



جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

# دور البروجسترون العضلي في الوقاية من المخاض الباكر

بمحضر أمد لنيل درجة شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

إشراف

الأستاذ الدكتور

مروان الزيات

برئاسة

الأستاذ الدكتور

كنعان السقا

إعداد الدكتورة

رشا يوسف العاسمي

بسم الله الرحمن الرحيم

# شكرو تقدير

---

أقدم بالشكر للأستاذ الدكتور مروان الزياد الذي أشرف على هذه الدراسة...

تقديري وامثاني للسادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء .....

الشكر للكادر التمريضي والإداري في المشفى .....

امثاني واحشامي للسيدات اللاتي شاركن في الدراسة .....

دعائي لعائلتي .....

# الفهرس

| رقم الصفحة |                            |
|------------|----------------------------|
| ٥          | <u>القسم النظري</u>        |
| ٦          | المخاض الباكر              |
| ١١         | البروجسترون                |
| ١٧         | البروجسترون والمخاض المبكر |
| ٢١         | <u>القسم العملي</u>        |
| ٢٢         | منهج الدراسة               |
| ٢٨         | نتائج الدراسة              |
| ٣٧         | مناقشة النتائج             |
| ٣٩         | التوصيات                   |
| ٤٠         | <u>الملاحق</u>             |
| ٤٣         | <u>المراجع</u>             |

# القسم النظري

# المخاض الباكر

## مقدمة:

إن الولادة الباكرة "قبل تمام الأسبوع ٣٧ من الحمل" هي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات الوليدية في العالم، وتصيب ٥-١٨% من الحمول (Blencowe H et al., 2012). في عام ٢٠٠٩م كان هناك ١٣ مليون خديج: ١١ مليون في قارتي افريقيا وآسيا و ٥٠٠٠٠٠٠ خديج في الولايات المتحدة (Beck S et al., 2010)، ولايزال الخداج عند الوليد مسؤول عن ٧٥%-٨٠% من المراضة والوفيات الوليدية (Goldenberg RL et al., 2008).

## التأثيرات الوالدية والوليدية:

إن التأثيرات السلبية تكون قصيرة أو بعيدة الأمد وهي شائعة ومعروفة، وقدرت التكلفة المادية للولادة الباكرة وتأثيراتها في الولايات المتحدة لوحدها ٢٦ بليون دولار لوحدها (McCormick MC et al., 2011).

إن الشدة النفسي بسبب خطر الولادة المبكرة على الطفل المنتظر وصحته هو أشيع التأثيرات المباشرة على الأم، ترتبط العواقب الوالدية الأخرى بالتأثيرات الجانبية للعلاج الطبي مثل الراحة المطولة في السرير واستخدام الأدوية المثبطة للمخاض.

يؤدي المخاض المبكر إلى ولادة طفل تكون وظائفه البدنية غير ناضجة. يكون هؤلاء الأطفال معرضين لخطر أكبر للرض الولادي ولصعوبة أكبر في التأقلم مع الحياة خارج الرحم. المشاكل التي تشاهد بشكل خاص عند الأطفال الخدج هي كما يلي: متلازمة الشدة التنفسية وإذا كانت شديدة ينتج نقص الأكسجة والنزف الدماغي والاضطرابات النوبية وقد يحدث موت الوليد، النزف الرئوي أو ضمن البطينات، القناة الشريانية السالكة، التهاب الأمعاء والكولونات النخري، اعتلال الشبكية، فرط بيليروبين الدم، التأهب للأخماج ، فقر الدم، اضطراب تنظيم الحرارة ، تأخر التطور و الداء الرئوي المزمن. تعتمد شدة كل من هذه المشاكل بشكل كبير على العمر الحولي عند الولادة (Liu L et al., 2012; Mwaniki MK et al., 2012).

## السبببات:

تحدث ثلثا حالات الولادة الباكرة عفويًا مع أغشية سليمة أو متمزقة، والثلث الأخير محرّض طبيًا بسبب حالات مهددة للحياة عند الأم "ما قبل إرجاج" أو اختلاطات جنينية "تأخر نمو داخل الرحم".

تعد قصة ولادة باكرة سابقة السبب الأول عند الولادات (Cunningham FG *et al.*, 2009)

أضافت العديد من الدراسات دليلاً أن السيدات مع عنق رحم قصير بالتصوير الصدوي المهبل في الثلث المتوسط من الحمل هن في خطر للولادة الباكرة العفوية (Botsis D *et al.*, 2005; De Carvalho MH *et al.*, 2005; Grimes-Dennis J *et al.*, 2007). يجب أن يكون عنق الرحم أطول من ٣٥ مم خلال الحمل الطبيعي، وإن السيدات مع طول عنق رحم أقل من ١٥ مم لديهن فرصة ٥٠% للولادة الباكرة قبل الأسبوع ٣٣ من الحمل (Romero R *et al.*, 2014). وكلما كان عنق الرحم أقصر كلما كان الخطر أكبر.

ومن المحتمل تحديد الخطر الشخصي للولادة الباكرة اعتماداً على قياس عنق الرحم منتصف الحمل، وسوابق ولادة مبكرة، وخصائص والدية أخرى (Celik E *et al.*, 2008).

إن طول عنق الرحم الصدوي هو طريقة لتقييم خطر الولادة الباكرة العفوية، وهو أكثر منبئ مفرد قوة في الحمل الحالي (Tekesin I *et al.*, 2005)، وأكثر موثوقية من قصة ولادة مبكرة سابقة (Owen J *et al.*, 2001).

و من العوامل الخطر الأخرى لحدوث المخاض الباكر الحمل المتعدد، الاستسقاء الأمنيوسي، تشوهات الرحم ، الأمراض الجهازية عند الأم و التشوهات الخلقية عند الجنين و غيرها.

لا يمكن التعرف على سبب المخاض المبكر في ٥٠% من حالاته، حيث يعتقد حالياً بأنه حادثة مزمنة طويلة الأمد ومتعددة العوامل ، فاقترح سوء التغذية ،تدني الحالة الاجتماعية و الاجهاد النفسي و الفيزيائي كعوامل مؤهبة .

## معايير تشخيص المخاض المبكر:

عندما تراجع المريضة بتقلصات رحمية منتظمة ودورية يجب على الكادر الطبي أولاً تحديد ما إذا كانت المريضة في مخاض حقيقي.

يتم التشخيص عادة بوجود (ACOG. 2008):

(١) أربعة تقلصات في فترة ٢٠ دقيقة.

(٢) عنق رحم آخذ بالاتساع لأكثر من ٢ سم.

(٣) امحاء العنق بمقدار ٨٠% أو أكثر.

تم التوجه إلى مصطلح متلازمة الولادة الباكرا لوضع إطار لمفهوم هذا الداء التوليدي، وتم افتراض أن المخاض المبكر هو متلازمة تتميز بتفعيل السبيل الشائع للولادة، والذي هو عبارة عن أحداث تشريحية، وكيماحيوية، وغدية صماوية، وسريية تحدث بشكل باكر قبل تمام الحمل (Romero R et al., 2006).

تتألف المكونات الرحمية من هذا السبيل من: ازدياد القلوصية الرحمية، ونضج عنق الرحم، وتفعيل الغشاء الساقطي، إن تفعيل هذه المكونات قد يكون متزامن أو غير متزامن وتفعيل أي جزء منها قد يتداخل في إطلاق المخاض المبكر (Romero R et al., 2013).

## التدبير:

عندما يوضع تشخيص المخاض المبكر يقوم الفريق الطبي بمحاولة تحديد السبب وما إذا كان استمرار الحمل لمدة أطول هو مفيد أو سيضر بالجنين أو الأم، يعتمد اختيار العلاج على أجوبة هذه الأسئلة وعلى عمر الجنين ونضجه.

