جامعة دمشق

كلية الطب البشري

استخدام جرعة وحيدة من الميزوبروستول لتخفيف النزف أثناء استئصال الورم الليفي

A Single Dose of Misoprostol for Reducing Hemorrhage during Myomectomy

بحث أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

رئاسة

الأستاذة الدكتورة

سوزان الطبراني

إشراف

الأستاذ الدكتور

صلاح شيخة

إعداد الدكتورة

ميسون محمد مطر 2017

شكر وامتنان .....

إن الكلام يعجز عن إيفاء الأشخاص الذين بذلوا الجهد في دعمي وتعليمي ورعايتي خلال فترة الاختصاص، ولكن يبقى واجباً علينا تذكر ذلك والإشارة إليه.....

أتقدم بالشكر للأستاذ الدكتور صلاح شيخة الذين قام مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة ومتابعتها وتوجيه سيرها لتخرج بالشكل الحالي.....

الشكر للأستاذ الدكتور كنعان السقا رئيس القسم على جهوده الحثيثة في تعليم أطباء الدراسات ورفع السوية العلمية والعملية لهم .....

والشكر والتقدير للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم على جهدهم ووقتهم الذي بذلوه في مراجعة ومناقشة هذه الرسالة.....

بطاقة امتنان وشكر أخيرة لإدارة المشفى وللطواقم الطبية والتمريضية والإدارية الذين لم يبخلوا في تقديم أي مساعدة.....

ميسون

المحتويـات

المحتويات	الصفحة
القسم الأول–القسم النظري	**5**
الورم الليفي	**6**
البروستاغلاندينات	**22**
الميزوبروستول	**25**
القسم الثاني–القسم العملي	**33**
منهج الدراسة	**34**
نتائج الدراسة	**39**
مناقشة النتائج	**50**
توصيات	**52**
قائمة المراجع	**53**
قائمة الملاحق	**61**

القسم الأول

القسم النظري

الورم الليفي

الأهمية السريرية للأورام الليفية:

إن الورم الليفي هو أشيع الأورام النسائية، ويبلغ انتشاره 70–80% لدى السيدات في سن الخمسين فما فوق (Day Baird D et al., 2003). يزداد الوقوع مع تقدم العمر وتكون الذروة في الأربعينات. أظهرت الدراسة النسيجية لعينات استئصال الرحم تواجد أورام ليفية في 77% من العينات (Vilos GA et al., 2015).

إن الأورام الليفية تكون لا عرضية في العديد من السيدات وتشخص مصادفة بفحص سريري أو تصوير شعاعي. ولكن يمكن أن يسبب مراضة هامة تتضمن شذوذات الدورة الطمثية "غزارة، عدم انتظام، نزف رحمي مستمر"، فقر دم بعوز الحديد، أعراض انضغاطية بسبب الكتلة "ألم أو حس ضغط حوضي، أعراض انسدادية"، وتأثير على الخصوبة. تملك الأورام الليفية تأثير هام على نوعية حياة السيدة وعلى خصوبتها: في دراسة مسحية على 21000 سيدة من 8 دول مختلفة فإن هذه الأعراض كان لها تأثير سلبي على الحياة الجنسية (43%)، وعلى أداء العمل (28%)، وعلى العلاقات الاجتماعية والعائلية (27%) (Downes E et al., 2010).

إن الأورام الليفية هي الاستطباب الأكثر شيوعاً عالمياً لاستئصال الرحم، ويشكل في كندا 30% من الاستطبابات مع العلم أن 1 من كل 4 سيدات في كندا تخضع لاستئصال رحم فوق عمر 45 سنة، وهي ثاني أشيع جراحة لدى السيدات بعد العملية القيصرية (CIHI. 2010). يترافق استئصال الرحم مع مراضة هامة، ووفيات، وضغط اقتصادي على نظام الرعاية الصحية (Clark-Pearson DL et al., 2013).

التشريح الوعائي للرحم والأورام الليفية:

تأتي التروية الدموية الصاعدة للرحم من الشرايين الرحمية، والتي تعبر الرباط الأساسي في مستوى الوصل العنقي الرحمي. بينما تأتي التروية الدموية النازلة من الشرايين المبيضية، والتي تعبر الرباط القمعي الحوضي وتغذي المبيضين والأنابيب البوقية وقرن الرحم. تتفاغر الأوعية الرحمية والمبيضية لتروية الرحم. تسير الشرايين المقوسة بشكل عرضاني ضمن جدار الرحم بينما تخترق الشرايين الشعاعية عميقاً ضمن العضلية الرحمية (Falcone T et al., 2007).

يؤدي تواجد الأورام الليفية في الرحم إلى تغيّر البنية الوعائية السوية. لذلك فإن الشرايين المقوسة يمكن أن تسير بأي محور غير العرضاني، لذلك فإن أي شق شاقولي أو معترض خلال استئصال الورم الليفي يمكن أن يقطع هذه الأوعية (Discepola F et al., 2007).

تقول المقولة التعليمية الشائعة أنه يوجد سويقة وعائية في قاعدة كل ورم ليفي، وأن ربط هذه السويقة سوف يؤدي إلى إرقاء خلال استئصال الورم الليفي، ولكن الدراسة الوعائية باستخدام المجهر الالكتروني أظهرت أن الأورام الليفية تحاط بشكل كامل بطبقة وعائية كثيفة والتي تروي الورم الليفي، وتنفصل عن العضلية الرحمية بطبقة لا وعائية ضيقة (Walocha JA et al., 2003).

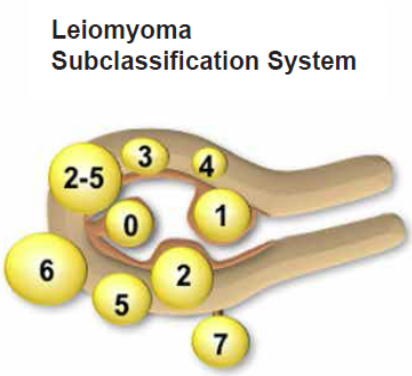
الفيزيولوجيا المرضية:

إن الأورام الليفية هي أورام وحيدة النسيلة وتنشأ من النسيج العضلي الأملس الرحمي "أي العضلية الرحمية". وهي ورم سليم يتألف من أرومة عضلية ليفية مرضية ضمن كتلة غزيرة من اللحمة خارج الخلوية والتي تعطي لليف حجمه. إن الأحداث المطلقة لتكون الألياف ماتزال تنبؤية.

تتكاثر الخلايا بمعدل منتظم ويعتمد ذلك على الستيروئيدات المبيضية "الإستروجين والبروجسترون" ولذلك فإن معظم الألياف تنكمش بعد سن الضهي. يحرّض الأستروجين الفعال بيولوجياً "الاستراديول" انتاج مستقبلات البروجسترون من خلال مستقبلات الإستروجين-α. إن

مستقبلات البروجسترون أساسية لاستجابة النسيج الليفي للبروجسترون المفرز من قبل المبايض. إن البروجسترون ومستقبلات البروجسترون هامة في نمو الورم؛ حيث تزيد من تكاثر وبقاء الخلية وتعزّز من تشكّل اللحمة خارج خلوية. في غياب البروجسترون ومستقبلاته فإن الإستروجين ومستقبلاته غير فعالة لنمو الليف (Bulun SE. 2013).

يمكن أن تكون الأورام الليفية وحيدة أو متعددة وتتباين في الحجم، والموقع، الامتداد. تصنف عادة الأورام الليفية ضمن 3 مجموعات فرعية اعتماداً على موقعها: تحت المصلية (تتبارز لخارج الرحم)، ضمن العضلية (ضمن العضلية الرحمية)، وتحت المخاطية (تتبارز ضمن جوف الرحم)، وقد تم التوصية والتشجيع من قبل الاتحاد الدولي للنسائية والتوليد FIGO على استخدام تصنيف حديث مفصل أكثر (Munro MG et al., 2011)، الشكل (1).



S – Submusosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
O – Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥ 50% intramural
	6	Subserosal < 50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)

Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submusocal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

الشكل (1) تصنيف الاورام الليفية المقترح من قبل FIGO (Munro MG et al., 2011)

إن عوامل الخطر المحددة لتطور أورام ليفية رحمية تتضمن: عدم الإنجاب، بلوغ مبكر، ازدياد عدد الدورات، قصة عسر طمث، قصة عائلية لألياف رحمية، البدانة، والعمر. تتضمن الحالات السريرية التي يبدو أنها تزيد من خطر الألياف ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري (Flake GP et al., 2003).

الأعراض السريرية:

يؤدي الورم الليفي إلى تحديات سريرية متنوعة. وإن الحاجة لاختيار التداخل المطلوب تكون مخصّصة لكل حالة سريرية على حده.

إن العرض الأكثر شيوعاً للورم الليفي هو النزف الرحمي الشاذ. في نتائج منشورة بعد استئصال ورم ليفي فإن 30% من السيدات عانين من نزف طمثي غزير (Lumsden MA et al., 1998). إن آلية النزف الرحمي الشاذ المرتبط بالورم الليفي غير معروفة. وتم اقتراح كتفسير محتمل كل من: زيادة مساحة سطح بطانة الرحم، وعسر تنظيم الأوعية، والتداخل مع الإرقاء في البطانة الرحمية (Miura S et al., 2006).

إن الألم الحوضي نادر مع الأورام الليفية وإن وجوده يقترح تنكس الليف او انفتاله، أو ترافقه مع أدينوميوز و/أو إندوميتريوز. يمكن أن يظهر حس الثقل الحوضي وعسر وظيفة الأمعاء والأعراض المثانية كتكرار التبول والإلحاح مع الألياف الكبيرة. إن الأعراض البولية يجب تحريها قبل الجراحة لنفي الأسباب المحتملة الأخرى. إن بدء الألم و/أو النزف في ليف جديد أو سابق لدى سيدة بعد سن الضهي يجب وضع الغرن العضلي الأملس بالاعتبار (Lumsden MA et al., 1998).

الاهتمام حول الخباثة:

كان معدل تواتر الغرن العضلي الأملس 0.27% من حالات الورم الليفي، وسجلت مراجعة حديثة أن معدل الغرن العضلي الأملس في الأورام الليفية المستأصلة 0.25% (Knight J et al., 2014). وقد كان المعدل نفسه عند أخذ حالات النمو السريع للورم، وبالتالي فإن النمو السريع ليس منبئ للخباثة. إلا أن النمو أو بدء الأعراض بعد سن الضهي يحمل مشعر أكبر للاشتباه بالخباثة. (Parker WH et al., 1994)

مايزال مجهولاً فيما إذا كان الغرن العضلي الأملس ينشأ من الورم الليفي أم يظهر بشكل مستقل، وإن التحدي الأهم يكمن في أن الحالتين لا يمكن تمييزهما سريرياً أو عبر أي وسيلة تصويرية.

التقييم:

بالفحص السريري؛ إن رحم متضخمة ومتحركة "يشير إلى وزن قريب من 300 غرام أو 12 أسبوعاً حملياً" مع سطح غير منتظم يتوافق مع ألياف رحمية.

إن التصوير الصدوي "عبر البطن، أو عبر المهبل، أو التصوير المتباين الظليل الصدوي" هو التقنية الأكثر استخداماً بسبب توافرها وسهولة استخدامها وكفاءتها مقارنة بالتكلفة، وهو مفيد بشكل خاص لتقييم نمو الورم الليفي والملحقات إذا لم يكن بالإمكان جسها (Cantuaria GH et al., 1998).

إن التصوير المتباين الظليل الصدوي بتسريب محلول فيزيولوجي هو إجراء دقيق جداً لتحدي الآفات تحت المخاطية مع حساسة ونوعية تصل حتى 98–100% (Makris N et al., 2007).

يمكن في حالة الأورام الليفية الكبيرة أن يظهر التصوير استسقاء كلوي، وإن الأهمية السريرية له غير معروفة، ونادراً جداً أن يحدث انسداد كامل للحالب.

إن التصوير الطبقي المحوري له أهمية منخفضة في تمييز علاقة الليف مع البطانة الرحمية والعضلية (Bradley LD et al., 2000)، ويعد التصوير بالرنين المغناطيسي الطريقة الاكثر دقة في تقييم الملحقات والرحم لأنه يزوّد بمعلومات عن الحجم، والموقع، والعدد ووجود آفة رحمية أخرى مرافقة (Omary RA et al., 2002).

العلاج:

إن معظم الأورام الليفية لاعرضية ولا تحتاج لعلاج. بينما 20–50% منها تكون عرضية وتسبب نزف رحمي شاذ، فقر دم بعوز الحديد، وتأثيرات كتلية، و/أو تداخلات على الخصوبة وتحتاج لعلاج (Myers ER et al., 2002). ويكون تدبير الورم الليفي شخصي وحسب الأعراض، وحجم وموقع الورم، العمر، الحاجة والرغبة بالحفاظ على الخصوبة أو الرحم، وتوافر العلاج وخبرة المعالج.

يمكن أن تدبّر الاورام الليفية العرضية إما طبياً أو جراحياً أو مشاركة بينهما.

التدبير الترقبي:

اقترحت دراسات تصويرية تقدمية أن 3–7% من الألياف غير المعالجة قبل سن الضهي تتراجع خلال 6 أشهر إلى 3 سنوات (Peddada SD et al., 2008). معظم السيدات يحدث لديهن انكماش في الورم وتراجع في الأعراض بحلول الضهي، لذلك واعتماداً على شدة الأعراض فإنه يمكن للسيدات قرب سن الضهي الانتظار حتى بدء الضهي قبل تحديد العلاج. إن المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن الضهي ليست مضاد استطباب بوجود الورم الليفي ولا تؤدي لتطور أورام ليفية جديدة، على الرغم من أنها قد تترافق مع نمو الورم الليفي والتي قد تؤدي لتطور أعراض سريرية (Yang CH et al., 2002).

التدبير الدوائي:

حتى الآن فإن خيارات العلاج الدوائي للأورام الليفية ماتزال محدودة الفعالية بسبب فعاليتها المتوسطة و/أو ترافقها مع تأثيرات جانبية سلبية. وما تزال المعالجات المقترحة على مستوى المستقبلات أو المورثات تخضع للاختبارات وقد توفّر لاحقاً خيارات تدبير طويلة الأمد (Al-Hendy A et al., 2006).

بسبب التتالي والتناغم في التأثير بين الإستروجين والبروجسترون فإن كل العلاجات الهرمونية لضبط النزف الرحمي تهدف لتنظيم تأثير هذين الستيروئيدين.

مانعات الحمل الهرمونية الفموية:

لا يوجد دليل أن مانعات الحمل الفموية منخفضة الجرعة تؤدي لنمو الورم الليفي السليم، لذلك فإن الأورام الليفية ليست مضاد استطباب لاستخدامها. إن مانعات الحمل الفموية فعالة في إنقاص كمية الدم المفقودة أثناء الدورة الطمثية على المدى القصير ويمكن أن تمنع تطور الأورام الليفية (Sayed GH et al., 2011).

البروجستينات/ جهاز الليفونورجستريل داخل الرحمي:

تؤدي البروجستينات لتنظيم أدنى لكل من مستقبلات الإستروجين والبروجسترون في الأورام الليفية، والتي قد تؤدي لتعديل بيولوجية الورم الليفي ونموه، تؤدي البروجستينات لضمور البطانة الرحمية وبالتالي إنقاص كمية الدم أثناء الدورة الطمثية (Englund K et al., 1998).

أظهرت دراسة أن جهاز الليفونورجستريل داخل الرحمي أكثر فعالية في إنقاص كمية الدم مقارنة بمانعات الحمل الفموية المركبة لدى السيدات مع نزف طمثي مرتبط بالورم الليفي (Sayed GH et al., 2011).

توصلت مراجعة منهجية إلى أن الدليل ضعيف لدعم استخدام البروجستينات لعلاج السيدات قبل سن الضهي مع ورم ليفي (Sangkomkamhang US et al., 2013).

مشابهات الهرمون المحرر للحاثات القندية:

تعمل هذه الأدوية بإحداث تنظيم أدنى ونزع حساسية مستقبلات GnRH. يتوقع بشكل مبدئي أن تتقلص الأورام الليفية بمقدار 50% من الحجم الأولي خلا 3 أشهر من العلاج. تعطى هذه الأدوية لفترة محدودة 3–6 أشهر فقط. ويتوقع أن يعاود الورم بالنمو خلال 12 أسبوع (Friedman AJ et al., 1993).

