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

تقييم فعالية إعطاء الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة في تحسين النتائج الجراحية لاستئصال الورم الرحمي العضلي الأملس المحافظ عبر البطن

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في قسم التوليد وأمراض النساء

إعداد الطالب الباحث

سلام يونس القويدر

رئاسة القسم:

أ.د محمد نذير ياسمينة

إشراف :

أ.م.د ديمة عدوان

1446هـ-2025م

نُوقِشت هذه الرسالة وأُجِيزت بتاريخ / /2025 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: **سلام يونس القويدر** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتورة ديمة عدوان: الأستاذ المساعد في قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم : أ.م. ديمة عدوان

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

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

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

١- 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).

٢- 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:

سلام يونس القويدر

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة سلام يونس القويدر تحت إشراف الأستاذة الدكتورة **ديمة عدوان** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم التوليد وأمراض النساء، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرسالة مُوثّقة في النص.

المشرف

الأستاذة الدكتورة ديمة عدوان

الإهداء

أهدي ثمرة جهدي المتواضع إلى من وهبوني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة ومن علموني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة وصبر

براً وإحساناً ووفاءً لهما.....

والدي العزيز ووالدتي العزيزة

إلى من وهبني الله نعمة وجودهم في حياتي

إلى العقد المتين...من كانوا عوناً لي في رحلة بحثي .....

أخواتي إخواني

إلى كل من كاتفني ونحن نشق الطريق معاً في مسيرتنا العلمية....

أصدقائي وصديقاتي

وأخيراً إلى كل من ساندني وكان له دور في إتمام هذه الرسالة

سائلة المولى عز وجلّ أن يجزي الجميع خير الجزاء في الدنيا والآخرة

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل والعرفان لكل من أشعل شمعة في دروب عملنا وإلى من وقف على المنابر وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا فوجب علينا شكرهم ونحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة ....

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء.

الشكر المخصوص للأستاذة الدكتورة **ديمة عدوان** التي أشرفت على هذا البحث بكل أمانة علمية وتوجيهٍ مثمر.

والشكر للأستاذ الدكتور **خالد مرعشلي** الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكل صدقٍ ومحبة ولم يبخل بأي عونٍ علمي.

والشكر للأستاذ الدكتور **عزام أبو طوق** الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكل صدقٍ ومحبة ولم يبخل بأي عونٍ علمي.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

فهرس العناوين

العنوان	الصفحة
ملخص عربي	
جزء تمهيدي	
1. مقدمة	1
2. منهج البحث	3
1.2 مشكلة البحث	3
2.2 هدف البحث	3
3.2 تساؤلات البحث	3
4.2 مسوغات البحث	4
5.2 أهمية البحث	5
6.2 خطة العمل بالبحث	5
1.6.2 مكان البحث	5
2.6.2 تصميم الدراسة	5
3.6.2 مدة البحث	5
4.6.2 عينة البحث	5
5.6.2 معايير الإدخال	5
6.6.2 معايير الاستبعاد	6
7.2 محددات البحث	6
3.الدراسات المرجعية	7
1.3 دراسةQudsia Qazi Khanوزملاؤه	7
2.3 دراسةSabry El Sayed Mohamed وزملاؤه	7
3.3 دراسة Mohamed ABDEL-HAFEEZوزملاؤه	8
الجزء الأول: الجزء النظري	9
الفصل الأول :حول الأورام الليفية	10
1.1 الانتشار والشيوع	10

2.1 الأورام الليفية نسيجياً	11
3.1 الآلية المرضية	11
1.3.1 وراثياً	11
2.3.1 هرمونياً	12
3.3.1 عوامل خطر أخرى	14
4.3.1 عوامل النمو	14
4.1 تصنيف الأورام الليفية الرحمية	14
5.1 الأعراض	16
1.5.1 النزف	16
2.5.1 الألم والأعراض الانضغاطية	16
3.5.1 العقم والاجهاضات	17
4.5.1 تظاهرات سريرية أخرى	17
6.1 التشخيص	18
1.6.1 الفحص الحوضي	18
2.6.1 الأمواج فوق الصوتية	18
3.6.1 الإيكو دوبلر	19
4.6.1 الرنين المغناطيسي	19
7.1 التدبير	19
1.7.1 المراقبة	20
2.7.1 المعالجة الدوائيةmedical management	20
1.2.7.1 الهرمونات الستيروئيدية الجنسية	21
2.2.7.1 اللوالب الهرمونية	21
3.2.7.1 مضادات البروجسترون	21
4.2.7.1 Ulipristal Acetate	22
5.2.7.1 الأندروجينات	23
6.2.7.1 شاداتGNRH	23
7.2.7.1مضادات الهرمون المحرر لحاثات الأقنادGNRH	25

8.2.7.1 مضادات مستقبلات الاستروجين (فولفيسترانت):(Fulvestrant)	26
9.2.7.1 معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائية(SERMs)	26
10.2.7.1 العلاجات غير هرمونية	26
3.7.1 المعالجة التداخلية الشعاعية	27
1.3.7.1 تصميم الشريانين الرحميين:(UAE) Uterine Artery Embolization	27
2.3.7.1 التدبير بالأمواج فوق الصوتية المركزة الموجهة بالرنين المغنطيسي MRgFUS(MR-guided focused ultrasound)	28
4.7.1 الجراحة	29
1.4.7.1 استطبابات العلاج الجراحي	30
2.4.7.1 استئصال الرحم	30
3.4.7.1 استئصال الورم الليفي	31
4.4.7.1 تخريب البطانة الرحمية(EA) Endometrial ablation	31
5.4.7.1 تحليل الأورام الليفية بواسطة الأمواج الراديويةLAP-RFA	32
الفصل الثاني: استئصال الورم الليفي	33
1.2 استطبابات استئصال الورم الليفي	33
2.2 مضادات الاستطباب	33
3.2 الفعالية	34
4.2 استئصال الأورام الليفية عبر منظار الرحم	34
1.4.2 فعالية استئصال الأورام الليفية عبر منظار الرحم	34
2.4.2 مخاطر الاستئصال بتنظير الرحم	35
5.2 استئصال الأورام الليفية عبر منظار البطن	35
6.2 استئصال الورم الليفي بمساعدة الروبوت	36
7.2 فتح البطن المصغر	37
8.2 استئصال الورم الليفي عبر البطن	37
1.8.2 المريضات المرشحات لاستئصال الورم الليفي عبر البطن	37
2.8.2 نتائج استئصال الورم الليفي عبر البطن	37
3.8.2 مضاعفات استئصال الورم الليفي عبر البطن	38

4.8.2 النزف المرتبط مع استئصال الورم الليفي عبر البطن	39
1.4.8.2 اختلاطات النزيف أثناء الجراحة البطنية	39
2.4.8.2 الإجراءات الوقائية قبل الجراحة	40
3.4.8.2 الإجراءات الوقائية أثناء الجراحة	41
1.3.4.8.2 الطرق الميكانيكية	41
2.3.4.8.2 الطرق الدوائية	42
3.3.4.8.2 التدابير الجراحية	44
الفصل الثالث: الميزوبروستول	46
1.3 الخصائص الدوائية	46
2.3 الاستخدامات السريرية	46
3.3 الميزوبروستول من حيث البنية والكيمياء	47
4.3 الحرائك الدوائية	47
1.4.3 الطريق الفموي	48
2.4.3 الطريق المهبلي	48
3.4.3 الطريق تحت اللساني	49
4.4.3 الطريق الشرجي	49
5.4.3 التوزع	50
6.4.3 الاستقلاب	50
7.4.3 الإطراح	50
5.3 تأثير الميزوبروستول على الرحم وعنق الرحم	50
1.5.3 تأثير الميزوبروستول على الرحم	51
2.5.3 تأثير الميزوبروستول على عنق الرحم	52
6.3 التأثيرات الجانبية	53
الجزء الثاني: القسم العملي	54
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجراؤه	55
1.1 عنوان البحث	55
2.1 هدف البحث	55

3.1 مواد وطرائق البحث	55
1.3.1 تصميم الدراسة	55
2.3.1 عينة البحث	56
3.3.1 معايير الإدخال	56
4.3.1 معايير الاستبعاد	56
5.3.1 طريقة العمل	56
1.5.3.1 الموافقة	56
2.5.3.1 جمع العينات وتقييمها	57
3.5.3.1 التحليل الإحصائي	58
4.5.3.1 أدوات البحث	58
5.5.3.1 الاعتبارات الأخلاقية	58
نموذج الموافقة المستنيرة	59
استمارة الدراسة	60
الفصل الثاني: نتائج البحث	61
1.2 الخصائص الديموغرافية لعينتي البحث	61
1.1.2 توزع المريضات حسب العمر	61
2.1.2 توزع المريضات حسب عدد الولادات	62
3.1.2 توزع المريضات حسب عدد الأورام الليفية	63
4.1.2 توزع المريضات حسب متوسط قياس الورم الليفي	64
5.1.2 توزع المريضات حسب قيم الخضاب قبل الجراحة	65
6.1.2 الأعراض المسجلة لدى عينة البحث	66
2.2 النتائج بعد الجراحة	68
1.2.2 متوسط قيم الخضاب بعد الجراحة	68
2.2.2 متوسط الانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة	69
3.2.2 متوسط مقدار الدم المفقود	70
4.2.2 متوسط مقدار الدم المفقود حسب عدد الأورام الليفية	71
5.2.2 متوسط مدة العمل الجراحي	73

7.2.2 الحاجة لنقل الدم	74
8.2.2 الحاجة لاستئصال رحم	75
9.2.2 الآثار الجانبية المسجلة	76
الفصل الثالث: المناقشة	78
1.3 مناقشة النتائج	78
2.3 مقارنة مع الدراسات العالمية	79
1.2.3 دراسةQudsia Qazi Khan وزملاؤه في باكستان	79
2.2.3 دراسةSabry El Sayed Mohamed وزملاؤه في مصر	80
3.2.3 دراسةMohamed ABDEL-HAFEEZ وزملاؤه في القاهرة	80
3.3 الاستنتاجات	86
4.3 التوصيات	86
المراجع	87
ملخص إنكليزي	96

فهرس الأشكال والجداول

العنوان	رقم الصفحة
الشكل (1): تصنيف FIGO للأورام الليفية لعام2011.	15
الشكل(2): البنية الكيميائية لكل من الميزوبروستول والبروستاغلاندين E1.	47
الجدول (1): القيم المتوسطة للعمر بين مجموعتي البحث.	60
الشكل (3): القيم المتوسطة للعمر بين مجموعتي البحث.	62
الجدول (2): القيم المتوسطة لعدد الولادات بين مجموعتي البحث.	62
الشكل (4): القيم المتوسطة لعدد الولادات بين مجموعتي البحث.	63
الجدول (3): القيم المتوسطة لعدد الأورام الليفية بين مجموعتي البحث.	63
الشكل (5): القي المتوسطة لعدد الأورام الليفية بين مجموعتي البحث.	64
الجدول (4): القيم المتوسطة لقياس الورم الليفي بين مجموعتي البحث.	64
الشكل (6): القيم المتوسطة لقياس الورم الليفي بين مجموعتي البحث.	65
الجدول (5): القيم المتوسطة لقيم الخضاب قبل الجراحة بين مجموعتي البحث.	65
الشكل (7): القيم المتوسطة لقيم الخضاب قبل الجراحة بين مجموعتي البحث.	66
الجدول (6): الشكايات العرضية بين مجموعتي البحث.	67
الشكل (8): الشكايات العرضية بين مجموعتي البحث.	67
الجدول(7): القيم المتوسطة لقيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.	68
الشكل (9): القيم المتوسطة لقيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.	68
الجدول(8): القيم المتوسطة للانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.	69
الشكل(10): القيم المتوسطة للانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.	69
الجدول(9): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث.	70

الشكل(11): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث.	70
الجدول(10): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث حسب عدد الأورام الليفية.	72
الشكل(12): متوسط مقدار الدم المفقود حسب عدد الأورام الليفية.	72
الجدول(11): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي بين مجموعتي البحث.	73
الشكل(13): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي بين مجموعتي البحث.	73
الجدول(12): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لنقل الدم.	74
الشكل(14): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لنقل الدم.	75
الجدول(13): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لاستئصال الرحم .	75
الشكل(15): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لاستئصال الرحم.	76
الجدول (14): الأعراض الجانبية المسجلة لدى عينتي البحث.	77
الشكل (16): الأعراض الجانبية المسجلة لدى عينة البحث.	75
الجدول(15) : مقارنة بين الدراسات من حيث تصميم الدراسة	81
الجدول(16) :مقارنة بين الدراسات من حيث خصائص عينة البحث .	82
الجدول(17): مقارنة النتائج بعد الجراحة بين الدراسات المختلفة.	84

الملخص

خلفية البحث: يعتبر استئصال الورم الليفي هو العلاج النموذجي للأورام الليفية العرضية. يشكل النزف الغزير خلال استئصال الورم الليفي البطني تحدياً كبيراً للجراح. تم تطوير عدة طرق من أجل تجنب هذا الاختلاط. إن الميزوبروستول هو نظير صنعي للبروستاغلاندين E1، وله تأثير مقبض للرحم وبالتالي فقد يكون له دور هام في تقليل فقدان الدم خلال استئصال الورم الليفي عبر البطن.

الهدف: تقييم فعالية الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة في تقليل كمية الدم المفقود أثناء استئصال الورم عن طريق البطن.

المواد والطرائق: شملت هذه التجربة العشوائية المضبوطة 40 مريضة ممن خضعن لاستئصال الورم الليفي البطني. تم تقسيم المريضات عشوائياً إلى مجموعتين: مجموعة الحالات التي تضمنت 20 مريضة تلقين 800 ميكروغرام الميزوبروستول الشرجي قبل ساعة واحدة من الجراحة. بينما تضمنت مجموعة الشاهد 20 مريضة لم يتلقين أي دواء. تم تقييم مقدار فقدان الدم خلال الجراحة، ومقدار تراجع قيم الخضاب والحاجة إلى نقل الدم بعد الجراحة.

النتائج: كان مقدار فقدان الدم أثناء الجراحة أقل بشكل هام في مجموعة الحالات مقارنة بمجموعة الشاهد(145.29 ± 450، 377.12 ± 750) مل على التوالي ، ($p<0.05$) .بالإضافة إلى ذلك ، كان مقدار الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الجراحة أقل بشكل ملحوظ في مجموعة الميزوبروستول (0.11 ± 1.27غ/دل) مقارنة بمجموعة الشاهد (0.38 ± 1.84غ/دل) ، ($p<0.05$). رغم أن الحاجة لنقل الدم بعد الجراحة كانت أقل في مجموعة الميزوبروستول (10٪) مقارنة بمجموعة الشاهد (20٪)، لكن لم يكن هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين ($p>0.05$).

الاستنتاجات: إن 800ميكروغرام من الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة آمنة وفعالة في تقليل فقدان الدم في أثناء استئصال الورم الليفي داخل العضلية عن طريق البطن. يوصى بإجراء دراسات أخرى حول الاستخدام لجرعات وطرق إعطاء أخرى.

الكلمات المفتاحية: ميزوبروستول، استئصال الورم الليفي، فقدان الدم، بطني.

جزء تمهيدي

1. مقدمة:

- تُعتبر الأورام الليفية الرحمية أكثر أورام الجهاز التناسلي الأنثوي الحميدة شيوعاً في سن الإنجاب. وهي تشكل مصدر قلق هام للرعاية الصحية لأنها أحد أشيع استطبابات استئصال الرحم في جميع أنحاء العالم.[1]
- الأورام الليفية شائعة بشكل ملحوظ إذ تقدر نسبة وجودها 20–25% عند النساء في سن النشاط التناسلي، وتصل هذه النسبة إلى 70–80% في دراسات الفحص النسيجي أو الأمواج فوق الصوتية.[2]
- الأورام الليفية المصحوبة بأعراض لها تأثير كبير على نوعية حياة المرأة وكذلك على إنتاجيتها، وبالتالي يكون التأثير الاجتماعي والاقتصادي لها كبير.[3]
- إن الخيارات العلاجية للأورام الليفية العرضية محدودة وتشمل: الإجراءات الجراحية الكبرى (استئصال الرحم أو استئصال الورم الليفي) وهي تمثل الخيار العلاجي الأشيع، في حين يتم اللجوء إلى تصميم الشريانين الرحميين عند النساء اللواتي أنهين حياتهن الإنجابية، بينما يتم التحفظ على استخدام العلاج بالأمواج فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي حتى الآن ولا يزال ضمن بروتوكولات لأهداف بحثية.[4]
- العديد من المريضات اللواتي يعانين من الأورام الليفية ينشدن العلاج الدوائي، ولكن لسوء الحظ فإنه وحتى الآن لايوجد أي تصريح من قبل ال FDA حول عقار دوائي فعال في إنقاص حجم الأورام الليفية وتخفيف الأعراض الناجمة عنها دون أن يكون له آثار سيئة ناجمة عن الاستعمال الطويل الأمد له.
- يجب اعتبار استئصال الورم الليفي بديلاً آمناً لاستئصال الرحم، ويجب التفكير فيه إذا كان الورم الليفي مرتبطاً بنزف طمثي غزير، وألم في الحوض و / أو أعراض انضغاطية، وفي بعض حالات مشاكل الإنجاب.[5]

- يعتبر النزيف أهم المضاعفات الرئيسية لاستئصال الورم الليفي وخاصة في استئصال الورم الليفي عبر البطن، إذ يبلغ متوسط فقدان الدم خلاله 200 – 800 مل.[6] يعتمد فقدان الدم أثناء استئصال الورم الليفي على: عدد وحجم الاورام الليفية المستأصلة وموقعها بحال الوصول إلى جوف الرحم ومدة الجراحة والتقنية المستخدمة بالاستئصال.[7]
- تتوجه أنظار معظم الجراحين نحو إيجاد الطريقة المثلى لإيقاف النزف المرافق لجراحة الأورام الليفية، تشمل هذه الخيارات: طرق ميكانيكية (العاصبة، تصميم الشريان الرحمي، ربط الشريان الحرقفي الباطن) وطرق دوائية (المقبضات الرحمية: الميزوبروستول او الأوكسيتوسين، المقبضات الوعائية المحيطية: الفازوبرسين او الإبينيفرين، مضادات انحلال الفيبرين: حمض الترانكساميك) وطرق جراحية (كتقليل عدد الشقوق المجراة على الرحم والإغلاق على طبقات).[8]
- دوماً ما تكون هناك خلافات بين الأطباء حول الطريقة الأفضل التي يجب أن تتمتع بتكلفة منخفضة وآثار جانبية قليلة، بالإضافة لتوفرها ونتائجها الفعالة. مثلا الفازوبرسين هو خيار فعال ولكنه قد يتسبب بحدوث وذمة رئوية وارتفاع مؤقت في ضغط الدم واحتشاء العضلة القلبية. بينما تشير الأدلة إلى التركيز المنخفض لمستقبلات الأوكسيتوسين في رحم غير الحامل مما يجعله خياراً أقل فعالية من غيره.[9]
- تعود أهمية الميزوبروستول (نظير للبروستاغلاندين E1) لكونه خياراً فعالاً منخفض التكلفة ولتمتعه بثباتية عالية. فهو يعمل على تحريض تقلصات في العضلية الرحمية وبالتالي يقلل من النزيف في أثناء استئصال الورم الليفي. [10]
- هناك طرق متعددة لاستعمال الميزوبروستول. وتصل مستويات الميزوبروستول إلى التركيز الأعظمي خلال ساعة من إعطاؤه عن طريق الشرج، ويستمر بمستويات بلازمية ثابتة لمدة تصل حتى 6 ساعات بعدها، وتكون أعلى مما هي عليه في حال تم إعطائه فموياً أو تحت اللسان.[11]
- تظهر الآثار الجانبية للميزوبروستول خلال 90 دقيقة من الإعطاء، أي عندما تكون المريضة لاتزال تحت التخدير. كما يرتبط الاستخدام الشرجي للميزوبروستول مع نسبة أقل من العرواءات والترفع الحروري، مع ندرة حدوث الآثار الجانبية الجهازية الهامة. [12]

2. منهج البحث

1.2 مشكلة البحث:

- تعد عملية استئصال الأورام الليفية المحافظة وبخاصة كبيرة الحجم تحدياً للطبيب الجراح حيث تترافق مع معدل نزف عالٍ وربما زيادة الحاجة لنقل الدم أو استئصال الرحم في حال عدم القدرة على السيطرة على النزف، ولذلك كان لابدّ من إيجاد تقنيات لخفض كمية النزف خلال العمل الجراحي والدراسات حتى الآن غير كافية لتحديد مدى فعالية استخدام الميزوبروستول قبل العمل الجراحي في خفض كمية النزف.
- وبسبب عدم توافر ال torniquet أو تصميم الشريان الرحمي أو المبيضي في مشفانا والوضع الاقتصادي المتدني للمرضى وعدم القدرة على استخدام ناهضات أو مناهضات ال GnRH كان لا بدّ من البحث عن بدائل ممكنة التوافر ومدروسة ودعمها.

2.2 هدف البحث:

تحديد مدى فعالية استخدام الميزوبروستول الشرجي قبل العمل الجراحي في إنقاص كمية النزف الحاصل خلال الاستئصال المحافظ للورم الليفي ذي التوضع داخل العضلية.

3.2 تساؤلات البحث:

١. هل يمكن للميزوبروستول الشرجي أن يخفض كمية النزف بشكل واضح؟
٢. هل من الممكن أن يتم استخدام الميزوبروستول بشكل روتيني قبل كل عمليات استئصال الورم الليفي المحافظ بشكل يحسن من جودة العمل الجراحي ويجعله أكثر سهولةً وأماناً؟
٣. هل للميزوبرستول الشرجي دور في تحسين النتائج والاختلاطات والعقابيل بعد الجراحة على المدى القصير والتخفيف من كمية الدم المفقود؟

4.2 مسوغات البحث:

إن الخيارات العلاجية للأورام الليفية العرضية محدودة وتشمل: الإجراءات الجراحية الكبرى (استئصال الرحم أو استئصال الورم الليفي) وهي تمثل الخيار العلاجي الأشيع، في حين يتم اللجوء إلى تصميم الشريانين الرحميين عند النساء اللواتي أنهين حياتهن الإنجابية، بينما يتم التحفظ على استخدام العلاج بالأمواج فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي حتى الآن.

يعتبر استئصال الورم الليفي بديلاً آمناً لاستئصال الرحم، ويجب التفكير فيه إذا كان الورم الليفي مرتبطاً بنزف طمثي غزير، وألم في الحوض و / أو أعراض انضغاطية، وفي بعض حالات مشاكل الإنجاب. يعتبر النزيف أهم المضاعفات الرئيسية لاستئصال الورم الليفي وخاصة في استئصال الورم الليفي عبر البطن، إذ يبلغ متوسط فقدان الدم خلاله 200 – 800 مل.

الطريقة المثلى لإيقاف النزف المرافق لجراحة الأورام الليفية لاتزال موضعاً للخلاف وتشمل خيارات ميكانيكية ودوائية وجراحية. تشمل الخيارات الدوائية: المقبضات الرحمية (الميزوبروستول او الاوكسيتوسين) والمقبضات الوعائية المحيطية (الفازوبرسين او الابنيفرين) ومضادات انحلال الفيبرين (حمض الترانكساميك).

دوماً ما تكون هناك خلافات حول الطريقة المثالية التي يجب أن تتمتع بتكلفة منخفضة وآثار جانبية قليلة، بالإضافة لتوفرها ونتائجها الفعالة. مثلا الفازوبرسين هو خيار فعال ولكنه قد يتسبب بحدوث وذمة رئوية وارتفاع مؤقت في ضغط الدم واحتشاء العضلة القلبية. بينما تشير الأدلة إلى التركيز المنخفض لمستقبلات الأوكسيتوسين في الرحم غير الحامل مما يجعله خياراً أقل فعالية من غيره.

تعود أهمية الميزوبروستول (نظير للبروستاغلاندين E1) لكونه خياراً فعالاً منخفض التكلفة ولتمتعه بثباتية عالية. وتصل مستوياته البلازمية إلى التركيز الأعظمي خلال ساعة من إعطاؤه عن طريق الشرج، ويستمر بمستويات ثابتة لمدة تصل حتى 6 ساعات بعدها، وتكون أعلى مما هي عليه في حال تم إعطاؤه فموياً أو تحت اللسان وهو يعمل على تحريض تقلصات في العضلية الرحمية وبالتالي يقلل من النزيف في أثناء استئصال الورم الليفي.

وبالتالي كان لابد من إجراء هذا البحث لتحري فعالية الميزوبروستول الشرجي في تقليل النزف الحاصل خلال جراحة استئصال الأورام الليفية عبر جراحة البطن التقليدية.

5.2 أهمية البحث:

- هنالك سعي دائم وحثيث في الدراسات لإيجاد وسيلة فعالة وآمنة تخفيف النزف في أثناء جراحة استئصال الأورام الليفية المحافظة ومحاولة جعل العمل الجراحي أكثر سهولة وأماناً.

6.2 خطة العمل بالبحث:

1.6.2 مكان البحث:

مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق كلية الطب البشري جامعة دمشق.

2.6.2 تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مضبوطة معشاة Randomized Control Trail

3.6.2 مدة البحث:

عام كامل من تاريخ 2023/6/7 حتى تاريخ 2024/6/7

4.6.2 عينة البحث:

40 من النساء المقبولات في مشفى التوليد الجامعي في دمشق في العيادة النسائية لإجراء استئصال ورم ليفي محافظ عبر البطن، مع مراعاة عوامل الإدخال والاستبعاد.

5.6.2 معايير الإدخال:

١. السيدات بعمر أكبر من 18 سنة.
٢. قياس الورم الليفي الرحمي من 5-15 سم.
٣. عدد الأورام الليفية بالتصوير الصدوي1-5.

٤. أن يكون الورم الليفي عرضياً.

٥. الأورام العضلية الملساء داخل العضلية.

6.6.2 معايير الاستبعاد:

١. مضاد استطباب للميزوبرستول /الحساسية على البروستاغلاندينات.

٢. إنتان حوضي.

٣. اندومتريوز.

٤. اضطرابات نزفية أو أمراض مزمنة(السكري / ارتفاع التوتر الشرياني/قصور كلوي.) ...

٥. تناول أدوية مضادة للتخثر.

٦. استخدام مشابهات أو مضادات GnRHأو الحبوب الهرمونية المركبة.

٧. رفض السيدة الدخول بالدراسة.

7.2 محددات البحث:

- عينة البحث محدودة العدد.
- رفض بعض السيدات الدخول في هذه الدراسة.
- تناولت هذه الدراسة تأثير الميزوبروستول الشرجي فقط، ولم تتم مقارنته بطرق الإعطاء الأخرى أو بالوسائل الأخرى لتخفيف النزف لعدم توفرها أو لغلاء ثمنها.

3.الدراسات المرجعية:

1.3 دراسة Qudsia Qazi Khanوزملاؤه في باكستان (2020) [13]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من المريضات اللواتي سيخضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن. حيث تلقت 25 مريضة منهن 800 ميكروغرام من الميزوبروستول عبر الشرج قبل نصف ساعة من الجراحة، بينما تلقت البقية الدواء الوهمي، تم عدّ ووزن الشانات الجراحية قبل وبعد الجراحة لتقييم مقدار فقدان الدم خلال الجراحة.

وكانت النتائج كما يلي: فقدان الدم خلال الجراحة كان أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي($p=0.002$). كما كان الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الجراحة أقل بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي($p=0.04$).

2.3 دراسة Sabry El Sayed Mohamedوزملاؤه في مصر (2019) [14]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من مريضات الأورام الليفية العرضية اللواتي خضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن. تم تقسيم المرضى عشوائياً بالتساوي إلى مجموعتين شملت الأولى 25مريضة (مجموعة الشاهد) تلقين مضغوطتين من الدواء الوهمي شرجياً قبل الجراحة بساعة، بينما شملت المجموعة الثانية 25 مريضة (مجموعة الدراسة) تلقين 400 ميكروغرام من الميزوبروستول عبر الشرج قبل ساعة من الجراحة.

وكانت النتائج كما يلي: كان متوسط فقدان الدم خلال الجراحة أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (155.2 ± 460.8) مل مقابل(187.7 ± 815.4) مل على الترتيب ($P< 0.01$).بالإضافة لذلك فقد كانت قيم الخضاب والهيماتوكريت بعد الجراحة أعلى بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مما هي عليه في مجموعة الشاهد، كما كانت مدة الجراحة في مجموعة الميزوبروستول أقل بشكل هام مما هي عليه في مجموعة الشاهد($P< 0.01$).