لا بد من التسليم بأن معدلات الولادة المبكرة قد ارتفعت ولم تنخفض بالرغم من جميع التطورات في التقنية والعلاج، حيث لم يُظهر أي علاج نقص في معدل الولادة المبكرة إلى حد هام سريريا.

### أ- الإمالة والراحة في السرير

#### ب- الستيروئيدات القشرية:

تعطى بهدف تسريع النضج الرئوي الجنيني لكل النساء المعرضات لخطورة الولادة المبكرة بين الأسبوعين ٢٤-٣٤ حملياً، فهي تنقص حدوث الشدة التنفسية عند الولدان، والنزف داخل البطينات، والوفيات الوليدية. تظهر الفائدة المثلى لإعطاء الستيروئيدات القشرية قبل الولادة بعد ٢٤ ساعة من الحقن، وذروتها بعد ٤٨ ساعة، وتستمر لمدة ٧ أيام تقريباً، ولا توجد فائدة إضافية من إعادة تطبيق الكورسات (Crowley P. 2000).

#### ج- الصادات:

على الرغم من أنه لا فائدة منها في تأخير الولادة المبكرة؛ إلا أنه يجب البدء بمعالجة مريضات المخاض المبكر بالصادات للوقاية من إنتان الوليد بالعقديات  $\beta$ .

إن الصاد المختار هو البنسيلين G. وكبديل جيد له يستخدم الامبيسلين. إذا كانت المريضة تتحسس للبنسيلين فإن البديل هو سيفازولين، وإذا كان لدى السيدة خطورة عالية للتأق فيمكن استخدام الكلينداميسين أو أريترومايسين (ACOG. 2003).

#### د- مواقف المخاض:

يوجد دليل سريري بأن بعض الأدوية الحالة للمخاض التي استخدمت مبدئياً لتنشيط التقلصات الرحمية في الهجمة الحادة للمخاض المبكر قد يكون لها فائدة محدودة في تأخير الولادة لبضع أيام بحيث تمنح وقتاً لتطبيق الستيروئيدات ولنقل الأم إلى مركز رعاية أفضل، مع التأكيد أن جميع الأدوية لها مخاطر وآثار جانبية.

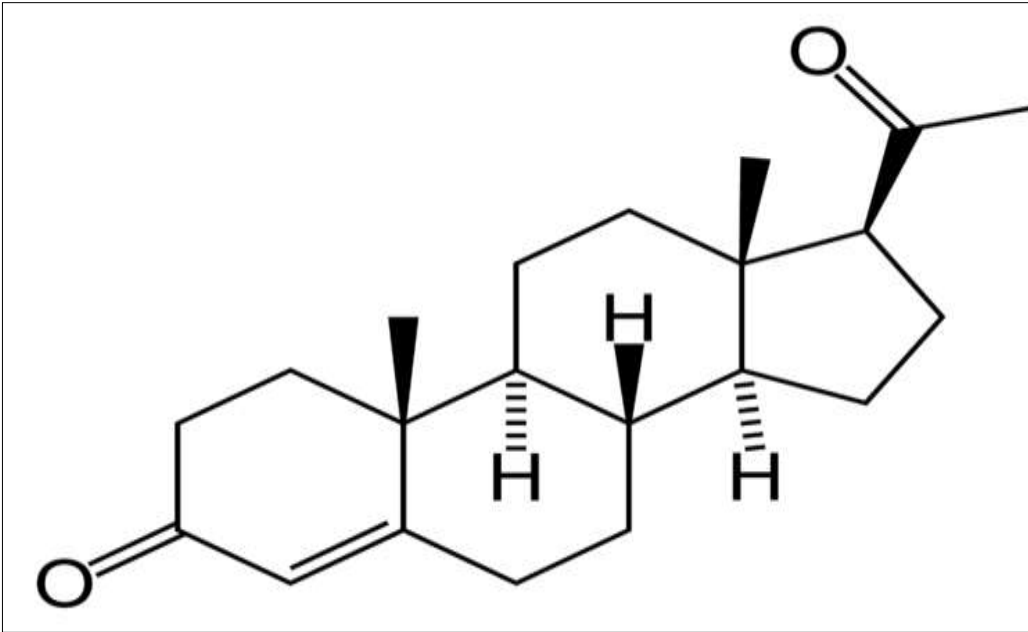
تتضمن الأدوية المستخدمة لحل المخاض سلفات المغنيزيوم ومقلدات بيتا وحاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الاوكسيتوسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ( Greenfield PJ and Lamont RF. 2000).

ولا توجد معلومات كافية إلى حد كبير لتفضيل أحد حالات المخاض على الآخر إلا أن استخدام حاصرات قناة الكالسيوم (النيفيديبين) ومضادات الاوكسيتوسين (Atosiban) آخذ بالانتشار لأن هذه الأدوية تملك تأثيرات جانبية أقل من مقلدات بيتا والمغنيزيوم مع فعالية متساوية ( Tan TC et al., 2006).

# البروجستيرون

تم اكتشاف هرمون البروجستيرون عام ١٩٣٣ م، واشتق اسمه من الفهم الأولي لوظيفته في الحفاظ على الحمل **PROGEstational STERoidal ketONE**.

يبلغ الوزن الجزيئي له ٣١٤ دالتون. يتركب من أربع حلقات هيدروكربون، ويحتوي على كيتون ومجموعات وظيفية مؤكسدة وفرعي ميثيل "الشكل (١) التالي"، وكباقي الهرمونات الستيرويدية فهو كاره للماء **Hydrophobic**.



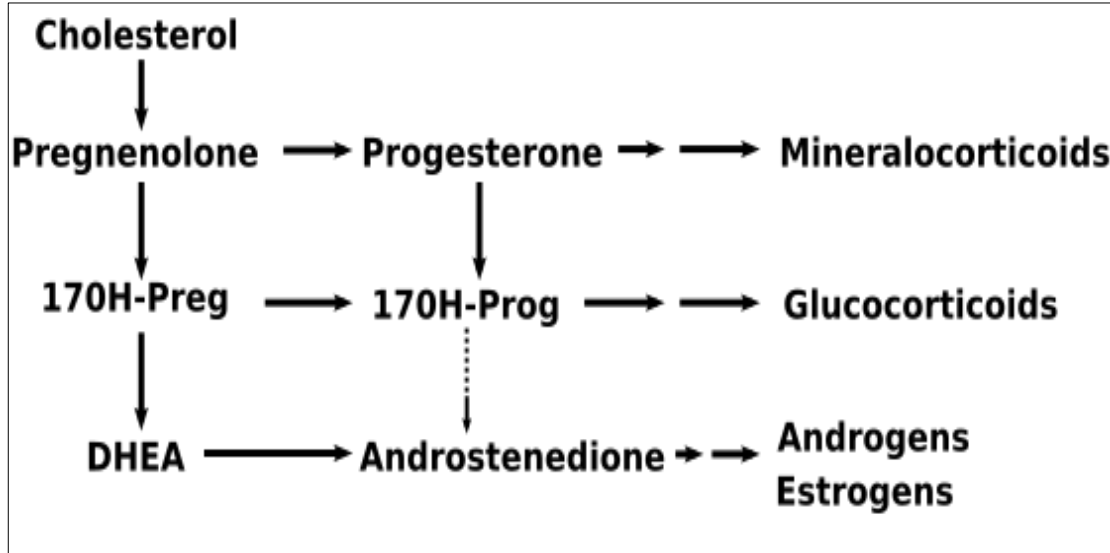
الشكل (١) البنية الجزيئية للبروجستيرون

ينتج من قبل: الغدة الكظرية، والأقنود "وخاصة بعد الإباضة من الجسم الأصفر"، والدماغ، وخلال الحمل من المشيمة.

