الحرارة، الرطوبة ، الضجيج، المحرضات البصرية والفيزيائية (الأضواء الساطعة، القيادة) [58].

يعد الاستلقاء المباشر بعد الطعام والاستلقاء على الجانب الأيسر من العوامل المحرضة للإقياء لأنّه يؤخر الإفراغ المعدي [53].

كذلك تسبب التبدلات السريعة بالوضعية وعدم الحصول على قسط كاف من النوم والراحة من مفاقمات الأعراض [59].

يجب عدم تناول المكملات الغذائية الحاوية على الحديد حتى زوال الأعراض لأن الحديد يسبب تهيج المعدة ويفاقم الإقياءات [60].

يعد تناول الفيتامينات والمكملات الغذائية قبل النوم أو بعد وجبة خفيفة أفضل من تناولها صباحاً أو على معدة فارغة [61].

☒ الزنجبيل:

تنصح السيدات المصابات بالغثيان أو الإقياءات الحملية بتناول الأطعمة الحاوية على الزنجبيل [62].

أثبتت إحدى الدراسات المرجعية أنّ الزنجبيل يخفف الغثيان المرافق للحمل مقارنة مع المادة الغفل ولكنه لا ينقص من حدوث الإقياءات بشكل مهم [63].

3-4-1-2- المعالجة الدوائية:

1. البيريدوكسن(فيتامين B6):

يخفف البيريدوكسين الغثيان والإقياء المرافق للحمل وهو دواء فعال وآمن وقليل التأثيرات الجانبية ومتوافر ولذلك يعد الخط الأول في المعالجة الدوائية.

يستخدم بجرعة 10 -25 ملغ كل 6-8 ساعات عن طريق الفم والجرعة العظمى منه 200ملغ/يوم[64،65].

ماتزال المعلومات المتوافرةعن سلامة وأمان استخدام الجرعات المرتفعة على الجنين محدودة.

تم تسجيل حالات من الحثل العصبي الحسي في حال الاستخدام المزمن وبجرعات أكثر من 500ملغ/يوم.

لم يلحظ تأثيرات مشوهة للبيريدوكسين على الحيوانات بجرعات 100ملغ/يوم [66].

أثبتت العديد من الدراسات المنهجية أن البيريدوكسين يخفف من الغثيان الخفيف والمتوسط ولكن ليس له تأثير مهم في إنقاص الإقياءات [67-68].

إنّ آلية تأثير البيريدوكسين العلاجية غير معروفة ولكن يعتقد أنّ إعطاءه يصحح عوزه والذي يسبب إقياءات وقد يكون له خصائص مضادة للإقياء[69].

على الرغم من أن مستويات فيتامين B6 تتناقص كلما تقدم العمر الحملي إلّا أنّه لا يوجد دليل مثبت على وجود علاقة بين مستويات فيتامين B6 الوالدية وحدوث الإقياءات أو تغير شدّتها وتواترها[70].

2. <u>الدوكسيلامين سكسينات والبيريدوكسين:</u>

ينصح بالمشاركة بين البيريدوكسين والدوكسيلامين عندما تفشل المعالجة بالبيريدوكسين وحده.

في البداية يتم إعطاء مضغوطتين من المزيج (تحوي المضغوطة الواحدة 10 ملغ من الدوكسيلامين و 10 ملغ من البيريدوكسين] وقت النوم[71،72].

ترفع الجرعة إلى 4 مضغوطات في اليوم في حال الإقياءات الشديدة [صباحاً، ظهراً، ومضغوطتين وقت النوم].

أظهرت العديد من الدراسات العشوائية أنّ العقار الحاوي على 10 ملغ من الدوكسيلامين و 10 ملغ من البيريدوكسين والذي يعطى بمقدار جرعتين ل 4 جرعات يومياً لا يترافق مع أي تأثيرات جانبية وجيد التحمل من قبل الأم المصابة بالإقياءات الحملية[73].

أظهرت الدراسات أن المزيج من الدوكسيلامين والبيريدوكسين فعال بشكل متوسط لمعالجة الإقياءات الحملية وهو أكثر فعالية من كل دواء على حدة[74].

3-4-2- تدبير الإقياءات الحملية دون وجود نقص حجم:

يكون الخط الأول في علاج السيدات المصابات بالإقياءات الحملية ولكن دون وجود نقص حجم(هبوط ضغط، ترع نبض، الدوار، العطش، نقص الصادر البولي) وكانت الموجودات المخبرية طبيعية (الشوارد، البولة، التوازن الحمضي-الأساسي) بتعديل نمط الحياة والحمية وتجنب محرضات الإقياء واستخدام الدوكسيلامين- البيريدوكسين.

يمكن أن تعطى الأم أدوية مضادة للإقياء من مجموعات دوائية أخرى وتتصف هذه الأدوية بأنها فعّالة وآمنة على الأم وجنينها.

في حال عدم فعالية الدوكسيلامين -البيريدوكسين يمكن أن تعطى الأم دواءً آخر بالإضافة لما سبق ونستمر بإعطاء الدواء لمدّة أسبوع ومراقبة تطور الأعراض.

تحتاج السيدات اللواتي يتقيأن معظم الطعام والسوائل إلى مراقبة حثيثة وتقييم بومي لحالتهن العامة وتطور الاستجابة على المعالجة.

في حال سوء الأعراض وعدم الاستجابة على الأدوية تحتاج السيدات إلى تدبير إسعافي ومتابعة مكثفة وإعطاء السوائل الوريدية والأدوية في الطريق الخلالي[75].

أظهرت العديد من الدراسات أنّ الأدوية المضادة للإقياء فعالة أكثر من الدواء الغفل ولا تزيد التشوهات الخلقية [76،77].

لا توجد دراسات كافية تبيّن أفضلية أحدالأدوية على الأدوية الأخرى.

لذلك عند إعطاء أحد الأدوية المضادة للإقياء يجب أن نأخذ بالحسبان فعالية الدواء وتحمله من قبل المريضة وتكلفته [78].

1. مضادات الهيستامين (معاكسات H1):

في حال عدم فعالية الدوكسيلامين–البيريدوكسين في معالجة الإقياءات الحملية يجب أن يوقفا قبل البدء بإعطاء مضاد هيستامين آخر.

تعد معاكسات الهيستامين خطاًعلاجياً ثانياً في حالات الإقياءات الحملية.

تعد هذه الأدوية ذات تأثيرات جانبية أقل بالنسبة للأم وأكثر أماناً من الأدوية الأخرى على الجنين.

يجب تجنب إعطاء مضادات الهيستامين عند السيدات اللواتي يتناولن أوندانستيرون أو أي أدوية أخرى تسبب تطاول مسافة QT.

يعد كل من الديمينهيدرينات ، الميسلايزين، الديفينهيدرامين أكثر مضادات الهيستامين التي تمت دراساتها في معالجة الغثيان والإقياءات الحملية عند السيدات الحوامل.

لا توجد أي معلومات حول استخدام السكوبولامين في معالجة الغثيان والإقياءات الحملية.

أظهرت العديد من الدراسات التحليلية والتجريبية أنّ مضادات الهيستامين تنقص بشكل هام الإقياءات الحملية [79].

إنّ آلية عمل معاكسات الهيستامين H1 في معالجة الإقياءات الحملية تكون على عدّة مستويات:

- ✓ معاكسة الهيستامين على مستقبلات H1.
- ✓ على مستوى الجهاز الدهليزي من خلال إنقاص التنبيهات الواردة إلى مركز الإقياء .
- ✓ تثبيط المستقبلات الموسكارينية والتي تتواسط الاستجابة للإقياء.

تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه المركبات كلاً من : النعاس، جفاف الفم، خفة الرأس، الإمساك.

أهم هذة الأدوية:

a. **الديفينهيدرامين [80-81]:**

يعطى بجرعة 25-50 ملغ عن طريق الفم كل 4-6 ساعات.

يمكن أن يعطى وريدياً بمقدار 10-50 ملغ كل 4-6 ساعات.

يستعمل الديفينهيدرامين بشكل شائع في الحمل لمعالجة الإقياءات والأعراض التحسسية (سيلان الأنف، الحكة،...) وقلة النوم.

يعد اليفينهيدرامين غير مشوه للأجنة حسب التجارب والمعلومات المتوافرة.

b. **الميسلازين:**

يعطى بجرعة 25 ملغ كل 4-6 ساعات.

يمكن أن انشقاق شراع الحنك عند الجرذان في حال استخدامه بجرعات عالية جداً.

أظهرت العديد من الدراسات الكبيرة أنه لا يوجد أي تأثير مشترك بين حدوث تشوهات الوجه واستخدام الميسلازين عند الإنسان. [82-84].

c. **الديمينهيدرينات:**

يعطى بجرعة 5 – 50ملغ عن طريق الفم كل 4 -6 ساعات.

يمكن أن يعطى بالطريق الوريدي بجرعة 50 ملغ كل 20 دقيقة أو بمقدار 50 – 100 ملغ شرجياً كل 4 -6 ساعات ولا يجب أن تتجاوز الجرعة العظمى منه 400 ملغ/يوم.

في حال كانت السيدة قد تناولت الدوكسيلامين حديثاً فلا يجب أن تتجاوز الجرعة الأعظمية من الديمينهيدرينات 200 ملغ/يوم [85].

2. معاكسات الدوبامين:

يمكن استخدام عدّة أنواع من معاكسات مستقبلات الدوبامين لمعالجة الإقياءات الحملية. تتضمن الأصناف الرئيسة الثلاثة كلاً من البينزاميدات (ميتوكلوبراميد)، الفينوتيازينات(بروميتازين، بروكلوربيرازين) وبوتيروفينون (دروبيريدول).

تثبط مشابهات مستقبلات الدوبامين على مستوى المعدة الحركية المعدية بينما تحفز معاكسات مستقبلات الدوبامين الحركية المعدية والإفراغ المعدي ولذلك تؤدي دوراً في معالجة الإقياءات الحملية.

أهم هذه الأدوية:

a. الميتوكلوبراميد:

يعطى بجرعة 5–10 ملغ عن طريق الفم أو الوريد أو العضل كل 6 – 8 ساعات[86].