إن مشابهات GnRH فعالة قبل العمل الجراحي لتقليص الورم الليفي وإنقاص فقر الدم المرتبط بالنزف الرحمي (Vercellini P et al., 1998).

الأندروجينات (دانازول):

يعود الدانازول كيماوياً إلى 17–α إيثينيل تستوستيرون. يتنافس مع الأندروجينات الطبيعية والبروجسترون والستيروئيدات القشرية في الارتباط بالمستقبل ويعمل وفق مستويات متعددة من المحور المهادي– النخامي– المبيضي– الرحمي (Panidis D et al., 1994).

يترافق الدانازول مع نقص حجم الورم الليفي بمقدار 20–25%، وعلى الرغم من أن الاستجابة بعيدة الأمد متوسطة ولكنه يوفّر فرصة إنقاص النزف الطمثي الغزير المرافق للورم الليفي (ACOG. 2001).

مثبطات الأروماتاز (ليتروزول):

يمكن لمثبطات الأروماتاز أن تعمل على حصر فعالية الأروماتاز ونمو الورم الليفي (Sumitani H et al., 2000). يحصر الليتروزول تحول الاندروجين إلى إستروجين. ينقص استخدام ليتروزول حجم الليف بمقدار 46% بعد 12 شهر من العلاج، ومع ذلك ما يزال الدليل الداعم لاستخدامها غير كافٍ (Song H et al., 2013).

معدلات مستقبلات البروجسترون الانتقائية:

من هذه الادوية Ulipristal acetate؛ وهي تملك خصائص مشابهة ومعاكسة للبروجسترون، أظهر هذا الدواء نقص في حجم الورم الليفي قبل الجراحة بشكل هام مقارنة مع الغفل (Donnez J et al., 2012a)، ولم تكن فعاليته أقل من مشابهات GnRH بالنسبة لإنقاص كمية النزف الطمثي (Donnez J et al., 2012b).

يستمر النقص في حجم الورم الليفي لدى معظم المريضات لمدة 6 أشهر بعد انتهاء العلاج (Donnez J et al., 2012a).

ميفيبريستون:

معدل لمستقبلات البروجسترون، وتقريباً مع خصائص معاكسة لمستقبلات البروجسترون. استنتج تحليل تلوي لـ 13 دراسة معشاة أن المفيبريستون أنقص بشكل هام حجم الرحم والورم الليفي وأزال أعراض مرتبطة بالورم الليفي، وكانت الجرعة المنصوح بها 2.5 مغ يومياً لمدة 3–6 أشهر (Shen Q et al., 2013).

التدبير الجراحي:

استئصال الرحم:

يستطب استئصال الرحم لدى السيدات اللاتي أكملن الحياة الإنجابية كحل دائم للأورام الليفية العرضية. أما استئصال الرحم في الأورام اللاعرضية فهو يستطب لدى السيدات بعد سن الضهي مع ازدياد حجم الورم الليفي (Weber AM et al., 1997).

يجب ألا يستطب استئصال الرحم الوقائي خوفاً من ازدياد المراضة الجراحية المرافقة لكبر حجم الورم مستقبلاً (Vilos GA et al., 2015).

إن اختيار طريقة الاستئصال "عبر البطن، أو تنظيري، أو عبر المهبل" تعتمد على تدريب وخبرة الجراح وتوافر المعدات، وتوصيات الممارسة السريرية (Lefebvre G et al., 2002)، إن المدخل الاقل غزواً هو المفضل.

إن الخيار بين استئصال الرحم التام أو تحت التام ما يزال موضع تساؤل، مع عدم وجود فروق هامة من حيث الوظيفة البولية أو الجنسية، على الرغم من أن الاستئصال تحت التام يكون أقل نزفاً واختلاطات أقل (Learman LA et al., 2003).

استئصال الورم الليفي:

إن استئصال الورم الليفي هو خيار بديل لاستئصال الرحم لدى السيدات اللاتي يرغبن بالحفاظ على الرحم. يجب وضع استئصال الورم الليفي بالاعتبار عندما يترافق مع نزف طمثي غزير، وألم حوضي و/أو أعراض انضغاطية، وفي بعض الأحيان لهدف تحسين الخصوبة (Carranza-Mamane B et al., 2015).

إن استئصال الورم الليفي يترافق مع خسارة دم أكبر ووقت جراحة أكبر مقارنة باستئصال الرحم على الرغم من أن أذية الحالب تكون أقل. كما يترافق مع خطر حدوث الحمى بنسبة تصل حتى 36% من الحالات والخمج، أو أذية حشوية والصمة الخثرية (Celik H et al., 2003).

يتطور استئصال الورم الليفي إلى استئصال رحم في 2% من الحالات (Aubuchon M et al., 2002)، ولذلك يجب أن يتم مناقشة السيدات المجهزات لاستئصال ورم ليفي حول احتمالية إجراء استئصال رحم، ويعتمد ذلك الموجودات أثناء الجراحة وسيرها.

تتضمن الاختلاطات بعيدة الأمد لاستئصال الورم الليفي المحافظ حدوث التصاقات حوضية في 59% من السيدات بعد سنتين من الجراحة (Frederick J et al., 2002)، ونكس الأورام الليفية في 46% من السيدات بعد سنة (Nishiyama S et al., 2006)، وإن 10% من السيدات اللاتي خضعن لاستئصال ورم ليفي يتطلبن إجراء استئصال رحم خلال 5–10 سنوات (Garcia CR. 1993). يتأثر خطر النكس بالعمر، وعدد الأورام الليفية قبل الجراحة، وحجم الرحم، والأمراض المرافقة، والولادة بعد استئصال الورم الليفي (Yoo EH et al., 2007). أما حدوث تمزق الرحم في الحمول اللاحقة فيبلغ 1% (Somigliana E et al., 2008).

الخطة الجراحية:

يمكن إجراء استئصال الورم الليفي اعتماداً على عدد وحجم وموقع الالياف بواسطة فتح البطن، أو فتح بطن مصغّر، أو تنظير بطن، أو تنظير باطن رحم، أو مشاركة بين هذه الخيارات (Cagnacci A et al., 2003).

استئصال الورم الليفي عبر تنظير باطن الرحم:

إن هذه الطريقة فعالة في علاج النزف الرحمي الشاذ، ويتراوح معدل الفشل 14.5%–30% خلال 3–4 سنوات من المتابعة (Munro MG. 2001). يجب أن تعتبر كخط اول في العلاج الجراحي المحافظ لتدبير الورم الليفي العرضي ضمن الجوف الرحمي، وبشكل عام فإن الأورام الليفية تحت المخاطية وبقياس حتى 4–5 سم بالقطر يمكن استئصالها بتنظير باطن الرحم.

يمكن إشراك اجتثاث بطانة الرحم مع استئصال الورم الليفي أثناء تنظير باطن الرحم عندما يكون النزف الطمثي الغزير مشكلة أساسية مع عدم الرغبة بالحفاظ على الخصوبة (Loffer FD et al., 2005).

عند اختيار المريضة المرشّحة لاستئصال الورم الليفي بتنظير باطن الرحم فإنه من المهم أخذ العوامل التي تزيد من خطر الحاجة لجراحة لاحقة بالاعتبار مثل تعدد الأورام الليفية، أورام ضمن العضلية أو تحت مصلية كبيرة، أدينوميوز، عمر صغير عند العلاج (Margiani R et al., 2005).

تكمن مخاطر هذه التقنية في حدوث انثقاب الرحم، ومايرافقه من نزف أو أذية حشوية، أو فرط امتصاص السوائل المستخدمة في التوسيع مما يحمل مخاطر اضطرابات استقلابية، بالإضافة لحروق فرج أو مهبل أو عنق رحم (Cooper JM et al., 2000).

استئصال الورم الليفي بتنظير البطن:

يتفوق المدخل التنظيري على فتح البطن بكمية الدم المفقودة الأقل، وألم بعد الجراحة الأقل، واختلاطات كليّة أقل، ومعافاة أسرع، ومنظر تجميلي أكثر (Jin C et al., 2009; Malzoni M et al., 2010).

تحتاج هذه التقنية لتدريب خاص وخبرة جراحية بالإضافة للمعدات الخاصة بها. ويتم اختيار المريضات المرشحات للعلاج وفق هذا المدخل اعتماداً على خبرة ومهارة الجراح (Sinha R et al., 2003).

تحدث الاختلاطات في الجراحة التنظيرية بدءاً من الدخول، بالإضافة للاهتمام حول تمزق الرحم اللاحق أثناء الحمل (Vilos GA et al., 2007).

أظهر تحليل تلوي للدراسات أن معدل الاختلاطات الكبرى والحمل والنتاج ونكس الورم الليف متماثل بين المدخلين التنظيري وفتح البطن (Jin C et al., 2009).

التقييم قبل الجراحة:

قبل الشروع بالجراحة من أجل الأورام الليفية لابد من إجراء تقييم دقيق وتحضير المريضة، ويتضمن ذلك تحسين فقر الدم وتقليص حجم الورم الليفي والرحم، لما لذلك من أهمية في التأثير على نتاج الجراحة.

من أجل المعالجة قبل الجراحة؛ فإن العديد من العوامل الدوائية اظهرت فعالية وأمان. يجب إعطاء الحديد بشكل متواقت مع العلاج الإضافي قبل الجراحة لتصحيح فقر الدم.

شادات GnRH:

أظهرت مراجعة الدراسات أن شادات GnRH تحسن بشكل هام من قيمة الخضاب قبل الجراحة وتنقص حجم الرحم والورم الليفي مقارنة بالدواء الغفل أو بدون علاج (Lethaby A et al., 2001).

في حال إجراء استئصال رحم فإنها تُنقِص من النزف أثناء العمل الجراحي ومن وقت الجراحة، وتزيد من قيم الخضاب بعد الجراحة، كما تنقص من الاختلاطات بعد الجراحة ومن فترة الإقامة في المشفى. تزيد من نسبة الاستئصالات عبر المهبل مقارنة بالاستئصال عن طريق البطن، وتنقص من الحاجة للشق الطولاني (Lethaby A et al., 2001).

ينقص استخدام شادات GnRH قبل استئصال الورم الليفي من النزف أثناء العملية ومن معدل إجراء الشق الطولاني، بينما ارتفع الخضاب بعد الجراحة بشكل طفيف، ولكن حدث لدى المريضات اللاتي أعطين شادات GnRH نكس أعلى خلال 6 أشهر بعد استئصال الورم الليفي مقارنة بعدم إعطاء علاج. لم يكن هناك فروق في معدلات الاختلاطات بعد الجراحة، أو معدل نقل الدم (Lethaby A et al., 2001).

لم يظهر هناك نقص في وقت العمل الجراحي ولكن ظهر نقص في كمية الدم المفقودة أثناء الجراحة. ولكن هناك إشكال حول قابلية تسليخ الورم عن العضلية الرحمية بعد التعرض لشادات GnRH (Chen I et al., 2011; De Falco M et al., 2009).

لم تجد دراسة مضبوطة معشاة ثنائية التعمية حول استخدام شادات GnRH قبل استئصال الورم الليفي بتنظير البطن أي فروق في عدد الأورام الليفية المستأصلة بشكل كامل، ووقت الجراحة، وحجم السائل الممتص (Mavrelos D et al., 2010).

معدلات مستقبلات البروجسترون الانتقائية(**Ulipristal acetate**) :

إن إعطاء هذا الدواء لمدة 3 أشهر قبل الجراحة كان فعالاً في تصحيح فقر الدم وإنقاص حجم الرحم والليف (Donnez J et al., 2012b).

العلاج الداعم أثناء الجراحة:

استخدمت عدة طرق داعمة أثناء الجراحة بهدف تخفيف خسارة الدم وتحسن النتاج الجراحي في جراحة استئصال الورم الليفي، وتحدّد في 4 أنماط:

1- التداخل على الشريان الرحمي: كربط الشريان الرحمي تنظيرياً أو تصميم الشريان، أو الاغلاق الميكانيكي باستخدام مكربة حول عنق الرحم، والإغلاق الهرموني باستخدام الفازوبريسين، أو الدوائي كالبوبيفاكايين مع الإيبينفرين.

2- مقويات الرحم: كالارغومترين، والأوكسيتوسين، والميزوبروستول، والسالبروستون.

3- تقنيات تسليخ الورم الليفي: استخدام المسلخات الكيماوية "مركب MENSA _-sodium 2-mercaptoethanesulfonate _" أو الليزر أو التسليخ بالمخثر الكهربائي.

4- منابلات دوائية على شلال التخثر باستخدام عوامل مضادة لحل الفيبرين مثل حمض الترانيكساميك، وأبروتينين aprotinin، وحمض الأمينوكابروييك aminocaproic acid، والعامل VIIa المأشوب، ومعقد جيلاتين-ثرومبين (Koh MBC et al., 2003).

الميزوبروستول:

سيتم توضيحه بشكل مفصل لاحقاً.

الأوكسيتوسين:

اقترحت البيانات تواجد مستقبلات الأوكسيتوسين في الورم الليفي، ولكن ما يزال الدليل حول استخدامها كداعم خلال الجراحة غير واضح (Cesen-Cummings K et al., 2003).

أظهرت دراسة على سيدات أجري لهن استئصال رحم تنظيري مساعد مهبلياً وجود نقص في كمية الدم المفقودة ومعدل نقل الدم بإعطاء 20 وحدة أوكسيتوسين في 1000 مل من المحلول الفيزيولوجي أثناء العملية، ولم يكن هناك فروق ملاحظة في الاختلاطات بعد الجراحة وطول مدة الإقامة (Wang CJ et al., 2004).

أما أثناء استئصال الورم الليفي المحافظ فإن مقارنة استخدام الأوكسيتوسين خلال الجراحة بالدواء الغفل لم تظهر فائدة بالنسبة للنزف أثناء العملية، ويعود ذلك للتركيز المنخفض لمستقبلات الأوكسيتوسين خارج الحمل (Kongnyuy EJ et al., 2014).

فازوبريسين:

هرمون طبيعي يمكن أن يسبب تشنج وعائي وتقلص عضلة الرحم، ويعزز إمكانية منع النزف أثناء الجراحة الرحمية. ونظراً لتسجيل عدة تقارير حدوث هبوط قلبي وعائي مهدد للحياة بعد حقن الفازوبريسين ضمن عضلية الرحم ووذمة رئوية، واحتشاء عضلة قلبية فإنه يجب أخذ الحيطة والحذر والتنسيق مع الطاقم المخدر (Kongnyuy EJ et al., 2014).

أجريت دراسة معشاة ضمت سيدات خضعن لاستئصال رحم بسبب أورام ليفية، وتم حقن 5 مل تحوي 10 وحدات ممددة في 10 مل من محول فيزيولوجي إلى الأنسي من الشريان الرحمي بمقدار 1 سم في الجهتين، ووجد نقص في كمية الدم المفقودة بمقدار 40% تقريباً، لم يلاحظ فروق في قيمة الخضاب بعد العملية، والحاجة لنقل الدم، وزمن العملية (Okin CR et al., 2001).

أظهرت مراجعة للدراسات أن الفازوبريسين مقارنة بالدواء الغفل أظهر فرق وسطي في كمية الدم المفقودة يعادل 298.7 مل، ولم يكن هناك فروق هامة بالنسبة للحاجة لنقل الدم، ومدة الجراحة،

وفترة البقاء في المشفى، والالتصاقات بعد الجراحة، ومعدلات الحمل بعد سنة من العملية (Kongnyuy EJ et al., 2014).

توصلت الدراسة حول مقارنة استخدام الفازوبريسين مع استخدام المكرية إلى أن النتائج متقاربة من حيث كمية الدم المفقودة، والهبوط في قيمة خضاب الدم، والحاجة لنقل الدم والمراضة بعد الجراحة (Fletcher H et al., 1996).

إن اختلاطاته المهددة للحياة بالإضافة لتكلفته المرتفعة تحد من استخدامه (Okin CR et al., 2001).

بوبيفاكايين وإيبنيفرين:

قامت دراسة وحيدة حول الاستئصال التنظيري للورم الليفي باستخدام البوبيفاكايين (50 مل من 0.25%) والإيبينفرين (0.5 مل من 1 مغ/مل) وكان أكثر فعالية من الدواء الغفل في إنقاص النزف أثناء الجراحة، وزمن العمل الجراحي الكلي، وزمن استئصال الليف بالخاص، والصعوبة الجراحية (Zullo F et al., 2004)، ما تزال الفائدة السريرية له محدودة مقارنة بالتداخلات الأخرى مع تطبيق سريري قليل (Kongnyuy EJ et al., 2014).