تنتج كمية البروجستيرون المزدادة خلال الحمل من الجسم الأصفر خلال أول ٨ أسابيع من الحمل، ويتم الحفاظ على الجسم الأصفر من قبل هرمون HCG المفرز من محصول الحمل. وبدءاً من الأسبوع الثامن يحدث تحول في إنتاج البروجستيرون إلى المشيمة، تستخدم المشيمة

الكولسترول الوالدي كركيزة بدئية، يدخل معظم البروجستيرون المنتج إلى دوران الأم، ويلتقط بعضه من قبل دوران الجنين ويستخدم كركيزة لإنتاج القشرانيات الجنينية.

تنتج المشيمة في تمام الحمل حوالي ٢٥٠ ملغ من البروجستيرون يومياً ( Caritis SN et al., 2012).



الشكل (٢) سلسلة اصطناع البروجسترون من الكولسترول.

### مستويات البروجستيرون:

يكون مستوى البروجستيرون منخفضاً في الطور الأول من الدورة (أقل من ٢ نانوغرام/مل)، ويرتفع خلال الطور اللوتيني (أكثر من ٥ نانوغرام/مل).

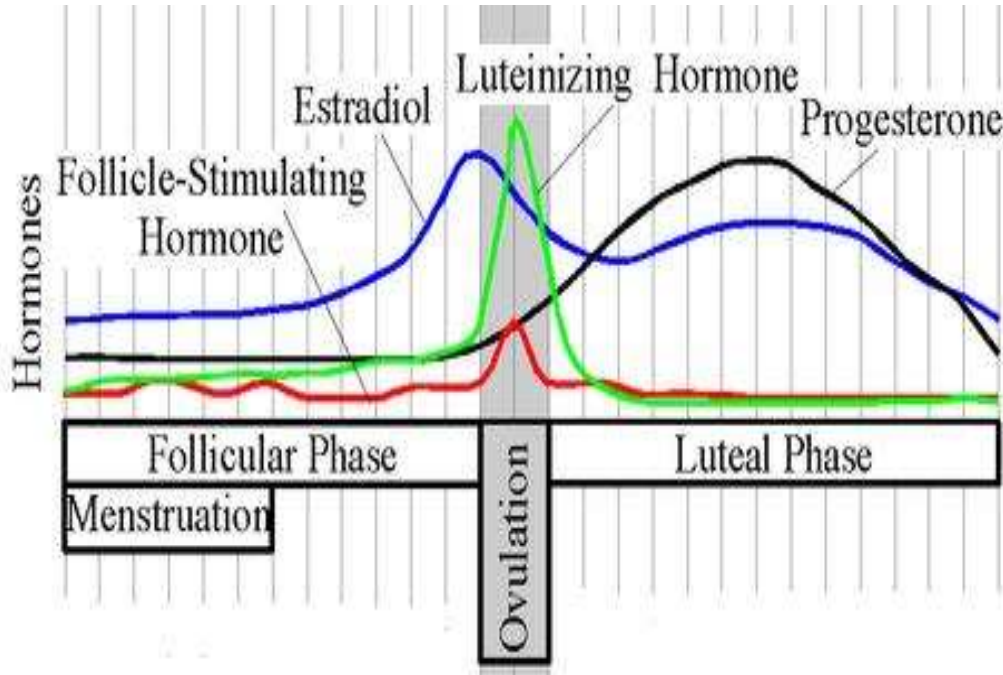
تكون القيم في المراحل البكرة من الحمل بمستويات الطور اللوتيني، ومع بدء التحول المشيمي اللوتيني تبدأ مستويات البروجستيرون الداعمة للحمل بالارتفاع حتى تصل إلى ١٠٠-٢٠٠ نانوغرام/مل في تمام الحمل.

### تأثيرات البروجستيرون:

يقوم البروجستيرون بعمله من خلال المستقبلات داخل الغشاء الخلوي الرابطة للبروجستيرون.

في الجهاز التناسلي: يؤثر على بطانة الرحم، وبطانة قناة عنق الرحم والمخاط الموجود، وعلى الجهاز المناعي في مرحلة التعشيش والحمل الباكر، ويقوم على إنقاص قلوصلية العضلات الملساء الرحمية، ويعد هبوط مستوى البروجسترون خطوة محتملة لتسهيل بدء المخاض.

يتدخل البروجستيرون في تنظيم الفعالية التأقلمية والذاكرة، وفي ضبط الحرارة المركزية، و تثبيط الارضاع والوقاية من سرطان الرحم بتنظيم أفعال الأستروجين "كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات".



المخطط (١) تغير مستويات البروجسترون خلال الدورة الطمثية

### التوافر الحيوي:

إن التوافر الحيوي للبروجستيرون سيء عند تناوله فمويًا، لأن امتصاص البروجستيرون ضعيف بالجهاز الهضمي إذا لم يكن على شكل مسحوق وفي زيت "القول السوداني"، أو مع الأطعمة الدسمة.

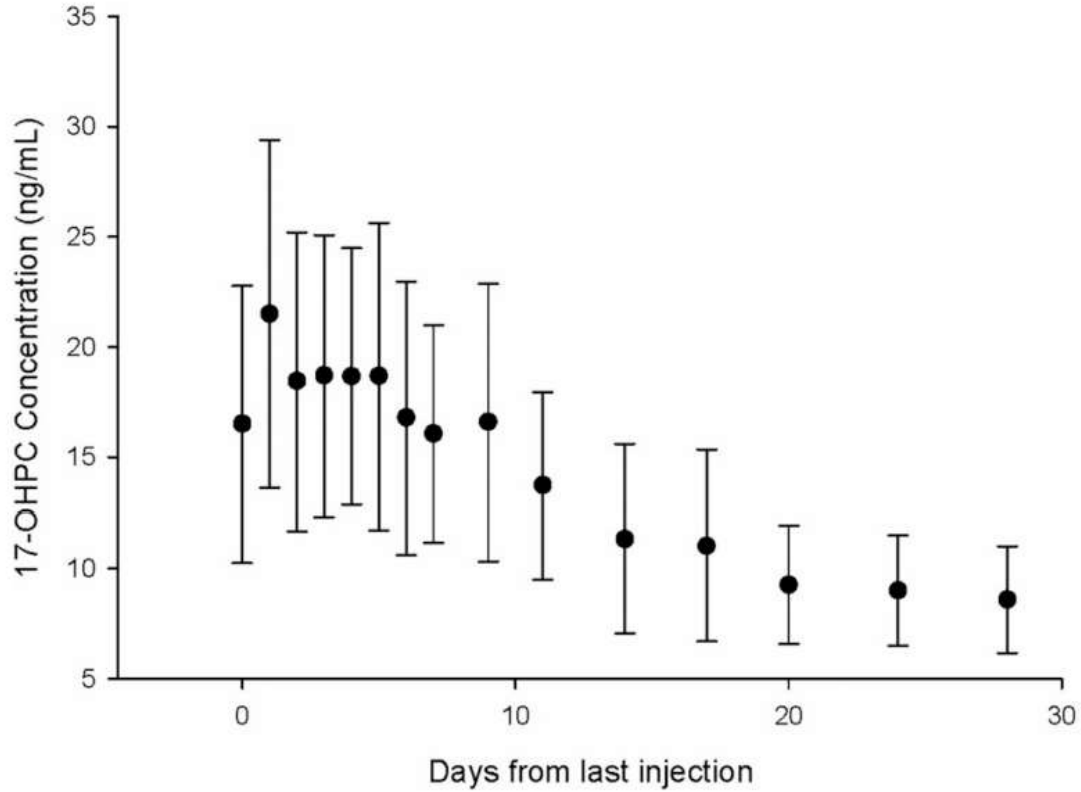
إن التطبيق المهبلي أو الشرجي للبروجستيرون فعال، ويمكن إعطاؤه بشكل حقن عضلية أو غرسات تحت الجلد.