في إحدى الدراسات العشوائية التي تقيّم فعالية الميتوكلوبراميد في علاج الإقياءات الحملية تبيّن أن 10ملغ من الميتوكلوبراميد ذات فعالية مشابهة ل 25ملغ من البروميتازين [87] و 4 ملغ من الأوندانستيرون [88].

أظهرت إحدى الدراسات أن استخدام الميتوكلوبراميد (1.2 – 1.8 ملغ/ ساعة) عن طريق الوريد مع الديفينهيدرامين (50ملغ كل 6 ساعات) تحسن الإقياءات الحملية في 36% من الحالات.

في دراسات أخرى تبين أن المشاركة الدوائية بين البيريدوكسين والميتوكلوبراميد أفضل من المعالجة الوحيدة بالبروكلوربيرازين أو البروميتازين في إنقاص عدد مرات الإقياءات[89].

لم يُلحظ ازدياد في حالات التشوهات الجنينية أو حدوث الاسقاطات أو موت الجنين ضمن الرحم عند السيدات اللواتي تعرضن للميتوكلوبراميد خلال أشهر الحمل الأولى مقارنة مع السيدات اللواتي لم يتناولنه [90].

b. **<u>البروميتازين:</u>**

يعد البروميتازين مثبطاً لمستقبلات الهيستامين H1 بشكل أساسي وكذلك معاكس دوبامينرجي ضعيف.

يمكن أن يعطى بجرعة 12.5– 25 ملغ عن طريق الفم أو المستقيم أو عن طريق العضل كل 4 ساعات.

يفضل الطريق الفموي أو المستقيمي.

يعد الإعطاء بالطريق الوريدي أو الشرياني أو تحت الجلد مضاد استطباب لأنه قد يسبب تموتاً وتنخراً بالأنسجة.

يعد آمن في أثناء الحمل ويفيد في تخفيف أغراض الغثيان والإقياء الحملي [91].

c. بروكلوربيرازين:

يفيد إعطاء البروكلوربيرازين بجرعة 5-10ملغ عن طريق الفم أو الوريد أو العضل كل 6 ساعات أو بجرعة 25ملغ عن طريق المستقيم مرتين يومياً في علاج الإقياءات الحملية [89].

يعد البروكلوربيرازين جيد التحمل وتأثيراته الجانبية نادرة مثل حدوث تطاول المسافة QT.

ومن التأثيرات الجانبية نذكر: الدوار والنعاس والصداع واحتباس البول.

حدثت بعض الأعراض خارج هرمية عند بعض المرضى ولكن بشكل نادر [92].

3. معاكسات السيروتونين[92-93]:

يعد كل من الأوندانسيترون والغرانيسيترون والدولاسيترون من معاكسات مستقبلات السيروتونين الانتقائية.

يمتلك هذا الصنف من الأدوية طيف أمان وفعالية واسعة عند المرضى والسيدات غير الحوامل والمصابين بالإقياءات لأسباب مختلفة وحالات شديدة.

إنّ استخدام الأوندانسيترون عند السيدات الحوامل هو أمر جدلي حيث إنه يستخدم في حالات فردية بعد المقارنة بين الفوائد والمضار في أثناء الحمل.

a. **<u>الأوندانسيترون:</u>**

يفضل أن يتم العلاج بنوعين من الأدوية المضادة للإقياء الفموية قبل البدء بالعلاج بالأوندانسيترون بعمر حملي أقل من 10 أسابيع.

ينصح بتجنب إعطاء الأوندانسيترون بالثلث الاول من الحمل أو استخدامه كخط علاج متأخر وذلك بسبب خطورة حدوث انشقاقات شراع الحنك وعيوب الحاجز القلبي البطيني[93، 94].

أظهرت بعض الدراسات أن استخدام الأوندانسيترون انقص الغثيان والإقياء بشكل مهم سريرياً مقارنة مع ادوكسيلامين والبيريدوكسين [95].

تبين في دراسات أخرى أن الأوندانسيترون أكثر فعالية من الميتوكلوبراميد في ايقاف الإقياءات [96].

يعطى الأوندانسيترون بجرعة 4ملغ عن طريق الفم أو الوريد كل 8 ساعات وحسب الحاجة [81].

من أهم التأثيرات الجانبية نذكر: الصداع، الإعياء، الإمساك، الدوار.

يمكن أن يسبب الأوندانسيرون تطاول المسافة QT وخاصة عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات نظم غير مشخصة (قصة عائلية لمتلازمة تطاول المسافة QT ، نقص الكلي أو المغنزيوم ، قصور القلب، استخدام جرعات متعددة من الأوندانسيترون).

يستطب مراقبة تخطيط القلب الكهربائي للقلب والشوارد عند هؤلاء المرضى [98].

b. الغرانيسيترون:

يستخدم لعلاج الإقياءات المرافقة للمعالجة الكيماوية والشعاعية والعمليات الجراحية.

يتوافر على شكل مركبات فموية ووريدية أو حقن تحت الأدمة.

تتميز الأصناف المعدة للحقن تحت الأدمة بأنها مناسبة للسيدات اللواتي لا يتحملن الدواء بالطريق الفموي ويتصف بأنّه فعال ولكنه مكلف مادياً [99].

4. استخدام المواد المضادة للحموضة:

يمكن استخدام هذه الأدوية المنقصة لحموضة المعدة كعلاج مساعد لما سبق.

تبيّن ان استخدام الأدوية المنقصة لحموضة المعدة (مضادات الحموضة، حاصرات مستقبلات H2، مثبطات مضخة البروتون) عند السيدات اللواتي يشتكين من حرقة خلف القص أو قلس معدي مريئي مع غثيان وإقياءات حملية بالمشاركة مع الأدوية المضادة للإقياء يؤدّي إلى تحسّن بالأعراض خلال فترة قصيرة [100].

تعتبر مضادت الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو الكالسيوم من الادوية الآمنة بالحمل وهي مفضلة على تلك الادوية الحاوية على البزموت أو البيكربونات التي قد تسبب تأثيرات جانبية على الأم وجنيننها.

يوجد القليل من التجارب حول استخدام الأدوية المثبطة لمضخة البروتون خلال الحمل ولكنها تعتبر بشكل عام آمنة على الأم وجنينها خلال الحمل [102، 103].

3-4-3- تدبير حالات الإقياءات الحملية مع نقص الحجم [102-103]:

يجب تقييم الحلات الشديدة والمستمرة من الغقياءات من قبل الطبيب أو في المشفى وذلك لتقييم الحجم والحالة الاستقلابية واستبعاد الأسباب الأخرى التي تسبب الإقياءات والتدبير المناسب لها.

تنصح السيدات المصابات بالإقياءات الحملية بمراجعة المشفى فوراً عند ظهور أعراض نقص الحجم (الدوار، ترع القلب، العطش، نقص الصادر البولي) أو إذا لم يستطعن تناول الطعام أو الشراب لمدّة تتجاوز 12 ساعة.

قد يكون من المفيد إعطاء السوائل الوريدية ومضادات الإقياء في قسم الإسعاف قبل قبول السيدة في المشفى في حال كانت الشوارد طبيعية.

يستطب قبول المشفى للسيدات اللواتي تستمر عندهن الإقياءات رغم تعويض السوائل والأدوية الوريدية وعند السيدات اللواتي يعانين من لضطراب بالشوارد.

في حال استمرار الإقياءات رغم العلاج المشفوي يجب البحث عن أسباب أخرى قد تسبب الإقياءات.

تم إعادة القبول المشفوي لحوالي 25% من السيدات اللواتي قبلن سابقاً بقصة إقياءات حملية بسبب استمرار أو عودة الإقياءات مرة أخرى [104].

تعويض السوائل والشوارد:

يحدث نقص الحجم عندما يتجاوز تامفقود من السوائل الوارد منها وغالباً يترافق نقص الحجم مع اضطرابات بالشوارد، التعب، الإعياء، الدوار.

يتم تصحيح نقص الحجم بإعطاء سائل رينغر لاكتات بمقدار (2 لتر) يسرب خلال 3 – 5 ساعات مع تعويض الشوارد والفيتامينات.

يعطى السيروم الفيزيولوجي لعلاج نقص الصوديوم في حال عدم وجود أعراض أو وجود أعراض قليلة مع تركيز صوديوم أكثر من 120 ممك/ل.

بعد إعطاء سائل رينغر لاكتات يتم إعطاء السيدة محلول 5% ديكستروز+ 0.45% سالين مع 20 ممك من كلوريد البوتاسيوم حيث يسرب بمقدار 150 مل/ ساعة وذلك للحفاظ على صادر بولي 100مل/ساعة.

يجب تجنب تعويض نقص الحجم بسيروم سكري في البداية وذلك بسبب الاعتقاد بحدوث الحثل العصبي لفيرنكه عند تعويض الديكستروز بوجود نقص الثيامين [105].

يتم تعويض الديكستروز وذلك بعد تعويض الثيامين في المعالجة البدئية.

تكون قيمة البوتاسيوم عند أغلب السيدات اللواتي لديهن نقص بتركيز البوتاسيوم بين 4 و 3.4 ممك/ل ويكن غير عرضيات عادةً.

يبدأ علاج نقص البوتاسيوم بتعويض 10 – 20ممك من البوتاسيوم مرتين لأربع مرات يومياً (20– 80)ممك /يوم وذلك حسب درجة نقص البوتاسيوم.

يفضل تعويض البوتاسيوم بشكل اسرع عند السيدات اللواتي يكون نقص البوتاسيوم لديهن شديداً او يظهرن أعراض نقص البوتاسيوم.

3-4-3-1- <u>تعويض المعادن والفيتامينات:</u>

من الضروري أن يتم تعويض الفيتامينا وخاصة الثيامين والمعادن عند السيدات اللواتي يعانين من إقياءات مستمرة ومعندة.

☒ **الثيامين (فيتامين B1):**

يعطى بمقدار 100 ملغ عن طري قالوريد ومن ثم 100 ملغ يومياً لمدة يومين او ثلاثة أيام.

من المهم أن يتم التعويض الباكر له وذلك للوقاية من الاختلاطات الوالدية (الحثل العصبي لفيرنكه) [106].