3.3 دراسةMohamed ABDEL-HAFEEZ وزملاؤه في القاهرة (2015) [15]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من مريضات الأورام الليفية العرضية اللواتي خضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن.تم الاختيار عشوائياً بين المريضات اللواتي سيتلقين 400 ميكروغرام من الميزوبروستول الشرجي(25 مريضة) أو الدواء الوهمي شرجياً(25مريضة) قبل ساعة واحدة من الجراحة .

وكانت النتائج كما يلي: كان متوسط فقدان الدم خلال الجراحة أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (194.8±574) مل مقابل(171.5±874) مل على الترتيب (P< 0.01).بالإضافة لذلك فقد كان الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الجراحة أقل بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي(0.4±1.7) غادل مقابل(0.5±2.1) غادل على الترتيب (P= 0.002).

الجزء الأول

الجزء النظري

الفصل الأول

حول الأورام الليفية

تُعتبر الأورام الليفية الرحمية أكثر أورام الجهاز التناسلي الأنثوي الحميدة شيوعاً في سن الإنجاب.[1]
وتشكل الأورام الليفية مصدر قلق هام للرعاية الصحية لأنها أحد أشيع الاستطبابات لاستئصال الرحم في جميع أنحاء العالم.

الأورام الليفية هي أورام سليمة وحيدة النسيلة منشؤها الخلايا العضلية الملساء للعضلية الرحمية، مع مطرق خارج خلوي كثيف مركب من الكولاجين والإيلاستين والفيبرونكتين والبروتيوغليكان.[16] الأورام الليفية شائعة بشكل ملحوظ إذ قُدّر وجودها بنسبة 20–25% من كل النساء في سن النشاط التناسلي، ولكنها تصل إلى 70–80% في دراسات الفحص النسيجي أو بالأمواج فوق الصوتية.[2]

الأورام الليفية المصحوبة بأعراض لها تأثير كبير على نوعية حياة المرأة وكذلك على إنتاجيتها، حيث أن التأثير الاجتماعي والاقتصادي لها كبير.[3]

إن الخيارات العلاجية للأورام الليفية العرضية محدودة وتشمل: الإجراءات الجراحية الكبرى (استئصال الرحم أو استئصال الورم الليفي) وهي تمثل الخيار العلاجي الأشيع، في حين يتم اللجوء إلى تصميم الشريانين الرحميين عند النساء اللواتي أنهين حياتهن الإنجابية، بينما يتم التحفظ على استخدام العلاج بالأمواج فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي حتى الآن ولا يزال ضمن بروتوكولات لأهداف بحثية.[4]

العديد من المريضات اللواتي يعانين من الأورام الليفية ينشدن العلاج الدوائي، ولكن لسوء الحظ فإنه وحتى الآن لا يوجد أي تصريح من قبل الFDA حول عقار دوائي فعال في إنقاص حجم الأورام الليفية وتخفيف الأعراض الناجمة عنها دون أن يكون له آثار سيئة ناجمة عن الاستعمال الطويل الأمد له.

1.1 الانتشار والشيوع:

تعتبر الأورام الليفية من الأورام الشائعة حيث تبلغ نسبة انتشارها 20–25%، وبينت الدراسات أن هذه النسبة تصل حتى 70–80% عند استعمال وسائل استقصاء مسحية، صدوية أو نسيجية.[2][17]

2.1 الأورام الليفية نسيجياً:

- **عيانياً:** الأورام الليفية أورام كروية مطاطية القوام، وعندما تقطع نصفين تبدي منظراً يشبه الدوامة، تحيط بها طبقة خارجية رقيقة من نسيج ضام تفصله عن العضلية الرحمية المحيطة.
- **نسيجياً:** تحوي الأورام الليفية على خلايا عضلية ملساء متطاولة، ومرتبة في حزم كثيفة.
- عندما يتم استبدال الخلايا العضلية الملساء ضمن الورم الليفي بمواد تنكسية مختلفة تالية لحدوث النخر، فإن هذه العملية تدعى بالتنكس.

وحسب طبيعة المادة التنكسية يسمى التنكس: هيالييني، كلسي، كيسي، مخاطي، أحمر، شحمي. تعرف هذه التبدلات بأنها تبدلات طبيعية، وتحدث هذه التبدلات النخرية والتنكسية بسبب التروية الدموية الضعيفة للورم الليفي، حيث أن كثافة التروية الشريانية ضمن الورم الليفي أقل مما هي عليه في العضلية الرحمية المجاورة، كما أن هذه التروية الضعيفة قد تتسبب بنقص تروية ضمن الورم الليفي وبالتالي حدوث احتشاء.[18]

3.1 الآلية المرضية:

إن السبب الدقيق وراء تشكل الأورام الليفية لايزال غير معروف، وقد أجريت العديد من الأبحاث حول البنية الجزيئية للأورام الليفية والعوامل المؤثرة عليها من عوامل وراثية وهرمونية وعوامل النمو المختلفة كمحاولة لفهم الآلية المرضية لهذه الأورام.

1.3.1 وراثياً:

كل ورم ليفي ينشأ من خلية عضلية ملساء سليفة واحدة، ولذلك يمكن رؤية أكثر من ورم ليفي ضمن الرحم الواحدة، كل منها من منشأ خلوي مختلف.[19]

حوالي 40% من الاضطرابات الصبغية في الأورام الليفية تتضمن الانتقال بين الصبغيات 12 و14، حذف الصبغي 7 وتثلث الصبغي 12.[20]

تشمل الطفرات الجينية النوعية الأكثر شيوعاً المورثات التالية (HMGA2,MED12)، وبشكل أقل شيوعاً (COL4A5-A6).[21]

طفرة فومارات هيدراتاز (FH) نادرة ولكنها تؤدي إلى ورم ليفي وراثي ومتلازمة سرطان الخلايا الكلوية (HCCR) التي تتميز بالورم الليفي الجلدي والرحمي وسرطان الخلايا الكلوية.[22]

تم العثور على أكثر من 100 جين في الخلايا الليفية. يبدو أن العديد من هذه الجينات تنظم نمو الخلايا، التمايز، التكاثر والانقسام. إن أنواع الكولاجين الأول والثالث موجودة بوفرة، ولكنها في حالة من الفوضى، مثل الكولاجين المساهم في تكوين الجدرة.[23]

تشير الاختلافات الجينية بين الأورام الليفية والساركوما العضلية الملساء إلى أن الساركوما العضلية الملساء لا تنتج عن التحول الخبيث للأورام الليفية. إذ أنه لم تشاهد شذوذات جينية محددة تشترك فيها الأورام الليفية والساركومات العضلية.[24] إذن، تلعب الوراثة والطفرات الجينية المحددة دوراً أساسياً في تطور الورم الليفي. كما أنه من المتوقع تحديد دور كل طفرة في تكوين الورم الليفي في المستقبل للمساعدة في تطوير العلاج.

2.3.1 هرمونياً:

إن الأورام الليفية أورام حساسة على كلٍّ من الاستروجين والبروجسترون، بدليل تطور هذه الأورام خلال فترة النشاط التناسلي وتراجعها بعد سن الضهي.

من المحتمل أن تأثير هذه الهرمونات يكون بتحريض أو بتثبيط التعبير عن عوامل النمو الخلوية أو انتاجها.

إن الأورام الليفية بحد ذاتها تخلق بيئة غنية بالاستروجين والتي تعتبر ضرورية لنمو هذه الأورام أو استقرارها.

بداية بالمقارنة ما بين الأورام الليفية والعضلية الرحمية السليمة، نلاحظ أن كثافة مستقبلات الاستروجين أعلى في خلايا الاورام الليفية مقارنة بالخلايا العضلية الرحمية السليمة، وبالتالي قدرة أكبر على الارتباط بالاستراديول، كما لوحظ أيضا أن الخلايا ضمن الورم الليفي، تكون أقل قدرة على تحويل الاستراديول إلى الاسترون الأضعف منه.[25]

أما الآلية الثالثة فتتضمن وجود تراكيز أعلى من انزيم السيتوكروم p450 مقارنة بالخلايا العضلية الرحمية الطبيعية. حيث يتواسط هذا الإنزيم قلب الأندروجينات إلى استروجين.[26]

ومن الأدلة التي تدعم هذه النظرية بعض الحالات التي تتسبب بتعرض مديد للاستروجين، وتشجع على تشكل الأورام الليفية، على سبيل المثال زيادة عدد السنوات التي يحدث فيها إنتاج زائد للاستروجين كما في

البلوغ الباكر، وزيادة مشعر كتلة الجسمBMIحيث ترتبط جميعها بزيادة خطر تشكل الأورام الليفية.[27][28]
كما أن النساء البدينات ينتجن كميات أعلى من الأستروجين، عن طريق قلب الأندروجينات إلى استروجين ضمن النسيج الشحمي، بواسطة إنزيم الأروماتاز. كما أن إنتاج الكبد للغلوبين الرابط للهرمونات الجنسية يكون أعلى عند البدينات.[29]

من العوامل الأخرى المدروسة، المعالجة الهرمونية بالاستروجين والبروجسترون عند النساء قبل سن الضهي من المحتمل أنه ليس لها أي أثر تحريضي هام لتشكيل الأورام الليفية. من الاستثناءات الحديثة على هذه البيانات أن حبوب منع الحمل الهرمونية المركبة إما أن تخفض هذا الخطر أو ليس لها أي تأثير عليه.[30] يحرض التدخين على استقلاب الاستروجين ويخفض سويات الاستروجين الفعالة حيويا في المصل. وهذا قد يفسر كيف أن المدخنات لديهن خطر أقل لتشكل الأورام الليفية.[31]

كما هو الحال بالنسبة للاستروجين، فإن كثافة مستقبلات البروجسترون A وB أعلى في الأورام الليفية مقارنة مع عضل الرحم المحيط بها. يعتبر البروجسترون المحدث للانقسام الخيطي الحاسم لنمو الورم الليفي الرحمي وتطوره، في المقابل يعمل الأستروجين "الاستراديول" على تنظيم مستقبلات البروجسترون PR والحفاظ عليها عن طريق ER-a. وبالتالي، فإن تكاثر الخلايا، تراكم المطرق خارج الخلوي وتضخم الخلايا -التي تؤدي جميعها إلى نمو الورم الليفي-يتحكم فيها البروجسترون بشكل مباشر ويقوم الاستروجين بتسهيل هذا الدور . ففي حال عدم وجود البروجسترون ومستقبلاته فإن الاستروجين ومستقبلاته لا يكفيان لنمو الورم الليفي. فقد ثبت أن الأورام الليفية تنمو بشكل أساسي خلال المرحلة الإفرازية من الدورة الشهرية، ويزيد البروجسترون الخارجي من النشاط الانقسامي في الأورام الليفية.[32] هذه العلاقة مدعومة بالأدلة:

١. مضادات البروجستين: ميفيبريستون و أوليبريستال تحفز ضموراً في معظم الأورام الليفية.[33]
٢. النساء اللواتي يُعالجن بمنبهات GnRH عادة ما ينخفض حجم الورم الليفي لديهن. وبحال، تمت إضافة البروجستين فعادة سَيُبطِل تأثيرات منبه GnRH على تقليل حجم الورم الليفي.[34]

3.3.1 عوامل خطر أخرى:

من عوامل الخطر الأخرى المتعلقة بتطور الأورام الليفية، العرق والعمر. فالأورام الليفية نادرة عند المراهقين، ولكنها تزداد مع تقدم العمر خلال فترة النشاط الجنسي، حيث تبلغ نسبة الحدوث بعمر الخمسين حوالي 70% بشكل تراكمي.

كما يكون أشيع عند الأمريكيات من أصول إفريقية مقارنة بالآسيويات والبيض.

تكون معدلات الحدوث اقل في حالات الحمل، وعند هؤلاء العاليات الخصوبة واللواتي اعتمدن على الإرضاع الطبيعي.[35]

إن وجود قريبة من الدرجة الأولى لديها ورم ليفي، تزيد خطرالإصابة عند المريضة 2,5 ضعف.

4.3.1 عوامل النمو:

إن عوامل النمو الموضعية التي تنتجها الخلايا العضلية الملساء والأورمات الليفية، تحرض نمو الأورام الليفية بشكل أساسي عن طريق زيادة المطرق خارج الخلوي. يتم التعبير عن العديد من عوامل النمو بشكل مفرط في الأورام الليفية، وهي إما أنها تزيد من تكاثر الخلايا العضلية الملساء (b-FGF,TGF-B) أو تزيد من تركيب الDNA (EGF,PDGF,) أو تحرض تركيب المطرق خارج الخلوي (TGF-B) أو تسمح بالانقسام الخلوي (TGF B,EGF,IGF,PRL) أو تسمح باستحداث الأوعية (b-FGF، VEGF).[36]

4.1 تصنيف الأورام الليفية الرحمية:

تصنَّف الأورام حسب موقعها واتجاه نموها.حيث تنشأ الأورام الليفية تحت المصلية من الخلايا العضلية القريبة من مصلية الرحم وتنمو باتجاه الخارج، وعندما تتصل هذه الأورام بسويقة على العضلية الرحمية المنشأ فإنها تدعى بالأورام الليفية المعنقة.

أما الأورام الليفية داخل العضلية فإن نموها يتركز ضمن جدار الرحم.

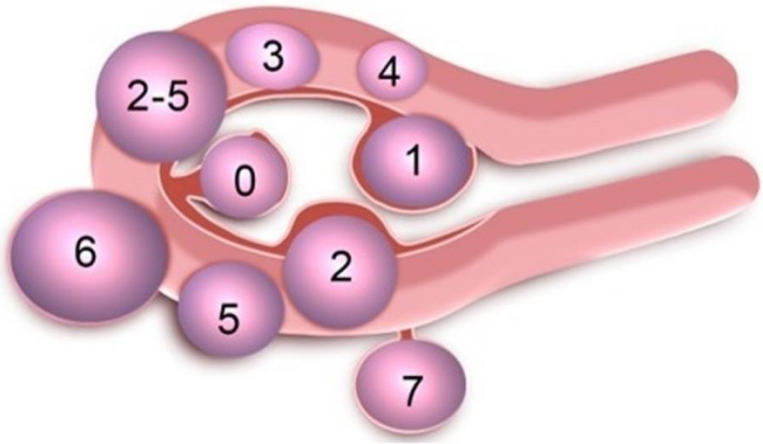
والأورام الليفية تحت المخاطية فتكون قريبة من البطانة الرحمية وتنمو باتجاهها وقد تتدلى داخل التجويف الرحمي.

بالنسبة للأورام الليفية خارج جسم الرحم، فإن 0,4% فقط من الأورام الرحمية تتطوَّر على حساب عنق الرحم. بالإضافة إلى ندرة تطور الأورام الليفية على حساب المبيضين والبوقين والرباط العريض والمهبل والفرج.[37]

وفيما يلي نستعرض تصنيف FIGO للأورام الليفية عام 2011، **الشكل (1)**:

- ✓ (0) عندما يكون الورم الليفي معنقا ومتبارزا ضمن جوف الرحم.
- ✓ (1) ورم ليفي تحت مخاطي أقل من 50 %منه ضمن العضلية.
- ✓ (2) ورم ليفي تحت المخاطية 50% أو أكثر منه ضمن العضلية.
- ✓ (3) ورم ليفي ضمن العضلية بشكل كامل، لكنه يلامس البطانة الرحمية.
- ✓ (4) ورم ليفي ضمن العضلية بشكل كامل بدون أي اتصال له مع البطانة الرحمية أو مع المصلية.
- ✓ (5) ورم ليفي تحت المصلية 50% منه أو أكثر ضمن العضلية.
- ✓ (6) ورم ليفي تحت المصلية أقل من 50 %ضمن العضلية.
- ✓ (7) ورم ليفي تحت المصلية معنق.
- ✓ (8) حالات أخرى خاصة مثل الورم الليفي الطفيلي والورم الليفي على العنق.

أما بالنسبة للأورام الليفية مختلطة الموقع فيرمز له برقمين بينهما فاصلة معترضة، يشير الرقم الأول إلى علاقته مع المخاطية والرقم الثاني إلى علاقته مع المصلية.



الشكل (1): تصنيف FIGO للأورام الليفية لعام2011.

5.1 الأعراض:

لا ترتبط الأورام الليفية بنسبة وفيات تقريباً ولكنها قد تتسبب بإمراضية وتؤثر على نوعية حياة المريضة بشكل هام.

الأورام الليفية لا عرضية عند نسبة كبيرة من المريضات (20 – 50% من الحالات)، وفي 20 – 30 % من الحالات تكون عرضية، حيث قد تعاني المريضة من: النزف، الألم، أعراض انضغاطية، العقم. عموماً فإن نسبة حدوث هذه الأعراض تزداد بازدياد قياس وحجم الأورام الليفية.

1.5.1 النزف:

يعتبر النزف أشيع أعراض الأورام الليفية لاسيما النزف الطمثي الغزير، ويعتقد أن الوريدات البطانية المتسعة هي المتهمة بحدوث ذلك، حيث أن اضطراب تنظيم عوامل النمو الموضعية الفعالة وعائياً يسمح بحدوث هذا التوسع. وعندما تتمزق هذه الأوعية المحتقنة عند انسلاخ البطانة في موعد الطمث، فإن النزف من هذه الأوعية الشديدة الاتساع يتفوق على آليات الإرقاء الطبيعية. ولذلك فإن الأورام الليفية داخل العضلية وتحت المخاطية تكون أكثر قابلية لإحداث نزف طمثي غزير.[38]

2.5.1 الألم والأعراض الانضغاطية:

يمكن أن تتسبب الرحم المتضخمة بشكل كاف بالشعور المزمن بالثقل وتعدد بيلات والسلس البولي أو الإمساك، ونادراً ما تمتد الأورام الليفية لتضغط على الحالب وتسبب انسداد فيه واستسقاء كلوي. بالإضافة لذلك قد تعاني المريضة من عسرة طمث وعسرة جماع، وألم حوضي غير دوري. الألم الحوضي الحاد من الشكايات الأقل شيوعاً ولكنه غالباً مايشاهد في التنكس أو تدلي الورم الليفي.[39][40]

من الاختلاطات انفتال الأورام الليفية المعنقة تحت المصلية، والأسر البولي الحاد، أو الخثار الوريدي العميق.[41]

يتسبب تنخر الأورام الليفية بألم حاد وحمى وارتفاع في الكريات البيض. قد يسبب هبوط الورم المعنق من جوف الرحم التشنج أو الألم الحاد حيث يمتد الورم لقناة عنق الرحم ليمر من خلالها. ومن الشائع حدوث نزيف مصاحب أو إفرازات مصلية. نادراً ما يؤدي الهبوط إلى انقلاب رحم.

أيضا قد تنفتل ساق الورم الليفي الكبير المعنق بشكل حاد لتسبب اقفاراً وألماً وفي هذه الحالة فإن الخيار العلاجي هو قطع جراحي للساق واستئصال الورم الليفي.

3.5.1 العقم والاجهاضات:

يمكن أن تتسبب الأورام الليفية بانخفاض الخصوبة، ولكن فقط1-3% من حالات العقم تعود للأورام الليفية بشكل معزول.[42] من آثار الأورام الليفية المفترضة بالتأثير على الإخصاب: إغلاق مجل البوق، وإعاقة التقلصات الرحمية الطبيعية التي تساهم في وصول النطاف إلى البويضة، كما أن تشويه بطانة الرحم قد يعيق حدوث التعشيش وانتقال النطاف، وأيضاً الأورام الليفية تترافق بحدوث التهاب وتبدلات وعائية في البطانة مما يعيق حدوث التعشيش.[43]

إن حالات العقم المتعلقة بالأورام الليفية تكون أكثر ارتباطاً بالأورام الليفية تحت المخاطية من بقية الأورام في مناطق اخرى من الرحم، والدليل على ذلك تحسن معدلات الحمول بعد إجراء تنظير رحم لعلاج مثل هذه الحالات.[44]

إن كلاً من الأورام الليفية والإجهاض شائعان، ولم يتم إثبات العلاقة بينهما حتى الآن. ولا يوجد أي دليل حتى الآن يثبت أن العلاج الجراحي للأورام الليفية يخفض من نسبة الإجهاضات.[43][45]

4.5.1 تظاهرات سريرية أخرى:

في أقل من 0.5% من النساء اللواتي لديهن أورام ليفية يتطور لديهن تناذر احمرار الدم المرتبط بالأورام الليفية، هذا التناذر قد يكون سببه الانتاج الزائد للاريتروبيوتين من الكليتين أو من الأورام الليفية بحد ذاتها وفي هذه الحالة تعود كتلة الكريات الحمر إلى الطبيعي بعد استئصال الرحم.[46]

وقد تتسبب الأورام الليفية بمتلازمة ميغز الكاذبة، والتي تتألف من حبن وانصباب جنب وأورام ليفية مبيضية.

6.1 التشخيص:

1.6.1 الفحص الحوضي:

غالباً ما يتم تحديد الأورام الليفية العضلية وتحت المصلية الهامة سريرياً بواسطة الفحص الحوضي، حيث تشمل الموجودات الضخامة الرحمية والحواف الغير منتظمة أو كلاهما.[47]

2.6.1 الأمواج فوق الصوتية:

يعتبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية من أكثر الوسائل المتاحة لتشخيص الأورام الليفية وأقلها كلفة. حيث يتم إجراء الكشف الصدوي لتحري تشريح الحوض وتمييز الأورام الليفية عن الإمراضيات الحوضية الأخرى، ويؤمن الإيكو المهبلي رؤية أوضح، ولكن في بعض الحالات يكون الرحم متضخماً بشدة، بحيث يلزم إجراء ايكو عبر البطن لمسح كامل جسم الرحم.

تختلف المظاهر الصدوية للأورام الليفية من ناقصة إلى عالية الصدوية، تبعاً لنسبة الخلايا العضلية الملساء إلى النسيج الضام، وفيما إذا كانت قد تعرضت لأي تنكس.

إن التنكس الكلسي و الكيسي يعطيان أكثر المظاهر الصدوية تميّزاً، حيث تعطي التكلسات مظهراً عالي الصدوية على شكل حلقة تحيط بالورم الليفي غالباً، ونادرا ماتتوزع عشوائياً ضمن كتلة الورم الليفي .

في حين أن التنكسات المخاطية والكيسية تعطي منظر مناطق متعددة صغيرة ناقصة الصدوية أو لاصدوية غير متساوية بالقياسات وغير منتظمة، ناعمة الحواف.[47]

في الآفات الموضعية مثل الأورام الليفية تحت المخاطية، تبدو البطانة الرحمية بالايكو المهبلي ثخينة أو غير منتظمة، وقد تساهم الآليات المساعدة في التصوير بإيضاح التشريح. من هذه الأساليب الايكو مع حقن محلول سالين ضمن جوف الرحم، وتنظير جوف الرحم. هذه التقنيات قد تقدم معلومات إضافية.

كما أن الإيكو المهبلي ثلاثي الأبعاد مع أو بدون حقن سالين قد يكون له أهمية كبيرة في تشخيص الأورام الليفية وكلها ذات حساسية ونوعية تتراوح بين 98–100 %.[48]

3.6.1 الإيكو دوبلر:

إن للأورام الليفية نظاماً مميزاً من التروية الدموية يمكن تحديده بالإيكو دوبلر والدوبلر الملون. حيث تظهر بشكل نموذجي على شكل حلقة من التوعية محيطة بالورم الليفي مع امتداد لبعض الأوعية التي تخترق مركز كتلة الورم الليفي. كما أن الإيكو دوبلر يمكنه التمييز بين الأورام الليفية خارج الرحمية والكتل الحوضية الأخرى، أو بين البوليبات والأورام الليفية تحت المخاطية.

4.6.1 الرنين المغناطيسي:

قد يكون الرنين المغناطيسي ضرورياً عندما يتعذر التصوير الصدوي بسبب خلل في تشريح الحوض أو لأسباب تتعلق ببنية الجسم. ورغم قلة استعمال هذه الاستقصاءات، فإنها تقدم معلومات دقيقة عن حجم وعدد وموقع الأورام الليفية ومدى قربها من المثانة أو المستقيم أو جوف الرحم. وبالتالي فإن الرنين المغناطيس قد يساعد قبل الجراحة للإحاطة الكاملة بالمعلومات وبالتالي لايتم إغفال أي ورم ليفي اثناء الجراحة.[49]

الأهم من ذلك، يمكن أن يساعد (MRI) أيضاً في التمييز بين الورم الليفي المتوضع بقعر الرحم (مؤشر مناسب لاستئصال الورم الليفي) وبين الأدينوميوز الذي يحتاج لاستئصال رحم.

صور الزمن الثاني T2: عادة ما تظهر الأورام الليفية داكنة – متجانسة – ذات حدود واضحة. مناطق الاستحالات تبدي اختلافات عن هذا المظهر النموذجي.

يوفر المرنان أيضاً دقة عالية في تشخيص الساركوما العضلية الملساء (LMS) لكن ليست تامة إذ تظهر غالبا ككتلة مفردة كبيرة مع استحالة كيسية.

7.1 التدبير:

إن التطور في علاجات الأورام الليفية بطيء قد تكون الأسباب وراء ذلك هو أن العديد من النساء المصابات لاعرضيات وأنها أورام سليمة والإمراضية المتعلقة بها منخفضة.[50]

كما أن بعض النساء اللواتي يكون استئصال الرحم هو الحل الوحيد والنهائي لديهن يفضلن التأقلم مع الأعراض ويوقفن البحث عن علاج ناجح.

تشمل الخيارات العلاجية: المراقبة، العلاج الدوائي، استئصال الورم الليفي بالتنظير أو بفتح البطن أو بتنظير الرحم، استئصال الرحم، تصميم الشريانين الرحميين، الأمواج فوق الصوتية الموجهة.

1.7.1 المراقبة:

بغض النظر عن قياس الورم الليفي، فإن الأورام الليفية اللاعرضية يمكن تدبيرها بالمراقبة بإجراء فحص حوضي سنوي عادة.

قد يعيق كل من الحجم الكبير للرحم والحواف غير المنتظمة له تقييم الملحقات، كما أن البدانة قد تعيق تقييم كل من الملحقات والرحم حتى بحجمه العادي، وفي هذه الحالات يفضل البعض إجراء فحص صدوي سنوي.[51]

عموماً فإن الأورام الليفية بطيئة النمو، وقد أظهرت دراسات صدوية طويلة الأمد أن معدل نمو الأورام الليفية حوالي 0,5سم فقط سنوياً، علماً أنه لوحظت بعض الحالات كان معدل النمو فيها أكبر من 3 سم سنوياً.[47]

إن معدل نمو الأورام الليفية قد يختلف عند نفس المريضة ما بين عام وآخر، كما أن بعض الأورام الليفية قد تتراجع بشكل تلقائي.[52] ولذلك فإنه من الصعب توقع بدء نمو الأورام الليفية وتطور أعراض، وبذلك تعتبر المراقبة الدورية هي الخيار الأفضل للمريضات اللاعرضيات أو عندما تكون الأعراض خفيفة الشدة، لاسيما النساء في فترة ماحول سن الضهي، حيث أنه بعد سن الضهي يتوقف النزف وتتراجع الأعراض.

إن هذه المراقبة العرضية نادراً ماتتسبب بالضرر للمريضة، باستثناء الحالات التي تعاني فيها المريضة من فقر الدم الشديد بسبب النزف الطمثي الغزير المرتبط بالأورام الليفية، واللواتي يعانين من استسقاء كلية بسبب انسداد الحالب بالورم الليفي المتضخم.[53]

2.7.1 المعالجة الدوائية medical management :

يُفضل العلاج الدوائي طويل الأمد بحال الأورام الليفية العرضية إذ يوفر تخفيفاً مناسباً للأعراض لدى بعض النساء، بالدرجة الأولى في الحالات التي يكون فيها النزيف هو العرض السائد أو الوحيد.

بشكل عام، فإن 75 % من النساء تحصل على بعض التحسن على مدار عام واحد من العلاج الدوائي، ولكن معدلات الفشل طويلة المدى مرتفعة (علاج دوائي فعال يقود لشفاء كامل ودائم للورم الليفي غير متوفر حتى الآن).

في حالات أخرى، يتم استخدام العلاج الدوائي كعامل مساعد قبل الجراحة على المدى القصير. أيضاً، نظراً لأن هذه الأورام تتراجع عادةً بعد انقطاع الطمث، تختار بعض النساء العلاج الدوائي لتخفيف الأعراض حتى الوصول لسن الضهي.

1.2.7.1 الهرمونات الستيروئيدية الجنسية:

استعملت كل من موانع الحمل المركبة والبروجستينات لإحداث ضمور في بطانة الرحم ولإنقاص انتاج البروستاغلانديناتعند مريضات الأورام الليفية.