تم تركيب البروجستوجينات وهي مركبات لها عمل مشابه للبروجستيرون في تحويل البطانة التكاثرية إلى إفرازية لدعم الحمل (Stanczyk FZ et al., 2013). ومثال على البروجستوجينات الصناعية هو ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات

إن جسم الإنسان لا ينتج جزئ الكابروات ويعود السبب الأساسي لإضافة جزئ الكابروات هو إطالة نصف عمر المستحضر، أن هذا التغيير يبدل في بنية الجزيء حيث تصبح حلوليته الشحمية عالية (Romero R et al., 2013).

تستمر التراكيز المصلية للـ ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات بالارتفاع مع الإعطاء الأسبوعي، ويتوافق هذا الارتفاع مع نصف العمر المديد له، والوقت الذي يأخذه للوصول لحالة الثباتية (Caritis SN et al., 2012)، انظر المخطط (٢).

كما أن استمرار ارتفاع تركيز ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات يعود إلى التحرر البطيء والمستمر له من حبيبات زيت الخروج "ضمن السواغ الدوائي" و/أو مخازن الشحم الوالدية التي تلتقط ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات وتعيد تحريره لاحقاً بشكل بطيء، إن التحرر البطيء من الحبيبات يمكن أن يفسر التركيز المديد بعد كل حقنة، وهو ما ينعكس سريراً بالراحة في نظام الإعطاء (Sharma S et al., 2008).



المخطط (٢) يبين تغير تركيز ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات في مصل الأم بعد الإعطاء العضلي.

لم يكن لعدد الولادات دور في تركيز ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات في مصل الأم، بينما كان هناك ترافق سلبي بين التركيز ووزن الجسم (Caritis SN et al., 2012).

كانت التراكيز الوالدية أعلى من التراكيز في الحبل السري، وبلغ تناسب حبل:أم حوالي ٠,٢ (مجال ٠,٠٦-٠,٥١)، ولم يتأثر بالزمن منذ الحقنة الأخيرة على الرغم من أن التركيز المطلق للدواء كان أقل في الاثنين عند الابتعاد عن زمن إعطاء الجرعة ويعود هذا التباين بينهما إلى:

- الرابط لل ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات في مصل الأم أعلى منه في مصل الجنين.

- يستقلب الجنين الدواء بشكل فعال.

- نواقل الهجرة في المشيمة يمكن أن تتداخل في النقل الفعال لل ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات من الجنين إلى الأم.

- اشتراك الآليات السابقة (Caritis SN et al., 2012).

التأثيرات الجانبية للبروجسترون (Gargari SS *et al.*, 2012):

- ❖ الصداع.
- ❖ احتقان الثدي.
- ❖ غثيان.
- ❖ سعال.
- ❖ تخريش موضعي.

الاستخدامات المخصصة:

- ضبط نزف اللا إباضة.
- علاج العقم.
- دعم الحمل الباكر.
- المريضات مع اسقاطات متكررة بسبب انتاج البروجستيرون غير الكافي.
- معالجة هرمونية معيضة.
- مخاض مبكر.
- موانع الحمل (لا تحتوي البروجسترون وإنما بروجستينات).

## البروجسترون والمخاض المبكر

تم اعتبار البروجسترون المنظم للقلوصية الرحمية و وظيفة نضج العنق، وبالتالي بدء وتطور المخاض. وتم اقتراح أن استخدام البروجسترون هام في الحفاظ على الهدوء الرحمي في النصف الثاني من الحمل بتحديد انتاج البروستاغلاندينات المنبّهة وتنشيط تعبير مورثات البروتين المرافق للتقلصات (قنوات الشوارد، مستقبلات الأوكسيتوسين والبروستاغلاندين، والوصلات الفجوية) ضمن العضلية الرحمية (Challis J et al., 2000)، كما يزيد البروجسترون من تعبير البروتين المضاد للجراثيم Defensin-1 في الخلايا العنقية وبالتالي يعمل على تعزيز خصائص الحاجز الظهاري المضادة للجراثيم مما يقي من تحطم الحاجز الظهاري بالحدثية الخمجية (Nold C et al., 2013).

يتناقص تركيز البروجسترون في الدم المحيطي قبل بدء المخاض في تمام الحمل لدى معظم الثدييات، ولكن ذلك لا يحدث لدى البشر (Mesiano S. 2001; Smith R. 2007). إنما

يحدث التغيير في معدلات المستقبلات وعددها الكلي ، وبالتالي حدوث سحب وظيفي للبروجسترون من عضلية الرحم وعنق الرحم (Mesiano S. 2004).

أي أن الإعطاء الجهازي للبروجسترون وقائياً يستطيع فقط تأجيل دون تثبيط النضج العنقي ويقترح ذلك تدخل آليات ضبط أخرى في حدثية النضج.

يوجد هناك مفهوم حول أن السيدات مع مخاض باكر لديهن أيضاً عوز بروجستيرون؛ والذي يكون تحت سريري غالباً، ويمكن تحريره صدوياً بوجود قصر عنق رحم في الثلث المتوسط من الحمل، والأساس في هذا المفهوم هو أن إعطاء معاكس مستقبلات البروجستيرون "RU-486" في أي وقت من الحمل يؤدي إلى نضج العنق "والذي يتضمن القصر" وأحياناً يؤدي إلى انطلاق المخاض (Word RA et al., 2007).

هناك تاريخ طويل حول استخدام البروجستينات لمنع المخاض المبكر؛ ناقشت الدراسات الباكرا أهمية  $\alpha$ -17-هيدروكسي بروجستيرون كابرورات، وهو استر كابرورات صناعي للمشتق الطبيعي للبروجسترون، للمعالجة والوقاية من المخاض المبكر (Kuon RJ et al., 2010; Durnwald CP et al., 2009).

وقد أثبتت دراسات أخرى أهمية البروجسترون المهبلي في إنقاص الولادة الباكرا في السيدات مع عنق قصير (O'Brien JM et al., 2007; Fonesca EB et al., 2007)، وجد O'Brien ورفاقه (٢٠٠٩) أن السيدات مع قصة ولادة باكرا أو قصر عنق رحم باكر واللاتي عولجن بالبروجسترون المهبلي يومياً يملكن عنق رحم أقصر من مجموعة الغفل، وكان هناك فارق هام في معدل التطور لعنق رحم  $\geq 25$  مم، وفي تطور أكثر من ٥٠% نقص في طول عنق الرحم البدئي.

تم تصميم دراسة معشاة مضبوطة متعددة المراكز لتحديد دور ١٧-هيدروكسي بروجستيرون كابرورات في الوقاية من الولادة الباكرا لدى الخروسات مع حمل مفرد وعمر حملي بين ١٦-٢٢ أسبوع وعنق رحم قصير أقل من ٣٠ مم، وتم إيقاف الدراسة من قبل هيئة أمان البيانات بعد التوصل إلى أن الاستمرار بها لن يحدث فارق بين المجموعتين، ولم يكن هناك فرق في تواتر الولادة الباكرا قبل الأسبوع ٣٧ من الحمل، والولادة قبل الأسبوع ٣٥ من الحمل، أو الأسبوع ٣٢

من الحمل، واعتماداً على هذا الدليل فإن ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات عضلياً بشكل أسبوعي غير منصوح به للخروسات مع عنق رحم أقل من ٣٠ مم (Grobman WA et al., 2012). إن هذه المراقبة تتوافق مع دراسة أخرى اقترحت أن ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات لم ينقص معدل تقاصر العنق عند إعطائه للسيدات مع قصة سابقة لولادة باكرة (Durnwald CP et al., 2009).