العوامل المضادة لحل الفيبرين:

إن حمض ترانيكساميك هو مشتق صنعي لليزين مع فعالية مضادة لحل الفيبرين، واستخدم لانقاص خسارة الدم والحاجة لنقل الدم في الإجراءات الجراحية (Wellington K et al., 2003). قامت دراسة وحيدة بتحديد فعاليته خلال استئصال الورم الليفي بطنياً باستخدام حمض ترانيكساميك (10 مغ/كغ من وزن المريضة مع حد أقصى 1 غرام) تعطى وريدياً قبل شق الجلد بـ 15 دقيقة، وتم تسجيل نقص في كمية الدم المفقودة أثناء الجراحة ولكن لم تصل للحد الهام سريرياً (Caglar GS et al., 2008).

معقد جيلاتين- ثرومبين (FloSeal):

معقد يستخدم للإرقاء، وهو محب للماء ويلتصق بالأنسجة الرطبة، وعند وضعه على الأنسجة فإن التركيز المرتفع للجيلاتين والترومبين تؤدي لإرقاء سريع، مما يجعله مفيداً في الجراحة

النسائية (Kongnyuy EJ et al., 2014). سجلت دراسة معشاة أن تطبيقه على موقع النزف الرحمي أثناء استئصال الورم الليفي بطنياً يؤدي لنقص في كمية الدم المفقودة خلال وبعد الجراحة، وبالتالي الحاجة أقل لنقل الدم (Kongnyuy EJ et al., 2014).

إغلاق الشريان الرحمي أثناء الجراحة:

أعطى إغلاق الشريان الرحمي أثناء الاستئصال التنظيري للورم الليفي نتائج متضاربة، على الرغم من الوقت الأطول في حال إغلاق الشريان فإن الفرق في كمية الدم المفقودة أثناء الجراحة لم يكن هاماً في دراسة (Bae JH et al., 2011)، وهاماً في أخرى (Chang WC et al., 2012).

المكربة حول عنق الرحم:

إن إغلاق الشريان الرحمي مع أو بدون إغلاق الشريان المبيضي تنقص بشكل هام من كمية الدم المفقودة أثناء استئصال الورم الليفي ومن الحاجة لنقل الدم (Ikechebelu JI et al., 2010).

أخيراً؛ وجدت آخر مراجعة للبيانات المنشورة حول هذه التداخلات 18 دراسة معشاة مضبوطة، تضم 1250 سيدة، وكانت توصيات الباحثين: "في الوقت الحالي هناك دليل متوسط النوعية أن الميزوبروستول أو الفازوبريسين يمكن أن تنقص من النزف خلال استئصال الورم الليفي، ودليل منخفض النوعية أن البوبيفاكايين والإيبينفرين، وحمض الترانيكساميك، ومعقد جيلاتين–ترومبين، وحمض الأسكوربيك، والدينوبروستون، والربط على شكل عروة، والرقعة الفيبرينية، والمكربة حول عنق الرحم أو حول عنق الرحم والرباط القمعي الحوضي يمكن لها أن تنقص من النزف. لا يوجد دليل أن الأوكسيتوسين ينقص من النزف. ما نزال بحاجة لدراسات ذات تصميم جيد لتأكيد الفعالية، والأمان، والتكلفة بين التداخلات المختلفة" (Kongnyuy EJ et al., 2014).

تصميم الشريان الرحمي:

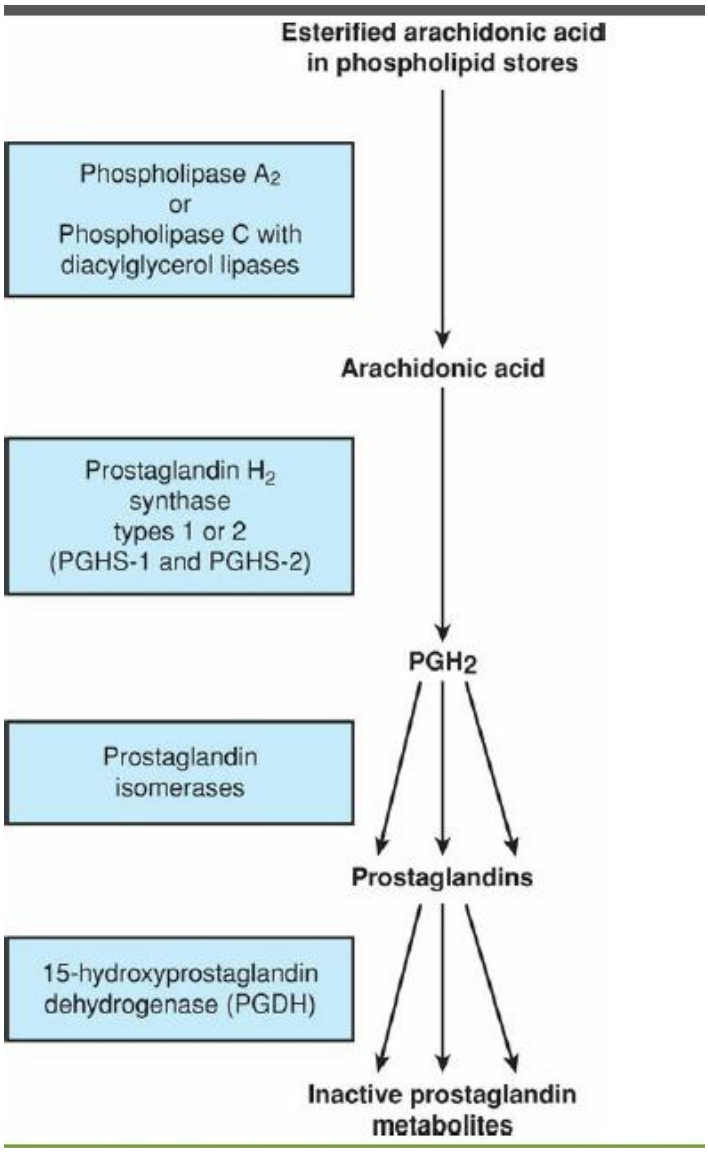
أدخلت هذه التقنية في الممارسة عام 1995م، وأصبحت واحدة من أشيع البدائل المحافظة في علاج الأورام الليفية العرضية. إن هذا الإجراء قليل الغزو ويجرى بدون تخدير (Vilos GA et al., 2015).

سجلت دراسة معشاة مضبوطة أن معدل الحمل كان أقل ومعدل الإسقاطات أعلى في مجموعة تصميم الشريان الرحمي مقارنة بالاستئصال (Mara M et al., 2014)، ولذلك فإن هذا الإجراء يحتفظ به للسيدات اللاتي لا يرغبن بالحمل مستقبلاً.

سجلت مراجعة للبيانات المنشورة حول الاختلاطات والحاجة لإعادة التداخل بعد تصميم الشريان الرحمي للاورام الليفية العرضية؛ كانت الاختلاطات الشائعة مفرزات مهبلية وحمى (4%)، فشل تصميم ثنائي الجانب (4%)، متلازمة مابعد التصميم (2.9%). وتوصلت المراجعة إلى التصميم يملك معدل كلي أقل للاختلاطات الكبرى مقارنة بالجراحة، ولكنه يصبح مكلفاً في حال الحاجة للتكرار (Martin J et al., 2013).

البروستاغلانديناتت

تعتبر البروستاغلانديناتت بشكل شائع مقويّة للرحم، وعلى الرغم من ذلك فهي تملك تأثيرات معاكسة وبعضها يعمل كمرخيات للعضلة الملساء. ويظهر الشكل (2) التالي المسارات الصنعية الأساسية التي تتداخل في التركيب الحيوي للبروستاغلانديناتت.



الشكل (2) يبين المسارات الأساسية للتركيب الحيوي للبروستاغلانديناتت.

يتم إنتاج البروستاغلانديناتت من تحرّر حمض الأراشيدونيك عادة بواسطة تفاعل الفوسفولیباز A_2 أو C مع فوسفوليبيدات غشائية، ثم يعمل بعدها حمض الأراشيدونيك كركيزة للنمط 1 و 2 من البروستاغلاندين H سينثاز PGHS والتي تدعى أيضاً سيكلوأوكسيجيناز 1-2 ($COX_{1,2}$)،

وهي تقوم بتحويل حمض الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندين G_2 غير الثابت، ومن ثم إلى البروستاغلاندين H_2. وتعد هذه الأنزيمات هدفاً للعديد من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية $NSAID_S$ (Olson DM *et al.*, 2007).

يُقلب البروستاغلاندين H_2 بواسطة بروستاغلاندين إيزوميراز إلى بروستاغلاندينات فعالة: PGE_2, PGF_2, PGI_2. إن التعبير عن البروستاغلاندين إيزوميراز هو نوعي للأنسجة، وبالتالي يتم ضبط الإنتاج النسبي للبروستاغلاندينات المتنوعة. ونقطة أخرى في ضبط فعالية البروستاغلاندين هي التداخل في استقلابه والذي يتم عادة عن طريق تفاعل 15- هيدروكسي بروستاغلاندين ديهيدروجيناز، ويمكن أن يتم تنظيم التعبير عن هذا الأنزيم في الرحم، وهو شيء مهم بسبب مقدرته على نزع فعالية البروستاغلاندينات بسرعة وذلك بتحويلها إلى المستقلب (15- كيتو).

إن تأثير البروستاغلاندينات على الأنسجة الهدفية معقد بسبب وجود عدد من المستقبلات، وإن هذه العائلة من المستقبلات تصنف حسب النوعية الرابطة للمستقبل، وهذه المستقبلات هي: TP- (ترومبوكسان A_2)، DP- (PGD_2)، IP- (بروستاسيكلين أو PGI_2)، FP- (PGF_2)، $EP_{1,2,3,4}$ - (PGE_2). تملك كل من PGE_2 و PGI_2 المقدرة على الحفاظ على الهدوء الرحمي بزيادة إشارة cAMP، وأيضاً يمكن أن يسبب PGE_2 تقلصات رحمية بارتباطه بـ EP_1، وEP_3 ، وأيضاً فإن PGE_2, PGD_2, PGI_2 أظهرت أنها يمكن أن تسبب ارتخاء العضلات الملساء الوعائية وتوسعاً وعائياً في العديد من الظروف، لذلك فإن إنتاج بروستاغلاندين معين أو التعبير النسبي لمستقبلات البروستاغلاندين المختلفة يمكن أن يحدّد استجابة العضلة الرحمية للبروستاغلاندينات (Olson DM *et al.*, 2007; 2003).

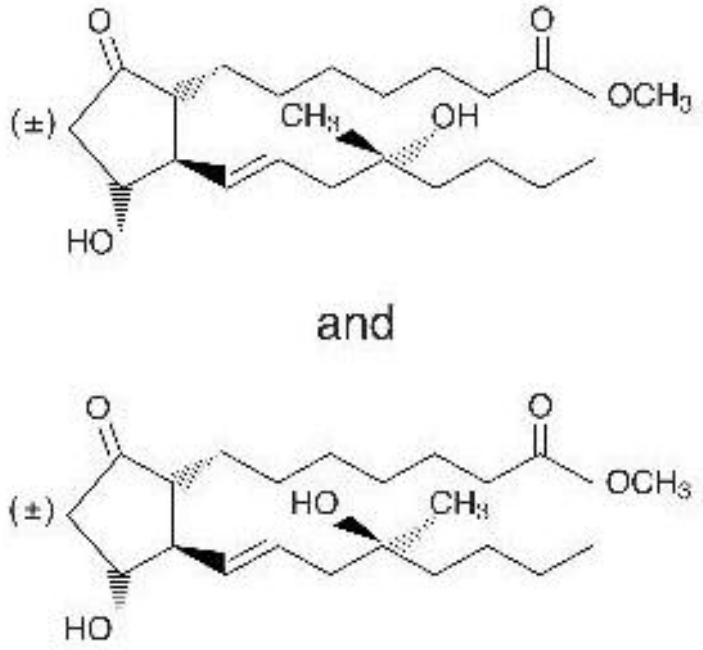
يوجد تغيرات تتعلق بالمنطقة حسب قطعتي الرحم العلوية والسفلية، حيث ظهر أن التعبير عن COX_2 ينتظم مكانياً في العنق والعضلية في الحمل والمخاض مع ازدياد مدروج التركيز من القعر إلى عنق الرحم (Havelock J *et al.*, 2005). واقترحت الدراسات على الحيوانات تغيرات بالمستويات النسبية لمستقبلات البروستاغلاندين PGE_2 في عنق الرحم في تمام الحمل (Schmitz T *et al.*, 2006).

الحوادث الرحمية المنظمة لإنتاج البروستاغلاندين:

إن إنتاج البروستاغلاندين ضمن العضلية الرحمية والساقط هي آلية فعالة لإطلاق التقلصات، وعلى سبيل المثال فإن إنتاج البروستاغلاندين يكون مرتفعاً ولا يتبدل في الساقط خلال الطورين الثاني والثالث من المخاض مما يدعم دور البروستاغلاندينات في التفعيل والحث. يزداد مستقبل PGF_2 في الساقط في تمام الحمل، وهذه الزيادة هي على الأغلب مرحلة تنظيمية في فعل البروستاغلاندين في الرحم. تنتج العضلة الرحمية PGHS-2 مع بدء المخاض ولكن معظم البروستاغلاندينات تأتي من الساقط، وتنتج الأغشية الجنينية والمشيمة أيضاً البروستاغلاندينات، ويمكن تحري PGE_2 بشكل أساسي، وأيضاً PGF_2 في السائل الأمنيوسي في كل مراحل الحمل. ومع نمو الجنين فإن مستوى البروستاغلاندينات في السائل الأمنيوسي يزداد تدريجياً وإن الزيادة الكبرى في السائل الأمنيوسي تكون بعد بدء المخاض، ويبدو أن هذه المستويات تنتج عن اتساع العنق والتعرض للنسيج الساقطي. إن هذه المستويات المتزايدة من البروستاغلاندين في جيب المياه المتقدم مقارنة مع المركب الأعلى يعتقد أنها نتيجة للاستجابة الالتهابية التي تطلق الأحداث المؤدية إلى المخاض الفعال، وبشكل متزامن فإن الزيادة في السيتوكينات والبروستاغلاندينات تحطّم المعقد خارج الخلوي مما يضعف الأغشية الجنينية. ودعمت موجودات Kelly (2002) احتمالية أن الوسائط الالتهابية تدعم التوسع العنقي والتبدلات في القطعة السفلية للرحم.

الميزوبروستول

إن الميزوبروستول misoprostol _ السيتوتك Cytotec _ هو مستحضر صنعي للبروستاغلاندين E_1، وهو مرخص له على شكل حبوب بعيار 100 أو 200 ميكروغرام للوقاية من القرحة الهضمية. وقد استخدم _ بدون ترخيص _ لإنضاج عنق الرحم قبل التحريض، ويمكن إعطاؤه فموياً أو مهبلياً، وإن هذه الحبوب ثابتة بدرجة حرارة الغرفة.



$C_{22}H_{38}O_5$ M.W. = 382.5

(±) methyl 11α, 16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate

شكل (3) يبين البنية الكيميائية للميزوبروستول

على الرغم من انتشاره الواسع فإن الاستخدام غير المرخص للميزوبروستول ما يزال موضع خلاف (Wagner M, 2005; Weeks AD *et al.*, 2005)، نبهت شركة G.D.Searle&Co المنتجة للعقار عام 2000 الأطباء أن الميزوبروستول غير مرخص لتحريض المخاض أو إحداث الإسقاط، وعلى الرغم من ذلك فإن الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين أعادت التأكيد

وبشكل سريع على توصياتها حول استخدام الدواء وذلك بسبب الأمان والفعالية المثبتة (ACOG, 2000).

الحرائك الدوائية (FDA.2016):

يمتص الميزوبروستول بشكل كبير بعد الإعطاء الفموي له، ويخضع في الكبد لنزع أسترة سريعة إلى حموضه الحرة والتي تكون مسؤولة عن الفعالية السريرية، ويمكن تحريها في المصل الوالدي على العكس من المستحضر الأساسي، تخضع سلسلة الطرف الفا إلى الأكسدة بيتا وسلسلة الطرف بيتا إلى الأكسدة أوميغا وتتبع بإنقاص الكيتون لإعطاء مشابه البروستاغلاندين F.