☒ **الفيتامينات الأخرى:**

مثل حمض الفوليك وفيتامين B6 وفيتامين K.

☒ **المعادن:**

مثل المغنزيوم والكلس والفوسفور.

3-4-3-2- الحمية الغذائية:

الموز والأرز والتوست.

3-4-3-3- العلاج الدوائي:

يتم بالطريق الخلالي حيث يعطى الأوندانسيترون بجرعة 4 – 8 ملغ عن طريق الوريد مرة كل 8ساعات.

يمكن استخدام الديمينهيدرينات 50 ملغ كل 4 – 6 ساعات او الميتوكلوبراميد (5-10)ملغ كل 8 ساعات أو بروميتازين 12.5-25 ملغ كل 4- 6 ساعات.

يتم العودة للأدوية الفموية عند قدرة المريضة على تحمل الأدوية والوارد الفموي والتخرج من المشفى.

3-4-4- الحالات المعندة:

- ✓ **إجراء المزيد من الفحوصات والاستقصاءات المخبرية:**

أثبتت الدراسات تحسن الأعراض وتراجع الإقياءات عند العديد من الحالات بعد معالجة الخمج بالملوية البوابية [107].

حيث إنّ تحري الخمج بالملوية البوابية عند بعض الحالات المعندة قد يساعد في العلاج وتدبير هذه الحالات.

- ✓ **المعالجة الدوائية:**

يضاف للمعالجة الدوائية عند الحالات المعندة الستيروئيدات القشرية.

3-4-5- الموجز:

تحدثنا في هذا الفصل عن طرق تدبير الإقياءات الحملية انطلاقاً من الحمية ووصولاً للعلاجات الدوائية المتعددة.

الفصل الرابع:

الستيروئيدات القشرية والحمل

4-1- التمهيد:

سنتحدث في هذا الفصل عن دور الستيروئيدات القشرية في علاج الإقياءات الحملية المفرطة.

4-2- المقدمة:

إنّ الإقياءات الحملية المفرطة هي حالة شديدة من الغثيان والإقياء في أثناء الحمل وهي أقل شيوعاً حيث تؤثر على 1-3 % من كل سيدة حامل وتترافق بحدوث التجفاف ونقص الوزن [1-2].

4-3- دور الستيروئيدات القشرية في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة:

إن آلية حدوث الإقياءات الحملية غير مفهومة بشكل جيد حيث افترضت عدّة نظريات ومن ضمنها النظرية الغدية الصماوية حيث لُحظ عند بعض السيدات وجود قصور بقشر الكظر[33-35].

الستيروئيدات القشرية هي مضادات التهاب ومثبطات للمناعة وأثبتت العديد من الدراسات والتجارب دورها في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة [108].

يمكن إضافة كورس قصير الأمد حاليا من الستيروئيدات القشرية لمعالجة الاقياءات الحملية المعندة [108].

إن آلية عمل الستيروئيدات القشرية في معالجة الإقياءات الحملية غير مفهوم بشكل جيد ويوجد ندرة في الأدلة بأنّ الستيروئيدات القشرية لها فعالية في معالجة الإقياءات الحملية[109].

في إحدى الدراسات المرجعية والتي قارنت بين ثلاث دراسات تقارن بين الكورتيكوستيرائيدات والدواء الغفل أو الميتوكلوبراميد لمعالجة الإقياءات الحملية المعندة وجدت أن الستيروئيدات القشرية لها فعالية في معالجة الاقياءات الحملية الممعندة [109].

4-4- <u>الجرعة وطريقة العلاج:</u>

أشيع الستيروئيدات القشرية استخداماً في أثناء الحمل هي البريدنوزولون، الديسكامستازون، البيتاميتازون حيث يعد البيريدنوزولون أشيعها ويعطى عن طريق الفم.

يبدأ العلاج بالستيروئيدات القشرية ضمن المشفى حيث تعطى بجرعات عالية عن طريق الوريد وعند حدوث التحسن السريري تعطى عن طريق الفم ويتم تخفيض الجرعة تدريجياً خلال أسابيع حتى يتم إيقاف العلاج بها أو الاستمرار بجرعات منخفضة [110].

تعد الجرعة الفعالة من ميتيل بريدنيزولون 16 ملغ وريديا كل 8 ساعات لمدّة 48 – 72 ساعة [111].

يمكن استخدام الهيدروكرتيزون 100 ملغ وريديا مرتين يومياً [111].

يمكن ايقاف الستيروئيدات القشرية مباشرة عند السيدات اللواتي لم يبدين أي استفادة وبشكل تدريجي عند نجاح العلاج على مدى أسبوعين .

بالطريق الفموي يمكن استخدام البريدنيزولون الفموي بجرعة 40 ملغ باليوم ولمدة يوم واحد ثم 20 ملغ يوميا ولمدّة 3 أيام ومن ثم 10 ملغ ييوميا لمدّة 3 أيام ومن ثم 5 ملغ يوميا لمدة أسبوع. يمكن إعادة هذا الكورس 3 مرات خلال فترة 6 أسابيع [111].

4-5- الاستقلاب والتوافر الحيوي:

يرتبط البريدنوزولون في البلازما بالألبومين والترانسكورتين ويطرح كل من البريدنوزولون والبريدنولون عن طريق الكبد بشكل أساسي [110].

البريدنوزولون محب للدسم وبالتالي يعبر المشيمة ولكن التقاطه من قبل الجنين يكون محدوداً ويعود ذلك لعدّة آليات منها تحويله لشكله غير الفعال عن طريق المشيمة [109].

يكون تركيز البريدنوزولون عند الجنين أقل بحوالي 8 – 10 مرات من تركيزه عند الأم[109].

4-6- استخدامات الستيروئيدات القشرية في أثناء الحمل:

استخدمت الستيروئيدات القشرية خلال الحمل لأسباب متعددة كما في علاج هجمات الربو الحادة والإسقاطات المتكررة وادواء الأمعاء الالتهابية وتحريض النضج الرئوي في حالات التهديد بالولادة المبكرة [112].

يلجأ للمعالجة بالستيروئيدات القشرية في الحالات المعندة والتي لم تستجب على العلاج بالأدوية الأخرى المضادة للإقياء حيث تعد الستيروئيدات القشرية خطاً علاجياً ثالثاً بعد البيريدوكسين ومضادات الهيستامين ومعاكسات الدوبامين [112].

التأثيرات الجانبية للعلاج بالستيروئيدات القشرية غير شائعة حيث تستخدم بأقل جرعة فعالة وبأقل فترة.

4-7- التأثيرات الجانبية والفوائد:

ومن التأثيرات الجانبية تبدلات المزاج والقرحة المعدية والضعف العضلي وبدرجة أقل حدوث تبدلات بالتقتر الشرياني والوذمات واضطرابات الشوارد وفي حال الاستخدام لفترات طويلة قد يتطور السكري الحملي وهشاشة العظام [112].

يجب عدم إعطاء الستيروئيدات القشرية في حال كانت السيدة تعاني من القرحة المعدية أو من إنتانات شديدة و معممة.

قد تترافق الستيروئيدات القشرية بشكل قليل بازدياد حدوث تشوهات انشقاقات الفم والحنك عند استخدامها قبل الأسبوع العاشر من الحمل حيث لُحظ ارتفاع بنسبة حدوث انشقاقات الحنك عند الجنين عند الأمهات المعالجات بالستيروئيدات القشرية في أثناء الحمل من 1.7 إلى 2.7 لكل 1000 طفل ولكن هذا مايزال مثاراً للجدل ولذلك لا ينصح باستخدامها قبل الأسبوع العاشر من الحمل [110].

إن خطر الإقياءات الحملية المفرطة على الأم وجنينها يفوق بشكل كبير خطر استخدام الستيروئيدات القشرية أثناء الحمل بشكل هام.

4-8- الموجز:

الستيروئيدات القشرية هي مضادات التهاب ومثبطات للمناعة وأثبتت العديد من الدراسات والتجارب دورها في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة والحد من شدتها وتواترها والنكس.

الفصل الخامس: دراسات مرجعية

Reference Studies

6-1- التمهيد:

في هذ الفصل سيتم الحديث عن عدّة دراسات عالمية مشابهة لدراستنا والمقارنة بينها.

6-2- دراسة أسمات وزملائها" في الباكستان2020 [111]:

أجريت هذه الدراسة على 300 سيدة بشكوى إقياءات حملية ، تم تقسيم العينة عشوائيا إلى مجموعتين متساويتين:

الأولى تم معالجتهن بالبريدنيزولون. والمجموعة الثانية بدواء آخر.

تبيّن أن البريدنيزولون فعّال في إنقاص تواتر الإقياءات الحملية المفرطة ومدّتها عند السيّدات.

6-3- دراسة صداف في الباكستان 2012 [112]:

حسب هذه الدراسة التي أجريت على 100 سيدة راجعن بإقياءات حملية شديدة، حيث 50 سيدة عولجن بكورس قصير الأمد بالبريدنيزولون و 50 سيدة أخرى عواجن بالديمينهيدرينات وتمت متابعة السيدات خلال العلاج وبعد أسبوعين ، تبيّن أن الكورس قصير الأمد بالستيروئيدات القشرية علاج فعال للإقياءات الحملية.

6-4- دراسة سيديا في ايران 2004 [113]:

تمت مشاركة 80 سيّدة راجعن بإقياءات حملية مستمرة بعمر حملي بين 6 – 12 أسبوع حيث قسمت العينة إلى مجموعتين، المجموعة الأولى أعطيت بريدنيزولون 5 ملغ مرة يوميا والمجموعة الثانية بروميتازين 70 ملغ مرة يوميا عن طريق الفم لمدة 10 أيام، تبين أن البروميتازين ينقص

أعراض الإقياءات الحملية بشكل أسرع من البريدنيزولون ولكن عند استمرار المعالجة لمدة أطول يكون للدوائين الفعالية نفسها والأعراض الجانبية للبريدنيزولون أقل.

6-5- دراسة رشا بندق في مصر 2006:[114]

أجريت هذه الدراسة على 40 سيدة بعمر 19-34 سنة قبلن في قسم الاسعاف بشكوى إقياءات حملية شديدة.