إن السؤال الهام هو طول عنق الرحم الذي يكون البروجسترون فعالاً فيه، وجد Fonseca ورفاقه (٢٠٠٧) أن البروجسترون ينقص خطر الولادة المبكرة العفوية >٣٤ أسبوع في ١٥% من السيدات مع عنق رحم ١-٥ مم، وفي ٢٥% من السيدات مع عنق رحم ٦-١٠ مم، ولكن في ٧٥% من السيدات مع طول عنق يبلغ ١١-١٥ مم.

أجرى Meis ورفاقه (٢٠٠٣) دراسة معشاة مضبوطة ثنائية التعمية على سيدات مع قصة ولادة باكرة سابقة عفوية، وتم الإدخال بعمر حملي ١٦-٢٠ أسبوع وتم التوزيع لتلقي إما ٢٥٠ ملغ من ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات حقنة أسبوعية أو دواء غفل مماثل، وتم الاستمرار بالدواء حتى الأسبوع ٣٦ من الحمل أو الولادة، أنقص العلاج بـ ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات خطر الولادة قبل الأسبوع ٣٧ من الحمل بشكل هام (٣٦,٣% - ٥٤,٩% =RR، ٠,٦٦)، وكان هناك نقص هام في الولادة الباكرة قبل الأسبوع ٣٥ والأسبوع ٣٢ من الحمل.

ناقش Keirse (٢٠٠٤) النتيجة بسبب الولادة الباكرة العالية في مجموعة الغفل (٥٤,٩%) واقترح أن ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات يمكن أن يكون غير فعال لأن الولادة الباكرة كانت ٣٦,٣% والذي كان مشابه لمعدل الولادة الباكرة القاعدي في المجتمع (Iams JD et al., 2002).

أجريت دراسة اشتملت ٩٦ سيدة مع حمل مفرد وسوابق ولادة باكرة أعطي قسم منهن ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابروات عضلي بدءاً من الأسبوع ١٦-٢٠ من الحمل والقسم الآخر شاهد، ووجد أن تكرار الولادة كان أقل في مجموعة التعرض مقارنة بالمجموعة الشاهد، وكان عمر الحمل عند الولادة أعلى بشكل هام (٣٦ أسبوع في مجموعة التعرض؛ مقابل ٣٣,٥ أسبوع في مجموعة الشاهد) (Asma N et al., 2012).

نصحت الكلية الأمريكية للتوليد والنسائية باستخدام البروجسترون فقط للوقاية من الولادة المبكرة في الحمل المفرد مع ولادة مبكرة سابقة عفوية بسبب مخاض باكر عفوي أو تمزق أغشية باكر (ACOG. 2008). وأقرت هيئة الدواء والغذاء الأمريكية عقار مكون من ١٧- هيدروكسي بروجستيرون كابرولات لإنقاص خطر الولادة المبكرة قبل الأسبوع ٣٧ من الحمل لدى السيدات مع قصة ولادة مبكرة سابقة واحدة على الأقل.

أما بالنسبة للحمول التوأمية فقد ترافق إعطاء البروجسترون مع نقص غير هام في معدل الولادة المبكرة >٣٣ أسبوع (٣٠,٤% مقابل ٤٤,٨% ، الخطر النسبي ٠,٧)، بينما أدت إلى معدل وفيات ومراضة وليلية أقل بشكل هام (٢٣,٩% مقابل ٣٩,٧% ، خطر نسبي ٠,٥٢) (Romero R et al., 2012).

ما يزال هناك تضارب حول أي بروجستين أو أي طريق إعطاء أو أي جرعة أفضل.

توصلت دراسة حديثة (٢٠١٥) إلى أن البروجستيرون المهبلي والبروجستيرون العضلي لديهما نفس مستوى الفعالية والأمان والقبول في الوقاية من الولادة المبكرة، لذلك يمكن استخدامهما لهذا السبب في الممارسة مع الحاجة لدراسات أكبر (Bafghi AST et al., 2015).

وعلى الرغم من أن البروجسترون و ١٧-هيدروكسي بروجسترون خفضا معدل الولادة المبكرة قليلاً في بعض الدراسات السريرية فإن هذه النتائج لم تدعم من قبل دراسات أخرى. ولم تمنع أي من هذه المعالجات الولادة المبكرة (ACOG. 2008).

# القسم العملي

## منهج الدراسة

### عنوان الدراسة:

دور البروجسترون العضلي في الوقاية من المخاض الباكر.

**Role of intramuscular progesterone for the prevention of pre term labor.**

### أهمية الدراسة:

إن الولادة الباكرة (PTB) Pre term birth قبل تمام الأسبوع ٣٧ من الحمل سبب رئيسي للوفيات والمراضة الوليدية، وترتبط بشكل قوي مع الإعاقة العصبية والتطورية اللاحقة لدى الوليد (Goldenberg RL *et al.*, 2008; Moster, R.T *et al.*, 2008).

إن البروجسترون هرمون هام في الحفاظ على الحمل في المراحل الباكرة والمتأخرة ( Berghella V *et al.*, 2010; Abd El Hameed AA. 2012)، وإن الآلية الدقيقة لذلك ما تزال غير

واضحة بشكل كامل، وتتضمن الفرضيات المقترحة لذلك: منع تشكّل الموصلات الفجوية Gap junctions في العضلية الرحمية، ووجود تأثير مباشر على عنق الرحم بالإضافة لتأثيره المضاد للالتهاب، وتثبيط مستقبلات البروستاغلاندينات والأوكسيتوسين ( Romero R. 2007; Berghella V et al., 2010).

اعتبر أن إعطاء البروجسترون فعال في الوقاية من المخاض المبكر لدى السيدات عاليات الخطورة وخاصة مع وجود قصة PTB سابقة ( Cetingoz E et al., 2011; Ibrahim M et al., 2010)، ووجود عنق رحم قصير في الثلث المتوسط من الحمل ( Fonseca EB et al., 2007)، ولكن لم يكن للبروجسترون فعالية في إنقاص المخاض المبكر والمرضاة الوليدية في حال وجود عوامل خطر أخرى (Rouse DJ et al., 2007).

والبروجسترون الطبيعي سليم تماماً بالنسبة للأم والجنين بالإضافة انه قد يكون له تأثير واقى من حدوث الأذية العصبية للولادات قبل الأوان وبالتالي المساعدة في إنقاص خطر حدوث العقابيل طويلة الأمد (Romero R et al., 2012).

ناقشت الدراسات الباكرا أهمية  $\alpha-17$  - هيدروكسي بروجستيرون كابرورات، وهو استر كابرورات صناعي للمشتق الطبيعي للبروجسترون، للمعالجة والوقاية من المخاض المبكر ( Durnwald CP et al., 2009; Kuon RJ et al., 2010).

ما يزال هناك عدم وضوح في نمط البروجسترون المثالي، وطريقة الإعطاء، والجرعة وتوقيت البدء في السيدات عاليات الخطورة (Tita AT, Rouse DJ. 2009).

قامت هذه الدراسة لتحديد دور البروجسترون العضلي في الوقاية من المخاض المبكر وقدرته على تحسين النتائج الحملية بتخفيض معدلات المراضة الوليدية.

## هدف الدراسة:

يهدف هذا البحث لتقييم فائدة الإعطاء العضلي للبروجسترون لدى مريضات عاليات الخطورة للمخاض المبكر للوقاية من الولادة الباكرا ومن المراضة الوليدية المرافقة.