يمتص الميزوبروستول سريعاً بالإعطاء الفموي مع وقت أعظمي Tmax لحمض الميزوبروستول يقدّر بـ 12 ± 3 دقيقة ونصف عمر حيوي 20–40 دقيقة (FDA.2016).

يوجد تباين واسع في سويات حمض الميزوبروستول المصلية بين وضمن الدراسات ولكن القيم الوسطية بعد جرعة وحيدة تبدي علاقة خطية مع الجرعة فوق مجال 200–400 ميكروغرام، لا يوجد تراكم لحمض الميزوبروستول في الجرعات المتعددة، ويتم الحصول على حالة ثبات مصلية خلال يومين. تنقص تراكيز المصل الاعظمية عند تناول الميزوبروستول مع الطعام كما تنقص عند الاستخدام المتواقت لمضادات الحموضة (FDA.2016). يبين الجدول (1) تغيرات الحرائك الدوائية للميزوبروستول على الريق ومع مضادات الحموضة والطعام الدسم.

الجدول (1) يبين الحرائك الدوائية للميزوبروستول (FDA.2016)

Mean ± SD	Cmax (pg/ml)	AUC(0–4) (pg·hr/ml)	Tmax (min)
Fasting	811 ± 317	417 ± 135	14 ± 8
With Antacid	689 ± 315	349 ± 108*	20 ± 14
With High Fat Breakfast	303 ± 176*	373 ± 111	64 ± 79*

*Comparisons with fasting results statistically significant, p<0.05.

تظهر 80% من منتجات الميزوبروستول في البول بعد الإعطاء الفموي له، وأظهرت الدراسات الدوائية لدى المرضى مع درجات مختلفة من القصور الكلوي تضاعف نصف العمر الحيوي والتركيز الأعظمي مقارنة بالأسوياء. أصبح التركيز أكبر لدى المسنين فوق 64 سنة ولكن لا يوجد تعديل جرعة روتيني للمسنين أو مرضى الكلية، ولكن يمكن أن تُنقَص إذا لم يتم تحمل الجرعة الاعتيادية (FDA.2016).

إن الدراسات على التداخل الدوائي بين الميزوبروستول وأدوية NSAIDs الأخرى لم تظهر تأثير على حرائك الإيبوبروفين والديكلوفيناك، ونقص بمقدار 20% في المساحة تحت المنحني AUC للأسبرين ولكن ليس لها اهمية سريرية.

يتداخل الميزوبروستول مع الأوكسيتوسين حيث يزيد من فعاليته لذلك ننتظر من 12-6 ساعة بعد إعطاء جرعة الميزوبروستول قبل البدء بإعطاء الأوكسيتوسين.

يملك الميزوبروستول خصائص مضادة للإفراز "تثبط إفراز الحمض المعدي"، وواقية للمخاطية "في الحيوانات". يثبط الميزوبروستول إفراز الحمض المعدي الأساسي والليلي، وإفراز الحمض استجابة لمحرضات متنوعة بما فيها الوجبات، والهيستامين، وبنتاغاسترين، والقهوة.

تظهر الفعالية خلال 30 دقيقة من الإعطاء الفموي وتستمر لمدة 3 ساعات على الأقل، وبشكل عام فإن تأثير جرعة 50 ميكروغرام متوسط وقصير العمر، وإن جرعة 200 ميكروغرام تملك تأثير مديد على الإفراز الليلي أو الإفراز الهيستاميني أو المحرّض بالوجبات (FDA.2016).

استطباب واستخدام الميزوبروستول:

يستطب الميزوبروستول لإنقاص خطر القرحات المعدية المحرّضة بالـ NSAIDs في المرضى مع خطورة عالية لتطوير اختلاطات من القرحات كالمسنين والمرضى مع أمراض عجز حركة، والمرضى مع استعداد أكبر لحدوث القرحات كمرضى قرحة سابقة. لا يبدو أن الميزوبروستول ينقص من خطر القرحات العفجية المحرّضة بالـ NSAIDs. يجب تناوله طوال فترة تناول الـ NSAIDs، لا يوجد له تأثير على الألم المعدي المعوي وعدم الارتياح المرافق لاستخدام الـNSAIDs (FDA.2016).

طريقة الإعطاء:

إن تطبيق حبوب الميزوبروستول في المهبل كان مكافئاً أو أفضل مقارنة بتطبيق هلام البروستاغلاندين E_2 ضمن العنق (von Gemund N *et al.*, 2004). راجعت الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين (1999) 19 دراسة حول سيدات أعطين الميزوبروستول مهبلياً بجرعات تتراوح بين 25–200 ميكروغرام وتوصلوا إلى أمان وفعالية استخدامه.

إن حبوب البروستاغلاندين E_1 فعالة أيضاً بالإعطاء الفموي، وسجّل أنها ذات فعالية مشابهة للإعطاء المهبلي في إنضاج العنق. وحدّد Hall ورفاقه (2002) أن جرعة 100 ميكروغرام فموياً كانت فعالة بشكل مماثل لجرعة 25 ميكروغرام مهبلياً.

سجلت مراجعة Dodd ورفاقه (2010) أن الاستخدام تحت اللسان أو الشدقي يملك فعالية مماثلة للإعطاء المهبلي في تحريض المخاض، إلا أن الاتفاق على الاستخدام الأمثل من حيث الجرعة وطريقة الإعطاء ما يزال غير موجود (Alfirevic Z et al., 2006; Lin MG et al., 2005; Hofmeyr GJ et al., 2003).

درس إعطاء 800 ميكروغرام من الميزوبروستول شرجياً بشكل واسع لدى مريضات التوليد ولم تسجل اختلاطات خطيرة، إن المقارنة بين الإعطاء الشرجي والفموي للميزوبروستول وجدت أن نصف العمر الأطول في الإعطاء الشرجي يمكن أن يطيل التقلصات الرحمية مقارنة بالإعطاء

الفموي، وأيضاً فإن الحمى والرعشة أقل في الإعطاء الشرجي ويعود ذلك إلى أن مستوى ذروة التركيز أقل مع نصف عمر أطول (Khan R et al., 2003).

الميزوبروستول والحمل:

يحمل الميزوبروستول خطراً على الحمل وقد يسبب أذية الجنين، ويمكن أن تسبب تقلصات رحمية أو نزف رحمي وانقذاف محصول الحمل. يمكن أن يكون الإسقاط المسبب بالميزوبروستول ناقصاً.

استخدم الميزوبروستول الفموي والمهبلي "خارج الترخيص الممنوح" لإنضاج عنق الرحم أو تحريض المخاض، ولمعالجة نزف الخلاص الشديد في حال العطالة الرحمية.

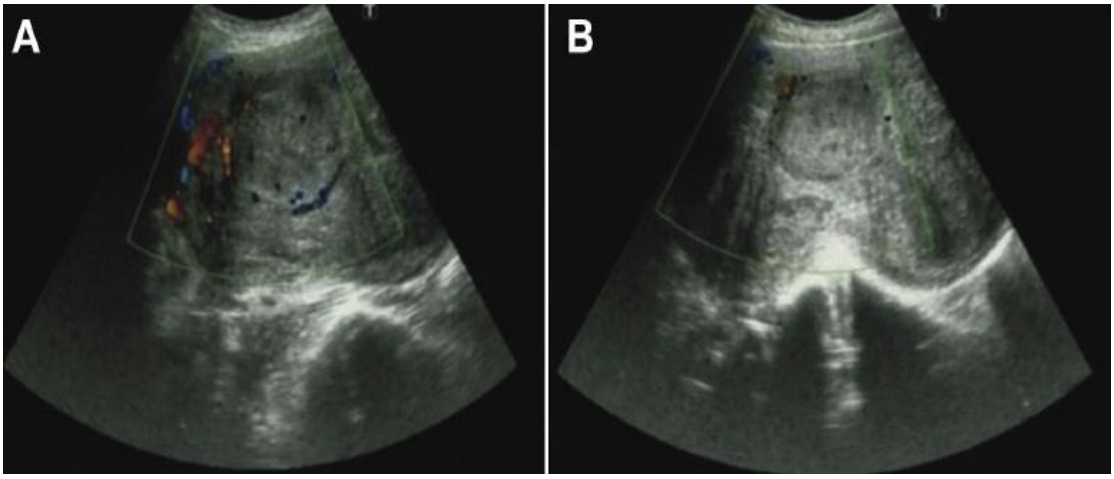
إن فرط استثارة الرحم هو التأثير السلبي الأساسي للاستخدام التوليدي للميزوبروستول، والذي قد يؤدي لتوتّر الرحم مع تدهور ملحوظ في الجريان الدموي الرحمي المشيمي، وتمزق الرحم، أو الصمة الأمنيوسية. يزداد خطر تمزق الرحم مع تقدم عمر الحمل والجراحة الرحمية السابقة، وتعدد الولادات.
يمكن أن يترافق استخدام الميزوبروستول خارج إطار ترخيصه مع تعقي السائل الأمنيوسي والولادة القيصرية، وانحباس المشيمة، والنزف التناسلي الشديد، والصدمة الوالدية، وتباطؤ دقات قلب الجنين، ووفيات والدية وجنينية (FDA.2016).

الميزوبروستول والورم الليفي:

يؤدي إعطاء الميزوبروستول إلى تقبض العضلة الرحمية وبالتالي إنقاص الجريان الدموي في البنى الوعائية التي تتفرع من الشريان الرحمي والمبيضي، كما يملك تأثير مقبض وعائي مباشر على الشريان الرحمي، وبالتالي تقلل من الخسارة الدموية أثناء استئصال الورم الليفي (Celik H et al., 2003).

تزداد التروية الدموية في الشريان الرحمي في حالات الورم الليفي وإن الإقلال من النزف أثناء الجراحة هدف واضح للجراحين، أجرى Hasan ورفاقه (2014) دراسة لتقييم التغيرات الدوبلرية في الجريان بعد إعطاء الميزوبروستول، وجد نقص هام في حجم الورم الليفي، وارتفاع في مشعر

مقاومة الجريان عبر الشريان الرحمي، وقد توقف الجريان الدموي عبر الشريان في 82% من الحالات بعد 40 دقيقة من إعطاء 800 ميكروغرام من الميزوبروستول شرجياً، الشكل (4).



الشكل (4) يوضح تبدل الجريان الدموي الرحمي قبل (A) وبعد (B) إعطاء الميزوبروستول.

أجريت دراسات لتحديد فائدة الميزوبروستول في إنقاص كمية الدم المفقودة أثناء الجراحة؛ قامت Naib ورفاقها (2013) بدراسة دور إعطاء 400 ميكروغرام شرجي من الميزوبروستول في إنقاص النزف في الجراحات النسائية الكبرى، ولوحظ في مجموعة الميزوبروستول نقصاً في كمية الدم المفقودة مع قيمة خضاب أعلى بعد الجراحة والحاجة أقل لنقل الدم (6% مجموعة الميزوبروستول مقابل 28% مجموعة الدواء الغفل)، وكان هناك توصية بالحاجة لدراسات أكبر، ولاحقاً توصل Tabatabai ورفاقه (2015) إلى أن جرعة وحيدة من الميزوبروستول (400 ميكروغرام شرجياً) تملك تأثير إيجابي في إنقاص النزف حول الجراحة لدى السيدات مع استئصال رحم تام بسبب ليف عرضي (268.7±156.9 مل في مجموعة الميزوبروستول مقابل 350.4±152.6 مل في مجموعة الغفل)، وكانت قيمة الخضاب قبل وبعد الجراحة ذات فارق هام، ولكن دون أهمية للفرق بين المجموعتين.

أجريت دراسة لتحديد فعالية 400 ميكروغرام من الميزوبروستول كجرعة وحيدة تعطى تحت اللسان قبل 30–60 دقيقة من البدء باستئصال رحم بسبب ورم ليفي ولم يكن هناك فارق هام في كمية الدم المفقودة (549.6 ± 391.9 مل في مجموعة الميزوبروستول مقابل 445 ± 270.6 مل في مجموعة الغفل)، أو قيمة الخضاب أو الحاجة لنقل الدم أو التأثيرات الجانبية (Panichpongpan A et al., 2014).

أما في حالة استئصال الورم الليفي المحافظ فقد أجريت عدة دراسات؛ ذكرت دراسة باكرة أن الميزوبروستول ترافق مع نقص هام (النقص الوسطي 149 مل) في كمية الدم المفقودة خلال العمل الجراحي وحاجة أقل لنقل الدم، ونقص في الفرق في قيمة الخضاب بين قبل وبعد العمل الجراحي (Celik H et al., 2003). أجرت Niroomand ورفاقها (2015) دراسة على 80 سيدة لتحديد فعالية إعطاء 200 ميكروغرام من الميزوبروستول مهبلياً قبل 3 ساعات من استئصال الورم الليفي وكان وقت الجراحة وكمية النزف أقل بشكل هام، والحاجة لنقل الدم 22.5% في مجموعة الغفل ولا حالة في مجموعة الميزوبروستول. أما Rashed (2014) فقد قام بدراسة فعالية جرعة 400 ميكروغرام من الميزوبروستول شرجياً قبل ساعة من العمل الجراحي لدى 40 سيدة، كانت قيمة الخضاب بعد العمل الجراحي أعلى بشكل هام (P<0.001) في مجموعة الميزوبروستول (10.4±0.4 غ/دل) مقابل (9.1±0.8 غ/دل) في مجموعة الشاهد، وكانت كمية الدم المفقودة أقل بشكل هام (500±49 مل في مجموعة الميزوبروستول مقابل 622±79 مل في مجموعة الشاهد؛ P<0.001)، ولكن لم يكن هناك أهمية للفرق في معدل نقل الدم.

أجريت دراسة معشاة مضبوطة ثنائية التعمية على 64 سيدة لتحديد فعالية إعطاء 200 ميكروغرام من الميزوبروستول تحت اللسان قبل نصف ساعة من بدء العمل الجراحي، كان إعطاء الميزوبروستول فعالاً في إنقاص كمية الدم المفقودة، وكان هناك فارق هام إحصائياً في قيمة الخضاب بعد العمل الجراحي (9.8±0.8 غ/دل في مجموعة الميزوبروستول مقابل 9.1±0.9 غ/دل في مجموعة الغفل؛ P=0.003)، وكانت الحاجة لنقل الدم أقل 15.6% في مجموعة الميزوبروستول مقابل 25% في مجموعة الغفل (Vahdat M ET AL., 2015).

أجريت دراسة عام 2014 لمقارنة فعالية إعطاء جرعة وحيدة من 400 ميكروغرام من الميزوبروستول مهبلياً قبل ساعة من العمل الجراحي مع إعطاء جرعتين من الميزبروستول (كل جرعة 400 ميكروغرام) تعطى مهبلياً قبل 3 ساعات وقبل ساعة من بدء العمل الجراحي، كان وقت استئصال الورم الليفي أقل في مجموعة الجرعتين (25.8±4.1 دقيقة مقابل 35.4±5.6 دقيقة؛ P<0.001)، وكمية الدم المفقودة أقل بشكل هام (101.4±25.5 مل مقابل

200.2±18.8 مل)، ولكن كان ارتفاع الحرارة أعلى في مجموعة الجرعتين (Ragab A et al., 2014).

تُجرى حالياً في جامعة Northwestern في الولايات المتحدة الامريكية دراسة لبيان تأثير إعطاء 400 ميكروغرام من الميزوبروستول شدقياً قبل ساعة من الجراحة، ومن المتوقع أن تظهر النتائج الأولية في أيار 2017م (Milad M. 2016).

التأثيرات الجانبية:

تحدث أعراض هضمية "غثيان، إقياء، إسهال، ألم بطني وانتفاخ" في أكثر من 10% من الحالات. كانت أكثر التأثيرات العرضية تواتراً الإسهال والألم البطني، وكان معدل حدوث الإسهال 13% والألم البطني 7% في جرعة 800 ميكروغرام، إن الإسهال معتمد على الجرعة ومحدّد لذاته (FDA.2016).

سجّل الصداع في 1–10%.

أما التأثيرات السلبية المسجلة في أقل من 1% فهي: قهم، تغيرات الشهية، لانظميات، تغيّم وعي، اكتئاب، حمى معتدلة، ارتفاع أو هبوط ضغط الدم، تسرّع القلب، اعتلال أعصاب، حكة، طفح جلدي، نقص صفيحات (Montvale NJ et al., 2003).