قسمت العينة إلى مجموعتين بحيث تضمنت المجموعة الأولى 20 سيدة عولجن بالهيدروكورتزون الوريدي 300ملغ/يومياً، بينما تضمنت المجموعة الثانية 20 سيدة عوالجن بالميتوكلوبراميد 10ملغ/3مرات باليوم.

ووجد بالنتيجة أنّ الكورس قصير الأمد من الستيروئيدات القشرية علاج فعال للإقياءات الحملية الشديدة.

الجزء الثاني:

القسم العملي

الفصل الأول:

هدف البحث وطريقة إجرائه

1-4- التمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-5- هدف البحث:

دراسة دور فعالية البريدنيزولون ومداه في علاج الإقياء ات الحملية المفرطة في الثلث الأول من الحمل.

1-6- مواد وطرائق البحث:

1-3-1- تصميم الدراسة:

❋ دراسة تجريبية سريرية معشاة مضبوطة مستقبلية Prospective Randomized controlled trial

1-3-2- عينة الدراسة:

دراسة مضبوطة ومعشاة مستقبلية، أجريت في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في الفترة ما بين 2021\11\16 وحتّى 2022\11\15 ، حيث اشتملت على 50 سيّدة راجعن المستشفى بشكوى إقياءات حملية معندة وتم إدخالهن بالدراسة حسب :

❖ **معايير القبول:**

1. موافقة المريضة.
2. حمل مفرد.
3. العمر الحملي أقل من 13 أسبوع حسب آخر دورة طمثية أو تصوير صدوي موثوق.
4. تراجع بإقياءات حملية أكثر من 3 مرات في اليوم ولمدة أكثر من أسبوع.

❖ **معايير الاستبعاد:**

1. حمل رحوي.
2. تناول السيدة لستيروئيدات قشرية في آخر شهرين.
3. وجود قصة قرحة معدية لدى السيدة تطلبت علاجاً في آخر 5 سنوات.
4. وجود فرط نشاط درق شديد.
5. وجود سبب معروف لحدوث الإقياءات غير الحمل.

1-3-3- طريقة العمل:

بعد أخذ الموافقة على إجراء الدراسة من قبل مجلس قسم التوليد وأمراض النساء ومجلس كلية الطب البشري وجامعة دمشق.

وأخذ موافقة الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق على استخدام موارد الهيئة.

وبعد أخذ موافقة السيدات على الاشتراك في البحث ووالواتي حققن معايير البحث تم إجراء الآتي:

- تم جمع 50 سيدة للدخول بالدراسة وتم توزيعهن على مجموعتين بشكل عشوائي حيث السيّدة التي تتم معاينتها في البداية تدخل بالمجموعة الأولى والسيّدة التي تليها تدخل في المجموعة الثانية وهكذا.
  - ✓ المجموعة الأولى : تضم 25 سيّدة تم إعطاءهن بريدنيزولون فموياً حسب التوصيات بالإضافة للبروتوكول الاعتيادي المتبع في مشفانا لتدبير الإقياء[تسريب سيروم مختلط كل 8 ساعات يوضع فية أمبولة سباسمو" أديفينين" باللإضافة لأمبولة ميتوكوبراميد مع إعطاء أمبولة B-Complex مرة كل 24 ساعة) ومن ثم تخرجت المريضة على ميتوكلوبراميد فموي بالإضافة لاستمرار المعالجة بالبريدنيزولون. .
  - ✓ المجموعة الثانية : تضم 25 سيدة سوف يتم إعطاءهن البروتوكول المتبع دون البريدنيزولون ومن ثم تخرجت المريضة على ميتوكلوبراميد فموي.
- جرعة البريدنيزولون:

بالطريق الفموي يمكن استخدام البريدنيزولون الفموي بجرعة 40 ملغ باليوم ولمدة يوم واحد ثم 20 ملغ يوميا ولمدّة 3 أيام ومن ثم 10 ملغ بيوميا لمدّة 3 أيام ومن ثم 5 ملغ يوميا لمدة أسبوع. يمكن إعادة هذا الكورس 3 مرات خلال فترة 6 أسابيع.

- في البداية تم أخذ قصة مرضية مفصلة من السيدة ومن ثم سوف يتم الفحص السريري الشامل.
- اعتمد نمط التعمية أحادية الجانب في تطبيق الدراسة.
- تم معاينة السيدات بعد أسبوع وبعد أسبوعين من إعطاء الدواء وتم الحصول على النتائج.

- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج **SPSS** الإحصائي واستخلاص النتائج.

1-7- الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ تم استخدام البيانات بشكل مرمز مما يغفل هوية السيدة ولم يتم ذكر أي معلومات شخصية حساسة.
- ✓ وإنّ السيدة موافقة على الدخول بالدراسة و الإجراءات المتخذة خلال الدراسة تهدف لإنقاذ حياة السيدة وتدبير حالتها بالطريقة المثلى.

1-8- حجم العينة:

تم حساب حجم عينة البحث باستخدام معادلة ستيفن ثومبسون Steven Sompson على الشكل الآتي:

$$n = \frac{N \times p(1-p)}{\left[\left[N-1 \times \left(d^2 \div z^2\right)\right] + p(1-p)\right]}$$

حيث:

N: هو حجم المجتمع باعتبار عدد حالات الإقياءات الحملية المفرطة في المشفى خلال عام الدراسة.

P: نسبة توفر الخاصية و المحايدة = 0.50

Z: الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0.95 وتساوي 1.96

d: نسبة الخطأ 0.05

وبتطبيق المعادلة يكون حجم العيّنة المطلوب 50 سيدة.

وفيما يلي نسخة عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

الاستبيان

اسم المريضة:..... رقم الإضبارة :..... تاريخ القبول :.....

العمر:.....

السوابق المرضية:.....

السوابق الجراحية:.....

وزن السيدة ..... طول السيدة..... مشعر كتلة الجسم.....

العمر الحملي حسب أخر دورة :.....

الشكوى الحالية:.....

مدّة استمرار الإقياءات :.....

تواتر الإقياءات :.....

التدبير العلاجي المتخذ :.....

ملاحظات إضافية : .....

الموافقة المستنيرة

عنوان الدراسة: دور مشاركة البريدنيزولون في تدبير الإقياءات الحملية المفرطة

سيدتي:

- سوف أقوم بأخذ معلومات منك لملء الاستبيان الخاص بالدراسة وسوف أتابع حالتك المرضية وطريقة تدبيرك.
- طبيعة الدراسة لا تحمل خطرا عليك و لا يتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.
- هذه الدراسة تعود بفوائد عديدة لتحسين الخدمة المقدمة في المستشفى للسيدات المراجعات.
- البيانات والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية التامة ولن يتم استخدام ما يشير الى هويتك بأي صورة كانت.
- ستتم الاجابة عن أي استفسار ترغبين به من قبل الباحث.
- يمكنك رفض الدخول بالدراسة أو الانسحاب منها بأي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة

وشكراً لكِ

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

اسم وتوقيع السيدة **الطبيب الباحث**

الاء حنيش

1-9- التحليل الإحصائي:

استخدم البرنامج الإحصائي حزمة SPSS 26 لحساب: التكرار والنسب المئوية لكل متغيرات الدراسة الاسمية والفئوية، وكذلك استخدم البرنامج لاختبار الفرضيات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$ وعدت ثنائية الاتجاه، حيث استخدم اختبار كاي مربع لدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الإسمية، واختبار كروكسال واليس لدراسة العلاقة بين المتغيرات الفئوية والاسمية، حيث تنص الفرضية الصفرية لكلا الاختبارين على أن المتغيرين المدروسين لا علاقة بينهما أي الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية، وتنص الفرضية البديلة على أنه هناك علاقة بين المتغيرات المدروسة، وتُقبل الفرضية البديلة إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الثقة أي $p\text{-value}\leq\alpha=0.05$ ونقبل الفرضية الصفرية إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

1-10- الموجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة عن السؤال البحثي.

الفصل الثاني:

نتائج البحث

2-1- تمهيد

يعرض هذا الفصل خصائص المشاركات في البحث و النتائج التي توصل إليها ودور مشاركة البريدنوزولون في تدبير الإقياءات الحملية المفرطة ونتائجه مقابل عدم استخدامه.

2-2- خصائص المشاركات في البحث:

شارك في البحث 50 سيدة من السيدات المراجعات للهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي ممن يحققن معايير القبول في البحث، وزعت السيدات على مجموعتين:

- المجموعة الأولى: مؤلفة من 25 سيدة تلقت البريدنوزولون.
- المجموعة الثانية: مؤلفة من 25 سيدة تمت معالجتهن دون تطبيق البريدنوزولون.

3-2 دراسة العمر في عينة البحث:

قسم عمر المشاركات إلى 5 فئات عمرية، حيث كانت الفئة العمرية الأشيع في كلا المجموعتين هي من عمر 26–30 سنة بنسبة كلية 36% لكن **دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات.**

جدول (2–1): التكرار والنسب المئوية لفئات العمر لدى مجموعات البحث.

العمر	المجموعات				المجموع		p-value
	مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
اقل من 18 سنة	4	16	3	12	7	14	0.97
25 – 18 سنة	6	24	6	24	12	24	
30 – 26 سنة	8	32	10	40	18	36	
35 – 31 سنة	5	20	4	16	9	18	
40 – 36 سنة	2	8	2	8	4	8	
المجموع	25	100	25	100	50	100	

2-4- دراسة العمر الحملي في عينة البحث:

يُبين الجدول (2-2) أن العمر الحملي الأشيع هو 9 أسابيع لدى كلا مجموعتي البحث بنسبة 30%، وأقل شيوعاً في الأسبوع 11 حيث لم يظهر لدى مجموعة البريدنوزولون في حين كان هناك حالة واحدة لدى مجموعة 2 بدون البريدنوزولون ولم يكن للعمر الحملي أي تأثير مهم على نتائج البحث.

جدول(2-2): التكرار والنسب المئوية لمجموعتي البحث وفقاً لفئات العمر الحملي.