تعتبر موانع الحمل الهرمونية خياراً علاجياً ملائماً للأعراض المرتبطة بالطمث، على أية حال وبسبب التأثير الغير متوقع للبروجستينات على نمو الأورام الليفية كما ذكرنا سابقا فإنACOG توصي بمراقبة لصيقة لقياس كل من الأورام الليفية والرحم.[51]

موانع الحمل الفموية فعالة في الحد من نزيف الحيض على المدى القصير وقد تمنع تطور الأورام الليفية الرحمية.[54]

2.2.7.1 اللوالب الهرمونية:

قد تكون اللوالب المحررة لليفونورجستريل علاجاً مناسباً عند عدد من النساء اللواتي يعانين من النزف الطمثي الغزير بسبب الأورام الليفية. حيث أن هذه اللوالب تخفف من النزف الطمثي وترفع الخضاب عند المريضات ولكنها ليست فعّالة في انقاص حجم الأورام الليفية.[55]

3.2.7.1 مضادات البروجسترون:

كما لوحظ سابقاً، فإن البروجستينات أساسية لنمو الأورام الليفية، ولذلك تعتبر مضادات البروجسترون خياراً علاجياً آخراً، منطقياً يرتبط البروجسترون إلى مستقبلاته ضمن الورم الليفي وتكون هذه المستقبلات من النمط Aأو B وتكون المستقبلات A بتركيز أعلى ضمن الورم الليفي.[56]

يمكن لعناصر محددة أن ترتبط بشكل تنافسي مع هذه المستقبلات وتصنف هذه المواد كمضادات للبروجسترون إذا كان تأثيرها العام مضاد للبروجسترون.

إن mifepristone وهو مضاد بروجسترون ومعروف أيضا بال486-RU ينقص حجم الأورام الليفية إلى النصف تقريباً، ويستخدم بجرعات مختلفة تتراوح مابين 2,5 حتى 10 مغ فموياً لمدة 3 -6 أشهر.[57]

إن الآثار الجانبية له والتي تشمل كل من الأعراض المحركة الوعائية وتعرض البطانة الرحمية لتأثير استروجيني غير معاكس قد حدَّت من استخدامه، عموماً فإن الترخيص الوحيد للميفيبريستون من قبل FDAهو استخدامه لإنهاء الحمل الباكر، كما أن الأشكال الدوائية المتوفرة منه تكون بجرعات 200 مغ، وهي تفوق الجرعة اللازمة لتدبير الأورام الليفية.

4.2.7.1 Ulipristal Acetate :

وهو من المعدلات الانتقائية لمستقبلات البروجسترون وله تأثير مماثل للميفيبريستون ويعطى بجرعات يومية 5-10 مغ يومياً، ويتحكم بالنزف الطمثي الناجم عن الأورام الليفية في 90% من الحالات.[58]

إن التأثيرات السلبية لهذه الزمرة الدوائية على البطانة الرحمية تحد من استخدامها، وتجعل استخدامها محدوداً قبل الجراحة. العديد من المركبات التي تعود إلى هذه الزمرة لاتزال تحت التجربة لكن حتى الآن لايتوفر أي من المنتجات التجارية المتاحة لعلاج الأورام الليفية.

يمارس UPA تأثيراً مضاداً للبروجسترون في الورم الليفي مؤديا لإنقاص حجمه حيث يستمر الانخفاض في الحجم لدى غالبية المرضى لمدة 6 أشهر بعد نهاية العلاج.[59]

لا يكون تأثير UPA على البطانة الرحمية كمضاد بروجستيني نقي، إذ أنه يؤدي إلى تبدلات بطانية حميدة تم تصنيفها وفقا للتصنيف الجديد ب PAECs الذي يعكس النمو غير المتزامن (خلل في التزامن) بين السدى والغدد، وتكون هذه التبدلات عكوسة حيث تتراجع خلال 3- 6 أشهر من إيقاف الدواء. ولهذا السبب الأساسي تم تحديد كل كورس علاجي حتى 12 أسبوع.[33]

الوكالة الأوروبية للأدوية لا تزال تسمح بكورس وحيد ل 12 أسبوع قبل الجراحة، والكورسات الإضافية مسموحة فقط لغير المؤهلين للجراحة.

مؤخراً تزايد القلق بشأن إصابة الكبد، وأمراض الكبد الأساسية هي الآن مضاد استطباب. لذا يجب إجراء وظائف كبد قبل المعالجة، ثم شهريا خلال أول كورسين وأخيرا بعد 2 – 4 أسابيع من انتهاء العلاج. ارتفاع خمائر الكبد 3 أضعاف أو أكثر فوق الحد الطبيعي يجب أن يحث على ايقاف العلاج.

5.2.7.1 الأندروجينات:

تشمل: danazol وgestrinone و هي تثبط إفراز GnRH الوطائي ومنع تكوين الستيروئيد في المبيض، ولذلك فهي تقلص من حجم الأورام الليفية ترتبط مع مستقبلات الاستروجين والبروجسترون دون تفعيلها مما يتسبب بتلقيم راجع سلبي لكل من FSHوLH، وبالتالي فإنه يقلل من مستويات الا ستروجين عن طريق التثبيط وتقلل من النزف المرتبط بها.[60]

ارتبط الدانازول بتراجع في حجم الأورام الليفية بنسبة 20– 25%، إلا أن الآثار الجانبية لهذه المركبات التي تشمل الشعرانية والعد تحد من استخدامها كخط علاجي أول.[61]

6.2.7.1 شادات GNRH:

وهي مشتقات صنعية للهرمون المحرر لحاثات الأقناد GNRH decapeptide. ومن هذه المركبات نذكر مايلي :

- Leuprolide acetate: مصرَّح به من قبل منظمة FDA لعلاج الأورام الليفية بجرعة (3,75) مغ شهرياً أو (11,25) مغ كل 3 أشهر، بالطريق العضلي.
- goserelin : من شادات GNRHالأقل استعمالاً، يستعمل بجرعة (3,6) مغ شهرياً أو (10.8) مغ كل 3 أشهر كغرسات تحت الجلد.
- Triptorelin: بجرعة (3.75) مغ شهرياً أو (11.25) مغ كل 3 أشهر على شكل حقن عضلية.
- Nafarelin: بجرعة (200) ميكروغرام مرتين يومياً على شكل بخاخ أنفي.

المركبات الثلاثة الأخيرة لم يصرح بها من قبل منظمة FDA لعلاج الأورام الليفية، ولكن استخدامها أظهر فعالية في علاج الأورام الليفية.

تسبب شادات GNRH تقلصاً في حجم الأورام الليفية باستهدافها لنمو الأورام الليفية الذي يحرضه كلاً من الاستروجين والبروجسترون. بداية تحرض هذه المركبات مستقبلات حاثات الأقناد النخامية مسببة تحرراً زائداً لكل من FSHو LH بشكل مماثل لتأثير هرمون GNRHوهذا ما يدعى بتأثير ال flare، يستمر هذا الطور مدة أسبوع .ولكن مع التأثير طويل الأمد لهذه الشادات فإنها تزيل حساسية مستقبلات حاثات الأقناد وتثبِّطها ,مما يتسبب بإزالة الحساسية وتوقف الإفراز النبضي لل GNRH,وكنتيجة منطقية لذلك يتم كبح إنتاج الاستروجين بعد 1–2 أسبوع من البدء بشادات GNRH.[62][63]

تشمل نتائج العلاج بشاداتGNRH تراجع تدريجي في حجم كل من الرحم والورم الليفي، بنسبة 30–40%عند أغلب النساء المعالجات، وغالباً ما يحدث هذا التراجع في غضون ثلاثة أشهر من بدء العلاج.

تشمل الفوائد السريرية لتراجع حجم الأورام الليفية: تراجع الشعور بالألم وتناقص النزف الطمثي وعادة ما يحدث انقطاع طمث. خلال هذه الفترة تعطى النساء المصابات بفقر الدم معالجة فموية بالحديد لإعادة بناء كتلة الكريات الحمراء وزيادة مخازن الحديد.[64] نموذجياً يجب أن يستمر العلاج بشاداتGNRH مدة3–6 أشهر.

بعد إيقاف العلاج فإن الطمث الطبيعي يعود في غضون 4–10 أسابيع، ولكن ولسوء الحظ فإن الأورام الليفية تعود لتنمو وتستعيد حجمها الأصلي قبل العلاج أيضاً، ويحدث ذلك في غضون 3–4 أشهر.[65]

شادات GNRHمكلفة ولها مخاطر وآثار جانبية هامة تنجم من الانخفاض الشديد لسويات الاستروجين في المصل لتصبح مماثلة لما هي عليه عند النساء بعد سن الضهي، حيث تنخفض مستويات الاستروجين بنسبة 95% عند النساء المعالجات.[66]

قد يحدث فقدان بنسبة 6 % من الكثافة العظمية للعظام الاسفنجية بعد 6 أشهر من العلاج ولا يكون قابلاً للتراجع بعد إيقاف العلاج عند جميع المرضى.[67] ولذلك لا يوصى باستعمال هذه الأدوية بمفردها لمدة تزيد عن 6 أشهر.

للتخفيف من شدة الأعراض الجانبية ومن أهمها الأعراض المحركة الوعائية وتناقص الكتلة العظمية، يتم إضافة أدوية مع شادات GNRH,وتدعى هذه الإضافة بالمعالجة الداعمة. وتعتمد هذه المعالجة على مبدأ أن سويات الاستروجين اللازمة لتخفيف الأعراض المحركة الوعائية وفقدان الكثافة العظمية، هي تحت العتبة

اللازمة لتحريض إعادة نمو الأورام الليفية. تشمل هذه المعالجة الداعمة كلّا من الاستروجين المشترك مع البروجسترون بجرعات منخفضة مماثلة لما هي عليه في المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن الضهي.

يمكن استخدام أحد أنواع المعدلات الانتقائية لمستقبلات الاسترجين كمعالجة داعمة، مثل Tibolone أو Raloxifene حيث أنها تقي من فقدان الكتلة العظمية كما أنه يمكن البدء باستخدامها بالتزامن مع البدء بشادات GNRH، و لكن لسوء الحظ فإن نسبة كبيرة من النساء يعانين من الأعراض المحركة الوعائية أثناء تناول معدلات مستقبلات الاستروجين.[68] كما أن الرالوكسيفين يترافق مع زيادة في خطر حدوث الانصمام الوريدي الخثري .[69]

بسبب محاذير استعمال شادات GNRH لا توصي ACOG باستعمال هذه المركبات أكثر من 6 أشهر بدون معالجة داعمة.كما أن استخدامها القصير الأمد قبل الجراحة له العديد من الفوائد، حيث يقلل من النزف الطمثي ويعطي فرصة لتصحيح فقر الدم، كما أن تراجع حجم الرحم يقلل من اختلاطات الجراحة.[70]

7.2.7.1 مضادات الهرمون المحرر لحاثات الأقناد GNRH:

من ميزات هذا النوع من المعالجة هو غياب تأثير flare المشاهد عند المعالجة بالشادات، إلا أن صعوبة استخدام هذه الأصناف تكمن في أنها معدة للحقن بشكل يومي، كما أن الغرسات العميقة لم تحقق تثبيط كافي لإنتاج الاستروجين أو لنمو الأورام الليفية.[71]

هناك نوعين من هذا الصنف، هما Cetrorelix و Ganirelix.

Elagolix هو أحد مضادات GnRH الحديثة الفموية غير الببتيدية التي يتم تقييمها حالياً لعلاج الاندومتريوز والأورام الليفية. [72]

أحد ميزاتها: غياب تأثير ال flare للغونادوتروبين (موجهات القند) وبالتالي يكون لها تأثير وفترة علاج أقصر بكثير.[73]

في تجارب عشوائية لوحظ تراجع كل من النزف الطمثي وحجم الورم الليفي، إلا أن الهبات الساخنة كانت من الآثار الجانبية المهمة وذلك بسبب كبح GnRH. تخفف المعالجة المساعدة أو الإضافية من شدة الهبات الساخنة ونقص الكثافة المعدنية للعظم خلال 6 أشهر من العلاج دون التأثير على إنقاص خسارة الدم الطمثي.

8.2.7.1 مضادات مستقبلات الاستروجين (فولفيسترانت) (Fulvestrant):

يقلّل فولفيسترانت من تنظيم مستقبلات الأستروجين. ومع ذلك فإنه لم يكن فعالًا مثل منبهات GnRH "goserelin" في تقليل حجم الورم الليفي والرحم وفي إحداث انقطاع الطمث.[74]

9.2.7.1 معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائية (SERMs):

هي أدوية غير ستيروئيدية ترتبط بمستقبلات الأستروجين وقد تعمل كمنبهات أو مثبطات لإنتاج تأثيرات خاصة بالأنسجة. تُستخدم بشكل عام لعلاج ومنع تكرار الإصابة بسرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات الأستروجين.

التاموكسيفين (tamoxifene) له خصائص منبهة على الرحم، لكن الرالوكسيفين (raloxifene) هو أكثر SERM دراسة لعلاج الورم الليفي.[75]

بالنظر إلى البيانات المتضاربة والمحدودة المتعلقة باستخدام الرالوكسيفين وحده، من الصعب التأكد من تأثيره الحقيقي على الأورام الليفية الرحمية، على الرغم من أنه قد يكون مساعدًا مفيدًا لمنبه GnRH في إحداث انكماش الورم الليفي.

10.2.7.1 العلاجات غير هرمونية:

- **الترانيكساميك أسيد:**

وهو مضاد لانحلال ألياف الفيبرين، لم يتم تقييم هذا المركب لعلاج النزف المتعلق بالأورام الليفية بشكل خاص ولكن بعض الدراسات التحليلية أظهرت بعض الفائدة من استخدامه لعلاج النزف الطمثي المرتبط بالأورام الليفية بجرعة (1) غرام، 3مرات يومياً ولمدة 3-5 أيام.[76]

- **مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية:**

لاتزال فوائد مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية في علاج النزيف المتعلق بالأورام الليفية غير واضحة، حيث كانت نتائج الدراسات حول هذا الأمر متضاربة.[77] ولذلك رغم الفائدة المحتملة لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية لعلاج عسرة الطمث المتعلقة بالأورام الليفية فإن البيانات المتوفرة لا تدعم استعمالها كحل وحيد لعلاج النزف الطمثي المتعلق الأورام الليفية.[78]

➢ **مثبطات الأروماتاز:**

بسبب سويات الأروماتاز المرتفعة في الأورام الليفية، فإنه يبدو من المنطق استخدام مثبطات الأروماتاز كعلاج للأورام الليفية.

أنزيم الأروماتاز يحول الأندروجينات إلى أستروجينات وهو فعال في المبيض، الثدي، بطانة الرحم، النسيج الشحمي والعظم. استخدام مثبطات الأروماتاز لدى النساء قبل سن الضهي تكبح انتاج الأستروجين في الورم الليفي مع كبح جزئي فقط لهذا النشاط ضمن المبيض.

في دراسات قليلة أنقصت AIs حجم الورم الليفي بنسبة 50 % تقريبا وحسنت الأعراض الطمثية خلال 3 أشهر من المعالجة.[79]

الآثار الجانبية: الهبات الساخنة، غثيان، ألم عضلي هيكلي. بالإضافة إلى ذلك قد يزيد استخدام AIs من تحرير FSH الذي يؤدي لتشكيل كيسات جريبية متعددة. التأثيرات طويلة الأمد على العظم والصحة الوعائية القلبية غير واضحة.

الأدلة الحالية غير كافية لدعم استخدام مثبطات الأروماتاز في علاج النساء المصابات بأورام الرحم الليفية وهي غير مرخصة من قبل (FDA). لذلك هناك حاجة لدراسات مستقبلية أكبر لتحديد دورها السريري.[80]

3.7.1 المعالجة التداخلية الشعاعية:

1.3.7.1 تصميم الشريانين الرحميين (UAE)Uterine Artery Embolization :

وهو تداخل وعائي يتم فيه إجراء تصميم للشريانين الرحميين بواسطة جزيئات صغيرة مشتقة من كحول البولي فينيل أو جزيئات صنعية أخرى، حيث يتم إيقاف التدفق الدموي وبالتالي حدوث إقفار وتنخر في الورم الليفي.

وبسبب أن الأوعية المروية للورم الليفي ذات قطر أكبر من تلك المروية للعضلية السليمة، فإن هذه الجزيئات تتجه بشكل تفاضلي إلى الورم الليفي وتعزله عن العضلية الرحمية المحيطة.

قبل تصميم الشريانين الرحميين، يتم إدخال قثطرة من أحد الشريانين الفخذيين وحقن مادة ظليلة من الفلوروسيئين لتحديد الشريانين الرحميين والتمكن من إدخال القثطرة إليهما.

يعتبر تصميم الشريانين الرحميين خياراً علاجياً عند المريضات اللواتي لديهن أورام ليفية رحمية مع أعراض سريرية هامة مستمرة رغم التدبير الدوائي، وتعتبر استطباباً لاستئصال الرحم أو للتدبير الجراحي للأورام الليفية. عند النساء اللواتي لم ينهين حياتهن الانجابية يفضل اللجوء لاستئصال الورم الليفي بدلاً من هذا الإجراء كما تعتبر الأورام الليفية المعنقة تحت المخاطية غير مناسبة لهذا الإجراء، لأنها قد تتنخر وتنسلخ، كما تستبعد الأورام المعنقة تحت المصلية لنفس الأسباب. ولكن تمت إزالة هذا التحذير من قبل جمعية التداخلات الشعاعية بناءً على بيانات إضافية.[81]

يؤديUAE إلى تقلص الأورام الليفية بنسبة 30- 46 %. لا تخف شدة النزف مباشرة وإنما خلال 6 أشهر حتى تلاحظ الاستجابة السريرية. أظهرت التجارب المتنوعة معدلات مرتفعة من تحسن الأعراض وارتياح المريضات.[82]

عادة ما تتم إزالة الورم الليفي المتنخر الذي يمر من خلال المهبل في العيادة، وبحال وجود بقايا ضمن جوف الرحم أو التصاقها بشدة إلى جدار الرحم فإنها قد تحتاج لتوسيع وإفراغ D&C.[83]

هناك العديد من الاختلاطات التي تتعلق بهذا الإجراء، أهمها خروج أجزاء من الورم الليفي عبر المهبل بسبب النخر الحاصل وغالباً ما يحدث هذا الاختلاط في الأورام التي لها اتصال مع البطانة، وقد تحتاج بعض الحالات إلى تجريف رحم كما أن الورم الدموي الفخذي والإفرازات المهبلية المستمرة يعتبران من الاختلاطات الشائعة أيضاً.[84]

قد يحدث انقطاع طمث عابر يستمر لعدة دورات بسبب الارتفاع العابر للFSH . وقد يحدث انقطاع طمث دائم عند المريضات الاكبر سناً، هذه الاختلاطات ناجمة عن تصميم المفاغرات بين الشرايين الرحمية والمبيضية.[85]

2.3.7.1 التدبير بالأمواج فوق الصوتية المركزة الموجهة بالرنين المغنطيسي-MRgFUS(MR guided focused ultrasound):

يؤمن الرنين المغناطيسي الدقة في استهداف نسيج الورم الليفي بالأمواج فوق الصوتية التي تتسبب برفع حرارة نسيج الورم الليفي وتخريبه دون إحداث أذية حرارية للأنسجة المحيطة. تستمر الجلسة مدة 2-3 ساعات تستلقي المريضة خلالها على البطن وتدخل ضمن جهاز الرنين المغناطيسي، وتوضع قثطرة بولية

قبل الإجراء. بعد المعالجة يتم الحصول على صور المرنان المحسن بالغادولينيوم لقياس الحجم غير المشبع أثناء العلاج وهذا يرتبط إيجابيا بإنقاص شدة الأعراض وحجم الورم.

تتضمن الاختلاطات الصغرى المحتملة: نز مهبلي، حمى، بيلة دموية ووذمة جدار البطن. الاختلاطات الكبرى الأكثر أهمية: صمة وريدية خثارية، بقاء نسيج ورمي ليفي متنخر ضمن جوف الرحم، نزف رحمي غزير، التهاب بطانة الرحم وحروق.

تشمل عيوب نظام MRg–FUS ارتفاع معدل الاستبعاد، متطلبات جهاز التصوير بالرنين المغناطيسي، مكلفاً، يستغرق وقتا طويلا، علاج ورم ليفي واحد في كل مرة، واستهداف مركز الورم الليفي مركزياً بينما ثبت أن الأورام الليفية تنمو في الغالب بشكل محيطي.[86]

أظهرت الدراسات أن MRgFUS يحسن نوعية الحياة وتحمله جيد. إذ ينتج عنه انخفاض في حجم الورم الليفي بنسبة 37– 40 %، كما لوحظ تحسن الأعراض خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد المعالجة، وقد تم الحفاظ على هذا التحسن على الأقل خلال 24 – 36 شهر من المتابعة. لكن في 13–14% من الحالات بعد > 12 شهر من MRgFUS سوف تحتاج المريضات لإجراءات بديلة ومنها استئصال الرحم.[87]

مضادات الاستطباب: الحمل، وجود خباثة رحمية، سن الضهي، أورام ليفية مع استحالات تكلسية، بالإضافة لمضادات الاستطباب العامة للتصوير بالرنين المغناطيسي وعوائق مسار الطاقة مثل ندبات جدار البطن أو الأمعاء أو الأجسام المعدنية.

وشملت محاذير الاستخدام في دراسات أخرى: الرغبة بالانجاب، انتان حوضي فعال، أية حالة مرضية أخرى في الرحم، ورم ليفي بقياس أكبر من 10 سم، أو قياس حجم الرحم أكبر من 24 أسبوع حملي.

4.7.1 الجراحة:

عند النساء اللواتي تستمر الأعراض السريرية لديهن بالرغم من العلاج المحافظ فإن العلاج الجراحي يعتبر ضرورياً.

تشمل الخيارات الجراحية استئصال الورم الليفي (بالتنظير أو عبر فتح البطن أو بتنظير الرحم)، واستئصال الرحم (بطنيا أومهبليا أو بالتنظير)، واجتثاث البطانة الرحمية، وتطبيق الأمواج الراديوية المستمرة من خلال تنظير البطن.

1.4.7.1 تشمل استطبابات العلاج الجراحي:

- أورام ليفة حجمها أكبر من 12w
- نمو سريع للورم الليفي {أكبر أو يساوي 6wخلال سنة أو أقل}
- عقم (مثلاً ورم ليفي قرني)
- فقر دم ناجم عن الاضطرابات الطمثية
- عسرة طمث ثانوية شديدة: علماً أنَّ الجراحة ليست استطباباً مباشراً بل نلجأ إليها بعد فشل العلاج الطبي الدوائي

2.4.7.1 استئصال الرحم:

يعتبر استئصال الرحم أشيع الإجراءات الجراحية عند مريضات الأورام الليفية. تؤدي الجراحة إلى تحسن الأعراض من آلام حوضية وأعراض بولية وتعب وأعراض نفسية واضطرابات الوظيفة الجنسية. عموماً يجب الموازنة بين هذه الفوائد ومخاطر الجراحة.[88]

يمكن إجراء استئصال الرحم عبر البطن أو عبر المهبل، بناءً على بيانات تتعلق بالمريضة والرحم وعموماً فإن هذا الإجراء مناسب في الحالات التالية:

١. للنساء > 40 سنة اللاتي أكملن الإنجاب ويفضلن الجراحة النهائية.
٢. النساء مع أورام ليفية متعددة، أو لديهن خطر حالي أو متزايد لأمراض رحمية أخرى.
٣. حجم الرحم > 13 أسبوع.
٤. نمو سريع للورم (ازدياد بمقدار≤ 6 أسابيع حملية خلال سنة أو أقل).
٥. تنكس الورم الليفي.
٦. فشل الجراحة المحافظة.
٧. الأورام الليفية في الرباط العريض أو عنق الرحم العرضية تعالج بشكل أفضل باستئصال الرحم.

3.4.7.1 استئصال الورم الليفي:

يمكن القيام بهذا الإجراء عبر فتح البطن أو عن طريق التنظير حيث يكون الشفاء أسرع. استئصال الأورام الليفية بالتنظير يكون أكثر فعالية في الأورام الليفية من النمط 0 و1 حسب تصنيفFIGO لتدبير النزف الطمثي المتعلق بالاورام الليفية، مع فعالية تتراوح ما بين 85–90% على المدى الطويل.[89]

من الملاحظ تحسن الخصوبة بعد هذا الإجراء، ولكن بالرغم من فوائد هذا الإجراء فإنه يكون مناسباً لأنواع قليلة من الأورام الليفية. عموماً يعتبر هذا الإجراء مناسباً عند الشابات والراغبات بالإنجاب.

إن استئصال الأورام الليفية يحسن النزف الطمثي والألم في 70–80%من الحالات عند اختيار طريقة جراحية لتدبير الأورام الليفية تحت المصلية أو العضلية يجب الموازنة بين عدة عوامل.[90] استئصال الأورام الليفية بالتنظير يحقق نجاح مماثل لذلك في فتح البطن كما أن نسبة النكس تكون نفسها في كلا الطريقتين ولكن من فوائد إجراء استئصال الورم الليفي بالتنظير هي أن فترة الاستشفاء أقل، كما أن معدل حدوث حمى وفقدان دم وتشكل التصاقات والألم تكون أقل مقارنة بفتح البطن التقليدي.[91] ولكن يجب معرفة أن حجم الأورام الليفية أو عددها أو موقعها قد تكون عائقاً في وجه التنظير ,فضلا عن مهارة الجراح الذي يقوم بالتنظير لاسيّما الحاجة لإجراء الخياطة على عدة طبقات للعضلية الرحمية بعد استئصال الورم الليفي ولكن بصورة عامة يفضل التنظير في الحالات التالية : الأورام الليفية معنقة– عدد الأورام الليفية أقل من 4–حجم الورم الليفي أقل من 10 سم– حجم الرحم أقل من 18 أسبوع حملي.

على العموم فإن الأورام الليفية داخل العضلية كبيرة الحجم والمتعددة تتطلب مهارات أكبر.[92]

4.4.7.1 تخريب البطانة الرحمية(EA) Endometrial ablation :

هناك العديد من الوسائل المخربة للأنسجة التي يمكن استخدامها لاجتثاث البطانة، هذه التقنيات فعالة عند النساء اللواتي يعانين من نزف رحمي شاذ بسبب خلل في وظيفة البطانة.ولكن عند استخدام هذا الإجراء كعلاج وحيد للنزف المتعلق بالأورام الليفية فإن نسبة الفشل تقارب 40%.[93]

هناك بعض المعوقات التي تمنع استخدام هذه الطرق مثل عمق التجويف الرحمي ودرجة التخريب الحاصلة للتجويف الرحمي. الأورام الليفية داخل العضلية وتحت المصلية لا تتأثر بهذا الإجراء. إذ أظهرت الدراسات فعالية استعمال هذه الطرق عند علاج الأورام الليفية تحت المخاطية التي تقيس أقل من 3سم.[94]

5.4.7.1 تحليل الأورام الليفية بواسطة الأمواج الراديوية LAP–RFA:

تحليل الأورام الليفية يصف اختراق الورم الليفي بواسطة أدوات للسماح بإجراء تخثير أحادي أو ثنائي القطب، أو تبخير بالليزر أو معالجة قرية. جميع هذه الوسائل تحرض حدوث إقفار في الورم الليفي وحدوث تنخر تالي. نظام ACESSA يستخدم إبرة بأمواج راديوية مستمرة وحيدة القطب، والتي يتم إدخالها إلى البطن عن طريق التنظير ومن ثم يتم إدخالها في كل ورم ليفي.

تحسن هذه الطريقة الأعراض السريرية وتكون الحاجة لإعادة التداخل 11% في غضون 3 سنوات. لاتزال المعلومات ضعيفة حول النتائج على المدى الطويل المتعلقة، ومعدلات النكس والآثار على الخصوبة والحمل.[95]

الفصل الثاني

استئصال الورم الليفي

يجب اعتبار استئصال الورم الليفي بديلاً آمناً لاستئصال الرحم. صرح فيكتور بوني – وهو من أوائل المدافعين عن استئصال الورم الليفي البطني– في عام 1931 أن "استعادة الوظائف الفيزيولوجية والحفاظ عليها هو الهدف النهائي للعلاج الجراحي، أو ينبغي أن يكون كذلك."

بالتعريف: هو استئصال جراحي للورم الليفي مع الحفاظ على الرحم. يمكن إجراؤه بمنظار الرحم أو بالمنظار البطني أو عن طريق شق البطن أو شق البطن المصغر أو عبر المهبل وذلك وفقا لعدد وحجم وموقع الأورام الليفية.