التأثيرات الجانبية النسائية: تبقيع مهبلي 0.7%، تقلصات رحمية 0.6%، زيادة طمث 0.5%، اضطراب طمث 0.3%، عسر طمث 0.1% (FDA.2016).

مضاد استطباب الميزوبروستول (FDA.2016):

- ☒ فرط التحسس للدواء.
- ☒ الحمل "وفق توصيات منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية".

تحذير:

يستخدم ضمن المشافي فقط في حال إنضاج عنق الرحم، وتحريض المخاض، وعلاج نزف الخلاص الشديد، والتي هي خارج إطار الترخيص الممنوح له.

انتباه:

عند الإعطاء لمرضى مع سوابق قلبية.

لا يوجد دليل على تأثير الميزوبروستول على حدوث الأورام، وذلك بمتابعة جرذان مع جرعة تفوق جرعة البشر بـ 150 ضعف لمدة 24 شهر ومتابعة فئران مع جرعة تفوق جرعة البشر بـ 1000 مرة لمدة 21 شهر.

اختبرت القدرة المطفّرة للميزوبروستول بعدة مقايسات وكانت كلها سلبية، ترافق عدد من الشذوذات الخلقية مع موت الجنين بشكل لاحق لإعطاء الميزوبروستول الفاشل في إحداث الإسقاط، ولكن لم يتم تحديد آلية الدواء المشوّهة. ربط عدد من التقارير في الأدب الطبي إعطاء الميزوبروستول في الثلث الاول مع عيوب في الجمجمة، وشلل أعصاب قحفية، وشذوذات بالوجه، وعيوب بالأطراف (FDA.2016).

القسم الثاني

القسم العملي

منهج الدراسة

عنوان الدراسة:

استخدام جرعة وحيدة من الميزوبروستول لتخفيف النزف أثناء استئصال الورم الليفي.

A Single Dose of Misoprostol for Reducing Hemorrhage during Myomectomy.

هدف الدراسة:

تقييم فعالية وسلامة استخدام جرعة وحيدة من الميزوبروستول "السايتوتك Cytotec" قبل العمل الجراحي في تخفيف خسارة الدم أثناء الجراحة عند المريضات اللاتي سيخضعن لاستئصال ورم ليفي محافظ على الرحم.

مواد وطرائق الدراسة:

تصميم الدراسة:

دراسة تدخلية معشاة ذات شاهد Randomized Controlled Trial.

مكان الدراسة:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

فترة الدراسة:

فترة جمع العينة بين 2015/09/01 إلى 2016/12/30

المشاركات في الدراسة

السيدات اللاتي حققن معايير الإدخال وخضعن لإجراء استئصال ورم ليفي محافظ على الرحم في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

تم اختيار أول إضبارة لمريضة ورم ليفي قرر لها العمل الجراحي كنقطة بدء وأدخلت المريضة صاحبة رقم القبول التالي في مجموعة الحالات وصاحبة رقم القبول الذي يليه في مجموعة الشاهد وهكذا.

مجموعة الحالات Cases: السيدات اللاتي أعطين 400 ميكروغرام ميزوبروستول مهبلياً قبل ساعة من العمل الجراحي "25 سيدة".

مجموعة الشاهد Controls: السيدات اللاتي أعطين دواء غفل مهبلي (فيتامين B-complex) "25 سيدة".

حجم العينة

بلغ عدد المشاركات 50 سيدة. مقسمة بالتساوي بين المجموعتين.

معايير الإدخال:

أ- عدد الأورام الليفية حتى 5 أورام كحد أقصى.

ب- قياس أكبر ورم ليفي 7 سم على الأكثر.

ت- حجم الرحم أقل من 24 أسبوعاً حملياً لدى سيدات راغبات في الإنجاب.

معايير الاستبعاد:

- ☒ قصة تحسس على الميزوبروستول.
- ☒ قصة جراحة سابقة على الرحم أو خمج حوضي سابق أو إندومتريوز.
- ☒ قصة ارتفاع ضغط دم شرياني أو أمراض قلبية، رئوية، اضطرابات تخثرية.
- ☒ أمراض مزمنة كالداء السكري.

☒ بدانة مفرطة ($BMI>30\ Kg/m^2$).

☒ مريضة عذراء.

طريقة العمل

I. أخذت الموافقات اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.

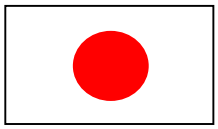
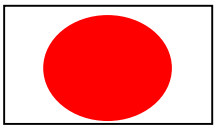
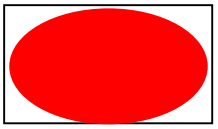
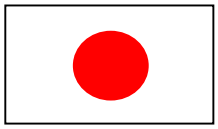
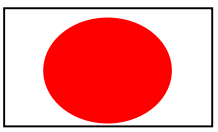
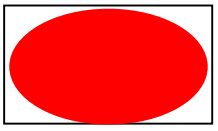
II. أخذ موافقة السيدة الطوعية للدخول في الدراسة، وضبط تحقيقها لمعايير الدخول والاستبعاد.

III. تم ملء الإستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الباحثة، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة.

IV. أجري العمل الجراحي وفق التكنيك المتبع، مع حساب وقت الجراحة من لحظة إجراء شق فوق الورم الليفي إلى وقت آخر قطبة في إغلاق المصلية.

V. كمية الدم المفقودة خلال الجراحة من خلال الاعتماد على حجم الدم الممتص في الشانات و الشاشات المستعملة أثناء العمل الجراحي مع الأخذ بعين الاعتبار اختلاف أنواع و الشركات المصنعة للشاشات و بالتالي اختلاف قدرتها على امتصاص الدم و اختلاف كمية الدم الممتصة. الشاشات التي استعملت في فترة الدراسة في مشفانا تقيس الواحدة منها 6.5*6.5 سم و قادرة على امتصاص حتى 24 مل من الدم، أما الشانات فتقيس الواحدة منها 20*20 سم و تمتص حتى 70 مل من الدم. عمدنا تجريبياً إلى استحداث مخطط ترسيمي يهدف إلى تقدير كمية الدم الممتصة من الشاشات و الشانات بحيث يتم تقدير الكمية تقييماً ذاتياً شخصياً كما هو موضح بالمخطط التالي كما يضاف لذلك كمية الدم الموجودة في جهاز مص المفرزات.

المخطط الترسيمي(التصويري) لتقييم النزف

الشاشة (6.5*6.5 سم)	كمية الدم الممتصة
	5 مل
	12 مل
	16 مل
	24 مل
الشانة (20*20 سم)	
	10 مل
	25 مل
	40 مل
	70 مل

VI. استكملت البيانات المطلوبة للدراسة، وأجريت التحاليل المخبرية اللازمة.

VII. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

تحليل البيانات

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل _ إصدار 2000 (Microsoft Office Excel 2000).

أجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبار t لعينتين منفصلتين واختبار Z، واعتبر المتغير المدروس له قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل أو تساوي 0.05 ($P \leq 0.05$).

نتائـــج الدراسة

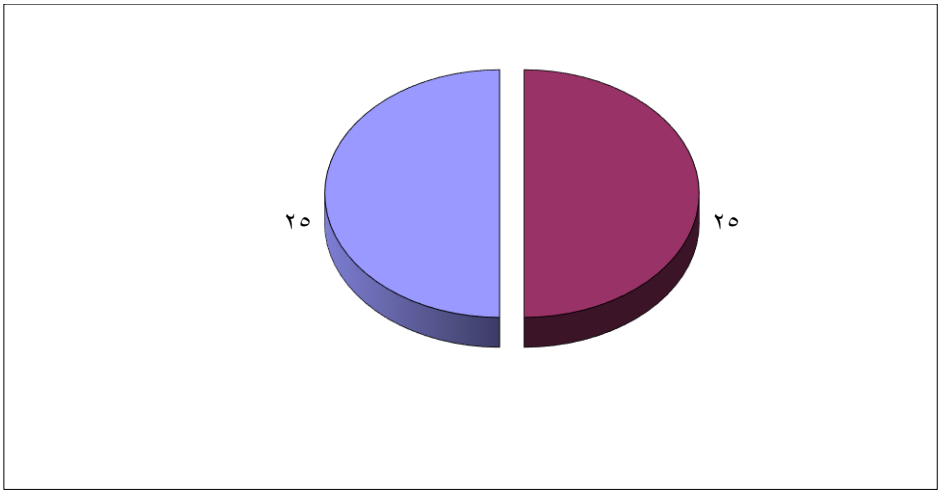
وصف العينة:

تألفت عينة الدراسة من 50 سيدة؛ تراوحت أعمارهن بين 26 و 40 عاماً؛ وكنّ مقسمات إلى مجموعتين رئيستين اثنتين وفقاً لإعطاء الميزوبروستول من عدمه. أولاً: مجموعة السيدات اللاتي أعطين ميزوبروستول مهبلي، وشكلت مجموعة الحالات، وثانياً: مجموعة السيدات اللاتي أعطين دواء غفل، وهي المجموعة الشاهدة.

توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم(2) يبين توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد المريضات	النسبة المئوية
مجموعة السيدات اللاتي أعطين ميزوبروستول	25	50.00%
المجموعة الشاهدة	25	50.00%
المجموع	50	100.00%



مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

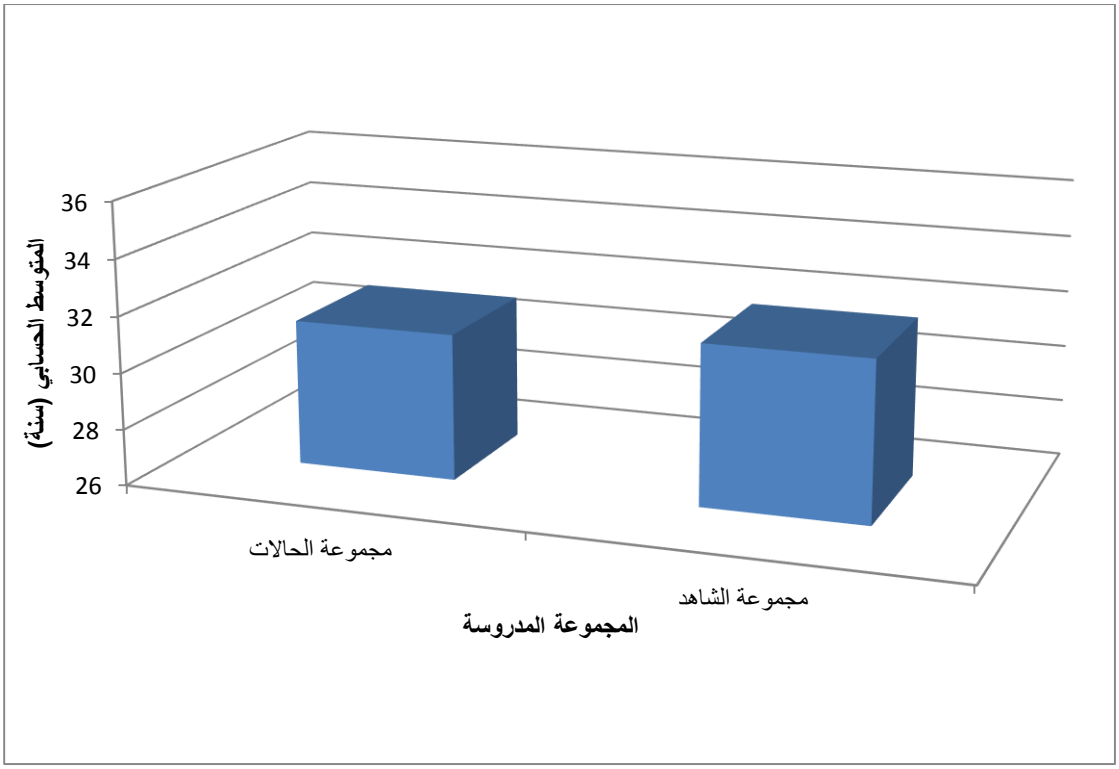
بيانات عامة:

عمر المريضات:

يبين الجدول (3) خصائص عمر المريضات في عينة الدراسة وفق المجموعتين. يظهر التحليل الإحصائي لمقارنة المتوسطات الحسابية بين المجموعتين أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05.

الجدول (3) يبين خصائص العمر (بالسنوات) لدى مريضات الدراسة

المجموعة	حد أدنى	حد أقصى	متوسط حسابي	انحراف معياري	قيمة P
الحالات (N=25)	26	40	36.2	2.7	P=0. 371
الشاهد (N=25)	27	39	35.1	2.5	



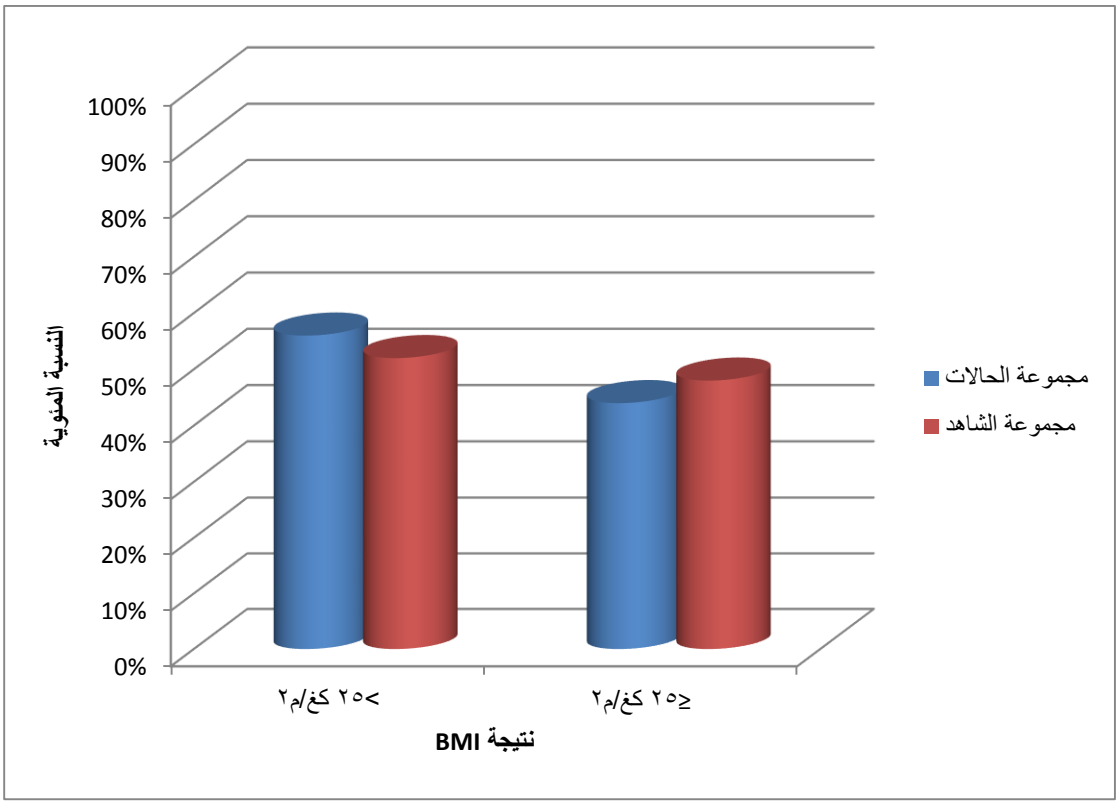
المخطط (2) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين للعمر بين مجموعتي الدراسة.

مشعر كتلة الجسم:

تم حساب مشعر كتلة الجسم للسيدات في عينة الدراسة، ويبين الجدول (4) النتائج المسجلة، ولم يكن هناك فارق هام في النتائج بين المجموعتين (P>0.05).