## المواد والطرائق:

### تصميم الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة استشرافية من نمط حالة-شاهد Prospective case-control study

### مكان الدراسة:

عيادتي الحوامل والإسعاف، وقسمي المخاض والحوامل - الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي.

### مدة الدراسة:

الفترة بين ٢٠١٤/١١/١ وحتى ٢٠١٥/٩/٣٠

### عينة الدراسة:

تم اختيار المشاركات في الدراسة من قاعدة بيانات المريضات اللاتي يخضعن للمراقبة الروتينية في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق، وتم إدراج السيدة في الدراسة إذا وافقت على ذلك وحقت شروط الإدخال في الدراسة، ولم يشترط أن تكون المريضة متابعة منذ بداية الحمل. تم تقسيم السيدات في عينة الدراسة إلى مجموعتين كالتالي:

**مجموعة التعرض exposure:** وهي مجموعة السيدات اللاتي وصف لهن علاج بإبر البروجستيرون العضلية.

**مجموعة الشاهد control:** وهي مجموعة السيدات دون تطبيق العلاج.

تم تحديد متغير الدراسة وهو حدوث ولادة باكرة لدى السيدات في عينة الدراسة.

### معايير الإدخال:

- عمر الحمل ٢٠-٢٤ أسبوع حسب آخر دورة طمثية موثوقة، أو تصوير صدوي في الثلث الأول من الحمل.
- جنين حي مفرد، مع نفي وجود تشوهات أو عيوب جنينية.
- وجود عامل خطر لتطور المخاض المبكر ( ولادة باكرة سابقة عفوية - قصر طول عنق الرحم ) .
- عدم وجود معايير تشخيص المخاض المبكر.

### معايير الاستبعاد:

- ☒ الحمل المتعدد.
- ☒ وجود تطويق عنق رحم في الحمل الحالي.
- ☒ وجود سبب طبي أو توليدي لإنهاء الحمل "نزف مهبلي أو تمزق أغشية، إنتان أمنيوسي محدد أو مشتبه".
- ☒ وجود تشوهات أو عيوب جنينية.
- ☒ وجود شذوذات تشريحية في الرحم أو عنق الرحم، أو سوابق جراحية على عنق الرحم "خزعة مخروطية".
- ☒ وجود مضاد استطباب للبروجسترون "الحساسية له أو وجود مرض كبدي شديد، أمراض خثارية، نزف دماغي.
- ☒ وجود معايير تشخيص المخاض الباكر.

### طريقة العمل

- I. أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.
- II. أخذ موافقة السيدة الطوعية للدخول في الدراسة.
- III. تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الطبيبة الدارسة، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة.

IV. استكمال جمع المعلومات والبيانات المطلوبة للدراسة بعد إجراء الفحص الفيزيائي والتصوير الصدوي اللازم، ومتابعة المريضة حتى الولادة وتسجيل النتائج.

V. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

VI. مقارنة النتائج بالنتائج المسجلة في دراسات منشورة سابقة.

## طريقة الدراسة:

بعد إدخال السيدة في الدراسة كان يجرى تصوير صدوي لتحديد العمر الحملي وحيوية الجنين وكمية السائل الأمنيوسي، وقياس طول عنق الرحم.

تحديد مجموعة الحالة في عينة الدراسة، والبدء بإعطاء مجموعة التعرض إبرة عضلية من ١٧- هيدروكسي بروجسترون كابروات ٢٥٠ مغ بشكل أسبوعي، والاستمرار بذلك حتى حدوث الولادة أو اكتمال الأسبوع ٣٧ من الحمل.

كانت السيدات تراجع بزيارة روتينية كل شهر لتقييم الحالة، أو عند حدوث أي طارئ.

في حال حدوث مخاض باكر أو تهديد مخاض باكر كان التدبير الإسعافي يتم مع الاستمرار بالعلاج بالنسبة للسيدات في مجموعة الحالة .

عند حدوث الولادة كان يتم تسجيل العمر الحملي، وتقييم حالة الوليد.

## تعريف الدراسة:

المخاض المبكر (ACOG. 2008): هو المخاض الذي يحدث قبل اكتمال الأسبوع ٣٧ من الحمل.

## الأجهزة المستخدمة:

أجهزة التصوير الصدوي المتواجدة في عيادات المشفى.

## تحليل البيانات

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من برنامج المكتبي إكسل \_٢٠٠٧ (Microsoft Office Excel 2007)، وإجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة.

ظهرت النتائج الوصفية على شكل المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري والنسبة المئوية. تم اعتبار المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة أصغر من ٠,٠٥ وفق الاختبار المجري.

## الاعتبارات الأخلاقية

تم أخذ الموافقة المستنيرة من المريضات في الدراسة، مع التعهد بالحفاظ على سرية المعلومات الشخصية للمريضة.

## الفوائد والمخاطر:

- إن المعلومات والبيانات المأخوذة من المريضة هي معلومات سرية لا يطلع عليها احد سوى الطبيبة القائمة على الدراسة.
- إن الإجراءات المتخذة أثناء الدراسة غير غازية وغير راضة ولا تؤدي إلى أذيتها أو أذية الجنين.
- إن التأثيرات السلبية الجانبية للبروجسترون قليلة الورد ولا تشكل خطراً مهدداً للأم أو الجنين (Tita AT, Rouse DJ. 2009).
- إن الدراسة المجرة ستوفر للمريضة متابعة عن كثب لها وللجنين مما يوفر التدبير الأمثل للحصول على نتائج حمل جيدة.

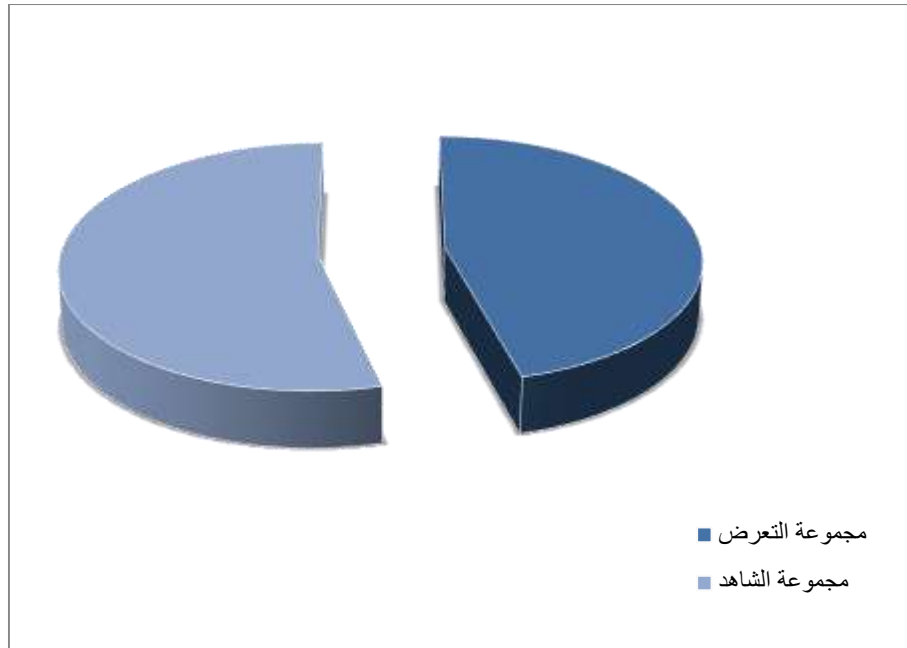
## نتائج الدراسة

### عينة الدراسة:

اشتملت عينة الدراسة ١٤٨ سيدة حققن شروط الدراسة، وكنّ مقسمات إلى مجموعتين وفق بروتوكول الدراسة: الأولى مجموعة السيدات اللاتي أعطين ١٧ هيدروكسي بروجسترون كابروات (مجموعة التعرض)، ومجموعة سيدات المراقبة (مجموعة الشاهد).