العمر الحملي بالأسبوع	المجموعات				المجموع		p-value
	مجموعة1 البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
6 أسابيع	3	12	3	12	6	12	0.94
7 أسابيع	5	20	4	16	9	18	
8 أسابيع	4	16	5	20	9	18	
9 أسابيع	7	28	8	32	15	30	
10 أسابيع	4	16	3	12	7	14	
11 أسبوعاً	0	0	1	4	1	2	
12 أسبوعاً	2	8	1	4	3	6	
المجموع	25	100	25	100	50	100	

5-2 عدد الولادات السابقة:

يُبين الجدول (2–3) عدد الولادات لدى مجموعتي البحث، حيث كان عدد (2) ولادة هو الأشيع بنسبة 32% لدى مجموعتي البحث، في حين كان عدد 4 ولادات هو الأقل لدى كلا المجموعتين بنسبة 12%، **ولـــيس هنـــاك أي فروقـــات ذات أهميـــة إحصـــائية –p value=0.99>0.05.**

جدول (2–3): التكرار والنسب المئوية لعدد الولادات لدى مجموعتي البحث.

عدد الولادات	المجموعات				المجموع		p-value
	مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
خروس	5	20	5	20	10	20	0.99
1	5	20	4	16	9	18	
2	8	32	8	32	16	32	
3	4	16	5	20	9	18	
4	3	12	3	12	6	12	
المجموع	25	100	25	100	50	100	

6-2- **تواتر الإقياءات: (أكثر من 3 مرات يومياً):**

سجل عدد الحالات التي لديها تواتر إقياء أكثر من 3 مرات يوميا عند الفترات الآتية:

1. عند بدء المعالجة كان لدى جميع المشاركات تواتر الإقياءات أكثر من 3 مرات يومياً.

2. بعد 48 ساعة من المعالجة انخفضت النسبة إلى 60% لدى المجموعة (1) التي تلقت البريدنوزولون وإلى نسبة 68% في المجموعة (2) التي لم تتلق البريدنوزولون **دون أي فروقات إحصائية بين المجموعتين p-value=0.76.**

3. بعد أسبوع من بدء العلاج كان **هناك فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين p-value=0.013<0.05**، حيث كانت نسبة تواتر الإقياء أعلى لدى المجموعة الثانية (دون البريدنوزولون) بنسبة 36% مقارنة بالمجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون التي كانت النسبة لديها 8%.

4. بعد أسبوعين من بدء العلاج كان هناك فقط 3 حالات من المجموعة الثانية (دون البريدنوزولون) لديها تواتر إقياءات أكثر من 3 مرات في حين لم تبق أي سيدة لديها تواتر إقياءات أكثر من 3 مرات لدى المجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون.

جدول (2-4): التكرار والنسب المئوية لتواتر الإقياءات لدى مجموعات البحث.

تواتر الإقياءات		المجموعات				p-value
		مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون		
		عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
بدء المعالجة	نعم	25	100	25	100	-
	لا	0	0	0	0	
	المجموع	25	100	25	100	
بعد 48 ساعة	نعم	15	60	17	68	0.765
	لا	10	40	8	32	
	المجموع	25	100	25	100	
بعد اسبوع	نعم	2	8	9	36	0.013
	لا	23	92	16	64	
	المجموع	25	100	25	100	
بعد اسبوعين	نعم	0	0	3	12	0.23
	لا	25	100	22	88	
	المجموع	25	100	25	100	

2-7- استمرار الإقياءات:

عند مراقبة استمرار الإقياء خلال الفترات الزمنية الآتية كانت النتائج (الجدول (2-5)):

1. بعد 48 ساعة من بدء المعالجة: لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين 0.05< p-value=0.68، حيث كانت نسبة الحالات التي استمر لديها الإقياء 84% لدى المجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون وهي أقل من نسبة الحالات التي استمر لديها الإقياءات لدى المجموعة الثانية والتي لم تتلق البريدنوزولون 88%.

2. بعد أسبوع: انخفض عدد الحالات التي استمر لديها الإقياء إلى 40% لدى المجموعة الأولى وإلى 64% لدى المجموعة الثانية ، وليس هناك أي فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات 0.05<p-value=0.08.

3. بعد أسبوعين: استمر الإقياء لدى حالة واحدة من المجموعة الأولى في حين استمر لدى 24% من الحالات في المجموعة الثانية مما **سبب فروقاً ذات أهمية إحصائية p-value=0.042 <0.05**.

جدول (2-5): التكرار والنسب المئوية لاستمرار الإقياء لدى مجموعات البحث.

استمرار الإقياءات		المجموعات				p-value		p-value
		مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون				
		عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
بعد 48 ساعة	نعم	21	84	22	88	43	86	0.680
	لا	4	16	3	12	7	14	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	
بعد اسبوع	نعم	10	40	16	64	26	52	0.08
	لا	15	60	9	36	24	48	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	
بعد اسبوعين	نعم	1	4	6	24	7	14	0.042
	لا	24	96	19	76	43	86	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	

2-8- استمرار الغثيان:

يُبين الجدول (2-6) عدد الحالات التي استمر لديها الغثيان خلال فترة مراقبة المعالجة، وكانت:

1. بعد 48 ساعة: كانت نسبة الحالات التي استمر لديها الغثيان في المجموعة الأولى 92% التي تلقت البريدنوزولون، في حين كانت النسبة أقل لدى المجموعة الثانية والتي لم تتلق البريدنوزولون 88% لكن دون فروقات إحصائية p-value=0.63>0.05.
2. بعد أسبوع: كان هناك فروقات إحصائية بين المجموعتين p-value=0.045 <0.05، حيث انخفض عدد الحالات التي استمر لديها الغثيان إلى 36% لدى المجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون، في حين انخفضت إلى 64% لدى المجموعة الثانية التي لم تتلق البريدنوزولون.

3. بعد أسبوعين: استمر الغثيان لدى حالتين فقط من مجموعة البريدنوزولون، في حين كانت نسبة الحالات التي استمر لديها الغثيان في مجموعة دون البريدنوزولون هي 28% لكن دون فروقات ذات أهمية إحصائية.

جدول (2-6): التكرار والنسب المئوية لمجموعات البحث وفقاً لاستمرار الغثيان خلال فترة المراقبة.

استمرار الغثيان		المجموعات				p-value	p-value
		مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون			
		عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية
بعد 48 **ساعة**	نعم	23	92	22	88	45	90	0.630
	لا	2	8	3	12	5	10	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	
بعد اسبوع	نعم	9	36	16	64	25	50	0.045
	لا	16	64	9	36	25	50	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	
بعد اسبوعين	نعم	2	8	7	28	9	18	0.066
	لا	23	92	18	72	41	82	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	

2-9- النكس:

يُبين الجدول (2-7) أنه **هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في النكس بعد أسبوع من ايقاف المعالجة** بين مجموعتي البحث p-value=0.02<0.05، حيث كانت نسبة النكس أعلى لدى المجموعة الثانية بدون بريدنوزولون 28% مقارنة بالمجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون التي كان لديها حالة نكس واحدة فقط.

جدول 1: التكرار والنسب المئوية للنكس بعد أسبوع.

النكس		المجموعات				المجموع		p-value
		مجموعة البريدنوزولون		مجموعة 2 دون بريدنوزولون				
		عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
بعد أسبوع من ايقاف المعالجة	نعم	1	4	7	28	8	16	0.020
	لا	24	96	18	72	42	84	
	المجموع	25	100	25	100	50	100	

2-10- الموجز:

لم يلحظ أي فروقات إحصائية هامة لكل من العمر والعمر الحملي وعدد الولادات السابقة على نتيجة العلاج بين مجموعتي الدراسة ولكن وجدنا أن للبردنيزولون دور مهم في انقاص عدد مرات الإقياء بعد أسبوع من بدء العلاج و في اختفاء الإقياءات الحملية بشكل كامل بعد فترة أسبوع لأسبوعين و في تقليل نسبة عودة الأعراض بعد إيقاف المعالجة.

الفصل الثالث:

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

3-1- التمهيد:

قمنا بمراجعة أربعة أبحاث قامت بدراسة فعالية الستيروئيدات القشرية في علاج الإقياءات الحملية المعندة ومقارنتها بالأدوية الأخرى وتم استخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج دراستنا، وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة مع نتائج دراستنا:

3-2- لمحة موجزة عن دراسات المقارنة:

الجدول (3-1): **لمحة عن دراسات المقارنة**

الباحث	الدولة	السنة	العدد	مضمون الدراسة
دراستنا	سوريا	2022	50	دراسة دور ومدى فعالية مشاركة البريدنيزولون في علاج الإقياءات الحملية المفرطة في الثلث الأول من الحمل.
دراسة أسمات	الباكستان	2020	300	المقارنة بين فعالية البريدنيزولون والدواء الغفل في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة في الثلث الأول.
صداف	الباكستان	2012	100	المقارنة بين فعالية الكورس القصير الأمد والديمينهيدرينات في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة.

دراسة سيديا	ايران	2004	80	دراسة دور الجرعات المنخفضة من البريدنيزولون في معالجة الإقياءات الحملية.
دراسة رشا بندق	مصر	2006	40	المقارنة بين الهيدروكورتيزون والميتوكلوبراميد في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة.

- سنوات نشر الدراسات ما بين (2004-2022) فهي حديثة نسبياً وبالتالي فإن موضوع هذه الدراسة يعد من المواضيع الحديثة و قيد البحث حالياً وبحاجة للمزيد من الأبحاث ضمن المجال نفسه.
- نلحظ أنّ حجم العينة متقارب في دراستنا وباقي الدراسات باستثناء دراسى أسمات فقد تضمنت العينة 400 سيدة وهو كبير نسبة لباقي الدراسات.
- في دراستنا و جميع الدراسات كان الهدف تقييم ودراسة فعالية الستيروئيدات القشرية في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة .
- في دراستنا سنقوم بدراسة تأثير مشاركة البريدنيزولون مع الميتوكلوبراميد في علاج الإقياءات الحملية المفرطة بينما باقي الدراسات قامت بدراسة تأثير الستيروئيدات القشرية وحدها ومقارنتها مع الدواء الآخر.