الجدول (4) يبين مقارنة نتيجة BMI (كغ/م2) لدى السيدات في عينة الدراسة

نتيجة BMI (كغ/م2)	مجموعة الحالات		مجموعة الشاهد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
< 25 كغ/م2	14	%56	13	%52
≥ 25 كغ/م2	11	%44	12	%48
المجموع	25	%100	25	%100



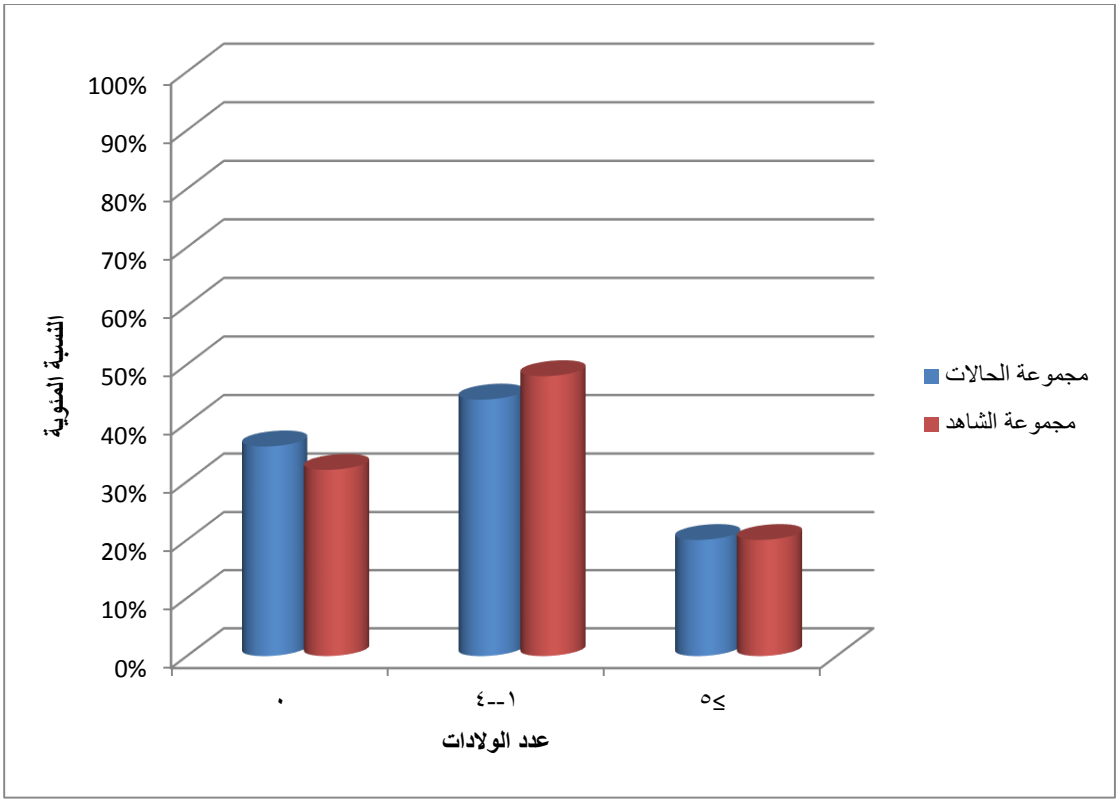
المخطط (3) يبين مقارنة السيدات في مجموعتي الدراسة وفق نتيجة BMI

عدد الولادات:

تم تبويب نتائج الاستقصاء عن عدد الولادات في الجدول (5)، ويظهر الجدول عدم وجود فروق هامة بين المجموعتين من حيث عدد الولادات مع قيمة لمستوى الدلالة أكبر من 0.05.

الجدول (5) يبين مقارنة نتيجة عدد الولادات لدى السيدات في عينة الدراسة

عدد الولادات (ولادة)	مجموعة الحالات		مجموعة الشاهد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
0	9	%36	8	%32
4-1	11	%44	12	%48
≤5	5	%20	5	%20
المجموع	25	%100	25	%100



المخطط (4) يبين مقارنة السيدات في مجموعتي الدراسة وفق عدد الولادات

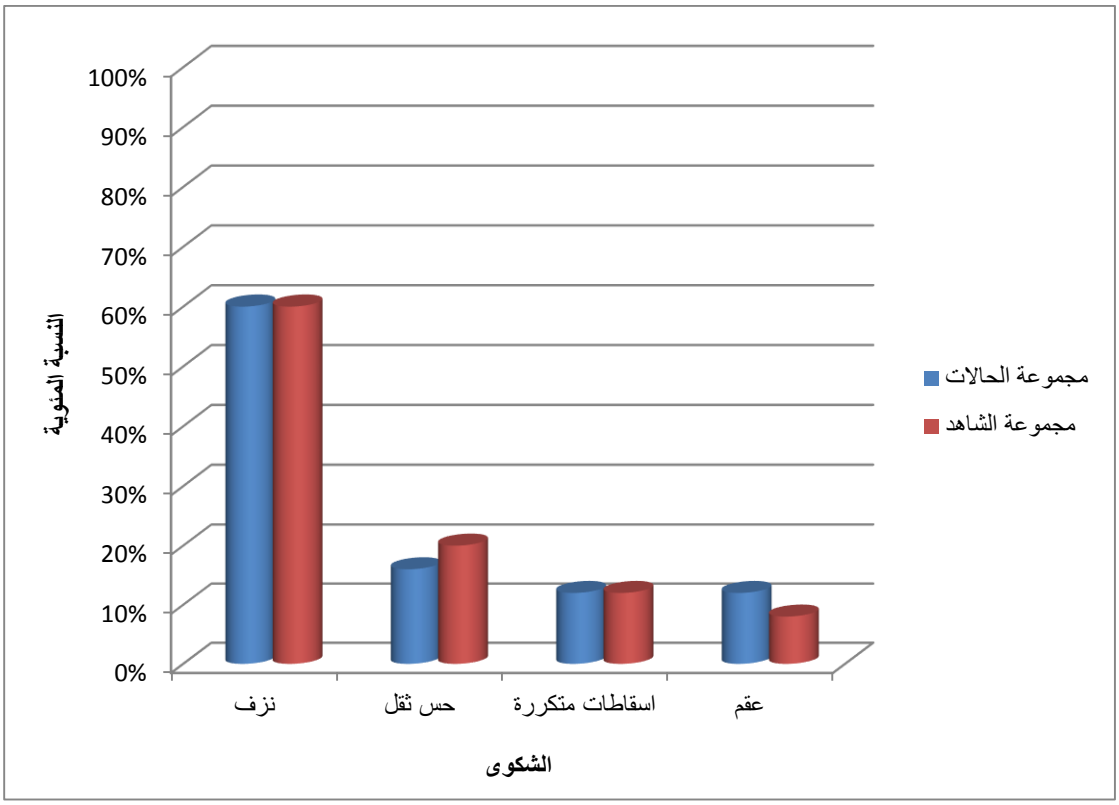
بيانات القصة السريرية:

الشكوى الأساسية:

تم الاستقصاء عن الشكوى الأساسية لدى المريضات في عينة الدراسة والتي كانت السبب وراء إجراء استئصال الورم الليفي، ويبين الجدول (6) النتائج المسجلة، والتي تظهر تقارب النسب المئوية لتوارد الشكاوي بين المجموعتين.

الجدول (6) يبين الشكوى الأساسية لدى السيدات في عينة الدراسة

الشكوى	مجموعة الحالات		مجموعة الشاهد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
نزف	15	%60	15	%60
حس ثقل	4	%16	5	%20
اسقاطات متكررة	3	%12	3	%12
عقم	3	%12	2	% 8
المجموع	25	%100	25	%100



المخطط (5) يبين مقارنة السيدات في مجموعتي الدراسة وفق الشكوى الأساسية

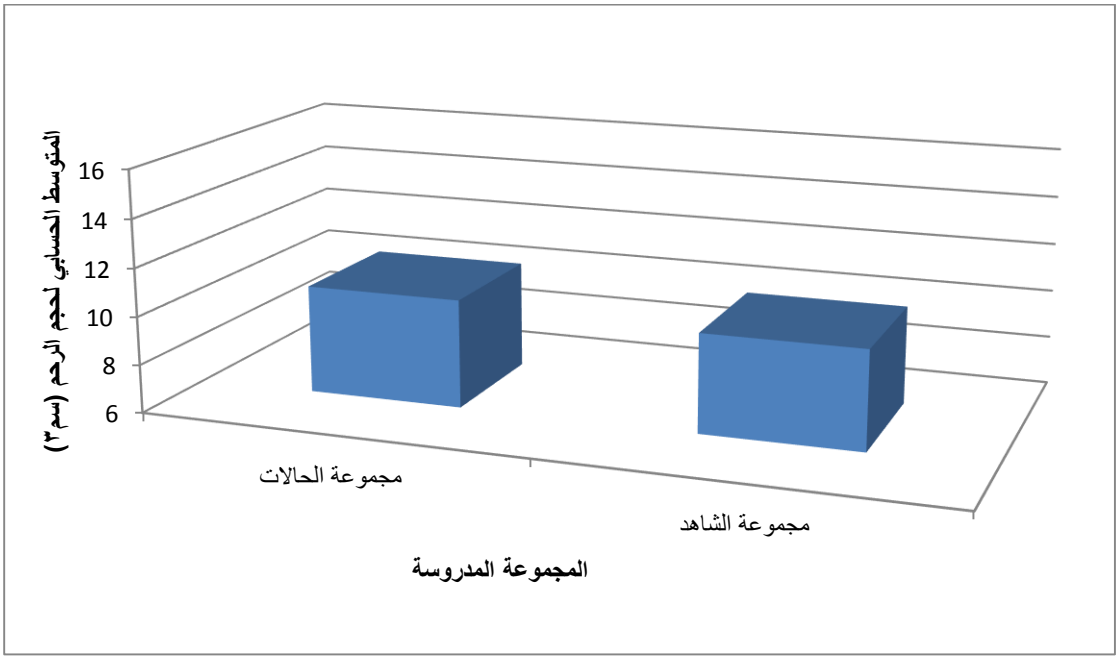
نتائج الدراسة الصدوية:

تضمنت بيانات الدراسة الصدوية قبل العمل الجراحي: حجم الرحم، عدد الأورام الليفية، حجم أكبر ورم ليفي، ويبين الجدول (7) خصائص النتائج المسجلة.

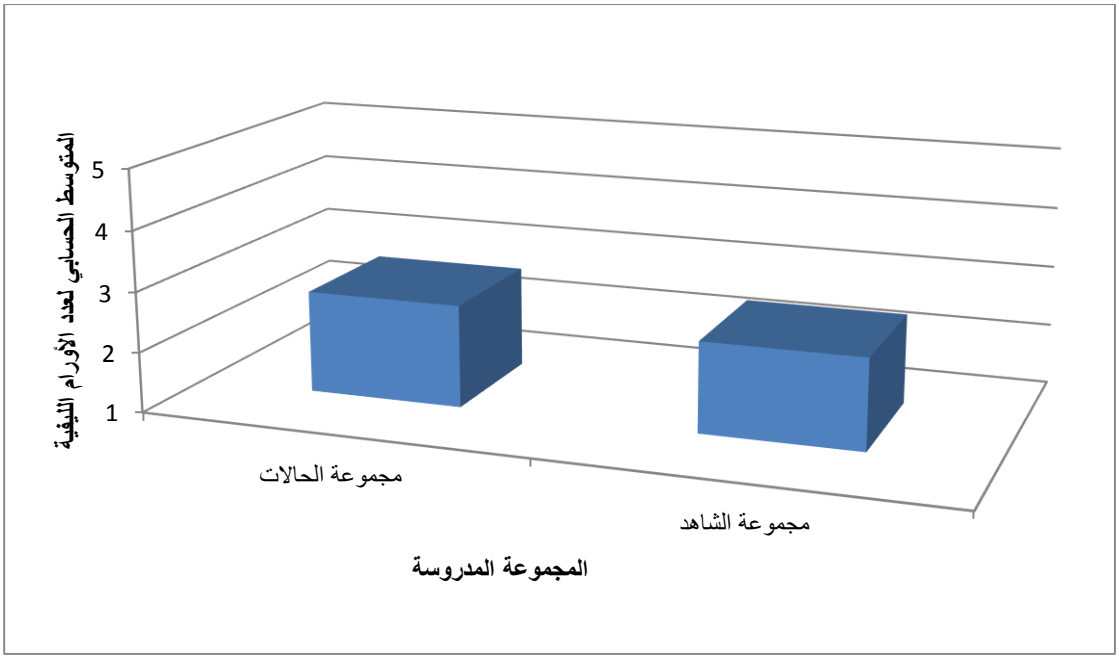
بإجراء التحليل الإحصائي لتحديد وجود أهمية للفروق بين المتوسطات الحسابية كانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 بالنسبة لكل متغير من متغيرات الدراسة الصدوية، وبالتالي فإن الفروق بين المتوسطات الحسابية ليس لها أهمية ذات دلالة.

الجدول (7) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لمتغيرات التصوير الصدوي بين المجموعتين

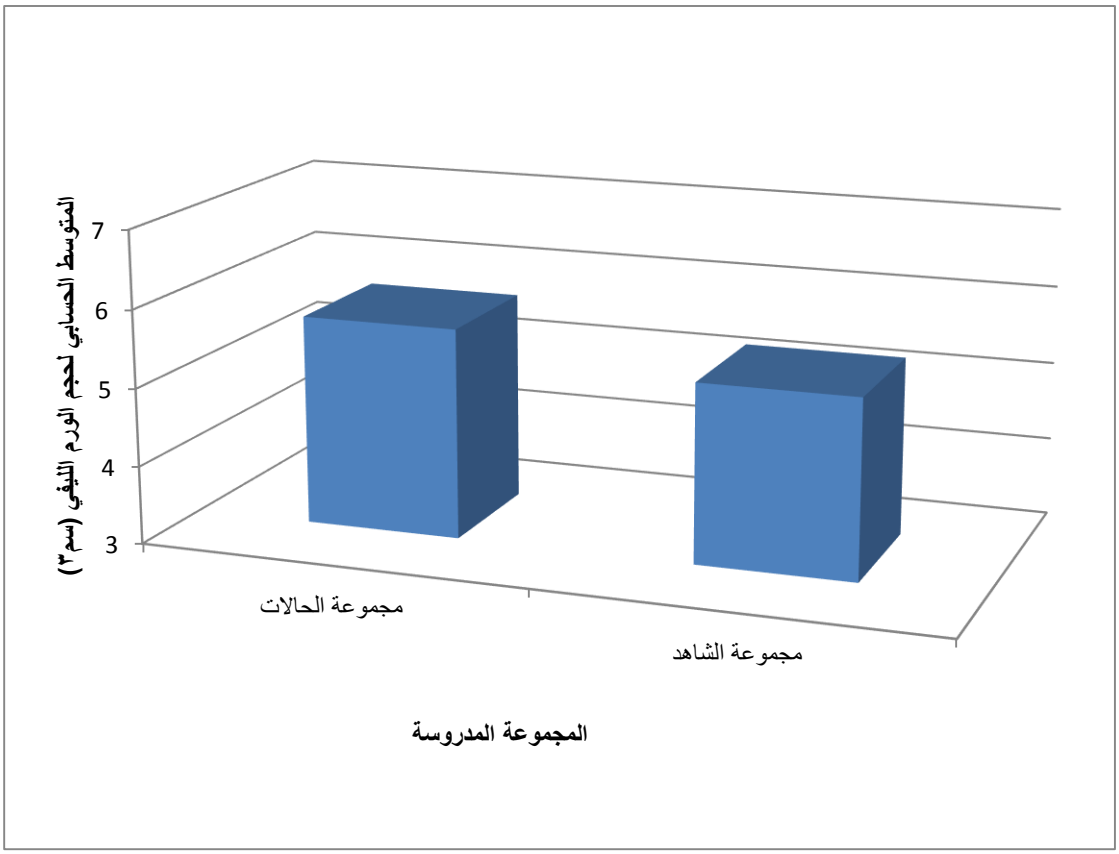
	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد
طول الرحم (سم)	2.4 ± 10.5	2.1 ± 10.1
عدد الاورام الليفية	0.9 ± 2.7	0.8 ± 2.5
قطر اكبر ورم ليفي (سم)	1.8 ± 5.7	1.9 ± 5.3



المخطط (6) يبين مقارنة متوسطي حجم الرحم بين المجموعتين.



المخطط (7) يبين مقارنة متوسطي عدد الأورام الليفية بين المجموعتين.



المخطط (8) يبين مقارنة متوسطي حجم الورم الليفي الأكبر بين المجموعتين.