يجب التفكير في إزالة الأورام الليفية إذا كان يُعتقد أنها مرتبطة بنزف طمثي غزير، وألم في الحوض و / أو أعراض انضغاطية، وفي بعض حالات مشاكل الإنجاب.[5]

1.2 استطبابات استئصال الورم الليفي:

١- النساء < 40 سنة واللاتي لم تكملن الإنجاب أو ترغبن في الحفاظ على الرحم و/ أو الخصوبة في المستقبل.

٢- الأورام الليفية تحت المصلية المعنقة أو المتدلية من عنق الرحم أو المهبل.

٣- الأورام الليفية العرضية عند الحامل (انفتال أو تنخر مرافق للحمل).

2.2 مضادات الاستطباب:

انتان فعال، حمل وخباثات متوقعة (شك بالخباثة).

3.2 الفعالية:

استئصال الورم الليفي فعال بتحسين HMB، تتراوح الفعالية طويلة المدى 85- 90 % كما يتحسن العقم بعد الإزالة.[96]

للأورام الليفية معدل تكرار 15%، حيث أن 10% من النساء اللواتي يخضعن لاستئصال الورم الليفي سوف يحتجن في النهاية إلى استئصال الرحم في غضون 5 -10 سنوات. يرتبط خطر التكرار بما يلي: العمر، عدد الأورام الليفية قبل الجراحة، حجم الرحم، الأمراض المرافقة والولادة بعد استئصال الورم الليفي.[97]

بالمقارنة مع استئصال الرحم: استئصال الورم الليفي يترافق مع معدل أعلى للنكس (معدل النكس 40-50%)، تحسن الأعراض غير تام. لكن معدل المضاعفات من التصاقات وإصابة الأعضاء المجاورة يكون أقل مما هو عليه في استئصال الرحم.

أما بالنسبة للمضاعفات التالية:(فقد الدم، طول مدة الجراحة، المراضة المتعلقة بالحمى ومدة الاستشفاء) فإنها تكون مشابهة للجراحة المجراة على الأرحام ذوات الحجم حتى 16 أسبوع.[98]

بشكل عام، يتم استئصال الأورام الليفية تحت المخاطية عن طريق تنظير الرحم، بينما تتطلب الأورام الليفية تحت المصلية أو داخل العضلية شق البطن أو تنظير البطن، بينما الأورام الليفية المتدلية من عنق الرحم، يمكن استئصالها عن طريق المهبل.

4.2 استئصال الأورام الليفية عبر منظار الرحم Hysteroscopic myomectomy:

ويعتبر العلاج الجراحي المحافظ الأول لتدبير الأورام الليفية العرضية داخل الجوف الرحمي.

يؤمن استئصال الأورم الليفية تحت المخاطية بتنظير الرحم شفاءً أسرع و مراضة جراحية أقل بالمقارنة مع استئصال الرحم أو استئصال الورم الليفي عبر تنظير البطن.

1.4.2 فعالية استئصال الأورام الليفية عبر منظار الرحم:

لتحديد فعالية استئصال الورم عبر تنظير الرحم هناك مجموعة من المعايير التي توجه لانتقاء المريضات وهي: حجم الورم الليفي، توضعه، امتداده، عمقه أو اختراقه، والجدار (STEPW) .

يكون الاستئصال أكثر فعالية مع الأورام من النوع 0 و1 حسب تصنيف FIGO وتلك التي تقيس 4- 5 سم. أما الأورام الأكبر أو من النوع 2 فإنها تحمل خطراً أعلى للاستئصال تحت التام، إضافة إلى أن مجال الرؤية قليل.[99]

عادة ما يتحسن الألم والنزف بعد استئصال الورم الليفي بمنظار الرحم. إذ يتحسن HMB لدى 70-80 % من النساء.[100] التحسن طويل الأمد ل HMB المرتبط بالورم الليفي يتراوح بين 85 -90 %. [96] معدلات النكس 14.5- 30% خلال 3-4 سنوات.[101]

2.4.2 مخاطر الاستئصال بتنظير الرحم:

يمكن أن يحدث ثقب في الرحم بسبر الرحم أو تمدده أو استخدام منظار القطع. يقلل استخدام اللامينارية أو الميزوبروستول قبل الجراحة من القوة اللازمة لتوسيع عنق الرحم ويقلل من خطر الانثقاب. يوصى بإجراء تنظير البطن أو شق البطن عند الشك بحدوث إصابة في الأوعية الدموية أو الأحشاء.[102]

يعد امتصاص السوائل المفرط خطراً محتملاً آخراً. إن استخدام أقل ضغط نفخ ضروري للرؤية الجيدة والاختيار الدقيق لوسيط الانتفاخ الأكثر أماناً يقلل من مخاطر وعواقب امتصاص السوائل المفرط.[102]

تم توثيق حروق في الفرج والمهبل وعنق الرحم من التيار الكهربائي أثناء إجراءات تنظير القطع.[103]

5.2 استئصال الأورام الليفية عبر منظار البطن Laparoscopic myomectomy:

إن استئصال الورم الليفي بالتنظير يحمل نتائج ناجحة ومعدلات نكس واحتمالية حمل ومضاعفات مماثلة لما هي عليه في فتح البطن.[104] إلا أن المضاعفات (الحمى، فقدان الدم، تكوين الالتصاق والألم التالي للجراحة) أقل مع الاستئصال بالمنظار مقارنة بفتح البطن؛(إضافة للتعافي الأسرع والميزة التجميلية الكبيرة. [105] ومع ذلك، عادةً ما يستغرق استئصال الورم الليفي بالمنظار وقتًا أطول لإنجازه ويتطلب تدريباً إضافياً وخبرة جراحية ومعدات متخصصة.[106]

باختصار، بالنسبة للنساء المرشحة لاستئصال الورم الليفي يفضل الاستئصال بالمنظار عندما يكون ذلك ممكناً.

تشمل معوقات استئصال الورم الليفي بتنظير البطن: حجم الورم الليفي، عدد الأورام الليفية، الموقع والمهارات الجراحية بالمنظار وخاصة الخياطة متعددة الطبقات. بشكل عام، تتطلب الأورام الليفية الكبيرة داخل العضلية والمتعددة مهارة أعلى.[106]

قد يؤدي الاستئصال بالمنظار للأورام الليفية الكبيرة في الأماكن الأكثر صعوبة مثل الجزء السفلي أو بالقرب من عنق الرحم إلى زيادة خطر حدوث مضاعفات مثل النزيف الغزير، في تلك الحالات قد يكون من الأفضل اللجوء لاستئصال الورم الليفي بفتح البطن.

يجب أيضاً مراعاة وقت الجراحة المطول المطلوب مع تنظير البطن عند مواجهة أورام كبيرة جداً (> 10 سم) أو أورام ليفية متعددة، في هذه الحالات، قد يكون استئصال الورم الليفي عن طريق فتح البطن أكثر ملاءمة.

يمكن أن تحدث الإصابات أثناء الدخول بالمنظار، ويجب التقليل من حدوثها باتباع المبادئ الجراحية الجيدة والتوصيات حول الدخول بالمنظار. لم يتم تقييم سلامة ندبة الرحم وتمزقه بعد استئصال الورم العضلي بالمنظار بشكل كامل. يبدو أن تمزق الرحم أثناء الحمل اللاحق هو حدث نادر ويجب ألا تمنع احتمالية حدوثه من تجربة الولادة المهبلية.[107] إن حالات تمزق الرحم أثناء الحمل بعد استئصال الورم الليفي التي تم الإبلاغ عنهاربما تكون مرتبطة بغياب الإغلاق متعدد الطبقات في حالات الورم الليفي العميق داخل العضل أو بالاستخدام المفرط للإرقاء الكهربائي. لذلك يجب أن يكون هناك فترة انتظار لمدة 6 أشهر بين استئصال الورم الليفي بالمنظار والحمل اللاحق للسماح بإصلاح نسيج عضلية الرحم بشكل مثالي.[108]

6.2 استئصال الورم الليفي بمساعدة الروبوت Robotic assisted laparoscopy:

مقارنة مع استئصال الورم الليفي بالمنظار التقليدي تكون مدة الجراحة عند استئصال الورم الليفي بمساعدة الروبوت أطول، وفقدان الدم أكبر والتكلفة أعلى.[109]

نظرًا لافتقار الأدوات الروبوتية للجس اليدوي فقد يتم إهمال بعض الأورام الليفية وبالتالي معدلات أعلى للحاجة إلى تكرار الجراحة.[110]

7.2 فتح البطن المصغر Mini-laparotomy:

يتميز فتح البطن المصغر المستخدم كبديل لتنظير البطن بسهولة خياطة عضلية الرحم مع توفير نهج أقل توغلاً من بضع البطن التقليدي.[111]

8.2 استئصال الورم الليفي عبر البطن Abdominal Myomectomy:

هو استئصال جراحي للورم الليفي من الرحم عبر فتح البطن (Laparotomy) مع ترك الرحم في مكانه. يسمى أيضاً استئصال الورم الليفي المفتوح (Open Myomectomy).

يستطب استئصال الورم الليفي عبر البطن في الأورام الليفية الرحمية العرضية وتشمل: (نزف رحمي شاذ، أعراض المرتبطة بالورم الليفي، انفتال أو تنخر الأورام الليفية، عسرة الطمث فقط بحال فشل العلاجات الأخرى) علماً أن استطباب استئصال الورم الليفي عبر البطن في النساء المصابات بالعقم غير مؤكد.

1.8.2 المريضات المرشحات لاستئصال الورم الليفي عبر البطن:

- النساء < 40 سنة واللاتي يرغبن في الحفاظ على الرحم والخصوبة في المستقبل.
- الأورام الليفية داخل العضلية أو تحت المصلية.
- استئصال الورم الليفي عبر منظار الرحم غير ممكناً {الاورام الليفية المتبارزة ضمن جوف الرحم (بعض الأورام العضلية الممتدة لتتبارز داخل تجويف بطانة الرحم) بحجم > 5 سم}.
- استئصال الورم الليفي بمنظارالبطن غير ممكناً (أورام ليفية متعددة > 3، حجم الرحم > 16 أسبوع حملي، قطر الورم الليفي > 15 سم).

2.8.2 نتائج استئصال الورم الليفي عبر البطن:

١. **تحسن الأعراض:** يخفف استئصال الورم الليفي الرحمي عبر البطن الأعراض لدى 80 % من النساء.[112]

٢. **الأورام الليفية المستمرة أو الجديدة:** تستمر الأورام الليفية عندما لا تتم إزالتها أو عندما لاتتم إزالتها بشكل كامل أثناء الجراحة. بعد 5-10 سنوات من استئصال الورم الليفي عبر البطن فإن 27-

62% من النساء سوف تكتشف لديهن أورام ليفية جديدة بواسطة الأمواج فوق الصوتية. علماً أن معظمها غير مهمة سريرية ولن تحتاج لعلاج.

إن تطور أورام ليفية جديدة بعد استئصال الورم الليفي عبر البطن أكثر احتمالاً عند النساء اللاتي لديهن أورام ليفية متعددة مقارنة بالمفردة وقت الجراحة (74% مقابل 11 %)، وعند اللواتي لم يحدث لديهن حمل بعد الجراحة (30% مقابل 15% عند النساء اللاتي حدث لديها حمل)، بالإضافة لذلك فقد ارتبط الاستخدام قبل الجراحة لمقلدات GnRH بزيادة خطر الإصابة بالورم الليفي التالي للجراحة) .[113][114]

٣. الجراحة اللاحقة: معدل الحاجة إلى جراحة لاحقة للأورام الليفية بعد استئصال الورم الليفي عبر البطن 21 – 34 % بعد 1–10 سنوات من الجراحة.[115]

٤. الحمل التالي: يجب على النساء اللاتي يخضعن لاستئصال الورم الليفي عبر البطن الانتظار عدة أشهر (3 –6 أشهر) قبل محاولة الحمل. إذا كانت السيدة تواجه صعوبة في الحمل بعد استئصال الورم اليفي، فمن المستحسن إجراء تقييم مبكر لتجويف الرحم والبوقين. إن استئصال الورم الليفي عبر البطن مرتبط بزيادة خطر تمزق الرحم أثناء الحمل اللاحق، ولكن من الصعب التأكد من درجة الخطر. لذلك ينصح بعض الخبراء بالولادة القيصرية كنهج محافظ والبعض الآخر مع تجربة الولادة المهبلية.

3.8.2 مضاعفات استئصال الورم الليفي عبر البطن:

١. **النزف:** متوسط حجم الدم المفقود أثناء استئصال الورم الليفي عبر البطن 200 – 800 مل تقريباً. معدل نقل الدم 2–28 %. كما ترتبط زيادة حجم وعدد الأورام الليفية واقترابها من بطانة الرحم بزيادة فقدان الدم.[116]

٢. **التحويل لإستئصال رحم:** يتم تحويل ما يقرب 1 – 4 % من استئصال الورم الليفي عبر البطن إلى استئصال رحم.[117]

٣. **الإصابة الحشوية:** (المثانة، الحالب، الامعاء الدقيقة) غير شائعة.

٤. **الالتصاقات:** وتشاهد في 36 % من الحالات.[118]

٥. **الحمى والانتان:** تحدث بعد 48 ساعة من الجراحة عند 12-67% من الحالات (انتان جرح 2-5%، انتان بولي 14 %، انتانات رئوية 31%).

4.8.2 النزف المرتبط مع استئصال الورم الليفي عبر البطن:

تأتي تروية الرحم من الشرايين الرحمية (تروية دموية صاعدة)، التي تمر عبر الأربطة الأساسية عند مستوى التقاطع مع عنق الرحم. بالإضافة للشرايين المبيضية (تروية دموية نازلة)، والتي تمر عبر الأربطة الحوضية (الأربطة المعلقة للمبيض) وتروي المبيضين والبوقين وقرني الرحم. تشكل هذه الشرايين بالجهتين مفاغرة لتروية الرحم. تعمل الشرايين المقوسة بشكل عرضي داخل جدار الرحم في حين أن الشرايين الشعاعية تخترق عمق عضل الرحم.

للأورام الليفية الرحمية إمدادت دموية غنية جداً حيث أنها محاطة تماماً بطبقة وعائية كثيفة لتغذيتها.[119]

وجود الورم الليفي ضمن نسيج الرحم يؤدي إلى:

- تشوه شكل الرحم، مما يؤثر سلباً على قلوصية العضلة الرحمية.
- تشوه الشجرة الوعائية الطبيعية وتوسعها (إعادة توزيع الأوعية) وبالتالي فإن الشرايين المقوسة قد تعمل بأي محور، بدلاً من المحور العرضي. ولذلك، فإن الشقوق الرأسية أو المستعرضة أثناء استئصال الورم الليفي عبر البطن قد تقطع هذه الأوعية.[120]

لذلك يعتبر النزيف أهم المضاعفات الرئيسية لاستئصال الورم الليفي وخاصة في استئصال الورم الليفي عبر البطن، إذ يبلغ متوسط فقدان الدم خلاله 200 – 800 مل.[6]

يعتمد فقدان الدم أثناء استئصال الورم الليفي على: عدد وحجم الاورام الليفية المستأصلة وموقعها بحال الوصول إلى جوف الرحم ومدة الجراحة والتقنية المستخدمة بالاستئصال.[7]

1.4.8.2 اختلاطات النزيف أثناء الجراحة البطنية:

١. قد يجعل التشريح الكامل صعباً ويزيد من مدة الجراحة.
٢. قد يزيد من آلام ما بعد الجراحة ومدة الاستشفاء.

٣. يمكن أن يتسبب بنقل دم في 20 % من الحالات.

٤. التحول لاستئصال رحم في 1–4% من الحالات.

2.4.8.2 الإجراءات الوقائية قبل الجراحة:

يمكن القيام بالعديد من الإجراءات قبل الجراحة والتي تفيد في تقليل احتمالية الإصابة بفقر الدم التالي للجراحة:

١. **مكملات الحديد:** يمكن معالجة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد المرتبط بغزارة الطمث قبل الجراحة بمكملات الحديد.

٢. **استخدام مقلدات GnRH قبل الجراحة ب 3–4:** أشهر يمكن أن تساعد بتصحيح فقر الدم عن طريق إحداث انقطاع طمث. كما وتقلل حجم الرحم والورم الليفي مما تسمح بإجراء شق البطن العرضي بدلا من الطولي أو قد تجعل الاستئصال بمنظار البطن ممكناً.[7] لكنها قد تزيد من صعوبة الجراحة (من خلال حجب مستوى النسيج بين الورم الليفي وعضل الرحم)، كما تزيد من خطر الإصابة بالأورام الليفية المستمرة والجديدة بعد 6 أشهر من الجراحة (لأن الورم الليفي الصغير سيتقلص في الحجم ولن يكون ملموسًا أثناء استئصال الورم الليفي).[121]

٣. **معدّلات مستقبلات البروجسترون الانتقائية:** العلاج ب UPA لمدة 3 أشهر قبل الجراحة فعال في تصحيح فقر الدم وتقليل حجم الورم الليفي الرحمي.

٤. **نقل الدم الذاتي:** يشمل التبرع بالدم ذاتياً، وإنقاذ الدم أثناء العملية. لا يوجد إجماع حول الطريقة الأكثر فعالية من حيث التكلفة والمقبولة للمرضى.

- **التبرع الذاتي بالدم:** يمكن للمريضة التي من المقرر أن تخضع لعملية جراحية ولا تعاني من فقر الدم (هيماتوكريت مناسب ووقت كاف قبل الجراحة) أن تُودِع وحدة أو أكثر من دمها لتجنب فقر الدم في وقت الجراحة.

- **إنقاذ الدم في أثناء العملية:** في الإجراءات التي يُتوقع فيها فقدان كبير للدم (≤300 مل). تم استخدام إنقاذ الدم باستخدام حافظات الخلايا Cell Saver. يؤدي استخدامها إلى تجنب مخاطر العدوى ورد فعل نقل الدم، وقدرة خلايا الدم الحمراء على نقل الأكسجين في هذه التقنية أفضل من خلايا الدم الحمراء الغيرية المخزنة أو تساويها في الكفاءة. حيث يمتص الجهاز الدم من ساحة العملية ويمزجها مع محلول ملحي مضاف له هيبارين ويُخزن في علبة، إذا احتاجت المريضة لنقل دم، يتم غسل الدم المخزن بمحلول ملحي، ويُصفى ويُعاد لها عن طريق الوريد.[122]

3.4.8.2 الإجراءات الوقائية في أثناء الجراحة:

هناك العديد من التدابير في أثناء الجراحة (ميكانيكية ودوائية وجراحية) التي تهدف لتقليل النزيف وتحسين النتائج الجراحية وهي:

1.3.4.8.2 الطرق الميكانيكية:

أولا: العاصبة حول عنق الرحم Peri-cervical tourniquet والمشابك حول الشرايين المبيضية.

يؤدي استخدام العاصبات والمشابك التي تسد إمدادات الدم في الرحم إلى تقليل فقد الدم أثناء استئصال الورم الليفي، يعتمد استخدام العاصبة على الهيموغلوبين قبل الجراحة وفقدان الدم المتوقع، والذي عادة ما يكون مرتبطاً بعدد الأورام الليفية أكثر من حجمها. يؤدي وجود عدد أكبر من الأورام الليفية إلى المزيد من شقوق الرحم والمزيد من فقدان الدم .

تطبق العاصبة على النحو التالي:

١. جس الرباط العريض فوق مستوى الفوهة الباطنة لعنق الرحم مباشرة لتحديد مساحة خالية من الأوعية والحالب.
٢. إجراء شق طوله 1 سم في هذه المساحة الخالية ثنائي الجانب.
٣. تمرير العاصبة من خلال الشقوق بحيث تكون الأطراف بارزة من الأمام.
٤. سحب العاصبة وتثبيتها بإحكام وأمان من خلال تأمين الأطراف بمشبك كيلي .مع الحرص على تجنب توسيع شقوق الأربطة العريضة أو إتلاف العناصر المحيطة.

يتم تحقيق انسداد الشرايين المبيضية عن طريق وضع عاصبة أو مشبك وعائي غير راض بشكل ثنائي عبر الأربطة الحوضية. يجب توخي الحذر لتجنب تمزق أوعية المبيض أو ضغط الحالب.

لا توجد بيانات كافية بشأن المدة الآمنة لاستخدام العاصبة أو المشبك لمنع تلف أنسجة الرحم، حيث تشير بعض الدراسات إلى تحرير العاصبة كل 20 دقيقة، ولكن لم يتم تقييم نتائج هذه الممارسة.[123]

ثانياً: تصميم الشريان الرحمي كما ذكر سابقا أو ربطه.

ثالثاً: ربط الشريان الحرقفي الباطن: يمكن استخدامه أيضًا لتجنب استئصال الرحم عندما يكون النزف الشديد متوقعاً مع استئصال الورم الليفي.

2.3.4.8.2 الطرق الدوائية:

أولا: المقبضات الرحمية Uterotonics (الميزوبروستول أوتسريب الأوكسيتوسين الوريدي).

١. الميزوبروستول:

نظير للبروستاغلاندين E1 يقلل من تدفق الدم في الرحم، ويزيد من تقلصات عضلية الرحم، ولديه القدرة على تقليل فقدان الدم أثناء جراحة الرحم.

وجدت إحدى التجارب العشوائية الصغيرة أن استخدام الميزوبروستول المهبلي (400 ميكروغرام قبل الجراحة بساعة واحدة) أو عن طريق الشرج قبل 30 دقيقة من الجراحة مقارنة مع الدواء الوهمي يقلل بشكل كبير من فقدان الدم.[124][125]

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لاستخدام هذا الدواء أثناء استئصال الورم الليفي. يمكن أن يؤدي إلى غثيان، إقياء، وآلام بطنية.[126]

٢. الأوكسيتوسين الوريدي:

تشير الأدلة الحديثة إلى وجود مستقبلات الأوكسيتوسين في الأورام الليفية الرحمية، ولكن الأدلة على استخدامها كعامل مساعد أثناء الجراحة متضاربة إلى حد ما.[127]

ثانياً: المقبضات الوعائية المحيطية القوية: (الفازوبرسين vasopressin، الإبينفرين epinephrine، الأورنيبريسين ornipressine حقن داخل عضل الرحم).

١. فازوبريسين vasopressin:

وهوالأكثر استخداماً، يتم حقن 5 مل من الفازوبريسين المخفف في المكان المخطط له لشق الرحم (يتم تمديد 10 وحدات دولية فازوبريسين مع 10 مل سيروم مالح) مع توخي الحذر لتجنب الحقن داخل

الأوعية الدموية. يعمل الفازوبريسين عن طريق تقليص العضلات الملساء في جدران الشعيرات الدموية والشرايين والأوردة الصغيرة. يؤدي إلى انخفاض إجمالي فقدان الدم بنسبة 40٪ تقريبًا.[128]

لم يتم تحديد الجرعة القصوى الآمنة منه أثناء استئصال الورم الليفي حيث ارتبط استخدامه بحالات نادرة من بطء القلب والسكتة القلبية والموت وذلك مع جرعات تراوحت بين 5 إلى 11 وحدة دولية. يُمنع استخدام الفازوبريسين في النساء المصابات بأمراض القلب والأوعية الدموية أو الكلى. لم تتم الموافقة على استخدامه لتقليل فقد الدم أثناء استئصال الورم الليفي من قبل FDA.

٢. Epinephrine:

هو مقبض آخر للأوعية فعال في تقليل فقدان الدم أثناء استئصال الورم الليفي. قد يؤدي حقن الإبينفرين داخل الأوعية لآثار جانبية تشبه فازوبريسين. يُعطى بجرعة (0.5 مل من 1 مجم / مل). تم اقتراح إضافة بوبيكافائين (50 مل من 0.25%) للمقبضات الوعائية المحيطية لمنع تضيق الأوعية المفرط.[129]

ثالثاً: مضادات انحلال الفيبرين: حمض الترانيكساميك (TXA)_Tranexamic acid_عن طريق الحقن الوريدي.

TXA مشتق من اللايسين الصناعي. يعمل من حلال تثبيط تحويل البلازمينوجين إلى بلازمين وبالتالي يمنع إنحلال الفيبرين.

وجدت الدراسات أن TXAقلل من حجم النزف أثناء استئصال الورم الليفي، ولكن الحاجة إلى نقل الدم والهيموجلوبين التالي للجراحة لم تكن مختلفة بشكل كبير بين المجموعات. يُعطى بجرعة (10 ملغ/ كغ) قبل 15 دقيقة من شق الجلد. ارتبط حقن TXA الوريدي مع معدل منخفض للغاية مع زيادة خطر حدوث مضاعفات الانصمام الخثاري ووفيات القلب والأوعية الدموية.[130]

ومع ذلك قد ترتبط هذه الاستراتيجيات السابقة ببعض المضاعفات وبعضها غير فعال أو مكلف أو يتطلب خطوات إضافية قبل الإجراء الفعلي.

لا يزال الدليل الحالي غير حاسم فيما يتعلق بأفضل خيار دوائي حول الجراحة لتقليل النزيف في أثناء استئصال الورم الليفي الرحمي.

3.3.4.8.2 التدابير الجراحية:

أولاً: شق البطن:

باستخدام شق عرضي مثل Pfannenstiel كلما أمكن ذلك.

ثانياً: شق الرحم:

يتم تحسس الرحم لتحديد مكان الورم الليفي. يمكن أن يؤدي التخطيط الدقيق لشق الرحم وإجرائه إلى تجنب التمدد غير المقصود للشق إلى قرني الرحم أو أوعية الرحم.

يمكن إجراء شقوق إما رأسية أو عرضية. كان التدريس الشائع هو إجراء شقوق رأسية، لمنع قطع الشرايين المقوسة التي تغذي عضل الرحم، التي تعمل بشكل مستعرض. ومع ذلك، فإن تجنب هذه الأوعية غير ممكن لأن الأورام الليفية تشوه الشبكة الوعائية الطبيعية. ترتبط شقوق الرحم الأمامية مع عدد أقل من الالتصاقات التالية مقارنة بالشقوق الخلفية. فإذا كانت الأورام الليفية في جدار الرحم الخلفي، فمن الأفضل عادةً إجراء شق خلفي لإزالتها بدلاً من المرور عبر تجويف الرحم لإزالتها عبر شق أمامي.[131][132]

يقوم العديد من الجراحين بإجراء شق الرحم في مكان يمكن من خلاله إزالة كل أو معظم الأورام الليفية. الأساس المنطقي لذلك هو أن التقليل من عدد الشقوق يقلل من احتمال الالتصاق بمصلية الرحم، على الرغم من عدم وجود بيانات بشأن عدد الشقوق وخطر الالتصاقات. يتطلب إجراء شق واحد، إنشاء أنفاق داخل عضل الرحم لاستخراج الورم الليفي البعيد. قد يكون من الصعب إغلاق هذه العيوب العضلية، مما يتعارض مع الإرقاء. بدلاً من ذلك، يمكن إجراء شق مباشرةً فوق كل ورم ليفي (أو مجموعة من الأورام الليفية المجاورة). يسمح هذا النهج بإزالة الأورام الليفية بسهولة، وكذلك الإغلاق الفوري لعيوب عضلة الرحم لتأمين الإرقاء.

ثالثاً: إزالة الورم الليفي:

إن تمديد شق الرحم إلى الأسفل من خلال عضل الرحم والمحفظة الليفية الكاذبة حتى يتم تمييز الورم الليفي بوضوح يحدد مستوى جراحياً أقل وعائياً. هناك العديد من التقنيات لاستئصال الورم الليفي. يضع العديد من الجراحين مشابك Allisعلى حواف الشق لكشف الورم. ثم يتم استئصال الورم عن طريق الإمساك به بواسطة ميزو. عادة ما يتم فصل الورم بسهولة عن عضل الرحم وذلك إما باستخدام إسفنجة أو النهاية الخلفية لقبضة المشرط.

رابعاً: **إغلاق عيوب الرحم:**

يتم إغلاق عيوب الرحم بالخياطة على طبقات. إذا كان العيب عميق >2 سم قد تكون هناك حاجة إلى إغلاق العضلية على طبقتين بخيط _0–vicryl) لتحقيق الإرقاء بغرز متواصلة، وأما المصلية فيتم خياطتها بطريقة غرز البيسبول بخيط(0/0–2 vicryl).