الجدول (١) توزع عينة الدراسة

| المجموعة      | العدد | النسبة المئوية |
|---------------|-------|----------------|
| مجموعة التعرض | ٦٨    | %٤٥,٩٥         |
| مجموعة الشاهد | ٨٠    | %٥٤,٠٥         |



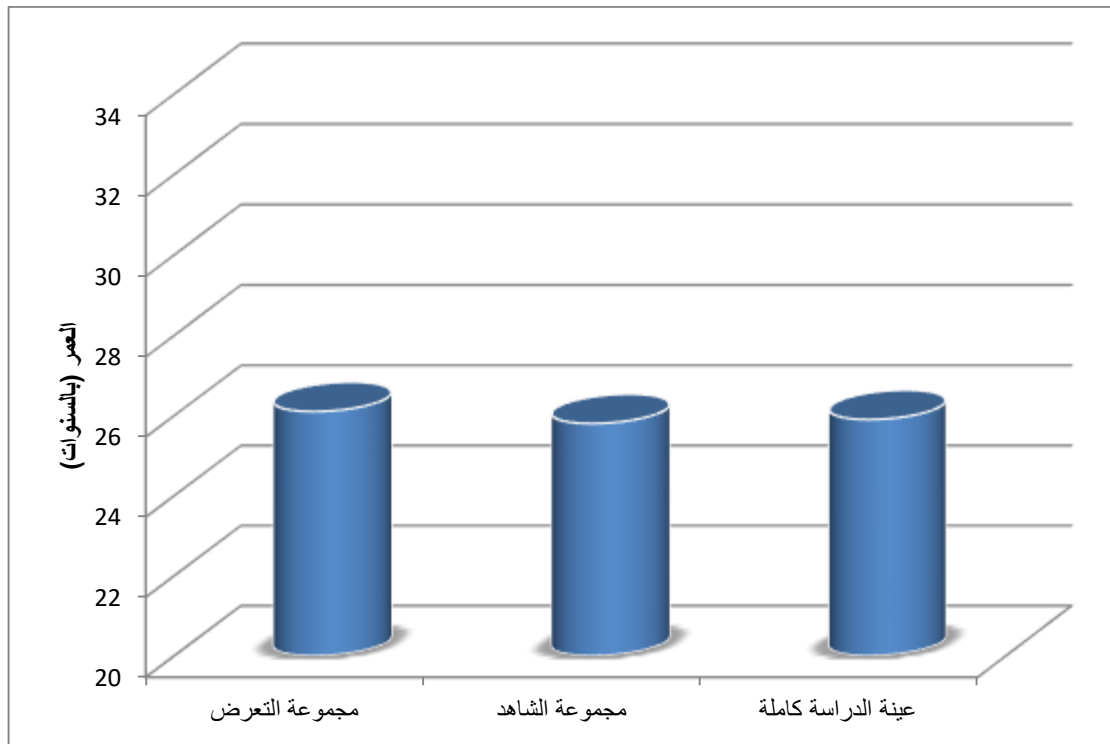
مخطط رقم (3) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة الدراسة وفقاً للمجموعتين المدروستين.

## نتائج الاستقصاء عن العمر:

تظهر النتائج المحققة في الجدول رقم (٢) ويبينها المخطط رقم (٤)، ويظهر منها أن المتوسط الحسابي للمجموعتين متقارب دون وجود فروق ذات دلالة.

جدول رقم (٢) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار السيدات.

| المتغير المدروس       | المجموعة المدروسة  | العدد | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|-----------------------|--------------------|-------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| عمر السيدة (بالسنوات) | مجموعة التعرض      | ٦٨    | 21          | 34          | 26.1            | 4.6               |
|                       | المجموعة الشاهدة   | ٨٠    | 20          | 32          | 25.8            | 4.7               |
|                       | عينة الدراسة كاملة | ١٤٨   | 20          | 34          | 25.9            | 4.5               |



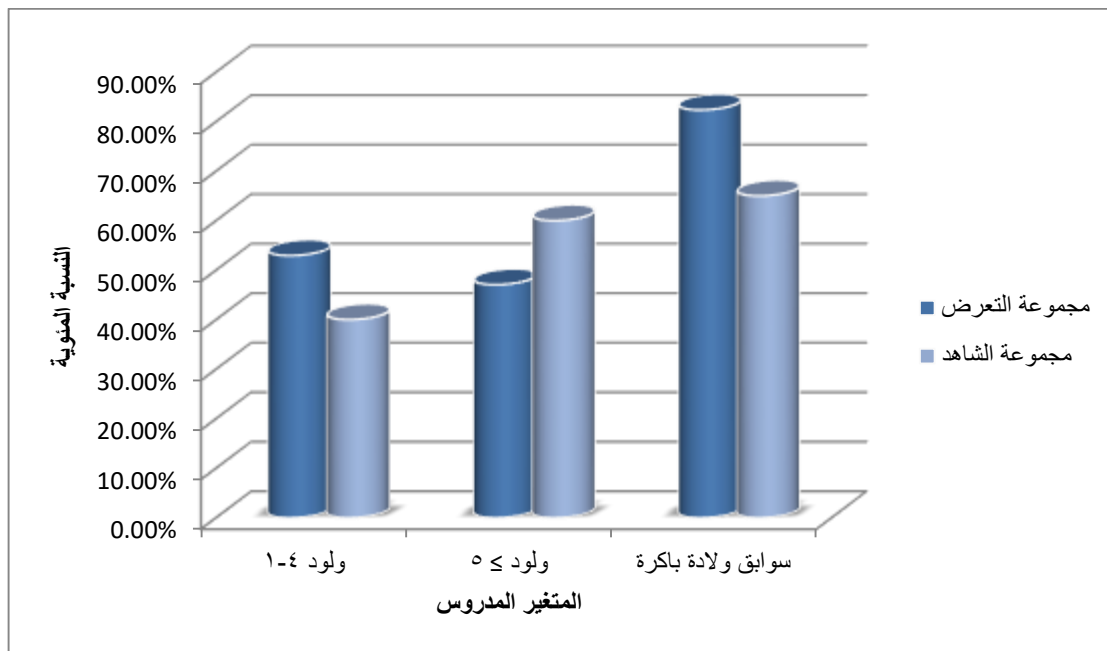
مخطط رقم (4) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار السيدات في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

## نتائج الاستقصاء عن السوابق التوليدية:

يبين الجدول التالي (٣) نتائج الاستقصاء عن الحالة التوليدية السابقة لدى السيدات في عينة الدراسة، ولم يكن للفروق دلالة بين المجموعتين.