3-3- المقارنة بمتوسط العمر :

الجدول (3-2): المقارنة بمتوسط العمر :			
الباحث	الستيروئيد القشري	الدواء الآخر	P value
دراستنا	أشيع فئة عمرية [26،30]	أشيع فئة عمرية [26،30]	0.97
دراسة أسمات	6.8±28.71	6.61±29.11	0.331
دراسة صداف	---	---	---
دراسة سيديا	25	26.5	أكثر من 0.05
دراسة رشا بندق	2.86±28	4.16±28	أكثر من 0.05

من الجدول (3-2) نجد أنّ:

❖ في دراستنا وباقي الدراسات المعروضة في الجدول كان متوسط عمر السيدات المشاركات متقارباً في مجموعات الدراسة ولم يكن لفارق العمر أي تأثير على طريقة المعالجة.

3-4- المقارنة من حيث العمر الحملي:

الجدول (3-3): المقارنة من حيث العمر الحملي(بالأسابيع) :			
الباحث	الستيروئيد القشري	الدواء الآخر	P value
دراستنا	8.48	8.44	0.94
دراسة أسمات	2.23±8.51	2.41±8.62	أكثر من 0.05
دراسة صداف	2.5±13.2	2.1±11.5	أكثر من 0.05
دراسة سيديا	11	11	أكثر من 0.05
دراسة رشا بندق	2.68±10	2.44±11	أكثر من 0.05

من الجدول(3-3)نلاحظ:

❖في دراستنا أغلب و أغلب الدراسات السابقة كان متوسط العمر الحملي أقل من 12 أسبوعاً حملياً.

❖في دراستنا وفي جميع دراسات المقارنة لم يلحظ أي فروق إحصائية مهمة من حيث العمر الحملي الذي حدثت فيه الإقياءات وتمت المعالجة على نتيجة المعالجة.

3-5- المقارنة من حيث عدد الولادات:

الجدول (3-4): **المقارنة من حيث عدد الولادات** :

الباحث	مجموعة الستيروئيد القشري		مجموعة الدواء الآخر	P value
دراستنا	خروس	5	5	0.99
	ولود	20	20	
دراسة أسمات	خروس	32	31	أكثر من 0.05
	ولود	118	119	
دراسة صداف	خروس	28	34	أكثر من 0.05
	ولود	21	14	
دراسة سيديا	خروس	---	---	
	ولود	---	---	

من الجدول (3-4) نجد:

☒ في دراستنا وجميع الدراسات المعروضة لم يكن لعدد الولادات السابقة أي تأثير على نتيجة العلاج حيث لم يلحظ أي فارق مهم إحصائياً بين مجموعتي الدراسة وفقاً لعدد الولادات السابقة.

3-6- المقارنة من حيث تواتر الإقياءات:

الجدول (3-5): **المقارنة من حيث تواتر الإقياءات بعد اسبوع من بدء العلاج** :

الباحث	الستيروئيد القشري	الدواء الآخر	P value
دراستنا	(%8)2	(%36)9	0.013
دراسة أسمات	%28.7	%46	0.002
دراسة صداف	3	16	0.001
دراسة سيديا	14	15	0.8
دراسة رشا بندق	%4.2	%23.4	0.001

من الجدول (3-5) نلاحظ:

☒ في دراستنا لُحظ تراجع تواتر الإقياءات بشكل أكبر لدى المجموعة الأولى التي أعطيت البريدنيزولون حيث استمرت الإقياءات بشكل أكثر من 3مرات يومياً لدى 8% فقط من المرضى بالمقارنة مع المجموعة الأخرى والتي تواترت 3 مرات أو أكثر لدى حوالي 36% وهذا مايتوافق مع دراسة كل من أسمات وصداف ورشا بندق.

☒ بالمقابل لم نلحظ أي فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين من حيث تراجع توتر الإقياءات في دراسة سيديا حيث تراجعت بنسبة متشابهة لدى المجموعتين بعد أسبوع من بدء المعالجة ولكن

لحظ وجود تحسن صريح لدى مجموعة الدواء الآخر(البروميتازين) خلال أول 48 ساعة مقارنة مع مجموعة البريدنيزولون.

3-7- المقارنة من حيث النكس:

الجدول (3-6): **المقارنة من حيث النكس** :

الباحث	الستيروئيد القشري	الدواء الآخر	P value
دراستنا	1	7	0.02
دراسة صداف	0	7	0.001
دراسة سيديا	يقلل العلاج بالبريدنيزولون نسبة نكس الأعراض بعد أسبوع من ايقاف العلاج أكثر من البروميتازين.		
دراسة رشا بندق	0	6	0.001

من الجدول(3-6):

☒ في دراستنا نلحظ أن لمشاركة البريدنيزولون مع الميتوكلوبراميد دوراً مهماً في إنقاص نسبة نكس الأعراض بعد أسبوع من إيقاف المعالجة مقارنة مع استخدام الميتوكلوبراميد وحده.

☒ وفي باقي الدراسات المعروضة في الجدول نلحظ أن نسبة نكس الأعراض وعودة الإقياءات قد نقصت بشكل مهم لدى السيدات اللواتي عولجن بالستيروئيدات القشرية (البريدنيزولون) مقارنة مع الدواء المضاد للإقياء في المجموعة الثانية وهذا ما يتفق مع دراستنا بأن للبريدنيزولون بجرعات

صغيرة دوراً مهم في إنقاص نسبة نكس الإقياءات الحملية عند المجموعات اللواتي عانين من ايقاءات حملية مفرطة ومعندة.

3-8- **الموجز:**

تمت المقارنة بين دراستنا وباقي الدراسات من حيث العمر والعمر الحملي عدد الولادات السابقة ودور المعالجة بالستيروئيدات القشرية (البريدنيزولون) في التأثير على كل من تواتر الإقياءات ونكس الأعراض بعد أسبوع من إيقاف العلاج عند السيدات اللواتي يعانين من الإقياءات الحملية المفرطة.

الفصل الرابع:

مناقشة النتائج

4-1-التمهيد:

تعد الإقياءات الحملية واحدة من أشهر الاختلاطات التي تعاني منها السيدات الحوامل في أشهر الحمل الأولى وإن تطورها لإقياءات مفرطة وما تسببه من تدهور في الحالة الصحية للسيدة وماله من تأثير سلبي على الحياة اليومية للسيدة وعائلتها يجعل من الضروري إجراء دراسات وأبحاث للوصول إلى أدوية ومركبات تقلل من هذه الاختلاطات وتقلل الأعراض وتحسن الحالة الصحية للسيدة .

4-2-مناقشة نتائج الدراسة الحالية ونتيجة مقارنتها مع الدراسات المشابهة العالمية:

أجري هذا البحث في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي للمقارنة بين فعالية مشاركة البريدنيزولون مع الميتوكلوبراميد مقابل إعطاء الميتوكلوبراميد وحده في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة والمعندة.

تضمنت الدراسة الحالية 50 سيّدة ممن راجعن بقصة إقياءات حملية مفرطة حيث تم توزيعهن على مجموعتين بشكل عشوائي كما يأتي:

- ✓ المجموعة الأولى : تضم 25 سيّدة تم إعطاؤهن بريدنيزولون فموياً حسب التوصيات بالإضافة للبروتوكول الاعتيادي المتبع في مشفانا لتدبير الإقياء[ومن ثم تخرجت المريضة على ميتوكلوبراميد فموي بالإضافة لاستمرار المعالجة بالبريدنيزولون.
- ✓ المجموعة الثانية : تضم 25 سيدة سوف يتم اعطاؤهن البروتوكول المتبع بدون البريدنيزولون ومع التخريج على الميتوكلوبراميد الفموي.

تمت مقارنة المتغيرات بين المجموعتين ودراستها إحصائياً للكشف عن الفروقات.

ماتزال الآلية التي تخفف فيها الستيروئيدات القشرية من شدة الإقياءات الحملية واستمراريتها غير معروفة بشكل دقيق.

افترضت الكثير من الابحاث وجود قصور كظر نسبي في مراحل الحمل المبكرة مما يسبب إقياء وغثياناً مشابهاً لذلك المرافق لداء أديسون مما افترض استخدام الستيروئيدات القشرية في معالجة الإقياءات الحملية.[115]

لا توجد حتى الآن استطبابات واضحة تحدد بشكل دقيق الوقت المناسب لاستخدام الستيروئيدات القشرية ولكن افترضت أغلب البروتوكولات العلاجية استخدامها بعد الأسبوع العاشر من الحمل ولفترة أقل من شهر حيث نبدأبجرعة كبيرة وتنقص تدريجياً خلال أيام.

استخدمت الستيروئيدات القشرية في الممارسة السريرية لعالج الإقياءات الحملية الشديدة والمعندة والتي ترافقت بإنهاك شديد ونقص سريع في الوزن و لم تتحسن على مضادات الإقياء الأخرى.

يعد أمان استخدام الدواء أثناء الحمل من أهم النقاط التي يجب الأخذ بها عند استخدام أي دواء وخاصة بأشهر الحمل الأولى.

يوجد العديد من المخاوف حول وجود علاقة بين استخدام الستيروئيدات القشرية في الثلث الأول من الحمل وحدوث انشقاقات الفم والوجه. ولكن لم تجد الكثير من الدراسات أي علاقة مهمة أو ازدياد بحدوث هذه التشوهات واستخدام الستيروئيدات القشرية في الثلث الحملي الأول [116،117].

إن البريدنيزولون هو الشكل الفعال حيوياً للبريدنيزون ويستقلب البريدنيزولون بشكل كبير إلى شكله غير الفعال.

يعد العبور المشيمي للبريدنيزولون محدوداً جداً مما ينبئ بتأثيرات جانبية قليلة على الجنين [118].