الفصل الثالث

الميزوبروستول

1.3 الخصائص الدوائية:

الميزوبروستول (15-ديوكسي-16-هيدروكسي-16-ميثيل PGE1) هو نظير صنعي للبروستاغلاندين E1. تم تطويره للوقاية والعلاج من القرحة الهضمية بسبب خصائصه المضادة لإفراز أحماض المعدة والوقائية للأغشية المخاطية المختلفة.[133]

2.3 الاستخدامات السريرية:

للميزوبروستول 4 تأثيرات أولية – الحماية الخلوية للغشاء المخاطي المعوي، وخصائص مقوية لتوتر الرحم، والإسهال، وآلام البطن – ويعتبر التأثيران الأخيران من الآثار الجانبية.[133][134]

أصبح لهذا العقار دوراً هاماً في التوليد وأمراض النساء بسبب تأثيره على المقوية الرحمية وفي تحضير عنق الرحم. مقارنة بغيره من نظائر البروستاغلاندينات، يتميز الميزوبرستول برخص ثمنه وتوفره على نطاق واسع واستقراره في درجة حرارة الغرفة وقلة آثاره الجانبية.

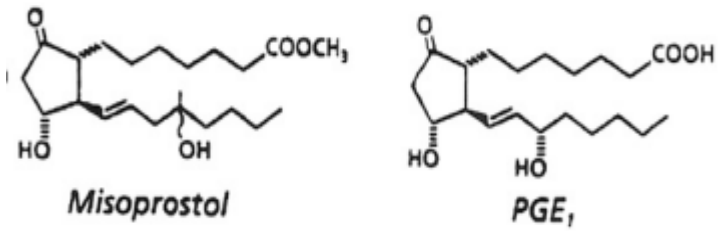
وتشمل تطبيقاته السريرية الإجهاض الدوائي (إنهاء الحمل في الثلث الثاني من الحمل، إما كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميثوتريكسات العضلي، تدبير حالات الإجهاض المنسي والناقص). [133] تحضير عنق الرحم قبل إجراء العمليات الجراحية، وتحريض المخاض بتناول جرعات أقل (في حالات وفاة الأجنة ضمن الرحم أو عند تمام الحمل) وتدبير النزف ما بعد الولادة عند فشل تدليك الرحم وعدم توفر أدوية أخرى مقبضة للرحم.[134]

3.3 الميزوبروستول من حيث البنية والكيمياء:

يوضح **الشكل (2)** البنية الكيميائية لكل من الميزوبروستول والبروستاغلاندين E1. في عام 1967 اكتشف روبرت وزملاؤه أن سلسلة البروستاغلاندين E تثبط إفراز حمض المعدة [136]. رغم ذلك فإن هذه البروستاغلانديات لها ثلاثة عيوب تمنع تطبيقها السريري وهي: (1) الاستقلاب السريع مما يؤدي إلى ضعف فعالية الاستخدام الفموي وقصر مدة تأثير الطريق الخلالي (2) العديد من الآثار الجانبية (3) عدم الاستقرار الكيميائي وبالتالي مدة صلاحية قصيرة.

تختلف بنية الميزوبرستول عن بنية البروستاغلاندين بوجود إستر ميثيل عند C-1، ومجموعة ميثيل عند C-16 وزمرة هيدروكسيل في C-16 بدلاً من C-15.

إن وجود إستر الميثيل عند C-1 إمكانية تثبيط إفراز الحمض المعدي ومدة تأثيره، وتبديل زمرة الهيدروكسيل من C-15 إلى C-16 وإضافة مجموعة الميثيل عند C-16 يحسن من الفعالية الفموية، ويزيد من مدة التأثير، ويحسن من أمان الدواء.



الشكل(2): البنية الكيميائية لكل من الميزوبروستول والبروستاغلاندين E1

4.3 الحرائك الدوائية:

أعدت أقراص الميزوبرستول للاستعمال الفموي بشكل أساسي، ولكن تم استخدامها بالطرق الأخرى (مهبلياً، تحت اللسان، شدقياً، وعبر الشرج) بشكل واسع في مجالات التوليد وأمراض النساء. خلال العقد الماضي أجريت العديد من الأبحاث حول الحرائك الدوائية للميزوبرستول بطرق استعماله المختلفة [3-6]. يتوفر الميزوبروستول على شكل أقراص بجرعة 100ميكروغرام أو 200 ميكروغرام.

يمثل الوقت اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي (T–max) مدى سرعة امتصاص الدواء؛ بينما يعكس التركيز الأعظمي (C–max) مدى جودة امتصاص الدواء، بينما المنطقة تحت التركيز المصلي منحنى مقابل الزمن (AUC، ما يعادل التوافر الحيوي) تدل على التعرض الكلي للدواء.

1.4.3 الطريق الفموي:

عند استخدام الميزوبروستول فموياً يتم امتصاصه بسرعة وبشكل كامل تقريباً من السبيل المعدي المعوي. ومع ذلك، فإنه يخضع للاستقلاب الأولي (إزالة الأسترة) سريعاً لتكوين حمض الميزوبروستول.

بعد جرعة واحدة من 400 ميكروغرام من الميزوبروستول الفموي، فإن مستوى الميزوبروستول في البلازما يزداد بسرعة ويبلغ ذروته في غضون 30 دقيقة، وينخفض بسرعة بعد حوالي 120 دقيقة ويبقى منخفضاً بعد ذلك [135][136].

2.4.3 الطريق المهبلي:

على عكس الطريق الفموي، يزداد تركيز الميزوبرستول في البلازما تدريجياً بعد استخدامه عن طريق المهبل، ويصل إلى التركيز الأعظمي بعد 70–80 دقيقة، وبعدها يتناقص ببطء مع استمرار وجود مستويات تراكيز بلازمية قابلة للكشف بعد 6 ساعات.

على الرغم من أن التركيز الأعظمي للميزوبرستول بعد الاستخدام الفموي أعلى مما هو عليه بعد الاستخدام المهبلي، إلا أن المنطقة تحت منحنى التركيز المصلي تكون أعلى عندما يُعطى عن طريق المهبل. وبالتالي فإن التوافر الحيوي الأكبر للميزوبروستول عبر الطريق المهبلي يفسر لماذا يكون الميزوبرستول المهبلي أكثر فعالية في الإجهاض الدوائي. [137][138].

وقد تبين أن معامل اختلاف AUC بعد الإعطاء المهبلي أكبر مما هو عليه بعد الإعطاء الفموي.[135] وهذا يعني أن الامتصاص المهبلي الميزوبروستول مختلف. في الممارسة السريرية، يمكن رؤية بقايا الأقراص أحيانًا بعد عدة ساعات من الاستخدام المهبلي، مما يدل على أن الامتصاص متغير وغير مكتمل. قد يكون السبب اختلاف كمية الإفرازات المهبلية ودرجة حموضتها بين النساء، كما أن اختلاف كمية النزف الإجهاض الدوائي قد تؤثر على امتصاص الميزوبروستول عبر الغشاء المخاطي المهبلي.

تم إجراء العديد من المحاولات لتحسين امتصاص الميزوبروستول المهبلي، وتعتبر إضافة الماء إلى أقراص الميزوبروستول من أشيع الممارسات. ومع ذلك، فقد تبين أنه هذا لايحسن من التوافر الحيوي للميزوبروستول المهبلي. [139] مؤخراً تم وصف طريق نقل مهبلي– رحمي لامتصاص البروجسترون [140]، وقد توجد آلية مماثلة لامتصاص الميزوبروستول مما يفسر تحسن النتائج السريرية بعد الاستعمال المهبلي.

3.4.3 الطريق تحت اللساني:

أقراص الميزوبروستول سريعة الذوبان وتتحلل خلال 20 دقيقة من وضعها تحت اللسان.

إن استخدام الطريق تحت اللسان للميزوبروستول يتمتع بأقصر زمن للوصول للتركيز الأعظمي، وأعلى تركيز أعظمي، وأعلى توافر حيوي مقارنة بكل من الطريقين الفموي والمهبلي [139]. يتم الوصول للتركيز الأعظمي بعد حوالي 30 دقيقة من الاستعمال الفموي أو تحت اللسان، بينما يحتاج حوالي 75 دقيقة بعد الاستعمال المهبلي للوصول إلى التركيز الأعظمي.[139] أي أن الطريق تحت اللساني والفموي هما الأسرع في بدء التأثير.

عند استعمال 400 مكروغرام من الميزوبروستول تحت اللسان فإنه يحقق تركيز أعظمي أعلى مما يحققه كلاً من الطريق المهبلي والفموي عند استعمال نفس الجرعة، وهذا بسبب الامتصاص السريع عير مخاطية تحت اللسان وتجنب الاستقلاب الأولي عبر الكبد. تلعب التروية الدموية الغزيرة تحت اللسان والحموضة المعتدلة نسبيا للتجويف الفموي عوامل مساعدة في تعزيز الامتصاص. التوافر الحيوي للميزوبروستول متشابه بعد الاستعمال الفموي والمهبلي ويقدر بحوالي 54%، بينما يقدر بعد الاستعمال تحت اللسان بحوالي 58%. [139]

4.4.3 الطريق الشرجي:

مؤخراً تم دراسة الاستخدام الشرجي للميزوبروستول لتدبير النزف ما بعد الولادة، واستعماله عبر هذا الطريق لاستطبابات أخرى أقل شيوعاً. شكل منحني الامتصاص بعد الاستعمال الشرجي مماثل لما هو عليه بعد الاستعمال المهبلي، ولكن توافره الحيوي يقدر بحوالي 1/3 ما هو عليه في الاستعمال المهبلي. الزمن الوسطي اللازم للوصول للتركيز الأعظمي بعد الاستعمال الشرجي يقدر بحوالي 45–65 دقيقة [6,14]رغم

أن الدراسات الحديثة وجدت أن الزمن اللازم للوصول للتركيز الأعظمي بعد الاستعمال الشرجي يقدر بحوالي أقل من 20 دقيقة.

إن فهم الحرائك الدوائية لطرق الاستعمال المختلفة يساعد في اختيار الطريقة المثلى لمختلف الاستخدامات الطبية، ولكن لا يمكن توقع النتائج السريرية لمختلف الاستطبابات السريرية. أي أن استعمال الميزوبروستول عن طريق تحت اللسان والذي يكون فيه T–max هو الأقصر قد يكون مفيداً للاستخدامات السريرية التي تتطلب بدءاً سريعاً، كما في حالات النزف بعد الولادة وتحضير عنق الرحم. بينما يعتبر الاستعمال المهبلي (الذي يتمتع بتوافر حيوي عالي وسويات بلازمية مستمرة) مفيداً في الحالات التي تتطلب زمن تأثير سريري أطول مثل حالات الإجهاض الدوائي. كما أن الحرائك الدوائية قد تفسر لماذا ترتبط بعض طرق الاستعمال بمعدل أعلى من الآثار الجانبية.أي أن الاستخدام تحت اللسان والذي يعطي أعلى C–max ، يرتبط بأعلى معدل لحدوث الآثار الجانبية مقارنة بطرق الاستخدام الأخرى.

5.4.3 التوزع:

ارتباط حمض الميزوبروستول ببروتينات البلازما أقل من 90%. ويُفرز الميزوبروستول في حليب الثدي.[141]

6.4.3 الاستقلاب:

الميزوبروستول هو دواء أولي يتم استقلابه عن طريق إزالة الأسترة إلى حمض الميزوبروستول المستقلب النشط.[142]

7.4.3 الإطراح:

يُفرز الميزوربوستول في المقام الأول في البول كمستقلب غير نشط. [143]

5.3 تأثير الميزوبروستول على الرحم وعنق الرحم:

تم وصف تأثيرات الميزوبروستول المقبضة للرحم والملينة لعنق الرحم كآثار جانبية له عندما تم اكتشافه في البداية، وهذه التأثيرات هي السبب في استعماله الواسع في مجال التوليد وأمراض النساء في الوقت الحالي.

1.5.3 تأثير الميزوبروستول على الرحم:

تحدث زيادة في مقوية الرحم بعد جرعة وحيدة من الميزوبروستول الفموي.[144][145] ولضمان تقلصات رحمية منتظمة ، يجب أن تبقى هناك سويات ثابتة من الميزوبروستول في البلازما وهذا يتطلب تكرار الجرعات الفموية. وتحدث الزيادة في مقوية الرحم بعد ارتباط هذا العقار (المماثل للبروستاغلاندين E1) مع الخلايا العضلية الملساء للرحم.[146][147]

الاستخدام المهبلي لجرعة وحيدة من الميزوبروستول له تأثير على القلوصية الرحمية مماثل للاستخدام الفموي (زيادة المقوية الرحمية). ولكن بعد 1–2 ساعة تبدأ التقلصات الرحمية المنتظمة وتستمر حتى 4 ساعات بعد استخدام الميزوبروستول.[148] تطور التقلصات الرحمية المنتظمة بعد الاستخدام المهبلي قد يفسر لماذا يعتبر الفعالية السريرية الأفضل للطريق المهبلي عند مقارنته بالطريق الفموي.[137][138]

مؤخراً تمت دراسة الإجهاض الدوائي بواسطة الميزوبروستول تحت اللسان في الثلث الأول والثاني من الحمل.[149][150] قارن أرونسون وزملاؤه بين تأثير الطرق المختلفة لاستخدام الميزوبروستول على انقباض الرحم ،[144] حيث وجدوا أن الزيادة في توتر الرحم تكون أكثر سرعة وأكثر وضوحاً بعد الاستخدام الفموي و تحت اللسان مقارنة بالاستخدام المهبلي. متوسط الوقت اللازم لإحداث الميزوبروستول زيادة في توتر الرحم هو 8 و11 دقيقة بعد الإعطاء عن طريق الفم وتحت اللسان على التوالي مقارنة بـ 20 دقيقة بعد الإعطاء المهبلي. كما أن متوسط الوقت اللازم لوصول توتر الرحم إلى الحد الأعظمي عند الاستخدام الفموي وتحت اللسان أقصر بكثير بالاستخدام المهبلي. بعد ساعة أو ساعتين من تناول الميزوبروستول، يبدأ توتر الرحم في الانخفاض، وتكون هذه هي نهاية الفعالية في حال استخدام الميزوبروستول الفموي. ومع ذلك، بالنسبة للعلاج المهبلي وتحت اللسان، يتم استبدال توتر الرحم ببطء بانقباضات رحمية منتظمة. تستمر هذه الانقباضات الرحمية المنتظمة لفترة أطول بعد الإعطاء المهبلي مقارنة بالعلاج تحت اللسان، مع انخفاض النشاط الذي يحدث فقط بعد 4 ساعات (مقارنة بـ 3 ساعات مع الإعطاء تحت اللسان).

تمت دراسة تأثير الميزوبروستول على الرحم بعد الاعطاء الشدقي والشرجي من قبل Meckstroth وزملاؤه.[136] حيث وجدوا أن نمط توتر الرحم وانقباضه عند الإعطاء الشدقي يشبه إلى حد كبير الإعطاء المهبلي، على الرغم من أن AUC كانت أقل بمرتين عما هي عليه في الاستعمال المهبلي. يُظهر الاعطاء

الشرجي أدنى AUC وبالتالي أدنى فعالية للرحم من حيث التوتر والانقباض. كما أن متوسط الزمن اللازم لبدء الفعالية كان حوالي 103 دقائق، وهي فترة أطول بكثير من الطرق الأخرى من الاستعمال. [136]

وقد أظهرت الدراسات أن الحصول على تقلصات رحمية منتظمة يتطلب سويات مصلية ثابتة من الميزوبروستول وليس مستويات مصلية عالية. فشلت الدراسات في تحديد القيمة المصلية العتبة اللازمة لتحقيق انقباض الرحم. ويبدو أن مستوى مصلي منخفض جداً من الميزوبروستول كافي لتحقيق تقلصات رحمية منتظمة.

2.5.3 تأثير الميزوبروستول على عنق الرحم:

تم استخدام الميزوبروستول على نطاق واسع قبل تحريض المخاض والتجريف بسبب تأثيره الملين لعنق الرحم. وقد أثبتت الدراسات أن الحاجة للتوسيع الميكانيكي لعنق الرحم تكون أقل إذا تم تطبيق الميزوبروستول قبل الإجراء الجراحي [22،21]. قد يكون تلين عنق الرحم هذا ثانوياً لتقلصات الرحم الناجمة عن الميزوبروستول، أو بسبب تأثير الميزوبروستول المباشر على عنق الرحم وهو الاحتمال الأرجح.

عنق الرحم هو عبارة عن أنسجة ضامة بشكل أساسي، وتشكل الخلايا العضلية الملساء 8 % من الجزء القاصي من عنق الرحم. إن الآلية الدقيقة وراء فيزيولوجيا نضج عنق الرحم لاتزال غير معروفة، والأحداث البيوكيميائية التي تسهم في نضج عنق الرحم: (1) انخفاض في المحتوى الإجمالي من الكولاجين (2) زيادة قابلية ذوبان الكولاجين (3) زيادة في انحلال ألياف الكولاجين. تم وصف التغيرات في المطرق خارج الخلوي أثناء نضج عنق الرحم بأنها مشابهة للاستجابة الالتهابية.[151]

في الواقع، أثناء نضج عنق الرحم تتدفق الخلايا الالتهابية إلى سدى عنق الرحم، مما يزيد من الانزيمات الحالة للبروتينات في المطرق خارج الخلوي وبالتالي تنكس الكولاجين وتليين عنق الرحم.[152] تم افتراض أن هذه الخلايا تنتج السيتوكينات والبروستاغلاندينات التي لها تأثير على استقلاب بروتينات المطرق خارج الخلوي.

وقد ثبت أيضًا أن نظائر البروستاغلاندينات المختلفة يمكن أن تقلل من محتوى الهيدروكسي برولين في عنق الرحم لدى الحامل.[153]

معظم الدراسات حول تأثير الميزوبروستول على انقباض الرحم وتليين عنق الرحم أجريت على الحوامل ومع ذلك، فهناك أدلة تشير إلى أن هذه التغيرات تحدث في رحم غير الحامل أيضاً. بعض النساء غير الحوامل تعاني من تشنجات الرحم بعد تناول الميزوبروستول وقد ثبت أن الميزوبروستول له أيضاً تأثير لإنضاج عنق الرحم عند غير الحوامل.[135][154]

6.3 التأثيرات الجانبية:

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للميزوبروستول هي بشكل عام خفيفة وتشمل القشعريرة والإسهال وآلام البطن وارتفاع الحرارة والغثيان والإقياء وانتفاخ البطن والإمساك وعسر الهضم والصداع واضطرابات الدورة الشهرية. تشمل التأثيرات الضارة الخفيفة الأقل شيوعاً الإغماء والخمول والضعف والدوار.

الآثار الجانبية المتوسطة إلى الشديدة أقل شيوعاً ولا تشمل انخفاض ضغط الدم، تسرع القلب الجيبي، بطء قلب الجنين، تقلص الرحم والألم، نزيف مهبلي، وذمة، احتشاء عضلة قلبية، تمزق الرحم، تمزق عنق الرحم، موت الجنين، تشوه الأجنة، الصمة الرئوية، تفاعلات تحسسية، والحوادث الخثارية.

تشمل الآثار اجانبية الأكثر شيوعاً الإسهال وآلام البطن. تحدث هذه الأعراض بسبب التعرض لحمض الميزوبروستول، الذي يتم إطلاقه أثناء عملية استقلاب الدواء، وترتبط شدة هذه الأعراض غالباً بتركيز حمض الميزوبروستول الأعظمي في البلازما. [155]

الحمى والعرواءات شائعة نسبياً وثانوية لتأثير البروستاغلاندين على الوطاء.غالباً ما تظهر هذه الآثار الجانبية الخفيفة عند إعطاء الميزوبروستول بجرعات كبيرة نسبياً، مثل علاج النزف التالي للولادة.[156]

ترتبط التشوهات الخلقية بالتعرض للميزوبروستول أثناء المراحل الباكرة من الحمل. ومع ذلك، لا توجد بيانات حول العلاقة المباشرة بين الميزوبروستول وكل من الآثار الماسخة والآثار السامة على الجنين أو المضغة، حيث أظهرت الدراسات حول التأثير المولد للطفرات نتائج سلبية. قد تكون العيوب الملاحظة ناجمة عن نقص إمداد الجنين بالدم اللازم أثناء التقلصات الرحمية الناجمة عن الميزوبروستول. بالإضافة إلى ذلك، لوحظت علاقة بين مدة التعرض وطيف التشوهات الملاحظة.[156]

يرتبط استخدام البروستاغلاندين لإنضاج عنق الرحم بزيادة خطر التسرعات القلبية، واضطرابات نبض الجنين، ونقص الأكسجة لدى الجنين.[157][159]

الجزء الثاني

القسم العملي

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجراؤه

1.1 عنوان البحث:

تقييم فعالية إعطاء الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة في تحسين النتائج الجراحية لاستئصال الورم الرحمي العضلي الأملس المحافظ عبر البطن.

Evaluation of the efficacy of preoperative rectal misoprostol administration in improving surgical outcomes of conservative transabdominal uterine myomectomy.

2.1هدف البحث:

تحديد مدى فعالية استخدام الميزوبروستول الشرجي قبل العمل الجراحي في إنقاص كمية النزف الحاصل خلال الاستئصال المحافظ للورم الليفي ذو التوضع داخل العضلية.

أما الأهداف الثانوية فترمي إلى اكتشاف دور الميزوبروستول في تقليل مقدار انخفاض تراكيز الخضاب بعد الجراحة وبالتالي الحاجة لنقل الدم.

3.1 مواد وطرائق البحث:

1.3.1 تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مضبوطة معشاة Randomized Control Trail

2.3.1 عينة البحث:

40 من النساء المقبولات في مشفى التوليد الجامعي في دمشق في العيادة النسائية لإجراء استئصال ورم ليفي محافظ عبر البطن، مع مراعاة عوامل الإدخال والاستبعاد.

3.3.1 معايير الإدخال:

١. السيدات بعمر أكبر من 18 سنة.
٢. قياس الورم الليفي الرحمي بين 5–15 سم.
٣. عدد الأورام الليفية بالتصوير الصدوي1–5.
٤. أن يكون الورم الليفي عرضياً.
٥. الأورام الليفية الملساء داخل العضلية.

4.3.1 معايير الاستبعاد:

١. مضاد استطباب للميزوبرستول /الحساسية على البروستاغلاندينات.
٢. إنتان حوضي.
٣. اندومتريوز.
٤. اضطرابات نزفية أو أمراض مزمنة (السكري / ارتفاع التوتر الشرياني/قصور كلوي.)...
٥. تناول أدوية مضادة للتخثر.
٦. استخدام مشابهات أو مضادات GnRHأو الحبوب الهرمونية المركبة.
٧. رفض السيدة الدخول بالدراسة.

5.3.1 طريقة العمل:

1.5.3.1 الموافقة:

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

- تم أخذ موافقة الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق على استخدام موارد الهيئة.
- تم أخذ موافقة السيدات المدرجات ضمن عينة البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة.

2.5.3.1جمع العينات وتقييمها:

- بعد أخذ الموافقة الخطية من السيدات تم قبول المريضات بالمشفى مع أخذ قصة سريرية مفصلة (سوابق مرضية، جراحية، توليدية) وتم إجراء تصوير صدوي مهبلي بواسطة جهاز إيكو Philips HD11 الموجود في المستشفى ، كما تم سحب تحاليل كاملة (تعداد دم كامل – وظائف كبد–وظائف كلية –التحاليل التخثرية)، ومن ثم تم التحضير للعمل الجراحي.
- تم تقسيم العينة بطريقة عشوائية دون أي اعتبارات إلى مجموعتين كل مجموعة تشمل 20 سيدة ممن حققن معيار الإدخال وسيخضعن لاستئصال ورم ليفي محافظ عن طريق البطن. حيث أن السيدة التي ستجرى عمليتها في البداية ستدخل في المجموعة الأولى والتي تليها ستدخل في المجموعة الثانية وهكذا...
- المجموعة الأولى (مجموعة الحالات): 20 سيدة، أعطيت كل مريضة 800 ميكروغرام من الميزوبروستول الشرجي قبل ساعة كاملة من العمل الجراحي.
- المجموعة الثانية (مجموعة الشواهد): 20 سيدة، لن تعطى الدواء.
- خلال العمل الجراحي تم إجراء شق فنشتيل وصولاً للرحم ثم إجراء شق أعلى الورم الليفي ثم تم استئصال الورم الليفي وخياطة طبقات الرحم. تم حساب توقيت العمل الجراحي بدءاً من الشق الجراحي فوق مصلية أول ورم ليفي إلى حين إغلاق مصلية آخر ورم ليفي وفق البروتوكولات العالمية المتبعة.
- بعد العمل الجراحي تم عد الشاشات والشانات المبللة بالدم خلال العمل الجراحي وحساب كمية النزف الموجودة في الممص في حال تم استخدامه لتقدير كمية النزف (عادة يقدر النزف بالكمية المرئية على الشاشات والشانات المستخدمة بساحة العمل الجراحي، حيث الشاشة المبللة بالدم بشكل كامل تقدر بحوالي 10 مل أما الشانة المبللة بالدم بشكل كامل فتحمل 150–100 مل تقريباً بالإضافة إلى كمية الدم الموجودة بالممص مقدرة بال مل في حال تم استخدامه). [159]
- تم إجراء خضاب للمجموعتين قبل العمل الجراحي ب 24 ساعة وبعد إجرائه ب 24 ساعة وتم تسجيل الحالات التي احتاجت لنقل دم ومدة بقاء السيدة بالمشفى.

3.5.3.1 التحليل الإحصائي:

- تم حساب حجم العينة باستخدام المعادلة الإحصائية المناسبة (معادلة ستيفن تامبسون)، و اعتماداً على دراسات إحصائية سابقة، وباعتبار قوة الدراسة 80 %ومجال الموثوقية 95%، وباستخدام البرنامج الإحصائي: Graph Pad Stat Mate 2.00.

معادلة ستيفن ثامبسون

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

حيث :N : حجم المجتمع، z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95،
D: نسبة الخطأ، p: نسبة توفر الخاصية والمحايدة.

- تم ملء البيانات المطلوبة للدراسة وفق نموذج الاستبيان الخاص بالدراسة، ثم إدخال البيانات النهائية إلى قاعدة بيانات حاسوبية و حساب نسب السيدات للمتغيرات المدروسة ثم تحليل البيانات عن طريق برنامج تحليل إحصائي(SPSS)
- بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين اختبار Independent T student.

لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية اختبار Chi Square.

سيتم اعتبار النتائج ذات أهمية إحصائية عند قيمة P value أقل من 0.05%.

٤,٥,٣,١ أدوات البحث:

بيانات المريضة الموجودة ضمن استمارة الدراسة والتي سيتم الحصول عليها من الإضبارة المرافقة وتصوير الإيكو بواسطة جهاز HD11 Philips الموجود في المستشفى لإجراء الدراسة، بالإضافة للشانات والشاشات المستخدمة خلال العمل الجراحي.

5.5.3.1 الاعتبارات الأخلاقية:

- يتم أخذ موافقة مستنيرة من السيدة على الدخول بالدراسة.
- بما أن السيدة موافقة على الدخول بالدراسة والإجراءات المتخذة خلال الدراسة والتي تمت الموافقة عليها من جامعة دمشق، لا مشكلة أخلاقية أو قانونية من إجراء الدراسة.
- تستخدم البيانات بشكل مرمّز مما يغفل هوية السيدة.

جامعة دمشق **رقم الحالة:**

كلية الطب البشري **التاريخ : / / 2023**

قسم التوليد و أمراض النساء

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث : تقييم فعالية إعطاء الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة في تحسين النتائج الجراحية لاستئصال الورم الرحمي العضلي الأملس المحافظ عبر البطن

سيدتي:

- طبيعة الدراسة لا تحمل خطراً عليك وكل التداخلات التي سوف تجرى ستكون مضبوطة المعايير ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.
- البيانات و النتائج التي سوف تظهر ستتمتع بالسرية التامة و لن يتم استخدام ما يشير الى هويتك بأي صورة كانت.
- ستتم الإجابة 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 و شكراً لك.

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً و الإجابة على كل أسئلتي و استفساراتي حول الموضوع.

اسم السيدة والتوقيع: الطبيب الباحث:

سلام يونس القويدر

استمارة الدراسة

استمارة خاصة بالمريضات المجرى لهن استئصال ورم ليفي محافظ بطني:

رقم الإضبارة : ..... **عمر السيدة:.....**

عدد الحمول السابقة: لايوجد ☐ 1-5 ☐ .5<☐ .

تصوير الإيكو:

عدد الأورام الليفية ☐ حجمها..... توضعها.....

تقدير النزف:

كمية النزف المقدرة خلال العمل الجراحي:☐ مل

قيمة الخضاب قبل العمل الجراحي :.....

قيمة الخضاب بعد العمل الجراحي:.....

مدة العمل الجراحي: ....

الحاجة لنقل الدم: نعم.☐ لا. ☐ عدد الواحدات المنقولة.....