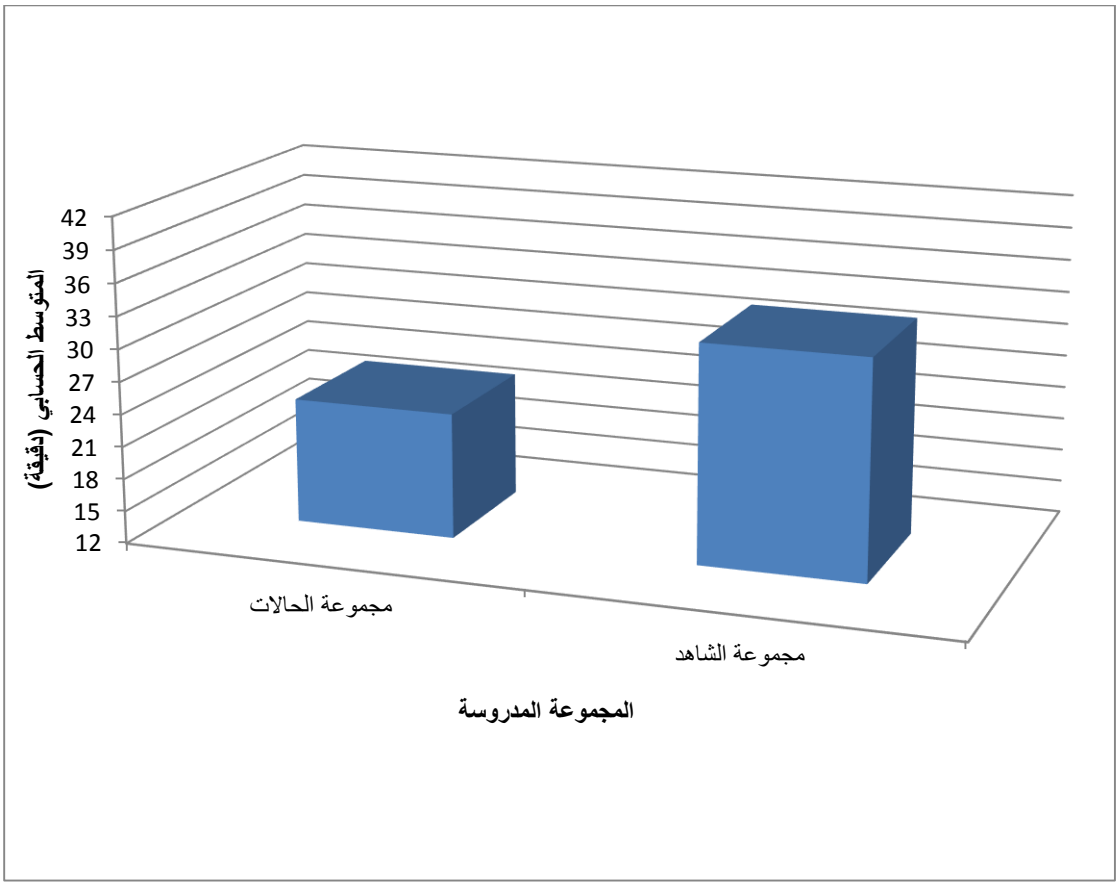
بيانات العمل الجراحي:

وقت العمل الجراحي:

تم حساب زمن العمل الجراحي المستغرق في استئصال الورم الليفي وكان يحسب من أول شق مجرى فوق الليف إلى وقت آخر قطبة في إغلاق المصلية الرحمية. يبين الجدول (8) النتائج المسجلة. وبإجراء التحليل الإحصائي لتحديد أهمية الفرق بين المتوسطين الحسابيين كانت قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05، ومن الجدول نجد أن وقت الجراحة في مجموعة الحالات كان أقل بشكل هام من وقت الجراحة في مجموعة الشاهد.

الجدول (8) يبين خصائص وقت العمل الجراحي المستغرق (بالدقيقة) لدى مريضات الدراسة

المجموعة	حد أدنى	حد أقصى	متوسط حسابي	انحراف معياري	قيمة P
الحالات (N=25)	12	30	23.6	4.8	P<0.0001
الشاهد (N=25)	14	42	32.2	5.6	



المخطط (9) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لوقت العمل الجراحي بين مجموعتي الدراسة.

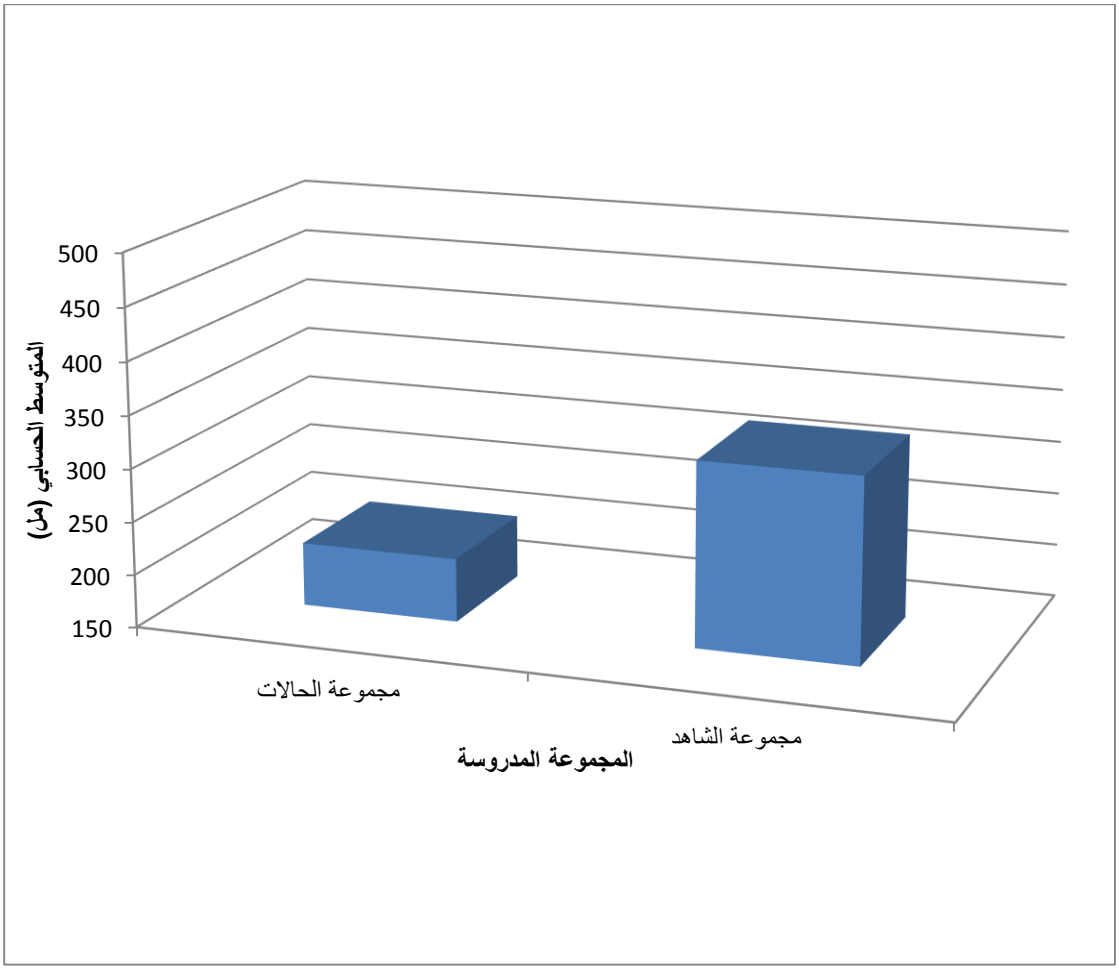
كمية الدم المفقودة:

تم حساب كمية الدم المفقودة خلال العمل الجراحي من خلال تقدير كمية الدم الممتصة في الشاشات والشانات (من خلال تقدير الكمية بالاعتماد على المخطط الذي استحدثناه تجريبياً) مضافاً لها كمية الدم الموجودة في جهاز مص المفرزات، وكانت النتائج المبينة في الجدول (9).

أظهر التحليل الإحصائي أن الفرق بين المتوسطين الحسابيين له أهمية إحصائية، وكانت قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05، أي أن المجموعة الشاهد كانت أكثر عرضة للنزف أثناء العمل الجراحي منها لدى مجموعة الحالات.

الجدول (9) يبين خصائص كمية الدم المفقودة (مل) لدى مريضات الدراسة

المجموعة	حد أدنى	حد أقصى	متوسط حسابي	انحراف معياري	قيمة P
الحالات (N=25)	125	340	210	52	P<0.0001
الشاهد (N=25)	180	650	325	76	



المخطط (10) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لكمية الدم المفقودة (مل) بين مجموعتي الدراسة.

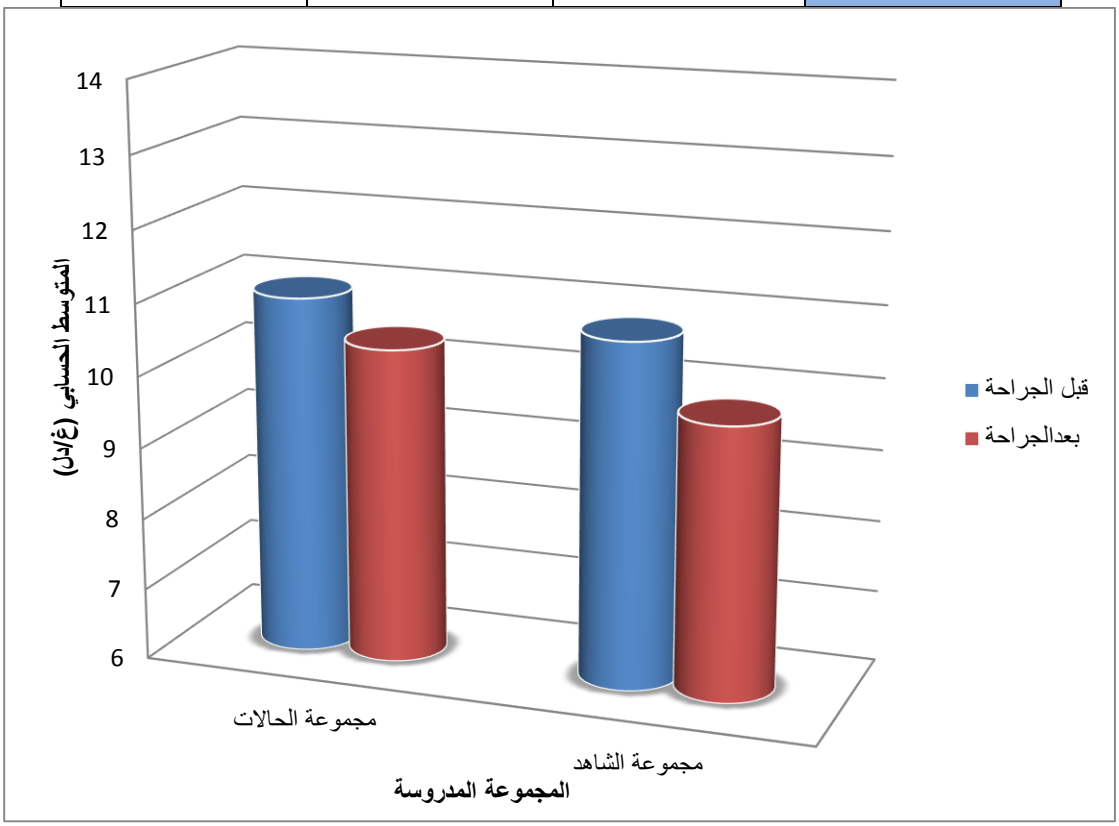
المتابعة اللاحقة:

مقارنة خضاب الدم قبل وبعد الجراحة:

أجري تحليل لقيمة خضاب الدم قبل الجراحة بيوم وبعد انتهاء الجراحة بـ 6 ساعات. كانت النتائج الواردة في الجدول (10). لم يظهر التحليل الإحصائي وجود أهمية ذات مغزى للفروق بين المتوسطات قبل الجراحة مع قيمة لمستوى الدلالة أكبر من 0.05 مما يدل على تجانس المجموعتين، أما بعد الجراحة فقد تبين أن تركيز الخضاب كان أعلى إحصائياً لدى مجموعة الحالات منه لدى مجموعة الشواهد. مما سبق قد نستنتج أن للميزوبوستول دوراً في الوقاية من انخفاض أرقام الخضاب عند المقارنة بين المجموعتين (P<0.0001).

الجدول (10) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لخضاب الدم (غ/دل) قبل وبعد الجراحة بين المجموعتين

	مجموعة الحالات	مجموعة الشاهد	قيمة P
قبل الجراحة	0.7 ±11	0.7 ± 10.8	0.15
بعد الجراحة	0.5 ± 10.4	0.6 ± 9.8	0.0001



المخطط (11) يبين مقارنة خضاب الدم قبل وبعد الجراحة بين المجموعتين.

الاختلاطات:

تم تسجيل نقل دم كامل بعد الجراحة لدى 2 سيدة في مجموعة الشاهد (8%)، وكان عدد الوحدات المنقولة وحدة واحدة فقط لكل سيدة . بينما لم تسجل أي حالة نقل دم لدى السيدات في مجموعة الميزوبروستول.

الجدول (11) يبين مقارنة بين المجموعتين من حيث الحاجة إلى نقل مشتقات الدم

	مجموعة الحالات (N=25)	مجموعة الشاهد (N=25)	قيمة P
عدد المريضات اللاتي احتجن إلى نقل الدم	0	2	0.0784

مما سبق نجد أن الميزوبرستول له دور في تقليل الحاجة إلى نقل الدم عند المقارنة بين المجموعتين ولكن لم يكن هناك فرق هام إحصائياً (P> 0.05).

لم تسجل الدراسة أي اختلاط مرتبط بالعلاج كتأثيرات جانبية.

لم يتم إجراء أي استئصال رحم بسبب النزف غير المسيطر عليه.

مدة البقاء في المشفى:

كانت مدة البقاء في المشفى اعتباراً من إجراء العمل الجراحي يوم واحد؛ حيث تخرجت كل السيدات ثاني يوم للجراحة بحالة عامة حسنة.

مناقشة النتائج

إن الورم الليفي أشيع الأورام النسائية السليمة، ويسبب مراضة متنوعة للسيدة، من النزف الطمثي الذي قد يؤدي لفقر دم، إلى الألم البطني المستمر والذي يسيئ لنوعية حياة السيدة، إلى تداخله بالحالة الإخصابية للسيدة بما يسببه من إسقاطات ومن عقم.

يعتمد تدبير الورم الليفي على عدة معطيات يأتي في مقدمتها الحالة الإنجابية للسيدة والرغبة بالحمل مستقبلاً أو لا. كما يحدده عدد وحجم ونمو الأورام.

يعد النزف أهم اختلاطات استئصال الورم الليفي المحافظ، وتم للإقلال من ذلك اقتراح عدة تقنيات وبدائل، ولكن لا تزال تفتقد هذه البدائل للدليل القوي لفعاليتها (Kongnyuy EJ et al., 2014). يعد الميزوبروستول أفضل هذه الخيارات مع ما يمتلك من مزايا إضافية كسهولة الحفظ والاستخدام وانخفاض تكلفته (Chang FW et al., 2006).

أجريت هذه الدراسة في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق لتحديد فعالية الميزوبروستول المهبلي في الإقلال من كمية الدم المفقودة أثناء استئصال الورم الليفي. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة ومشعر كتلة الجسم وعدد الولادات السابقة، وكانتا مضبوطتين لجهة عدد الأورام الليفية وحجم الرحم وحجم اكبر ورم ليفي.

سجّل النزف كأكثر شكاية في مجموعة الدراسة وهو ما يتوافق مع الدراسات السابقة المنشورة (Ragab A et al., 2014; Panichpongpan A et al., 2014).

كان المتوسط الحسابي للوقت المستغرق في استئصال الورم الليفي أقل بشكل هام إحصائياً في مجموعة الحالات ويبلغ 23.6±4.8 دقيقة مقابل 32.2±5.6 دقيقة في المجموعة الشاهد؛ وهذا الانخفاض سجّل في المراجعة السابقة (Kongnyuy EJ et al., 2014) مع وجود نقص في المتوسط الحسابي للوقت المستغرق للجراحة يبلغ 9.5 دقيقة لصالح مجموعة الميزوبروستول، وأكدت هذه النتائج دراسة Niroomand ورفاقها (2015).