كانت الفئة العمرية الأشيع السيدات المشاركات بين 26 و 30 سنة بنسبة 36% في كلا المجموعتين بينما كان متوسط العمر الحملي في المجموعة التي تم إدخال البريدنيزولون فيها 8.44 أسبوع مقابل 8.48 أسبوع **دون ذكر أي فروقات إحصائية مهمة لكل من العمر والعمر الحملي على نتيجة العلاج بين مجموعتي الدراسة وهذا ما يتفق مع الدراسات العالمية المعروضة في دراستنا.**

لحظنا أن نسبة الخروسات في كلا مجموعتي الدراسة متماثل وهي 20% بينما كانت نسبة الولودات 80% وأغلبهن ولود 2 بنسبة 32% ولكن **دون أن نلحظ أي تأثير إحصائي مهم لعدد الولادات السابقة على نتيجة الدراسة.**

كان عدد مرات الإقياء عند كل السيدات المشاركات في الدراسة عند بدء المعالجة أكثر من 3 مرات يومياً ولُحظ وجود انخفاض متقارب بعدد مرات الإقياءات حيث استمر تواتر الإقياءات أكثر من 3 مرات لدى 60 % من السيدات في المجموعة الأولى مقابل 68% في المجموعة الثانية، وبعد أسبوع من بدء العلاج وجد فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين $p-value=0.013<0.05$، حيث كانت نسبة تواتر الإقياء أعلى لدى المجموعة الثانية (دون البريدنوزولون) بنسبة 36% مقارنة بالمجموعة الأولى التي تلقت البريدنوزولون و التي كانت النسبة لديها 8% ومنه **نستنتج أن للبريدنيزولون دوراً مهماً في إنقاص عدد مرات الإقياء بعد أسبوع من بدء العلاج وهذا ما يتفق مع دراسة اسمات وصداف ورشا بندق كما تم عرضه في الجداول السابقة.**

بعد أسبوع من بدء العلاج اختفت الإقياءات عند 60 % من السيدات في المجموعة التي تلقت البريدنيزولون و لدى 36% لدى المجموعة الثانية ولكن بعد أسبوعين من بدء المعالجة استمر الإقياء لدى سيدة واحدة فقط من المجموعة الأولى مقابل 24% من سيدات المجموعة الثانية مما أدى لفروقات إحصائية مهمة بين مجموعتي الدراسة **تبين أن للبريدنيزولون دوراً مهماً في اختفاء الإقياءات الحملية بشكل كامل بعد فترة أسبوع لأسبوعين من المعالجة بالمقارنة مع استخدام الميتوكلوبراميد وحده.**

قمنا بمراقبة استمرار وجود الإعياء والغثيان في كلا مجموعتي الدراسة ووجدنا استمرار الغثيان بعد أسبوع من المعالجة لدى 36% من السيدات اللواتي أدخل البريدنيزولون إلى البروتوكول العلاجي الخاص بهن مقابل استمراره لدى 64 % من السيدات في المجموعة الثانية **ولُحظ وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين مما يؤكد دور مشاركة البريدنيزولون والميتوكلوبراميد في معالجة الغثيان المرافق للحمل.**

تم مراقبة السيدات بعد أسبوع من إيقاف العلاج ووجد حالات نكس أكبر لدى السيدات في المجموعة التي لم يتم إدخال البريدنيزولون إلى خطة العلاج الخاص بهن وبنسبة 28% مقابل حالة واحدة في المجموعة

الثانية **مما يؤكد دور البريدنيزولون في تقليل نسبة عودة الأعراض بعد إيقاف المعالجة وهذا يتفق مع كل الدراسات العالمية التي تمت مقارنتها بدراستنا.**

4-3-الموجز:

للبريدنوزولون دور مهم في علاج الغثيان و الإقياء المرافق للحمل حيث ينقص عدد مرات الإقياء ويساعد في إنقاص مدة استمراره وله تأثير ملحوظ في إنقاص الإعياء والغثيان ويقلل نسبة النكس وهذا مايتفق مع أغلب الدراسات المعروضة.

الجزء الثالث:

الخاتمة

1. التمهيد:

أثبتت العديد من الدراسات العالمية والاقليمية دور الستيروئيدات القشرية ومشاركتها مع الأدوية المضادة للإقياء الأخرى في علاج الإقياءات الحملية وانقاص تواترها ومدة استمرارها وتقليل نسبة النكس وقمنا بدراستنا بدراسة دور مشاركة البريدنيزولون مع الميتوكلوبراميد في علاج حالات الإقياءات الحملية المفرطة والمعندة.

2. المحددات والمعوّقات:

هناك بعض المحددات والمعوقات لدراستنا وأهمها:

- ✓ الحاجة لوقت طويل لتجميع العينة وضرورة التواصل المستمر مع السيدات بعد خروجهن من المشفى لمراقبة تطور حالتهم وخروج بعض السيدات من الدراسة لفقدان التواصل معهن.
- ✓ الحاجة إلى عينة أكبر للحصول على نتائج أدق لبعض المتغيرات المدروسة.

3. الخلاصة والتوصيات:

درسنا في هذا البحث دور البريدنيزولون في معالجة الإقياءات الحملية المفرطة والمعندة حيث تمت المقارنة بين مجموعتين الأولى أعطيت البريدنيزولون بالمشاركة مع الميتوكلوبراميد في حين أعطيت السيدات في المجموعة الثانية الميتوكوبراميد وحده وتوصلنا للتوصيات الآتية:

❖ يجب أن نعطي البريدنيزولون بجرعات منخفضة في حالات الإقياءات الحملية المعندة والمفرطة والتي لم تستجب على العلاج بمضادات الإقياء الأخرى.

❖ يجب أن نعطي البريدنيزولون في الحالات الناكسة وحالات الغثيان المستمر حيث له دور فعال في تقليل نسبة النكس وتراجع الغثيان.

4. الموجز:

قمنا في هذا الفصل بذكر المعوقات التي واجهتنا بالدراسة وبتلخيص النتائج وذكر التوصيات التي توصلنا لها خلال هذه الدراسة.

References المراجع:

1) Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. ***Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?***BJOG 2008; 115:1484.
2) Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, et al. ***Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review***. BJOG 2018; 125:1514.
3) Tan A, Lowe S, Henry A. ***Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-today function.*** Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 58:278.
4) Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, et al. ***The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again - results from a cross-sectional study.*** BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17:75
5) Sartori J, Petersen R, Coall DA, Quinlivan J. ***The impact of maternal nausea and vomiting in pregnancy on expectant fathers: findings from the Australian Fathers' Study***. J Psychosom Obstet Gynaecol 2018; 39:252.
6) Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T***. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.*** Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD007575.
7) Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, et al***. Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.*** JAMA Intern Med 2016; 176:1621.
8) Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. ***Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy:prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity.*** BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9:26.
9) Lee NM, Saha S. ***Nausea and vomiting of pregnancy.*** Gastroenterol Clin North Am 2011; 40:309.
10) Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. ***Epidemiology of vomiting in early pregnancy.***Obstet Gynecol 1985; 66:612.
11) Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. Nausea and vomiting of pregnancy. https://www.apgo.org/ (Accessed on December 05, 2016).
12) Basso O, Olsen J. ***Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia***.Epidemiology 2001; 12:747.
13) Hou JL, Wan XR, Xiang Y, et al. Changes ***of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113cases.*** J Reprod Med 2008; 53:629.

14) Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. Clin Invest Med 1999; 22:106.
15) Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, et al. ***The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy.*** Arch Gynecol Obstet 1992; 251:181.
16) Gill SK, Maltepe C, Koren G. ***The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy.*** Can J Gastroenterol 2009; 23:270.
17) Weigel MM, Weigel RM. ***The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy.*** Am J Epidemiol 1988; 127:562.
18) Vikanes A, Skjaerven R, Grjibovski AM, et al. ***Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study.*** BMJ 2010; 340:c2050.
19) Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, et al***. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141:13.
20) Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, et al. ***Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis.*** BJOG 2011; 118:1302.
21) Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, et al. ***Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study.*** Obstet Gynecol 2003; 101:639.
22) O'Leary P, Boyne P, Flett P, et al. ***Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy.*** Clin Chem 1991; 37:667.
23) Kimura M, Amino N, Tamaki H, et al. ***Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity.*** Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38:345.
24) Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. ***The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum.*** J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:1333.
25) Soules MR, Hughes CL Jr, Garcia JA, et al. ***Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone.*** Obstet Gynecol 1980; 55:696.
26) Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al. ***Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I***

incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:473.

27) Brzana RJ, Koch KL. ***Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea.*** AnnIntern Med 1997; 126:704.
28) Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. ***Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis.*** Am J Obstet Gynecol 2014; 211:150.e1.
29) Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. ***Familial aggregation of hyperemesis gravidarum.*** Am J Obstet Gynecol 2011; 204:230.e1.
30) Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, et al***. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum.*** Nat Commun 2018; 9:1178.
31) Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, et al. ***Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum.*** J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25:1241.
32) Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, et al. ***Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2).*** Mol Cell Endocrinol 2017; 439:308.
33) Dekkers GWF, Broeren MAC, Truijens SEM, et al. ***Hormonal and psychological factors in nausea and vomiting during pregnancy.*** Psychol Med 2020; 50:229.
34) Goodwin TM. ***Hyperemesis gravidarum.*** Obstet Gynecol Clin North Am 2008; 35:401.
35) Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al***. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy.*** Obstet Gynecol 2006; 107:277.
36) Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. ***A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy.*** Br J Gen Pract 1993; 43:245.
37) Kirshon B, Lee W, Cotton DB. ***Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery***. Obstet Gynecol 1988; 71:1032.
38) Lacroix R, Eason E, Melzack R. ***Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change.*** Am J Obstet Gynecol 2000; 182:931.
39) Goodwin TM***. Hyperemesis gravidarum***. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:597.
40) Golberg D, Szilagyi A, Graves L***. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review.*** Obstet Gynecol 2007; 110:695.
41) Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum. ***A comparison of single and multipleadmissions.*** J Reprod Med 2001; 36:287.

42) Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. ***Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis.*** Am J Obstet Gynecol 2014; 211:150.e1.
43) Abell TL, Riely CA. H***yperemesis gravidarum.*** Gastroenterol Clin North Am 2002; 21:835.
44) Larrey D, Rueff B, Feldmann G, et al. ***Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum.*** Gut 2004; 25:1414.
45) Robertson C, Millar H. ***Hyperamylasemia in bulimia nervosa and hyperemesis gravidarum.*** Int J EatDisord 1999; 26:223.
46) Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, Cavallini G. ***Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach.*** JOP 2005; 6:536.
47) Goldman AM, Mestman JH. ***Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy.*** J Thyroid Res 2011; 2011:142413.
48) Sun S, Qiu X, Zhou J. ***Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis.*** J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:1567.
49) Hershman JM. ***Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid.*** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18:249.
50) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: ***Thyroid disease in pregnancy***. Obstet Gynecol 2015; 125:996. Reaffirmed 2019.

51) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: ***Nausea And Vomiting Of Pregnancy.*** Obstet Gynecol 2018; 131:e15. Reaffirmed 2020.
52) Newman V, Fullerton JT, Anderson PO. ***Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy.*** J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1993; 22:483
53) Bischoff SC, Renzer C. ***Nausea and nutrition***. Auton Neurosci 2006; 129:22.
54) Erick M. ***No More Morning Sickness***: A Survival Guide for Pregnant Women, Plume, New York 2003.
55) Koretz RL, Rotblatt M. ***Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly.*** Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:957.
56) Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. ***Nausea and vomiting of pregnancy***. https://www.apgo.org/ (Accessed on December 05, 2016).

57) Heinrichs L. ***Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion,hyperemesis gravidarum, and migraine headache.*** Am J Obstet Gynecol 2002; 186:S215.
58) Erick M. ***Hyperolfaction and hyperemesis gravidarum: what is the relationship?*** Nutr Rev1995; 53:289.
59) Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, et al. ***The management of nausea and vomiting ofpregnancy.*** J Obstet Gynaecol Can 2002; 24:817.
60) Gill SK, Maltepe C, Koren G. ***The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy.*** J Obstet Gynaecol 2009; 29:13.
61) Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. ***Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm.*** Can Fam Physician 2007; 53:2109.
62) Schwertner HA, Rios DC, Pascoe JE. ***Variation in concentration and labeling of ginger root dietary supplements.*** Obstet Gynecol 2006; 107:1337.
63) Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. ***A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting.*** Nutr J 2014; 13:20.
64) Bender DA. ***Non-nutritional uses of vitamin B6.*** Br J Nutr 1999; 81:7.
65) Gdynia HJ, Müller T, Sperfeld AD, et al. ***Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6.*** Neuromuscul Disord 2008; 18:156.
66) Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, et al. ***Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester.*** J Obstet Gynaecol 2006; 26:749.
67) Niebyl JR, Goodwin TM. ***Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger.*** Am J Obstet Gynecol 2002; 186:S253.
68) Koren G, Maltepe C***. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum.*** J Obstet Gynaecol 2004; 24:530.
69) Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. ***Interventions for treating hyperemesis gravidarum.*** Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD010607.
70) Reeve BK, Cook DJ, Babineau D, et al. ***Prophylactic Diclectin reduces the incidence ofpostoperative vomiting.*** Can J Anaesth 2005; 52:55.

71) Koren G, Hankins GD, Clark S, et al. ***Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness.*** Am J Obstet Gynecol 2016; 214:664.

72) Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. ***Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial.*** Am J Obstet Gynecol 2010; 203:571.e1.

73) Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. ***Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial***. BMC Pregnancy Childbirth 2015; 15:59.

74) Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. ***Interventions for nausea and Vomiting in early pregnancy.*** Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD007575.

75) Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, et al. ***Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: a randomised control trial with patient preference arm.*** BMJ Open 2017; 7:e017566.

76) Badell ML, Ramin SM, Smith JA. ***Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy.*** Pharmacotherapy 2006; 26:1273.

77) McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al. ***Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review.*** JAMA 2016; 316:1392.

78) Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. ***Interventions for treating hyperemesis gravidarum:a Cochrane systematic review and meta-analysis.*** J Matern Fetal Neonatal Med 2018;31:2492.

79) Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. ***The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis.***Drug Saf 2017; 40:121.

80) Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. Drugs 2000; 59:781.

81) Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, et al***. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations.*** Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:137.

82) Li Q, Mitchell AA, Werler MM, et al. ***Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects.*** J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1:666.

83) Czeizel AE, Vargha P. ***A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy.*** Arch Gynecol Obstet 2005; 271:113.

84) Einarson A, Koren G, Bergman U. ***Nausea and vomiting in pregnancy: a comparative European study.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 76:1.
85) Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. ***Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial.*** Obstet Gynecol 2010; 115:975.
86) Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. ***Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial.*** Obstet Gynecol 2014; 123:1272.
87) Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A. ***Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 143:43.
88) Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE***. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy.*** J Perinatol 2003; 23:531.
89) Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. ***The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy.*** N Engl J Med 2009; 360:2528.
90) Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. ***Metoclopramide in pregnancy And risk of major congenital malformations and fetal death.*** JAMA 2013; 310:1601.
91) Braude D, Crandall C. ***Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial.***Acad Emerg Med 2008; 15:209.
92) Ernst AA, Weiss SJ, Park S, et al. ***Prochlorperazine versus promethazine for uncomplicated nausea and vomiting in the emergency department: a randomized, double-blind clinical trial***. Ann Emerg Med 2000; 36:89.
93) European Medicines Agency's (EMA's) ***pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC)*** https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommend ations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf (Accessed on February 20, 2020).
94) UK Teratology Information Service (UKTIS), in collaboration with the European Network of Teratology Information Services (ENTIS) http://www.uktis.org/docs/Ondansetron%20UKTIS%20Response%20Statement.pdf (Accessed on February 20, 2020).
95) Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. ***Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy***: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014; 124:735.

96) Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, et al. ***Ondansetrone or metoclopromide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial doubleblind study***. Clin Exp Obstet Gynecol 2013; 40:127.
97) Klauser CK, Fox NS, Istwan N, et al. ***Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications.*** Am J Perinatol 2011; 28:715.
98) Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. ***Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis.*** Ann Emerg Med 2014; 64:19.
99) Caritis S, Zhao Y, Chen HJ, Venkataramanan R. ***Pharmacodynamics of transdermal granisetron in women with nausea and vomiting of pregnancy.*** Am J Obstet Gynecol 2016;215:93.e1.
100) Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. ***The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy.*** Obstet Gynecol Int 2009; 2009:585269.
101) Mahadevan U. ***Gastrointestinal medications in pregnancy.*** Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21:849.
102) Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, et al. ***Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers.*** A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. Reprod Toxicol 2005; 19:453.
103) Toth-Manikowski S, Grams ME. ***Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease - GI Upset for the Nephrologist?*** Kidney Int Rep 2017; 2:297.
104) Jarvis S, Nelson-Piercy C. ***Management of nausea and vomiting in pregnancy.*** BMJ 2011;342:d3606.
105) Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. ***Dextrose saline compared with normal saline rehydrationof hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial.*** Obstet Gynecol 2013; 121:291.
106) Giugale LE, Young OM, Streitman DC. ***Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum.*** Obstet Gynecol 2015; 125:1150.
107) Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Deb S, et al. ***Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study.*** BJOG 2019; 126:1201.
108) Mansour GM, Nashaat EH. ***Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum***. Arch Gynecol Obstet 2011; 284:843.
109) Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. ***Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum.*** BJOG 2001; 108:9.

110) Moran P, Taylor R. ***Management of hyperemesis gravidarum: the importance of weight loss as a criterion for steroid therapy.*** QJM 2002; 95:153.
111) Ziaei S, Hosseiney FS, Faghihzadeh S. ***The efficacy low dose of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum.*** Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:272.
112) McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al. ***Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review.*** JAMA 2016; 316:1392.
113) Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. ***First trimester exposure to corticosteroidsand oral clefts.*** Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67:968.
114) Rasha S. Bondok, MD; Noha M. El Sharnouby, MD; Hala E. Eid, MD; Ahmed M. Abd Elmaksoud, MSc. ***Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum***. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 11
115) Safari HR, Micheal AI, Souter IC, et al: ***The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: A randomized, double-blind, controlled study.*** Am J Obstet Gynecol 1998; 179:921–924
116) Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML***: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case control study***. Teratology 1998; 58: 2–5
117) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al: ***Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies.*** Teratology 2000; 62:385–392
118) Fraser FC, Sajoo A. ***Teratogenic potential of corticosteroids in humans.***Teratology 1995;51:45–46

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology Diseases

The Role of Combination of Prednisolone in Management of Hyperemesis Gravidarum .

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of theRequirements for the Specialized Higher Studies Certificate inObstetrics and Gynecology

by

Dr. Alaa Honish

Supervisor

Prof. Dr. Azam Abu Touk

2023

Abstract

BACKGROUND:
Hyperemesis gravidarum is severe and debilitating vomiting during pregnancy that requires hospitalization and may be associated with dehydration, electrolyte disturbances, starvation, and weight loss.
Gestational vomiting begins during the first trimester of pregnancy , especially the 5-6th week, and intensifies in the ninth week, and most cases stabilize by the end of the first trimester.
Morning sickness [nausea] is common during the first trimester of pregnancy, and 70-80% of pregnant women suffer from it. It is considered one of the normal physiological changes in the first trimester.

Objective:
To demonstrate the role and extent of efficacy of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy.
Material and methods:
A clinical, randomized, prospective controlled trial study, conducted at the University Obstetrics and Gynecology Hospital in Damascus between 04/11/2021 to 04/11/2022, which included 50 women who were divided into two groups, the first was given prednisolone 20 mg orally Twice a day for a week in addition to the treatment protocol used for pregnancy vomiting in our hospital, and the other one was given the treatment protocol only without prednisolone, and the women were followed up after a week from the start of treatment and after its end, and the results were extracted, and then the data were processed within the analytical statistical program (SPSS) to reach the results.
Results:
In comparison between the two groups, age, gestational age and the number of previous deliveries had no effect on the outcome of the treatment, while we found that prednisolone had an important role in reducing the number of vomiting times one week after the start of treatment and in the complete disappearance of vomiting of pregnancy after a period of one week for two weeks of treatment compared with the use of metoclopramide alone.
We also found that the combination of prednisolone and metoclopramide has an important role in treating nausea associated with pregnancy and in reducing the rate of recurrence after the end of treatment.
Conclusion:
Prednisolone should be given in low doses in cases of stubborn and excessive vomiting that did not respond to treatment with other antiemetics, as well as in recurrent cases and cases of persistent nausea, as it has an effective role in reducing the rate of recurrence and regression of nausea.

Key words: hyperemesis gravidarum, prednisolone, nausea.