مدة الاستشفاء في المشفى:.....

ملاحظات:.....

.....

الفصل الثاني

نتائج البحث

شملت العينة 40من النساء المقبولات في مشفى التوليد الجامعي في دمشق في العيادة النسائية لإجراء استئصال ورم ليفي محافظ عبر البطن وفق معايير الإدخال والاستبعاد.

شملت المجموعة الأولى (مجموعة الحالات) 20 مريضة، أعطيت كل منهنّ 800 ميكروغرام من الميزوبروستول شرجياً قبل ساعة من العمل الجراحي.

وشملت المجموعة الثانية (مجموعة الشاهد) 20 مريضة، لم تعطَ أيّ منهن أي دواء قبل العمل الجراحي.

1.2 الخصائص الديموغرافية لعينتي البحث:

1.1.2 توزع المريضات حسب العمر:

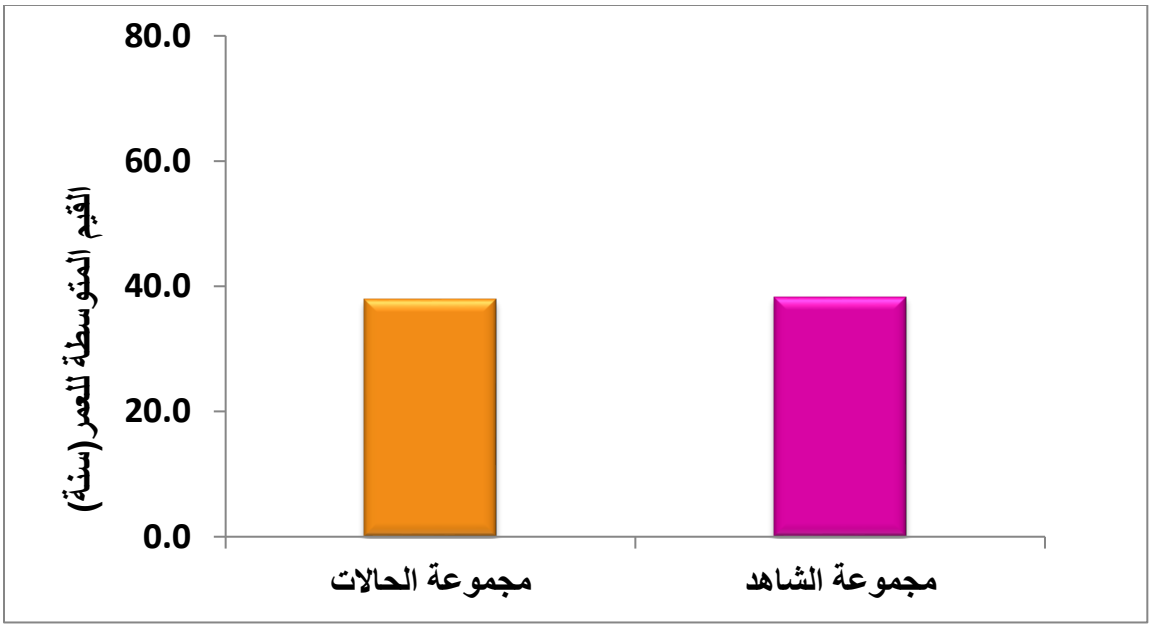
تراوح عمر السيدات في مجموعة الدراسة بين (35–42) سنة، حيث بلغ المتوسط الحسابي للأعمار (38.10±1.74) سنة، وكان متوسط أعمار السيدات في المجموعات المختلفة كالتالي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي للأعمار في مجموعة الحالات (37.90) سنة، مع انحراف معياري ±(2.02).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي للأعمار في مجموعة الشاهد (38.30) سنة، مع انحراف معياري ± (1.49).

بتطبيق اختبار Independent–samples t Test، لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً في التوزع العمري بين المجموعتين، حيث كانت قيمة مستوى الدلالة(p=0.621)؛ لا تحمل أية أهمية إحصائية.

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p–value
الأعمار (السنة)	37.90±2.02	38.30±1.49	0.621

الجدول (1): القيم المتوسطة للعمر بين مجموعتي البحث.



الشكل (3): القيم المتوسطة للعمر بين مجموعتي البحث.

2.1.2 توزع المريضات حسب عدد الولادات:

كان متوسط عدد الولادات لدى مريضات العينة (2.4±1.39) ولادة.

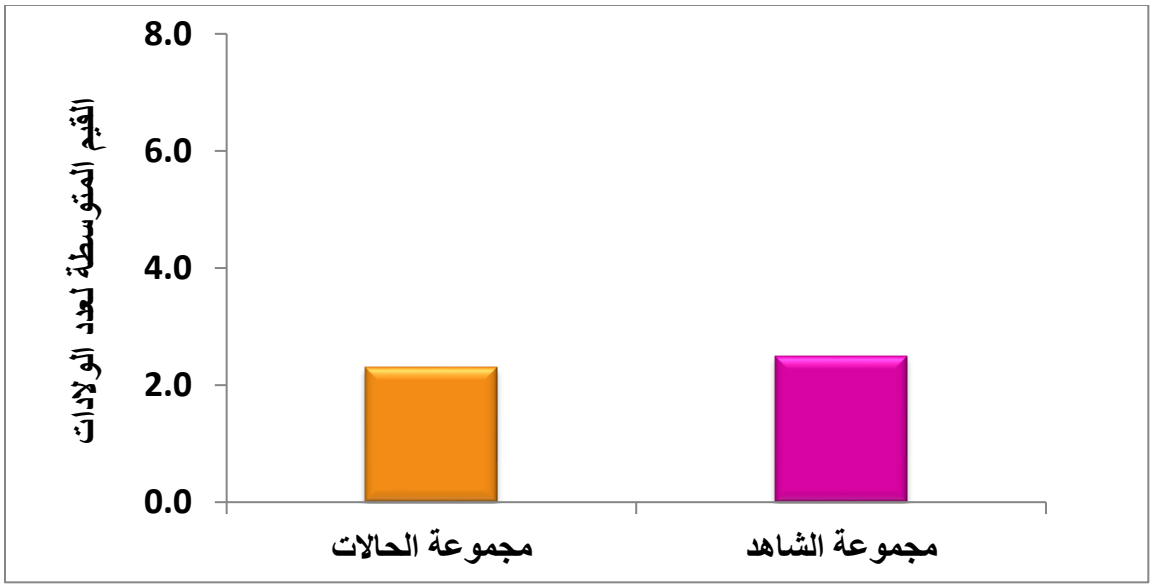
بالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي لعدد الولادات في مجموعة الحالات (2.30) ولادة، مع انحراف معياري ± (1.49).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي لعدد الولادات في مجموعة الشاهد (2.50) ولادة، مع انحراف معياري ±(1.35) .

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث، حيث بلغت قيمة (P=0.757).

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
عدد الولادات	2.30±1.49	2.50±1.35	0.757

الجدول (2): القيم المتوسطة لعدد الولادات بين مجموعتي البحث .



الشكل (4): القيم المتوسطة لعدد الولادات بين مجموعتي البحث.

3.1.2 توزع المريضات حسب عدد الأورام الليفية:

كان متوسط عدد الأورام الليفية لدى مريضات العينة (1.65±0.87) ورم ليفي.

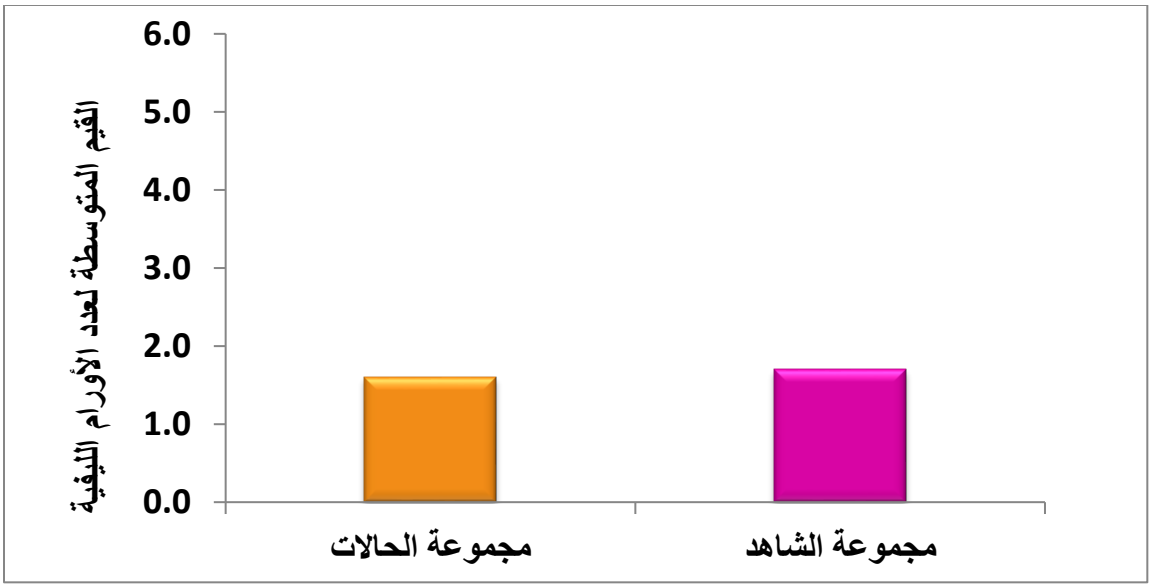
بالمقارنة بين مجموعتي البحث كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي لعدد الأورام الليفية في مجموعة الحالات (1.60) ورم ليفي، مع انحراف معياري ± (0.84).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي لعدد الأورام الليفية في مجموعة الشاهد (1.70) ورم ليفي، مع انحراف معياري ±(0.94).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث، حيث بلغت قيمة (P= 0.806).

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
عدد الأورام الليفية	1.60±0.84	1.70±0.94	0.806

الجدول (3): القيم المتوسطة لعدد الأورام الليفية بين مجموعتي البحث.



الشكل (5): القيم المتوسطة لعدد الأورام الليفية بين مجموعتي البحث.

4.1.2 توزع المريضات حسب متوسط قياس الورم الليفي:

كان متوسط قياس الورم الليفي لدى مريضات العينة (6.82±1.29) سم.

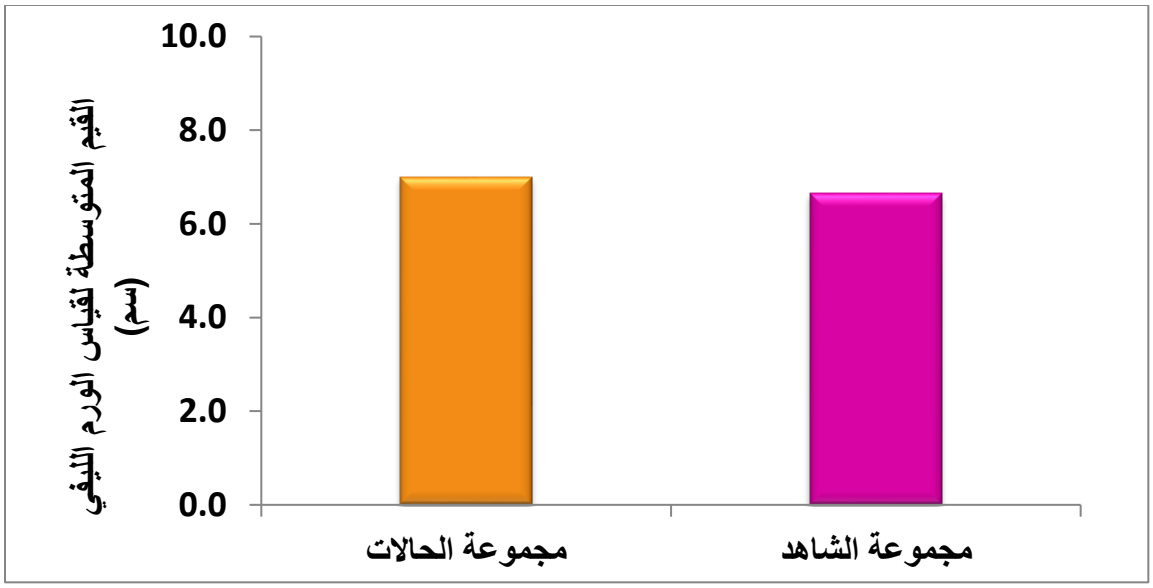
بالمقارنة بين مجموعتي البحث كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي لقياس الورم الليفي في مجموعة الحالات (7.00) سم، مع انحراف معياري ± (1.29).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي لقياس الورم الليفي في مجموعة الشاهد (6.65) سم، مع انحراف معياري ± (1.33).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test لم نلاحظ وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لأي من الشكايات المسجلة، حيث بلغت قيمة (P= 0.559).

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط قياس الورم الليفي(سم)	7.00±1.29	6.65±1.33	0.559

الجدول (4): القيم المتوسطة لقياس الورم الليفي بين مجموعتي البحث.



الشكل (6): القيم المتوسطة لقياس الورم الليفي بين مجموعتي البحث.

5.1.2 توزع المريضات حسب قيم الخضاب قبل الجراحة:

كان متوسط قيم الخضاب قبل الجراحة لدى مريضات العينة (11.84±0.72)غ/دل.

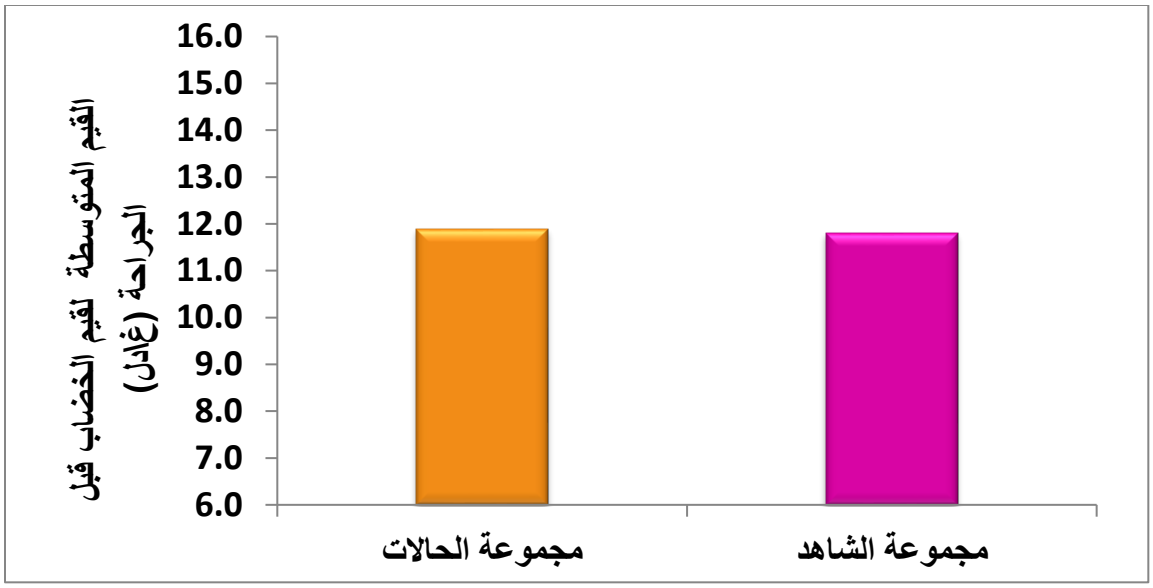
بالمقارنة بين مجموعتي البحث كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي لقيم الخضاب قبل الجراحة في مجموعة الحالات (11.89)غ/دل، مع انحراف معياري ± (0.64).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي لقيم الخضاب قبل الجراحة في مجموعة الشاهد (11.80)غ/دل، مع انحراف معياري ± (0. 83).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث ، حيث بلغت قيمة(P= 0.790).

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط قيم الخضاب قبل الجراحة (غ/دل)	11.89±0.64	11.80±0.83	0.790

الجدول (5): القيم المتوسطة لقيم الخضاب قبل الجراحة بين مجموعتي البحث.



الشكل (7): القيم المتوسطة لقيم الخضاب قبل الجراحة بين مجموعتي البحث.

6.1.2 الأعراض المسجلة لدى عينة البحث:

شكل النزف الطمثي الغزير العرض الأشيع لدى مجموعتي الحالات والشاهد بنسبة (40%)،(30%) على الترتيب.

يليه من حيث الشيوع عسرة الطمث بنسبة (35%)،(25%) في مجموعة الحالات والشاهد على الترتيب.

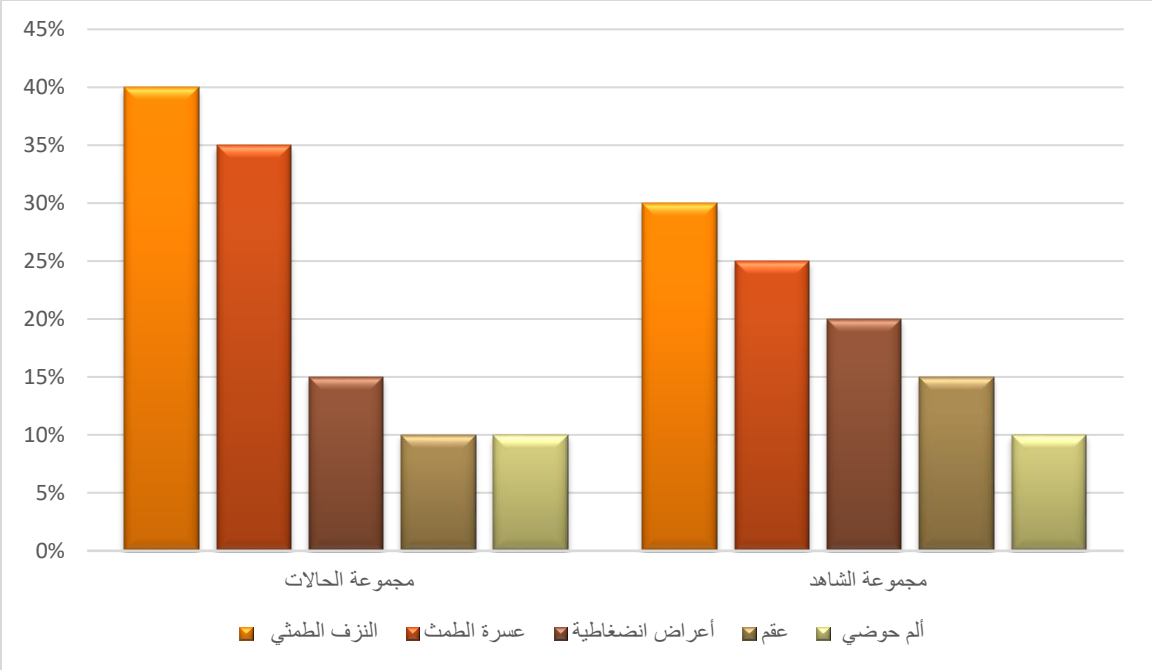
في حين سجلت الأعراض الانضغاطية نسبة(15%)،(20%) والألم الحوضي نسبة (10%)،(5%) والعقم (10%)،(15%) في مجموعة الحالات والشاهد على الترتيب .

مع الأخذ بعين الاعتبار أن المريضة قد تعاني من أكثر من عرض.

بتطبيق اختبار Pearson Chi-Square لم نلاحظ وجود فرق هاماً إحصائياً بين مجموعتي الدراسة بين المجموعتين بالنسبة لأي من الشكايات المسجلة (p>0.05).

	الأعراض المسجلة		p-value
	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	
نزف طمثي	(%40)8	(%30)6	0.507
عسرة الطمث	(%35)7	(%25) 5	0.490
أعراض انضغاطية	(%15)3	(%20)4	0.677
عقم	(%10)2	(%15)3	0.633
الألم الحوضي	(%10) 2	(%10)2	1.00

الجدول (6): الشكايات العرضية بين مجموعتي البحث.



الشكل (8): الشكايات العرضية بين مجموعتي البحث.

2.2النتائج بعد الجراحة:

1.2.2 متوسط قيم الخضاب بعد الجراحة:

كان متوسط قيم الخضاب بعد الجراحة لدى مريضات العينة (10.29±0.72) غادل.

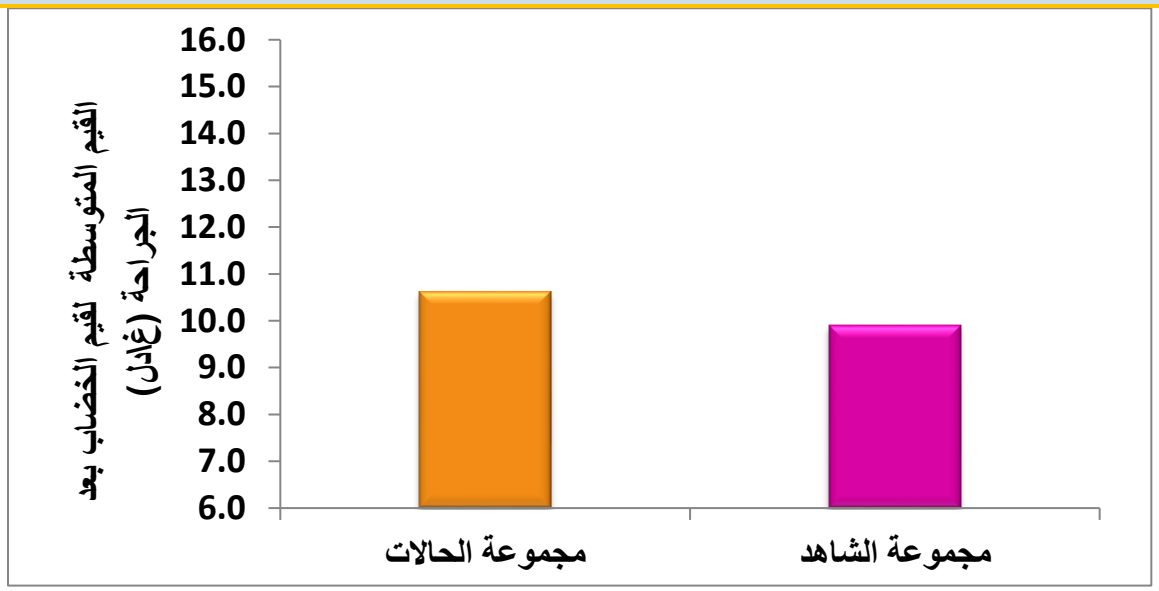
بالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان المتوسط الحسابي لقيم الخضاب بعد الجراحة في مجموعة الحالات (10.62) غادل ، مع انحراف معياري ± (0.60).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان المتوسط الحسابي لقيم الخضاب بعد الجراحة في مجموعة الشاهد (9.96)غادل ، مع انحراف معياري ± (0.70).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test كان الفرق في متوسط قيم الخضاب بعد الجراحة هاماً إحصائياً بين مجموعتي البحث ، حيث بلغت قيمة(P= 0.037) <0.05.

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط قيم الخضاب بعد الجراحة (غادل)	10.62±0.60	9.96±0.70	0.037

الجدول(7): القيم المتوسطة لقيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.



الشكل (9): القيم المتوسطة لقيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.

2.2.2 متوسط الانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة:

كان متوسط الانخفاض في قيم الخضاب لدى مريضات العينة (1.55±0.40) غادل.

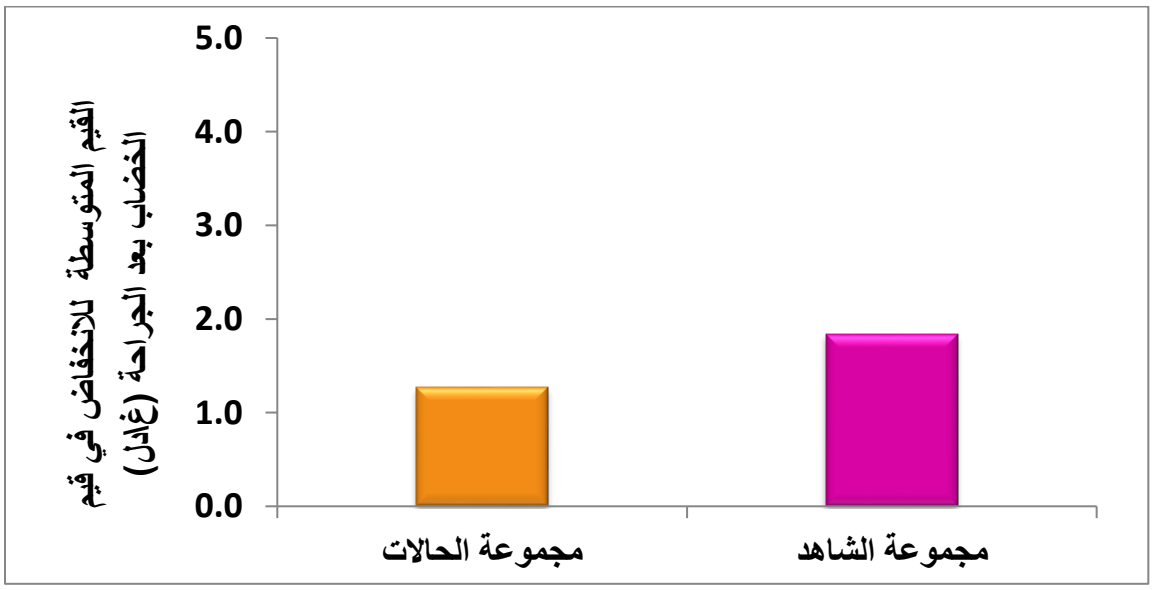
بالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان متوسط الانخفاض في قيم الخضاب في مجموعة الحالات(1.27) غادل ، مع انحراف معياري ± (0.11).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان متوسط الانخفاض في قيم الخضاب في مجموعة الشاهد(1.84) غادل ، مع انحراف معياري ± (0. 38).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test كان الفرق في متوسط الانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة هام إحصائياً بين مجموعتي البحث، حيث بلغت قيمة (P= 0.0001) <0.05.

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط الانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة (غادل)	1.27±0.11	1.84±0.38	0.0001

الجدول(8): القيم المتوسطة للانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.



الشكل(10): القيم المتوسطة للانخفاض في قيم الخضاب بعد الجراحة بين مجموعتي البحث.

3.2.2 متوسط مقدار الدم المفقود:

كان متوسط مقدار الدم المفقود لدى مريضات العينة (317±600) مل.

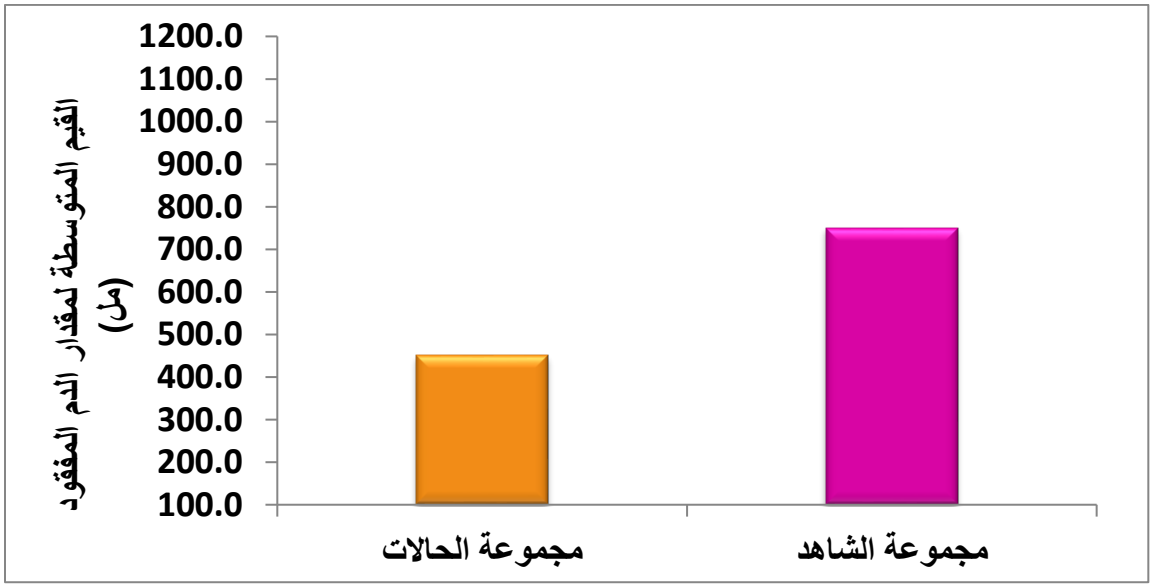
بالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الحالات(450) مل، مع انحراف معياري ± (145.29).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الشاهد(750) مل، مع انحراف معياري ±(377.12).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test كان الفرق في متوسط مقدار الدم المفقود هام إحصائياً بين مجموعتي البحث ، حيث بلغت قيمة(P= 0. 031) <0.05.