أما كمية الدم المفقودة أثناء العمل الجراحي فقد كانت أقل بشكل هام في مجموعة الميزوبروستول مقارنة بالمجموعة الشاهد (210±52 مل مقابل 325±76 مل) وهو ما يتوافق مع النتائج المنشورة سابقاً في هذا المجال (Kongnyuy EJ et al., 2014; Rashed RM et al., 2014)، وكانت دراسة أبكر من ذلك سجلت انخفاضاً في كمية الدم المفقودة أثناء الجراحة يبلغ 149 مل (Celik H et al., 2003).

انعكس انخفاض كمية الدم المفقودة على قيمة خضاب الدم بعد العمل الجراحي إذ تم تسجيل اختلاف هام بين المجموعتين، و قد وافق ذلك ما سجلته دراسة Vahdat ورفيقاتها (2015) من انخفاض هام في قيمة خضاب الدم بعد العمل الجراحي بعد تطبيق 200 ميكروغرام من الميزوبروستول تحت اللسان قبل نصف ساعة من الجراحة، وكذلك دراسة Rashed ورفاقه (2014)، ولكن النتيجة كانت مغايرة لدراسة أخرى (Panichpongpan A et al., 2014).

تم تسجيل 2 حالة نقل دم بعد العمل الجراحي لدى مجموعة الشاهد، مع العلم أن المراجعة السابقة (Kongnyuy EJ et al., 2014)، سجلت أن الميزوبروستول ساهم في الإقلال من معدل نقل الدم ولكن لم يكن هناك فرق هام لذلك (Rashed RM et al., 2014) و هذا ما خلصت إليه دراستنا أيضاً.

لم تسجل الدراسة اختلاطات جراحية كبرى أو اختلاطات متعلقة بالدواء المطبق، وهو ما يعكس هامش الأمان الواسع الذي يحققه الميزوبروستول في هذه الاستطبابات، وسجّلت دراسة Panichpongpan ورفاقه (2014) عدم وجود اختلاف في التأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

إن النتائج السابقة تؤكد ما توصلت إليه الدراسات المنشورة من فعالية وأمان إعطاء الميزوبروستول قبل التداخل الجراحي لاستئصال الورم الليفي المحافظ بهدف التخفيف من كمية الدم المفقودة.

.

التوصيات

- ✓ **استخدام الميزوبروستول بجرعة 400 ميكروغرام مهبلياً قبل عمليات استئصال الورم الليفي بهدف الإقلال من خسارة الدم.**
- ✓ يجب إجراء المزيد من الدراسات حول الموضوع لأهميته

قائمة المراجع

ACOG Committee Opinion, authors. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Obstet Gynecol. 2003;101:1049–1050.

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.

ACOG: Response to Searle's drug warning on misoprostol. Committee Opinion No. 248, December 2000

ACOG: Induction of labor. Practice Bulletin No. 10, November 1999

Alfirevic Z, Weeks A. (2006) Oral misiprostol for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2

Al-Hendy A, Salama S. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. Hum Reprod Update 2006;12:385–400.

Aubuchon M, Pinto AB, Williams DB. Treatment of uterine fibroids. Primary Care Update for Obs/Gyn 2002;9:231–7.

Bae JH, Chong GO, Seong WJ, Hong DG, Lee YS. Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy. Fertil Steril 2011;95:775–8.

Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27: 245–276.

Bulun SE. Uterine fibroids. N Engl J Med 2013;369:1344–55.

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.

Cagnacci A, Pirillo D, Malmusi S, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A. Early outcome of myomectomy by laparotomy, minilaparotomy and laparoscopically assisted minilaparotomy. A randomized prospective study. Hum Reprod 2003; 18: 2590–2594.

Cantuaria GH, Anglioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound before hysterectomy for uterine leiomyoma. Obstet Gynecol 1998;92:109–12.

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.

Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. Fertil Steril 2003; 79:1207e10.
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.
Chang WC, Huang PS, Wang PH, Chang DY, Huang SC, Chen SY, et al. Comparison of laparoscopic myomectomy using in situ morcellation with and without uterine artery ligation for treatment of symptomatic myomas. J Minim Invasive Gynecol 2012;19:715–21.
Chang FW, Yu MH, Ku CH, Chen CH, Wu GJ, Liu JY. Effect of uterotonics on intra-operative blood loss during laparoscopy assisted vaginal hysterectomy: a randomized controlled trial. BJOG 2006; 113:47–52.
Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Minim Invasive Gynecol 2011;18:303–9.
CIHI. Canadian Institute for Health Information, Statistics Canada. Health indicators. Ottawa: CIHI; 2010. Available at: https://secure.cihi.ca/free_products/Healthindicators2010_en.pdf.
Clark-Pearson DL, Geller EL. Complications of hysterectomy. Obstet Gynecol 2013; 121:654–73.
Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2000;27: 347–66.
Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003;188:100–7.
De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical tratment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immune histochemical changes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144:44–7
Discepola F, Valenti DA, Reinhold C, Tulandi T. Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. Obstet Gynecol 2007; 110:1301.
Dodd JM, Crowther CA. (2010) Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD004901.

Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012a;366:409–20.
Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012b;366:421–32.
Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;152:96–102.
Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998 11;83:4092–6.
Falcone T, Drake RL, Hurd WH. Surgical anatomy of the abdomen and pelvis. In: Clinical Reproductive Medicine and Surgery, Falcone T, Hurd WH (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.123
FDA. Misoprostol-FDA prescribing information, side effects and uses. Available at www.Drugs.com accessed on November 20. 2016 at 10:10 pm.
Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. Environ Health Perspect 2003;111:1037 54.
Fletcher H, Frederick J, Hardie M, Simeon D. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. Obstet Gynecol 1996;87:1014–8.
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.
Frederick J, Hardie M, Reid M, Fletcher H, Wynter S, Frederick C. Operative morbidity and reproductive outcomes in secondary myomectomy: a prospective cohort. Human Reproduction 2002;17:2967 71.
Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin “add-back” regimens for women with leiomyomata uteri. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1439–45.
Garcia CR. Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age: hysterectomy or myomectomy? Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20:337–48.
Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. Fertil Steril 1993; 60: 956-62.

Hall R, Duarte-Gardea M, Harlass F: (2002) Oral versus vaginal misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol 99:1044

Hasan M, Nasir A, Saba E. Color Doppler Misoprostol Response Study (CDMRS): An Evaluation Tool for Patients Awaiting Myomectomy. Journal of Medical Ultrasound (2014) 22, 78e82

Havelock J, Keller P, Muleba N, et al: (2005) Human myometrial gene expression before and during parturition. Biol Reprod 72:707

Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM: (2003) Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 1: CD000941

Ikechebelu JI, Ezeama CO, Obiechina NJ. The use of tourniquet to reduce blood loss at myomectomy. Niger J Clin Pract 2010;13:154–8.

Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:14–21.

Kelly RW: (2002) Inflammatory mediators and cervical ripening. J Reprod Immunol 57:217

Khan R, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse effect profile of rectally administered misoprostol in third stage of labor. Obstet Gynecol 2003; 101: 968e74.

Knight J, Falcone T. Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma. J Min Invas Gynecol 2014;21:319–20.

Koh MBC, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. Blood Reviews 2003;17:179–85.

Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD005355.

Learman LA, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Richter HE, et al.; Total or Supracervical Hysterectomy (TOSH) Research Group. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes.Obstet Gynecol 2003;102:453–62

Lefebvre G, Allaire A, Jeffrey J, Vilos G. Hysterectomy; Socoiety of Obstetricians Clinical Practice Committee. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 109, January 2002. J Obstet Gynaecol Can 2002;24:37–48.

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.

Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, et al (2005) Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: A meta analysis. Obstet Gynecol 106:593, 2005

Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucusal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. J Min Invas Gynecol 2005; 12: 254–260.
Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998;12:177–95.
Makris N, Kalmantis K, Startados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. Int J Gynecol Obstet 2007;95:6–9.
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.
Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. Int J Womens Health 2014; 6:623–629.
Margiani R, Mossa B, Ebano V, Perniola G, Melluso J, Napolitano C. Transcervical myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol 2005;32:23–6.
Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:395–402.
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.
Milad M. Misoprostol for Reduction of Blood Loss During Fibroid Surgery. www.clinicaltrials.gov accessed on November 20.2016 at 8:11 pm.
Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H, et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin by different uterine leiomyomas. Hum Reprod 2006;21:2545–54.
Montvale NJ, Thomson PR; (2003) Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy. randomized controlled trial. Sao Paulo Med J. 121:102-6
Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System ("PALM-COEIN") for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. Int J Gynaecol Obstet 2011;113:3–13.
Munro MG. Abnormal uterine bleeding: surgical management – part 3. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001;8:18–47.
Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? Obstet Gynecol 2002;100:8–17.

Naib JM, Naveed P, Fatima S. Pre-Operative Use Of Misoprostol In Major Gynaecological Surgeries. J Med Sci.(Peshawar, Print) 2013, 21(4): 171-3

Niroomand N, Hajiha S, Tabrizi NM et al. A single dose of misoprostol for reducing hemorrhage during myomectomy: a randomized clinical trial Arch Gynecol Obstet (2015) 292: 155.

Nishiyama S, Saito M, Sato K, Kurishito M, Itasaka T, Shioda K. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women. Gynecologic and Obstetric Investigation 2006; 61:155–9.

Okin CR, Guido RS, Meyn LA, Ramanathan S. Vasopressin during abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial.Obstet Gynecol.2001;97(6):867-72

Olson DM, Ammann C:(2007) Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. Front Bio sci 12:1329

Olson DM, Zaragoza DB, Shallow MC (2003) Myometrial activation and preterm labour: Evidence supporting a role for the prostaglandin F receptor—a review. Placenta 24:S47

Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. J Vasc Interv Radiol 2002; 13:1149–1453.

Panichpongpan A, Satirapod C, Likittanasombat P, Israngura N. Sublingual Misoprostol in Reducing Blood Loss During Abdominal Hysterectomy. Thai J Obstet Gynaecol 2014; 22: 187-193

Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Stergiopoulos K, Kalogeropoulos A. Danazol influences gonadotropin secretion acting at the hypothalamic level. Int J Gynaecol Obstet 1994;45:241–6.

Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994; 83: 414–8.

Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:19887–92.

Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril 2009;91:1215–23.

Ragab A, Khaiary M, Badawy A. The Use of Single Versus Double Dose of Intra-vaginal Prostaglandin E2 "Misoprostol" prior to Abdominal Myomectomy: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Reprod Infertil. 2014; 15(3):152-156.

Rashed RM. Effect of rectal administration of misoprostol in myomectomy. AAMJ, Vol (12), No (4), Oct 2014 Suppl – 2: 270-280
Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA: Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 2000 Dec; 183(6): 1448-55
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.
Schmitz T, Levine BA, Nathanielsz PW (2006) Localization and steroid regulation of prostaglandin E2 receptor protein expression in ovine cervix. Reproduction 131:743
Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. Fertil Steril 2013;100:1722–6.
Sinha R, Hegde A, Warty N, Patil N. Laparoscopic excision of very large myomas. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:461–8.
Somigliana E, Vercellini P, Benaglia L, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. The role of myomectomy in fertility enhancement. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 2008;20(4): 379–85.
Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009505.
Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. Endocrinology 2000;141:3852–61.
Tabatabai A, Karimi-Zarchi M, Meibodi B, Vaghefi M, Yazdian P. Effects of a single rectal dose of Misoprostol prior to abdominal hysterectomy in women with symptomatic leiomyoma: a randomized double blind clinical trial. Electronic Physician 2015; 7(6): 1372-1375.
Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod. 2002; 17(2): 332- 336.
Vahdat M, Kashanian M, Asadollah S, Yazdkhasti P, Nikravan N. The effect of misoprostol on intraoperative blood loss after myomectomy. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2015;4:776-9.
Vercellini P, Crosignani PG, Mangioni C, Imparato E, Ferrari A, De Giorgi O. Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1148–54.

Vilos GA, Allaire C, Laberge P, Leyland N. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC Clinical Practice Guideline, No. 318, February 2015. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(2):157–178

Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Gynaecology Committee. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 193, May 2007. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:433–65.

von Gemund N, Scherjon S, LeCessie S, et al (2004) A randomized trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. Br J Obstet Gynaecol 111:42

Wagner M (2005) Off-label use of misoprostol in obstetrics: A cautionary tale. BJOG 112: 266

Walocha JA, Litwin JA, Miodoński AJ. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. Hum Reprod 2003; 18:1088.

Wang CJ, Yuen LT, Yen CF, Lee CL, Soong YK. A simplified method to decrease operative blood loss in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for the large uterus. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004;11:370–3.

Weber AM, Mitchinson AR, Gidwani GP, Mascha E, Walters MD. Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1213–7.

Weeks AD, Fiala C, Safar P (2005) Misoprostol and the debate over off-label drug use. BJOG 112: 269

Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. Drugs 2003;63:1417–33.

Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women— a 3-year study. Maturitas 2002;43:35–9.

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.

Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health 2012;12:6.

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(2):243- 9.

قائمة الملاحق

الملحق الأول الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

تقوم الدكتورة ميسون مطر من مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق بدراسة فعالية استخدام جرعة وحيدة من الميزوبروستول قبل الجراحة في تخفيف النزف أثناء استئصال الورم الليفي المحافظ على الرحم. إن الميزوبروستول دواء يزيد من فعالية العضلة الرحمية وانقباضها مما يخفف النزف الناشئ عنها.

إن الهدف من الدراسة هو معرفة فيما إذا كان استخدام الميزوبروستول قبل الجراحة يساهم في تخفيف النزف اثناء الجراحة، ويحسّن نتائج الجراحة.

تشمل الدراسة مريضات سيأخذن هذا الدواء مهبلياً قبل العمل الجراحي بساعة ومجموعة مريضات لن يأخذنه.

يتم توزيع المريضات عشوائياً وذلك حسب شروط الدراسة.

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

سيتم شرح التأثيرات الجانبية للميزوبروستول واختلاطاته شفهياً.

إن فائدة المشاركة بالدراسة عليك سيدتي قد تختلف بحسب النتائج، فقد تكون قليلة وقد تكون ذات فائدة عظيمة تساعد في تخفيف النزف الحاصل أثناء التداخل على الورم الليفي الذي من أجله قمت بمراجعة المشفى.

مستقبلاً؛ ستعود الفائدة على غيرك من المريضات اللاتي لديهن أورام ليفية لأننا سوف نستفيد من هذه الدراسة في تحديد فعالية استخدام الميزوبروستول في تخفيف النزف أثناء الجراحة.

سوف تدون المعلومات الطبية التي ستقدمينها لدينا في سجلات المستشفى الطبية وستحظى بالسرية التامة، وفقط الطبيبة الباحثة من سيعرف هويتك.

إذا لم ترغبي سيدتي في المشاركة بالدراسة فاعلمي ان ذلك لن يمنعك ابداً من حقك في مراجعة المشفى للحصول على الرعاية الصحية، ولن يؤثر على نوعيتها أبداً، كما أنه لن يؤثر على قرار العمل الجراحي أو يحرمك إياه.

في حال لديك أي استفسار اتصلي بي.

إذا وافقت على المشاركة في الدراسة ووقعت على ذلك فإن ذلك يعني أنك فهمت كامل المعلومات المعروضة وأنك عرفت اختلاطات الميزوبروستول وأنك ترغبين بالمشاركة طوعياً في الدراسة، وأنع لديك الحق في الانسحاب من الدراسة في أي وقت تشائين.

اسم وتوقيع السيدة

الملحق الثاني استبيان الدراسة

الاسم: **تاريخ القبول:** **رقم الاضبارة**

تاريخ العمل الجراحي:

مجموعة الميزوبروستول: ***مجموعة الغفل:***

عمر السيدة:

عدد الولادات: نمطها:

سوابق جراحة تدخلية على الرحم:

وجود اعراض مرتبطة بالورم الليفي:

- نزف رحمي شاذ:
- حس ثقل أسفل البطن و/أو انتفاخ في البطن:
- شعور بالتعب والوهن:
- عقم بدئي او ثانوي:
- أعراض أخرى:

حجم الرحم بالأسابيع:

عدد الأورام الليفية بالتصوير الصدوي للحوض:

قياس أكبر ورم ليفي:

أمراض جهازية:

سوابق جراحية:

النزف الحاصل أثناء الجراحة مل.

الحاجة إلى استئصال رحم بسبب النزف:

الحاجة لنقل دم: عدد الوحدات المنقولة:

قيمة الخضاب: قبل الجراحة: بعد الجراحة:

مدة استئصال الورم الليفي: دقيقة.

مدة البقاء بالمشفى بعد العمل الجراحي: يوم.