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط مقدار الدم المفقود (مل)	450±145.29	750±377.12	0.031

الجدول(9): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث.



الشكل(11): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث.

4.2.2 متوسط مقدار الدم المفقود حسب عدد الأورام الليفية:

تمت مقارنة متوسط مقدار الدم المفقود بعد تصنيف المرضى إلى مجموعتين:

المريضات مع ورمين ليفيين أو أقل:

بلغ متوسط مقدار الدم المفقود عند المريضات اللواتي لديهن ورمين ليفيين أو أقل (300.26+563.33)مل وبالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الحالات (450) مل، مع انحراف معياري ± (157.05).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الشاهد(692.85) مل، مع انحراف معياري ±(372.54).

عند تطبيق اختبار Independent-samples t Test كان الفرق في متوسط مقدار الدم المفقود هاماً إحصائياً بين المجموعتين عند المريضات مع ورمين ليفيين أو أقل، حيث بلغت قيمة(P= 0.02) <0.05.

المريضات مع 3 أورام ليفية أو أكثر:

بلغ متوسط مقدار الدم المفقود عند المريضات اللواتي لديهن 3 أورام ليفية أو أكثر(339.15+715.00) مل

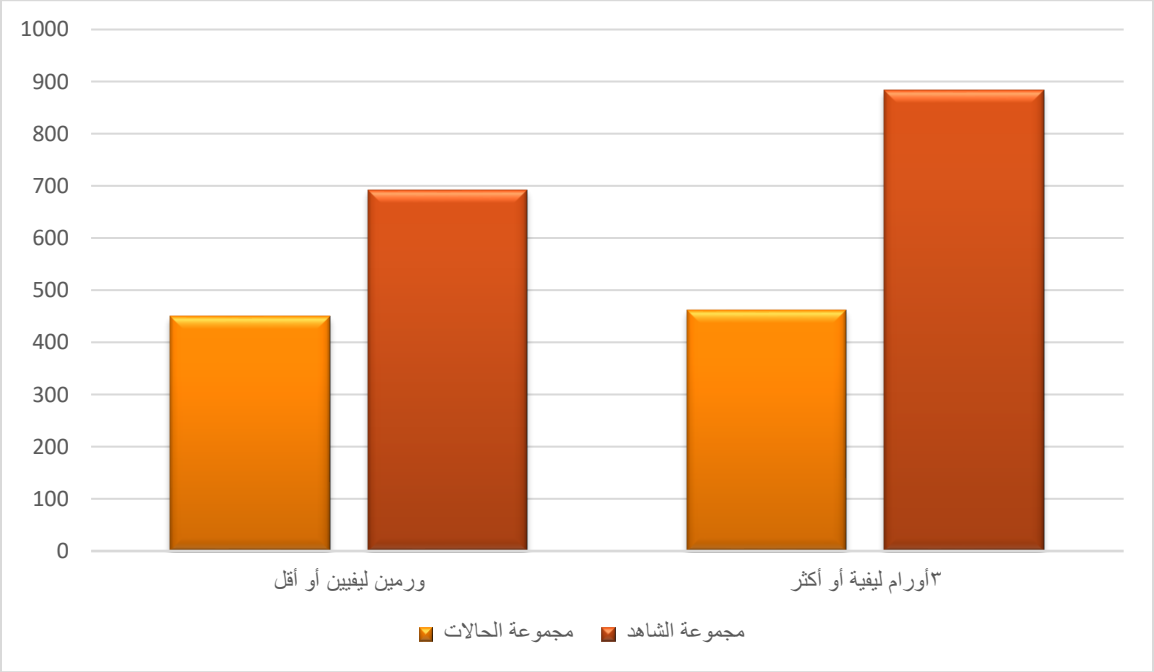
- ✓ **مجموعة الحالات:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الحالات (462.50) مل، مع انحراف معياري ± (47.87).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان متوسط مقدار الدم المفقود في مجموعة الشاهد (883.33) مل، مع انحراف معياري ±(347.37).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test كان الفرق في متوسط مقدار الدم المفقود هاماً إحصائياً بين المجموعتين عند المريضات مع 3 أورام ليفية أو أكثر، حيث بلغت قيمة(P= 0.04) <0.05.

نلاحظ التناسب بين عدد الأورام الليفية ومتوسط مقدار الدم المفقود مع الأخذ بعين الاعتبار أن عدد المريضات اللواتي لديهن 3 أورام ليفية أو أكثر قليل بالنسبة لعدد المريضات اللواتي لديهن ورمين ليفيين أو أقل.

		مجموعة الدراسة		p-value
		مجموعة الدراسة	مجموعة الشاهد	0.02
ورمين ليفيين أو أقل	العدد	16	14	
	متوسط مقدار النزف	450±157.05	692.85±372.54	
3 أورام ليفية أو أكثر	العدد	4	6	0.04
	متوسط مقدار النزف	462.50+47.87	883.33±347.37	

الجدول(10): القيم المتوسطة لمقدار الدم المفقود بين مجموعتي البحث حسب عدد الأورام الليفية.



الشكل(12): متوسط مقدار الدم المفقود حسب عدد الأورام الليفية.

5.2.2 متوسط مدة العمل الجراحي:

كان متوسط مدة العمل الجراحي لدى مريضات العينة (39.00±12.73) دقيقة.

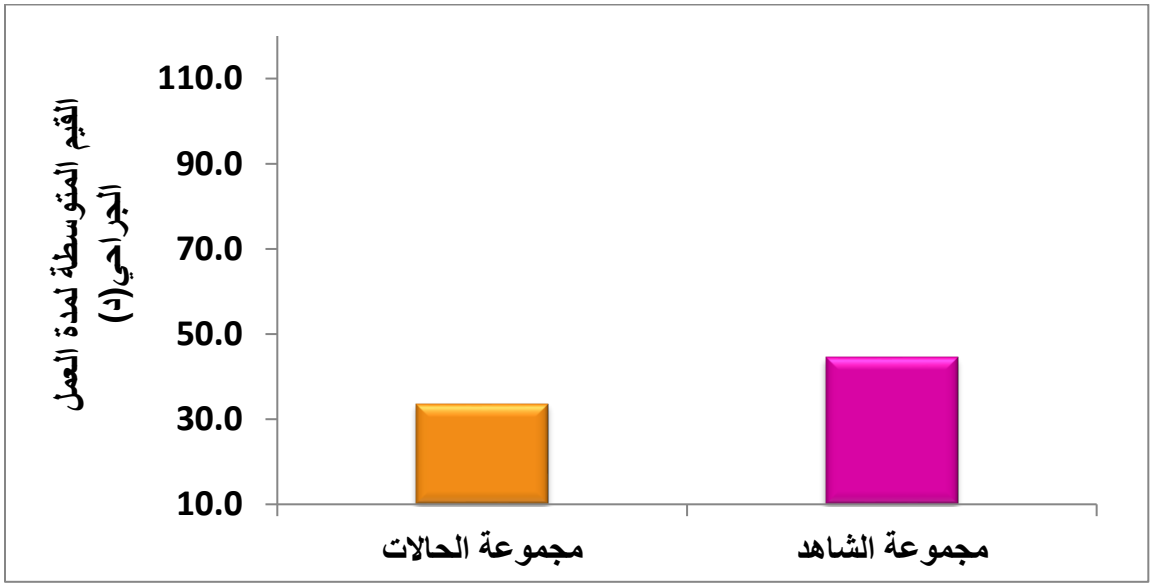
بالمقارنة بين المجموعات كانت النتائج كما يلي:

- ✓ **مجموعة الحالات:** كان متوسط مدة العمل الجراحي في مجموعة الحالات(33.50) دقيقة ، مع انحراف معياري ± (8.83).
- ✓ **مجموعة الشاهد:** كان متوسط مدة العمل الجراحي في مجموعة الشاهد(44.50) دقيقة، مع انحراف معياري ± (14.03).

بتطبيق اختبار Independent-samples t Test لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين مجموعتي البحث، حيث بلغت قيمة(P=0.05).

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	p-value
متوسط مدة العمل الجراحي (دقيقة)	33.50±8.83	44.50±14.03	0.05

الجدول(11): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي بين مجموعتي البحث.



الشكل(13): القيم المتوسطة لمدة العمل الجراحي بين مجموعتي البحث.

6.2.2 الحاجة لنقل الدم:

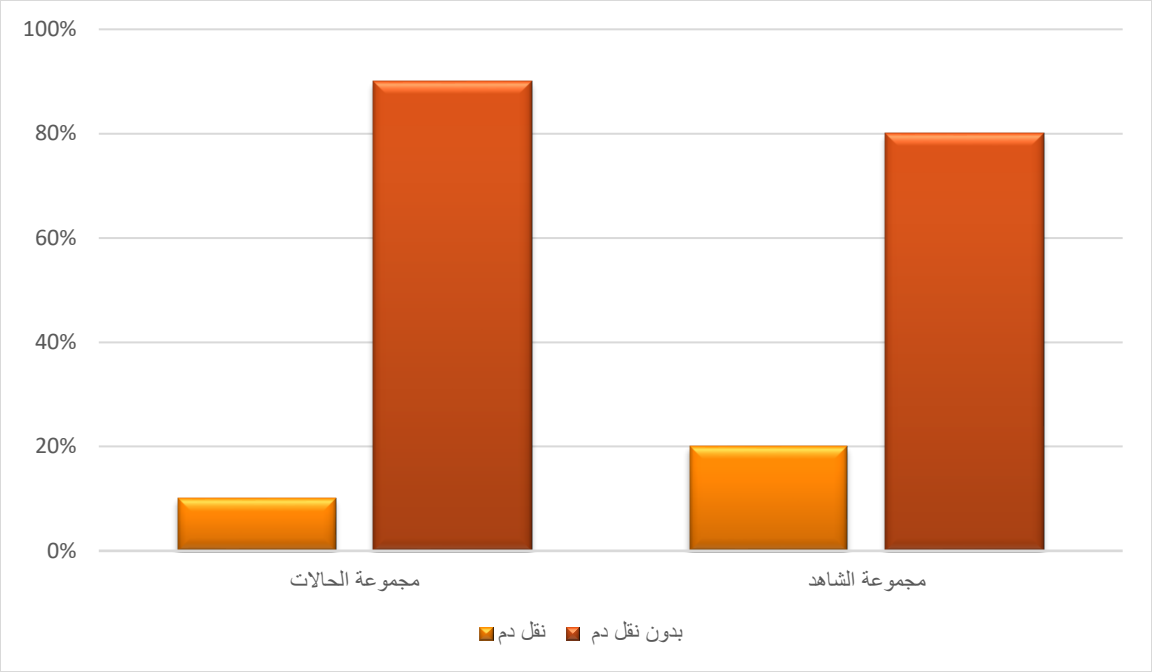
تم تسجيل 6 (15%) حالات نقل دم في عينة البحث، وكان توزع حالات نقل الدم بين مجموعتي البحث :

- ✓ **مجموعة الحالات:** تم تسجيل 2 حالة نقل دم في مجموعة الحالات أي مانسبته (10%) من هذه المجموعة.
- ✓ **مجموعة الشاهد** تم تسجيل 4 حالة نقل دم في مجموعة الشاهد أي مانسبته (20%) من هذه المجموعة.

بتطبيق اختبار Pearson Chi-Square لم نلاحظ وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالحاجة لنقل الدم حيث كانت (p=0.531).

	نقل الدم		المجموع
	نعم	لا	
مجموعة الحالات	(%10)2	(%90)18	(%100)20
مجموعة الشاهد	(%20)4	(%80)16	(%100)20
المجموع	(%15)6	(%85)34	(%100)40
p-value	0.531		

الجدول(12): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لنقل الدم.



الشكل(14): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لنقل الدم.

7.2.2 الحاجة لاستئصال رحم:

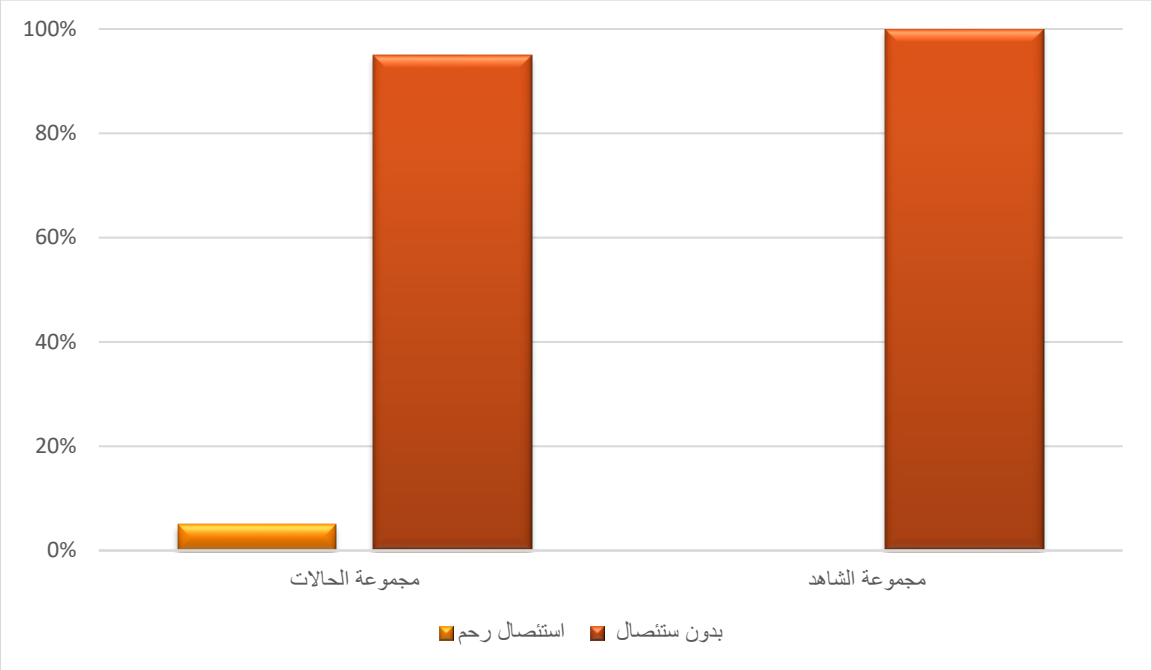
تم تسجيل حالة واحدة من استئصال الرحم أي مانسبته (2.5%) من عينة البحث، وكانت هذه الحالة في مجموعة الحالات التي تلقت الميزوبروستول أي بنسبة(5%) من مجموعة الحالات.

بينما لم تسجل أية حالة لاستئصال الرحم في مجموعة الشاهد (0%).

بتطبيق اختبار Pearson Chi-Square لم نلاحظ وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالحاجة لاستئصال رحم حيث كانت (p=0.305).

	استئصال الرحم		المجموع
	نعم	لا	
مجموعة الحالات	(%5)1	(%95)19	(%100)20
مجموعة الشاهد	(%0)0	(%100)20	(%100)20
المجموع	(%2.5)1	(%97.5)39	(%100)40
p-value	0.305		

الجدول(13): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لاستئصال الرحم .



الشكل(15): مقارنة بين مجموعتي البحث حسب الحاجة لاستئصال الرحم.

7.2.2 الآثار الجانبية المسجلة:

شملت الأعراض الجانبية المسجلة لدى عينة البحث حسب الشيوع:

١. الغثيان : لدى 6 مرضات من عينة البحث بنسبة (15%)

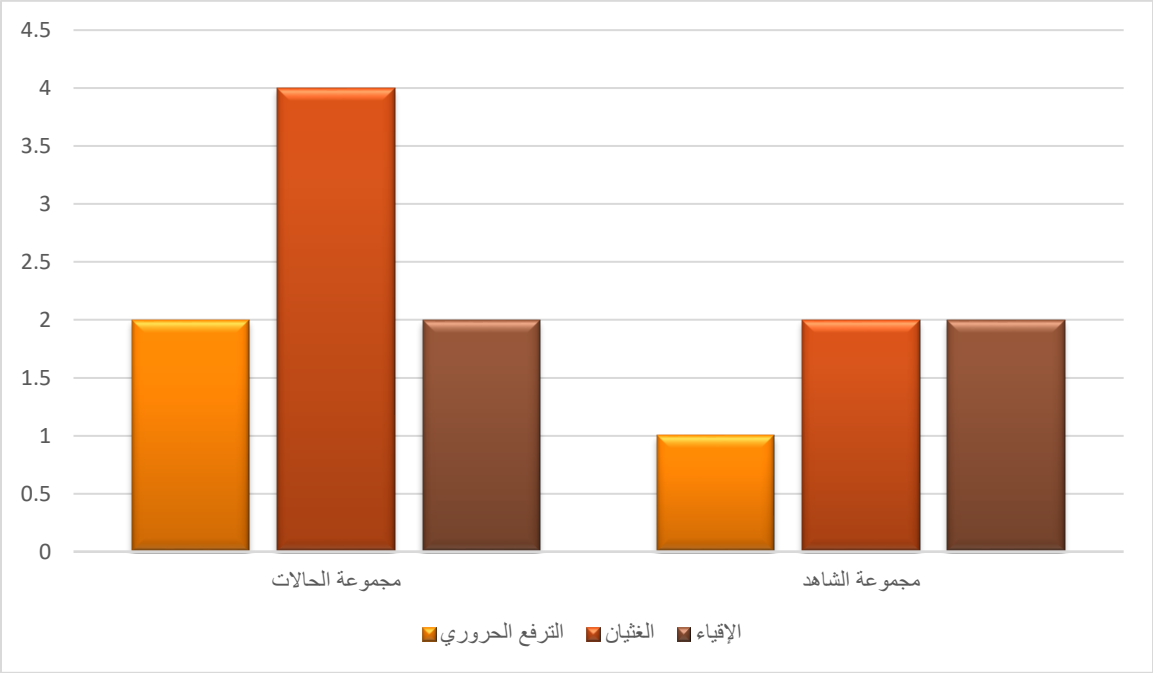
٢. الإقياء: لدى 4 مريضات من عينة البحث بنسبة (10%)

٣. الترفع الحروري: لدى 3 مريضات من عينة البحث بنسبة (7.5%).

وكان توزع حالات الأعراض الجانبية بين مجموعتي الحالات والشاهد كما هو موضح في الجدول التالي :

	الآثار الجانبية		p-value
	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	
الترفع الحروري	(%10)2	(%5)1	0.548
غثيان	(%20)4	(%10)2	0.376
الإقياء	(%10) 2	(%10)2	1.00

الجدول (14): الأعراض الجانبية المسجلة لدى عينتي البحث.



الشكل (16): الأعراض الجانبية المسجلة لدى عينة البحث.

الفصل الثالث

المناقشة

1.3 مناقشة النتائج:

- بمقارنة خصائص العينة بين مجموعتي الحالات والشاهد، تبين أن العينة متجانسة ولاتوجد فوارق إحصائية هامة بين المجموعتين فيما يتعلق بكل من العمر، عدد الولادات، عدد الأورام الليفية، قطر الورم الليفي الأعظمي وقيم الخضاب قبل الجراحة حيث كانت ($p>0.05$).
- كان متوسط فقدان الدم خلال الجراحة أقل في مجموعة الحالات مما هو عليه في مجموعة الشاهد (450 ± 145.29) مل، (750 ± 377.12) مل على الترتيب، مع فارق هام إحصائياً بين المجموعتين($p<0.05$). وهذا يشير إلى أن استعمال الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة ارتبط بانخفاض في مقدار الدم المفقود خلال الجراحة بمقدار (300) مل تقريباً.
- يقوم الميزوبروستول بهذا التأثير بأحدى آليتين: الأولى بتأثيره المماثل للبروستاغلاندينات الذي يزيد من قلوصية العضلية الرحمية والتي بدورها تضغط على البنى الوعائية الموجودة ضمن هذه العضلية وتقلل من تدفق الدم ضمنها، أما الآلية الثانية فيحتمل أن يكون تأثير اليزوبروستول المقبض للأوعية وبالتالي تقبض الشرينات الرحمية.
- إن هذا الانخفاض في مقدار فقدان الدم في مجموعة الميزوبروستول أدى إلى نتائج إيجابية أخرى، إذ كان متوسط تركيز الخضاب بعد الجراحة في مجموعة الحالات أعلى مما هو عليه في مجموعة الشاهد (10.62 ± 0.60، 9.96 ± 0.70) غ \ دل على الترتيب، بشكل هام إحصائياً($p<0.05$).
- من الملاحظات التي توصلت إليها دراستنا أيضاً، هي أن متوسط مدة العمل الجراحي في مجموعة الحالات كانت أقل مما هي عليه في مجموعة الشاهد، قد يكون السبب هو أن انخفاض فقدان الدم خلال الجراحة يختصر الزمن الإضافي اللازم لتأمين ساحة عمل جراحي نظيفة من الدم، على كل حال فإن هذا الاختلاف لم يكن بتلك الأهمية ($p>0.05$).
- رغم أن الحاجة لنقل الدم في مجموعة الشاهد كانت ضعف ماهي عليه في مجموعة الميزوبروستول إلا أن هذا الفرق لم يكن مهماً($p>0.05$).
- تم تسجيل حالة واحدة من استئصال الرحم في مجموعة الحالات أي مانسبته (5%)، بينما لم يتم تسجيل أية حالة في مجموعة الحالات (0%)، ولم يكن هذا الفرق بتلك الأهمية($p>0.05$)

- لم نلاحظ فارقاً هاماً بين مجموعتي الحالات والشاهد فيما يتعلق بالترفع الحروري بعد الجراحة (10%،5%) على الترتيب أو الآثار الجانبية الأخرى مثل الغثيان (20%،10%) على الترتيب والإقياء(5%،10%) على الترتيب. تم اعتبار المريضة تعاني من الترفع الحروري عند قياس درجة حرارة > 37.5 درجة. قد يكون السبب هو عدم تكرار جرعة الميزوبروستول المستخدمة أو الاستعمال الروتيني للسيتامول الوريدي خلال ال 24 ساعة التالية للجراحة مما يخفي الحمى في حال حدوثها.
- يمكن استخدام الميزوبروستول بطرق عديدة، ولكننا فضلنا الاستعمال الشرجي لأنه يصل إلى التركيز البلازمي الأعظمي في غضون 60 دقيقة ويبقى محافظاً على هذا التركيز 60 دقيقة أخرى تقريباً. (فمثلاً عند استخدامه عن طريق الفم فإنه يصل باكراً إلى التركيز الأعظمي وتبدأ تراكيزه بالتراجع بعد فترة قصيرة من الزمن. فضلاً عن كونه رخيص الثمن مقارنة بالخيارات العلاجية الأخرى مثل شادات GnRH كما أن تأثيره يبدأ بعد ساعة واحدة من الاستخدام بينما تحتاج شادات GnRH إلى ثلاثة أشهر من العلاج.

2.3 مقارنة مع الدراسات العالمية:

1.2.3 دراسة Qudsia Qazi Khanوزملاؤه في باكستان (2020) [13]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من المريضات اللواتي سيخضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن. حيث تلقت 25 مريضة منهن 800 ميكروغرام من الميزوبروستول عبر الشرج قبل نصف ساعة من الجراحة، بينما تلقت البقية الدواء الوهمي، تم عدّ ووزن الشانات الجراحية قبل وبعد الجراحة لتقييم مقدار فقدان الدم خلال الجراحة

وكانت النتائج كما يلي: فقدان الدم خلال الجراحة كان أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي(p=0.002). كما كان الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الجراحة أقل بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي(p=0.04).

2.2.3 دراسة Sabry El Sayed Mohamed وزملاؤه في مصر (2019) [14]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من مريضات الأورام الليفية العرضية اللواتي خضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن. تم تقسيم المرضى عشوائياً بالتساوي إلى مجموعتين شملت الأولى 25مريضة (مجموعة الشاهد) تلقين مضغوطتين من الدواء الوهمي شرجياً قبل الجراحة بساعة، بينما شملت المجموعة الثانية 25 مريضة(مجموعة الدراسة) تلقين 400 ميكروغرام من الميزوبروستول عبر الشرج قبل ساعة من الجراحة.

وكانت النتائج كما يلي: كان متوسط فقدان الدم خلال الجراحة أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (155.2±460.8) مل مقابل(187.7±815.4)مل على الترتيب (P< 0.01).بالإضافة لذلك فقد كانت قيم الخضاب والهيماتوكريت بعد الجراحة أعلى بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مما هي عليه في مجموعة الشاهد، كما كانت مدة الجراحة في مجموعة الميزوبروستول أقل بشكل هام مما هي عليه في مجموعة الشاهد(P< 0.01).

3.2.3 دراسةMohamed ABDEL-HAFEEZ وزملاؤه في القاهرة (2015) [15]

تجربة معشاة مضبوطة، شملت 50 مريضة من مريضات الأورام الليفية العرضية اللواتي خضعن لاستئصال ورم ليفي عبر البطن.تم الاختيار عشوائياً بين المريضات اللواتي سيتلقين 400 ميكروغرام من الميزوبروستول الشرجي(25 مريضة) أو الدواء الوهمي شرجياً(25مريضة) قبل ساعة واحدة من الجراحة .

وكانت النتائج كما يلي: كان متوسط فقدان الدم خلال الجراحة أقل بشكل هام في المجموعة التي تلقت الميزوبروستول الشرجي مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (194.8±574) مل مقابل(171.5±874) مل على الترتيب (P< 0.01).بالإضافة إلى ذلك فقد كان الانخفاض في تركيز الخضاب بعد الجراحة أقل بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي(0.4±1.7) غادل مقابل(0.5±2.1) غادل على الترتيب (P= 0.002).

		دراستنا	دراسة Qudsia Qazi Khan	دراسة Sabry El Sayed Mohamed	دراسة Mohamed ABDEL-HAFEEZ
تاريخ إجراء الدراسة		2023	2020	2019	2015
مكان الدراسة		سوريا	باكستان	مصر	مصر
نوع الدراسة		RCT	RCT	RCT	RCT
حجم العينة		40 مريضة	50 مريضة	50 مريضة	50 مريضة
توزع المريضات	الحالات	20 مريضة	25 مريضة	25 مريضة	25 مريضة
	الشاهد	20 مريضة	25 مريضة	25 مريضة	25 مريضة
الدواء المعطى	الحالات	mcg800 من الميزوبروستول	mcg800 من الميزوبروستول	mcg400 من الميزوبروستول	mcg400 من الميزوبروستول
	الشاهد	لم يتم إعطاء أي دواء	دواء وهمي	دواء وهمي	دواء وهمي
توقيت إعطاء الدواء		قبل ساعة من العمل الجراحي	قبل نصف ساعة من العمل الجراحي	قبل ساعة من العمل الجراحي	قبل ساعة من العمل الجراحي
طريقة إعطاء الدواء		شرجي	شرجي	شرجي	شرجي

الجدول(15): مقارنة بين الدراسات من حيث تصميم الدراسة

- جميع الدراسات هي عبارة عن تجارب عشوائية مضبوطة.
- شملت دراستنا 40 مريضة ممن حققن معايير الإدخال ، بينما كان عدد المريضات في كل دراسة من الدراسات المقارنة 50 مريضة.
- اتفقت دراستنا مع دراسة Khan في جرعة الميزوبروستول المستخدمة (800 ميكروغرام) بينما اختلفت مع دراستي كل من Sabry وABDEL-HAFEEZ التي استخدم في كل منهما جرعة (400 ميكروغرام) من الميزوبروستول.
- في دراستنا لم نعطِ أي دواء لمجموعة الشاهد، بينما الدراسات المقارنة استخدمت الدواء الوهمي.

- اتفقت دراستنا مع دراسة كل من Sabry وABDEL-HAFEEZ من حيث توقيت إعطاء الدواء قبل ساعة واحدة من العمل الجراحي، بينما أعطي قبل نصف ساعة فقط من العمل الجراحي في دراسة Khan.
- جميع الدراسات المذكورة اتفقت مع دراستنا من حيث استخدام الميزوبروستول عن طريق الشرج.

		دراستنا	دراسة Qudsia Qazi Khan	دراسة Sabry El Sayed Mohamed	دراسة Mohamed ABDEL-HAFEEZ
العمر	الحالات	37.90±2.02	32.4	36.64 ± 3.7	40.7±5.1
	الشاهد	38.30±1.49	32.8	36.7±2.8	40.7±5.5
p-value		0.621	-	0.966	0.947
عدد الولادات	الحالات	2.30±1.49	1.2	1.76	1.56
	الشاهد	2.50±1.35	1.9	1.2	1.64
p-value		0. 757	-	0.424	0.838
عدد الأورام الليفية	الحالات	1.60±0.84	-	2.52	4.24
	الشاهد	1.70±0.94	-	3.12	3.2
p-value		0.806	-	0.597	0.573
قياس الورم الليفي	الحالات	7.00±1.29	6.91	11.0±3.9	14.99±3.95
	الشاهد	6.65±1.33	5.47	11.25±3.63(الأكبر حجماً)	15.90±3.41(الأكبر حجماً)
p-value		0.559	-	0.246	0.387
الخضاب قبل الجراحة	الحالات	11.89±0.64	11.7	11.8±0.85	11.4±1.0
	الشاهد	11.80±0. 83	11.2	11.5±0.77	11.4±1.2
p-value		0.790	0.251	0.216	0.874

الجدول(16): مقارنة بين الدراسات من حيث خصائص عينة البحث.

- سجلت دراسة ABDEL-HAFEEZ أعلى متوسط بالنسبة للأعمار تليها دراستنا ثم دراسة SABRY، وأخيراً دراسة KHAN وبدون فروق هامة بين مجموعتي الحالات والشاهد في كل دراسة.
- سجلت دراستنا أعلى متوسط بالنسبة لعدد الولادات، بينما كان متوسط عدد الولادات متقارباً بين بقية الدراسات المقارنة وبدون فروق هامة بين مجموعتي الحالات والشاهد في كل دراسة.
- سجلت دراسة ABDEL-HAFEEZ أكبر متوسط لعدد الأورام الليفية (4.24)،(3.2) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب ، تليها دراسة Sabry (2.52)،(3.12) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب ومن ثم دراستنا (0.84±1.60)،(0.94±1.70) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب ، وبدون فروق هامة بين مجموعتي الحالات والشاهد في كل دراسة. في حين لم تتوفر بيانات حول هذا المتغير في دراسة KHAN.
- سجلت دراسة ABDEL-HAFEEZ أكبر متوسط لقياس الورم الليفي الأكبر(3.95±14.99)،(3.4±15.90) في مجموعة الحالات والشاهدعلى الترتيب ، تليها دراسة Sabry (3.9±11.0)،(3.63±11.25) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب ومن ثم دراستنا (1.29±7.00)،(1.33±6.65) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب ، وأخيراً دراسة Khan(6.91)،(5.47) في مجموعة الحالات و الشاهد على الترتيب وبدون فروق هامة بين مجموعتي الحالات والشاهد في كل دراسة.
- كان متوسط قيم الخضاب قبل العمل الجراحي متقاربة جداً بين جميع الدراسات وبدون فروق هامة بين مجموعتي الحالات والشاهد في كل دراسة.

		دراستنا	دراسة Qudsia Qazi Khan	دراسة Sabry El Sayed Mohamed	دراسة Mohamed ABDEL-HAFEEZ
الخضاب بعد الجراحة	الحالات	10.62±0.60	10.3±1.09	10.6+0.96	9.7±1.0
	الشاهد	9.96±0.70	9.7±1.03	9.76+0.78	9.3±1.0
p-value		0. 037	0.043	0.001	0.158
مقدار الدم المفقود	الحالات	450±145.29	328.4±149	460.85±155.2	574.0±194.8
	الشاهد	750±377.12	484.8±188	815.4±187.7	874.0±171.5
p-value		0. 031	0.020	0.00001	<0.001
مدة الجراحة	الحالات	33.50±8.83	25.9	70.84±11.3	76.8±15.8
	الشاهد	44.50±14.03	34.3	87.6±21.2	94.8±22.8
p-value		0.05	-	0.001	0.002
نقل الدم	الحالات	(%10)2	1(4%)(خضاب اقل من8)	(%4)1	(%24)6
	الشاهد	(%20)4	(%20)5	(%16)4	(%36)9
p-value		0.531	-	0.5	0.538
استئصال الرحم	الحالات	(%5)1	-	-	-
	الشاهد	(%0)0	-	-	-
p-value		0.305	-	-	-

الجدول(17): مقارنة النتائج بعد الجراحة بين الدراسات المختلفة.

- أظهرت الدراسات المختلفة فعالية الميزوبروستول الشرجي في تخفيض مقدار فقدان الدم خلال جراحة استئصال الورم الليفي عبر البطن، حيث كان مقدار فقدان الدم في مجموعة الحالات أقل مما هو عليه في مجموعة الشاهد بشكل هام إحصائياً في جميع الدراسات ($p<0.05$).
- على الرغم من استعمال نفس الجرعة من الميزوبروستول (mcg800) في دراستنا ودراسة khan، إلا أن مقدار فقدان الدم في دراسة khan كان أقل من دراستنا في كل من مجموعتي الحالات

(149±328.4 مل،145.29±450مل على الترتيب)والشاهد(188±484.8مل ،377.12±750 مل على الترتيب)، بالرغم استعمال الميزوبروستول في دراستنا قبل ساعة من الجراحة حيث يفترض أن يكون مستواه البلازمي أعظمياً في وقت الجراحة، قد يكون ذلك عائداً إلى وسطي قياس الأورام الليفية المستأصلة في دراسة khan والذي كان أقل مما هو عليه في دراستنا، فضلاً عن كون السيدات أصغر سناً في دراسة khan مما يفترض حالة أفضل من الإرقاء.

- ما يدعم هذا الافتراض هو تفوق دراسة ABDEL-HAFEEZ على دراسة Sabry في مقدار الدم المفقود في كل من مجموعتي الحالات(194.8±574.0 مل،155.2±460.85مل على الترتيب) والشاهد(171.5±874.0 مل،187.7±815.4مل على الترتيب) رغم استعمال نفس الجرعة من الميزوبروستول الشرجي(mcg400) وبنفس توقيت الإعطاء ، إذ تتفوق دراسة ABDEL-HAFEEZ على دراسة Sabry في متوسط قياس الأورام الليفية وفي متوسط عدد الأورام الليفية أيضاً . كما أنه في دراسةABDEL-HAFEEZ استخدمت طريقة الهيماتين القلوية لقياس كمية الدم المفقود وهي طريقة معتمدة للتقدير الدقيق لكمية الدم المفقودة، وهذا ما يفسر لماذا متوسط كمية الدم المفقودة في كلا المجموعتين في دراسته أعلى من الدراسات المقارنة الأخرى التي استخدمت طريقة الفرق في وزن الشانات بعد الجراحة عن وزنها قبل الجراحة(حيث أن كل 1غرام وزن يعادل 1 مل دم) ، في حين اعتمدت دراستنا على التقدير العياني بالإضافة لكمية الدم الموجود في الممص.
- كان الخضاب بعد الجراحة في مجموعة الحالات أعلى مما هو عليه في مجموعة الشاهد في جميع الدراسات مع فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في دراستنا ودراسة khanودراسةSabry.أما دراسة في ABDEL-HAFEEZ فلم يكن هذا الفرق بيم المجموعتين هام إحصائياً($p>0.05$)، ولكن رغم ذلك فقد كان مقدار الانخفاض في قيم الخضاب أقل بشكل هام في مجموعة الحالات (1.5±4.4) عما هو عليه في مجموعة الشاهد(1.7±5.4) مع ($p=0.002$)في نفس الدراسة.
- فضلاً عن انخفاض مقدار الدم المفقود ، فقد سجلت مجموعة الحالات التي تلقت الميزوبروستول انخفاضاً هاماً في زمن الإجراء الجراحي في جميع الدراسات المقارنة ($p<0.05$) إلا أن هذا الانخفاض لم يكن بتلك الأهمية في دراستنا($p=0.05$).
- تفوقت دراسة ABDEL-HAFEEZ في زمن العمل الجراحي في كلتا المجموعتين، تليها دراسة Sabry ثم دراستنا وأخيراً دراسة khan . ونلاحظ أن الترتيب من حيث طول مدة الجراحة في مجموعتي الحالات والشاهد للدراسات المختلفة يتبع نفس الترتيب لمتوسط قياس الورم الليفي وعدد

الأورام الليفية ، وهذا يعني كنتيجة بديهية العلاقة الطردية بين زمن الجراحة وكل من عدد وقياس الأورام الليفية المستأصلة.

- سجلت جميع الدراسات نسبة أقل من الحاجة لنقل الدم في مجموعة الحالات عما هي عليه في مجموعة الشاهد،ولكن هذا الفرق لم يكن بتلك الأهمية بين المجموعتين في كل الدراسات($p>0.05$)
- تم تسجيل حالة استئصال رحم كاختلاط جراحي في مجموعة الميزوبروستول في دراستنا فقط ولم يتم ذكر أي اختلاط جراحي في الدراسات الأخرى. وتم اتخاذ قرار الاستئصال نظراً لوجود صعوبات في أثناء العمل الجراحي بسبب وجود تروية دموية غزيرةللورم الليفي وقربه من الشريان الرحمي مما حال دون القدرة على استئصاله بمفرده دون استئصال الرحم.

3.3الاستنتاجات:

- يرتبط استعمال الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة بانخفاض هام في مقدار الدم المفقود خلال الجراحة وتخفيف كمية النزف حوالي (300) مل تقريباً.
- يرتبط استعمال الميزوبروستول الشرجي قبل الجراحة بتقليل مقدار انخفاض تركيز الخضاب بعد الجراحة بشكل هام إحصائياً.
- رغم ارتباط استعمال الميزوبروستول بتقليل مدة العمل الجراحي، إلا أن هذه العلاقة لم تكن هامة إحصائياً.
- رغم انخفاض الحاجة لنقل الدم إلى النصف عند استعمال الميزوبروستول الشرجي إلا أن هذه العلاقة لم تكن هامة إحصائياً.
- لم نلاحظ وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بالآثار الجانبية المسجلة.
- إن إعطاء جرعة واحدة (mcg800) من الميزوبروستول قبل ساعة واحدة من الجراحة تعتبر كافية وفعالة لتحقيق الأثر المطلوب وبدون آثار جانبية هامة تذكر.

4.3 التوصيات:

- يوصى بإعطاء جرعة واحدة (mcg800) من الميزوبروستول عبر الشرج قبل ساعة واحدة من جراحة استئصال الأورام الليفية داخل عضلية الرحم عبر البطن.

References:

1. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K (2012) Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health 12:6.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 188(1):100, 2003.
3. Clark-Pearson DL, Geller EL. Complications of hysterectomy. Obstet Gynecol 2013;121:654–73
4. Parker WH. Uterine myomas: management. Fertil Steril 2007;88(2):255–71.
5. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R; Society of Obstetrics and Gynaecology Canada Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. SOGC Clinical Practice Guidelines. J Obstet Gynaecol Can 2015 (in press).
6. Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1448.
7. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000547.
8. Negh N, Belli A, Morgan R, Manyodal. Pre-myomectomy uterine embolization minimizes operative blood loss. Br J Obstet Gynaecol 2004;111(10):1139–40.
9. Kimura T, Kusui C, Matsumura Y, Ogita K, Isaka S, Nakajima A. Effectiveness of hormonal tourniquet by vasopressin during myomectomy through vasopressin Via receptor ubiquitously expressed in the myometrium. Gynaecol Obstet Invest 2002;54(3):125–31.
10. Allen RMO, Brien B. Uses of misoprostol in obstetrics and gynaecology. Rew Obstetrics Gynecol 200;2(3):159–68.
11. Choksuchat C. Clinical use of misoprostol in nonpregnant women: Review article. J Minim Invasive Gynaecol 2010;17(4):449–55.
12. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002;17(2):332–6.
13. Khan QQ, Liaqat N, Shafqat T, Bawar S. Efficacy of preoperative misoprostol in reducing haemorrhage during abdominal myomectomy. J Ayub Med Coll Abbottabad 2020;32(2):198–203.
14. Sabry El Sayed Mohamed, Dina Yahia Mansour, Ahmed Nagy Shaker. The effect of misoprostol on intra-operative blood loss during myomectomy operation : Randomized controlled trial. Evidence Based Women's Health Journal .2019; 9(1) : 363-371.
15. Mohamed ABDEL-HAFEEZ, Ahmed ELNAGGAR,Mohamed ALI, Abdel Mgeed ISMAIL and Mina YACOUB. Rectal misoprostol for myomectomy: A randomised placebo-controlled study. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2015; 55: 363–368.
16. Leppert PC, Catherino WH, Segars JH. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. Am J Obstet Gynecol 2006;195(2):415–420.
17. Cramer SF, Patel A: The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clinic Pathol 94(4):435, 1990.
18. Forssman L: Distribution o blood low in myomatous uteri as measured by locally injected 133Xenon. Acta Obstet Gynecol Scand 55(2):101, 1976.

19. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, et al: Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 107(8):1168, 1970.
20. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, et al: Clinical signi cance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. Fertil Steril 69(2):232, 1998.
21. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, et al: Genomics o uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. Fertil Steril 102(3):621, 2014.
22. Mann ML, Ezzati M, arnawa ED, et al: Fumarate hydratase mutation in a young woman with uterine leiomyomas and a family history of renal cell cancer. Obstet Gynecol 126(1):90, 2015.
23. Lee EJ, Kong G, Lee SH, et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. Int J Gynecol Cancer 2005;15:146–154.
24. Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, et al. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. Genes Chromosomes Cancer 2004;40:97–108.
25. Yamamoto , Noguchi , amura , et al: Evidence or estrogen synthesis in adenomyotic tissues. Am J Obstet Gynecol 169(3):734, 1993.
26. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Mar 1994;78(3):736-743.
27. Velez Edwards DR, Baird DD, Hartmann KE: Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. Am J Epidemiol 178(3):426, 2013.
28. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al: Influence of body size and body at distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. Epidemiology 16(3):346, 2005.
29. Glass AR: Endocrine aspects of obesity. Med Clin North Am 73(1):139, 1989.
30. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al: Use of oral contraceptives and uterine broids: results from a case-control study. BJOG 106(8):857,1999.
31. Soldin OP, Makambi KH, Soldin SJ, et al: Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. Steroids 76(7):653, 2011.
32. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al: Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyomata. Endocrinology 151(6):2433, 2010.
33. Donnez J, atarchuk F, Bouchard P, et al: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 366(5):409, 2012.
34. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin ‘add-back’ for 2 years. Hum Reprod 1994;9:1618–25.
35. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, et al: Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril 94(7):2703, 2010.
36. Laganà AS, Vergara D, Favilli A, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. Arch Gynecol Obstet 2017;296(5):855–867.
37. Tiltman AJ: Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency. Int J Gynecol Pathol 17(3):231, 1998.
38. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, et al: Sel -reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 101(3):431,2003.

39. Moshesh M, Olshan AF, Saldana , et al: Examining the relationship between uterine fibroids and dyspareunia among premenopausal women in the United States. J Sex Med 11(3):800, 2014.
40. Lippman SA, Warner M, Samuels S, et al: Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. Fertil Steril 80(6):1488, 2003.
41. Gupta S, Manyonda I : Acute complications of fibroids. Best Pract Res Clinic Obstet Gynaecol 23(5):609, 2009.
42. Buttram VC Jr, Reiter RC: Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 36(4):433, 1981.
43. American Society for Reproductive Medicine: Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 98(5):1103, 2012b.
44. Casini ML, Rossi F, Agostini R, et al: Effect of the position of fibroids on fertility. Gynecol Endocrinol 22:106, 2006.
45. American Society for Reproductive Medicine: Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertil Steril97(3):539, 2012a.
46. Vlasveld L , de Wit CW, Vermeij RA, et al: Myomatous erythrocytosis syndrome:further proof for the pathogenic role of erythropoietin. Neth J Med66(7):283, 2008.
47. Cantuaria GH, Angioli R, Frost L, et al. Comparison of bimanual examination with ultrasound examination before hysterectomy for uterine leiomyoma. Obstet Gynecol 1998;92(1):109–112.
48. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol 2002;186(3):409–415.
49. Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, et al. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. Hum Reprod 2002;17(1):195–200.
50. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer 2002;12(4):354–361.
51. Parker W, Einarsson J, Istre O, et al. Risk factors for uterine rupture following laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol 2010;17(5):551–554.
52. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, et al: Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol 100(1):3, 2002.
53. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al: Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci USA 105(50):19887, 2008.
54. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. Int J Gynaecol Obstet 2011;112:126–30.
55. American Society for Reproductive Medicine: Myomas and reproductive function. Fertil Steril 90(Suppl 3):S125, 2008.
56. Jiang W, Shen Q, Chen M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review.Steroids 2014;86:69–78.

57. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, et al: Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. Hum Reprod 12(4):815, 1997.
58. Carbonell Esteve JL, Riverón AM, et al: Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. Int J Womens Health4:75, 2012.
59. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser B, et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate*. Fertil Steril 2014;101(6):1565–73.
60. Donnez J, Jadoul P: What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Human Reprod 17(6):1424, 2002.
61. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Int J Gynaecol Obstet 2001;73:285–94.
62. Coutinho EM, Gonçalves M : Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. Fertil Steril 51(6):939, 1989.
63. De Leo V, la Marca A, Morgante G: Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. Gynecol Obstet Invest 47(4):258, 1999.
64. Broekmans FJ: GnRH agonists and uterine leiomyomas. Human Reprod11(Suppl 3):3, 1996.
65. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, et al: A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone- releasing hormone analogue. Am J Obstet Gynecol 147(6):726, 1983.
66. Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, et al: Efficacy and safety considerwomen with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol163(4 Pt 1):1114, 1990.
67. Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, et al: Efficacy of a gonadotropinreleasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: longterm follow-up. Fertil Steril 51(6):951, 1989.
68. Scharla SH, Minne HW, Waibel- reber S, et al: Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3. J Clin Endocrinol Metab 70(4):1055, 1990.
69. Palomba S, Sena , Morelli M, et al: Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Eur J Obstet GynecolReprod Biol 102(2):199, 2002.
70. Goldstein SR, Duvernoy CS, Cala J, et al: Raloxifene use in clinical practice: efficacy and sa ety. Menopause 16(2):413, 2009.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists: Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Practice Bulletin No. 96, August 2008, Reaf rmed 2014.
72. Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, et al: Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Reprod Sci 21(3):363, 2014.
73. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. Fertil Steril 2012;98:1299–307.

74. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. Fertil Steril 2003;79:1380–9.
75. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD005287.
76. Eder S, Baker J, Gersten J, et al: Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. Womens Health (Lond Engl) 9(4):397, 2013.
77. Ylikorkala O, Pekonen F: Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma induced menorrhagia. Obstet Gynecol 68(1):10, 1986.
78. Mäkäräinen L, Ylikorkala O: Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. BJOG 93(9):974, 1986.
79. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al: A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. Fertil Steril 93(1):192, 2010.
80. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009505.
81. Bratby MJ, Hussain FF, Walker WJ: Outcomes after unilateral uterine artery embolization: a retrospective review. Cardiovasc Intervent Radiol 31(2):254,2008.
82. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, et al: Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. Hum Reprod 22(7):1996, 2007.
83. Spies JB, Spector A, Roth AR, et al: Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. Obstet Gynecol 100(5 Pt 1):873, 2002.
84. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al: Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev 5:CD005073, 2012.
85. Dariushnia SR, Nikolic B, Stokes LS, et al: Quality improvement guidelines for uterine artery embolization or symptomatic leiomyomata. J Vasc Interv Radiol 25(11):1737, 2014.
86. Bourlev V, Pavlovitch S, Stygar D, Volkov N, Lindblom B, Olovsson M. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. Gynecol Obstet Invest 2003;55:199–204.
87. Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, et al: Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment or uterine fibroids: long-term results. Eur J Radiol 82(12):2265, 2013.
88. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, et al: Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. Am J Obstet Gynecol 205(5):492.e1, 2011.
89. College National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Actualisation de la prise en charge des myomes [Myoma management recommandations]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40:693–708.
90. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ, et al: Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy.Hum Reprod 22(7):1996, 2007.
91. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS: The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. Obstet Gynecol77(4):591, 1991.

92. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, et al: Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy.Hum Reprod 16(4):770, 2001.
93. Yin CS, Wei RY, Chao C, et al: Hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation. Int J Gynaecol Obstet 62(2):167, 1998.
94. Glasser MH, Heinlein PK, Hung YY: Of ce endometrial ablation with local anesthesia using the HydroT ermAblator system: comparison of outcomes in patients with submucous myomas with those with normal cavities in 246 cases performed over 5(1/2) years. J Minim Invasive Gynecol 16(6):700, 2009.
95. Goldfarb HA: Combining myoma coagulation with endometrial ablation/resection reduces subsequent surgery rates. JSLS 3(4):253, 1999.
96. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, et al: Long-term results of hysteroscopic myomectomy or abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol 93(5 Pt 1): 743, 1999.
97. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol 2007;14:690–7.
98. Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, et al: Comparability o perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecology 183(6):1448, 2000.
99. College National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Actualisation de la prise en charge des myomes [Myoma management recommandations]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40:693–708.
100. Olufowobi O, Shari K, Papaionnou S, et al: Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. J Obstet Gynaecol 24(4):434, 2004.
101. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: surgical management – part 3. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001;8:18–47.
102. Vilos GA. Chapter on hysteroscopic surgery: indications, contraindications and complications. In: Pasic R, Levine RA. Practical manual of hysteroscopy and endometrial ablation: a clinical cookbook. Boca Raton, FL: CRC Press 2004:237–58.
103. Vilos GA, Brown S, Graham G, McCulloch S, Borg P. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:141–7.
104. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, et al: Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 16(4):770, 2001.
105. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Iuzzolino D, Surico D, Reich H. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results. Fertil Steril 2010;93:2368–73.
106. Sinha R, Hegde A, Warty N, Patil N. Laparoscopic excision of very large myomas. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:461–8.
107. Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. Obstet Gynecol. 2012;120:1332–7.
108. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol 2010;17:551–4.

109. Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA, Correia KF, Vellinga T, Einarsson JI. Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy. Obstet Gynecol 2012;120(2 Pt 1):284–91.
110. Grif n L, Feinglass J, Garrett A, et al: Postoperative outcomes aftter robotic versus abdominal myomectomy. JSLS 17(3):407, 2013.
111. Prapas Y, Kalogiannidis I, Prapas N. Laparoscopy vs laparoscopically assisted myomectomy in the management of uterine myomas: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2009;200:144–6.
112. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, et al. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. Fertil Steril 1999;72:109–114.
113. Parker WH. Uterine myomas: management. Fertil Steril 2007;88:255–271.
114. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, et al. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. Hum Reprod 2005;10:1795–1796.
115. Malone L. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. Obstet Gynecol2001 ;34:200–203.
116. Al-Mahrizi S, Tulandi T. Treatment of uterine fibroids for abnormal uterine bleeding: myomectomy and uterine artery embolization. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007;21:995–1005.
117. Rosenfeld DL. Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility. Fertil Steril 2006;46:328–330.
118. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, et al. Second look after laparoscopic myomectomy. Hum Reprod 2008;13:2102–2106.
119. Walocha JA, Litwin JA, Miodonski AJ. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. Hum Reprod 2003;18:1088–1093.
120. Discepola F, Valenti DA, Reinhold C, Tulandi T. Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. Obstet Gynecol 2007; 110:1301.
121. Mavrelos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Hum Reprod 2010;25:2264–9.
122. Goodnough L, Monk T, Brecher M. Autologous blood procurement in the surgical setting: lessons learned in the last 10 years. Vox Sang 1996;71:133–141.
123. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD005355.
124. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. Fertil Steril 2003;79:1207–10.
125. Frederick S, Frederick J, Fletcher H, Reid M, Hardie M, Gardner W. A trial comparing the use of rectal misoprostol plus perivascular vasopressin with perivascular vasopressin alone to decrease myometrial bleeding at the time of abdominal myomectomy. Fertil Steril 2013;100:1044–9.
126. Chang FW, Yu MH, Ku CH, Chen CH, Wu GJ, Liu JY. Effect of uterotonics on intra-operative blood loss during laparoscopyassisted vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial. BJOG 2006;113:47–52.

127. Cesen-Cummings K, Houston KD, Copland JA, Moorman VJ, Walker CL, Davis BJ. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. J Soc Gynecol Investig 2003;10:11–20.
128. Okin CR, Guido RS, Meyn LA, Ramanathan S. Vasopressin during abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2001;97:867–72.
129. Zullo F, Palomba S, Corea D, Pellicano M, Russo T, Falbo A, et al. Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2004;104:243–9.
130. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137:227–31.
131. Discepola F, Valenti DA, Reinhold C, et al. Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. Obstet Gynecol 2007;110:1301–1303.
132. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. Obstet Gynecol 1993;82:213–215.
133. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. Postgrad Med J 1988;64(suppl 1): 60–77.
134. Robert A, Nezamis JE, Phillips. Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. Am J Dig Dis 1967;12:1073–6.
135. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol 1997;90:88–92.
136. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes. Obstet Gynaecol 2006;108:82–90.
137. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. N Eng J Med 1995;332:983–7.
138. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90:735–8.
139. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002;17:332–6.
140. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. Obstet Gynecol 2000;95:403–6.
141. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Jul 18, 2022. Misoprostol.
142. Amini M, Reis M, Wide-Swensson D. A Relative Bioavailability Study of Two Misoprostol Formulations Following a Single Oral or Sublingual Administration. Front Pharmacol. 2020;11:50.
143. Davies NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. Pharmacotherapy. 2001 Jan;21(1):60-73.
144. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. Hum Reprod 2004;19:81–4.
145. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. Lancet 1991;338:1233–6.
146. Stephenson ML, Wing DA. Misoprostol for induction of labor. Semin Perinatol. 2015 Oct;39(6):459-62.

147. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. Arch Gynecol Obstet. 2017 Aug;296(2):167-179.
148. Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obstet Gynaecol 1999;93: 275–80.
149. Tang OS, Chan CCW, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. Hum Reprod 2003;18: 2315–8.
150. Tang OS, Lau WNT, Chan CCW, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 2004;111: 1001–5.
151. Liggins G. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: Ellwood D, Anderson A, editors. The cervical in pregnancy and labor: clinical and Biochemical Investigations. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
152. Aronsson A, Ulfgren A, Stabi B, Stavreus-Evers A, GemzellDanielsson K. The effect of orally and vaginally administrated misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. Contraception 2005;72:33–9.
153. Rath W, Theobald P, Kuhnle H, Kuhn W, Hilgers H, Weber L. Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. Arch Gynecol 1982;231:107–10.
154. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systemic review. I Obstet Gynecol Can 2006;28:373–9.
155. Turner JV, Agatonovic-Kustrn S, Ward H. Off-label use of misoprostol in gynaecology. Facts Views Vis Obgyn. 2015 Dec 28;7(4):261-264.
156. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7.
157. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. Arch Gynecol Obstet. 2017 Aug;296(2):167-179.
158. Akhan SE, Yidirim A, Iyibozkurt AC, Turfanda A. The evaluation of misoprostol-related tachysystole in normal and high risk pregnancies. Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27(3-4):207-11.
159. GerdessenL,MeybohmP,ChoorapoikayilS,et al. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques : a systematic review and meta-analysis.JClinMonitComput 2021;35:245.

Abstract:

Background: Myomectomy is the standard treatment for symptomatic uterine fibroids. Heavy bleeding during abdominal myomectomy is a great challenge for surgeon. In order to avoid this risk complication, several methods have been developed. Misoprostol is a prostaglandin E1 analogue, which has a uterotonic effect. Thus, it may have an essential role in reducing blood loss during abdominal myomectomy.

Objective: To evaluate the effectiveness of pre-operatively rectal misoprostol in reducing the amount of blood loss during abdominal myomectomy.

Methods: This randomized controlled trial conducted 40 patients who underwent abdominal myomectomy. Patients were randomly divided into two groups: study group included 20 patients; they were given 800 micrograms of misoprostol rectally 1 hour pre-operative. Control group include 20 patients, they were received no medication. Intraoperative blood loss, blood transfusion and post-operative haemoglobin reduction were assessed.

Results: The intraoperative blood loss was significantly lower in study group than control group (450$\pm$145.29, 750$\pm$377.12) ml respectively, with ($p<0.05$). Additionally, the drop in postoperative haemoglobin was significantly less in the misoprostol group (1.27$\pm$0. 11 g/dL) compared with the placebo group (1.84$\pm$0.38 g/dL), with ($p<0.05$). Although the post-operative blood transfusion was less in misoprostol group (10%) compared with control group (20%), there was no statistically significant difference between groups($p>0.05$).

Conclusion: 800 microgram of pre-operative rectal misoprostol is safe and effective in reducing blood loss during abdominal myomectomy. Investigation for administration in other doses and routes is recommended.

Keywords: misoprostol, myomectomy, bool loss, abdominal.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Obstetrics

and Gynecology Diseases

Evaluation of the efficacy of preoperative rectal misoprostol administration in improving surgical outcomes of conservative transabdominal uterine myomectomy.

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Obstetrics and Gynecology.

By

Dr. Salam Alqweeder

Supervisor

Prof. Dr. Dema Adwan

2025