الجدول (٣) يبين خصائص السوابق التوليدية لدى السيدات في عينة الدراسة

| المتغير      | مجموعة التعرض               | مجموعة الشاهد | قيمة مستوى الدلالة |
|--------------|-----------------------------|---------------|--------------------|
| عدد الولادات | خروس                        | ٠ (-)         | ٠,٠٥ <             |
|              | ٤-١                         | ٣٦ (٥٢,٩٤%)   |                    |
|              | ٥ ≤                         | ٣٢ (٤٧,٠٦%)   |                    |
|              | وجود قصة ولادة باكراً سابقة | ٥٦ (٨٢,٣٥%)   |                    |
|              | وجود إسقاط سابق             | ٢٤ (٣٥,٢٩%)   |                    |



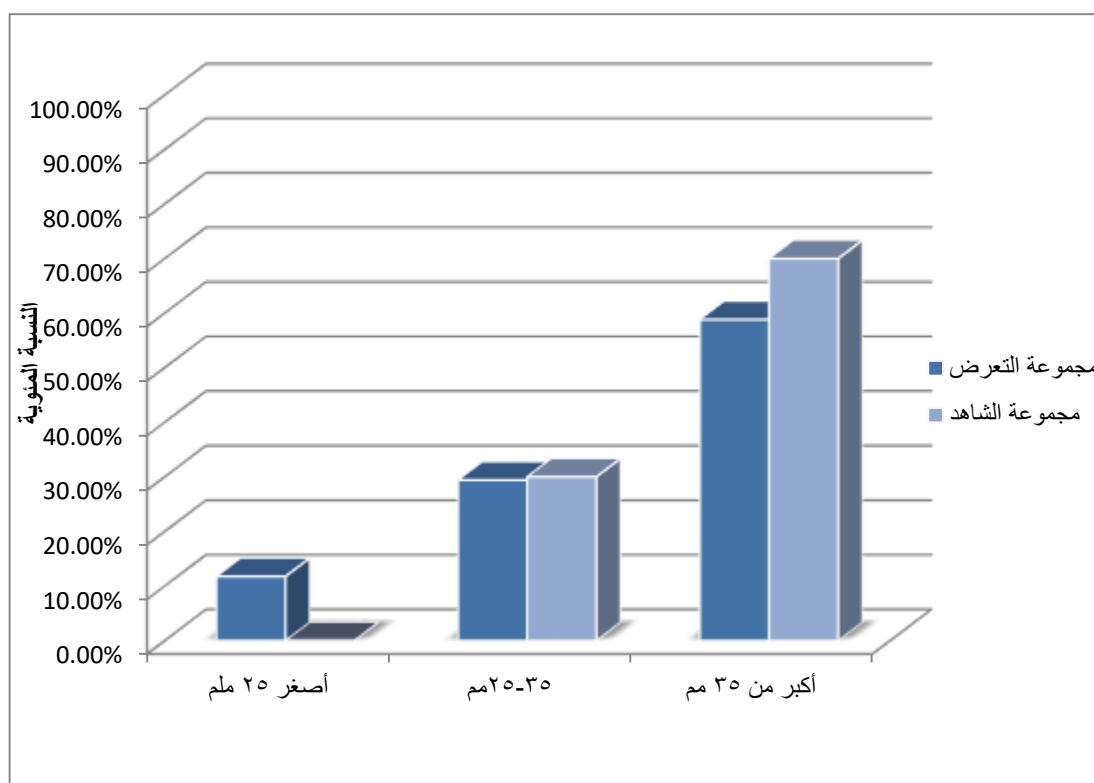
المخطط (٥) يبين مقارنة النسب المئوية لنتائج القصة التوليدية.

## نتائج الاستقصاء عن طول عنق الرحم عند الإدخال في الدراسة:

يستعرض الجدول (٤) والمخطط (٦) النتائج المسجلة في عينة الدراسة. ولدراسة أهمية الفروق في تكرارات قيم طول عنق الرحم بين المجموعتين؛ أجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من ٠,٠٥، وبالتالي فإن الفروق في تكرار كل قيمة ليس ذات أهمية.

جدول (٤) يبين توزع السيدات في عينة الدراسة حسب طول عنق الرحم

| طول عنق الرحم |                | مجموعة التعرض |                | مجموعة الشاهد |                |
|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| العدد         | النسبة المئوية | العدد         | النسبة المئوية | العدد         | النسبة المئوية |
| ٨             | ١١,٧٦%         | ٠             | —              | —             | —              |
| ٢٠            | ٢٩,٤١%         | ٢٤            | ٣٠%            | —             | —              |
| ٤٠            | ٥٨,٨٢%         | ٥٦            | ٧٠%            | —             | —              |



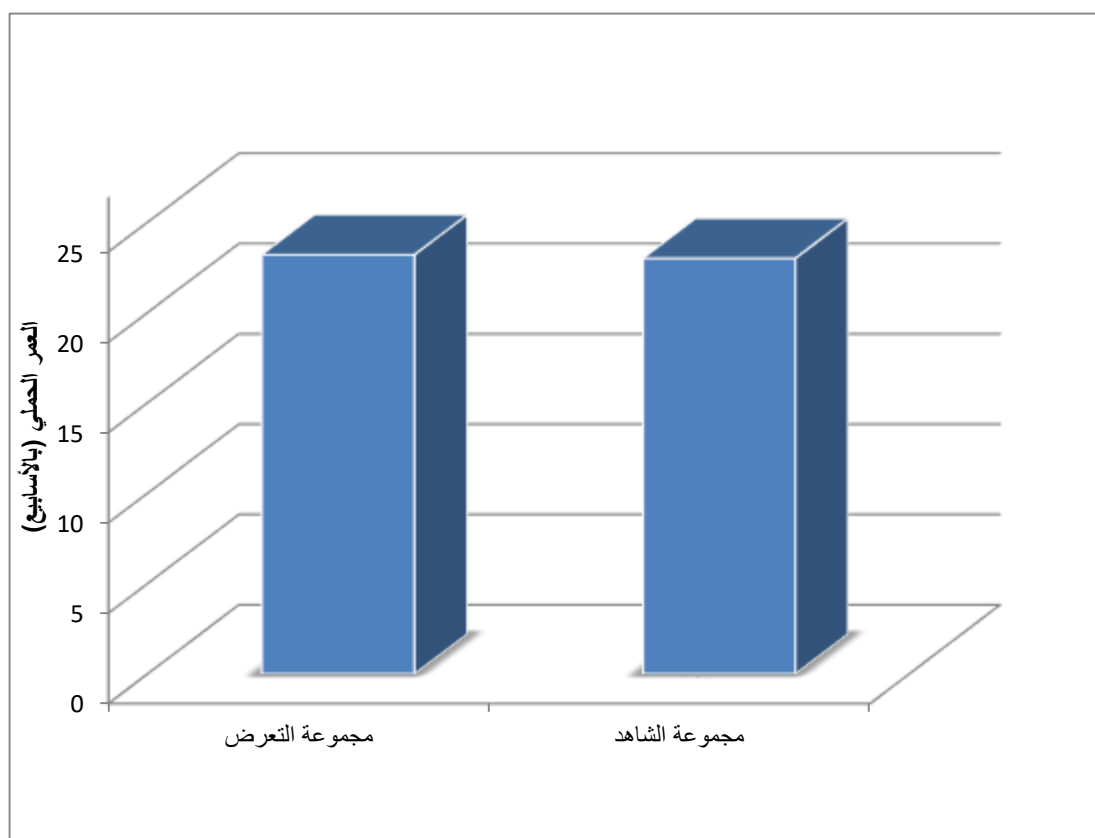
مخطط (٦) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب طول عنق الرحم

## عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة:

بلغ المتوسط الحسابي لعمر الحمل عند الإدخال ٢٣,٢ أسبوع في مجموعة التعرض، و ٢٣,٠ أسبوع في مجموعة الشاهد، ولم يكن للفرق بين المتوسطين دلالة. يستعرض الجدول (٥) خصائص العمر الحولي عند الإدخال في الدراسة.

جدول (٥) يبين خصائص العمر الحولي لدى السيدات عند الإدخال في الدراسة

| المتغير المدروس       | المجموعة المدروسة | عدد الحوامل | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|-----------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| عمر الحمل (بالأسابيع) | مجموعة التعرض     | ٦٨          | 21          | 24          | 23.2            | 2.1               |
|                       | المجموعة الشاهدة  | ٨٠          | 22          | 23.4        | 23.0            | 1.8               |



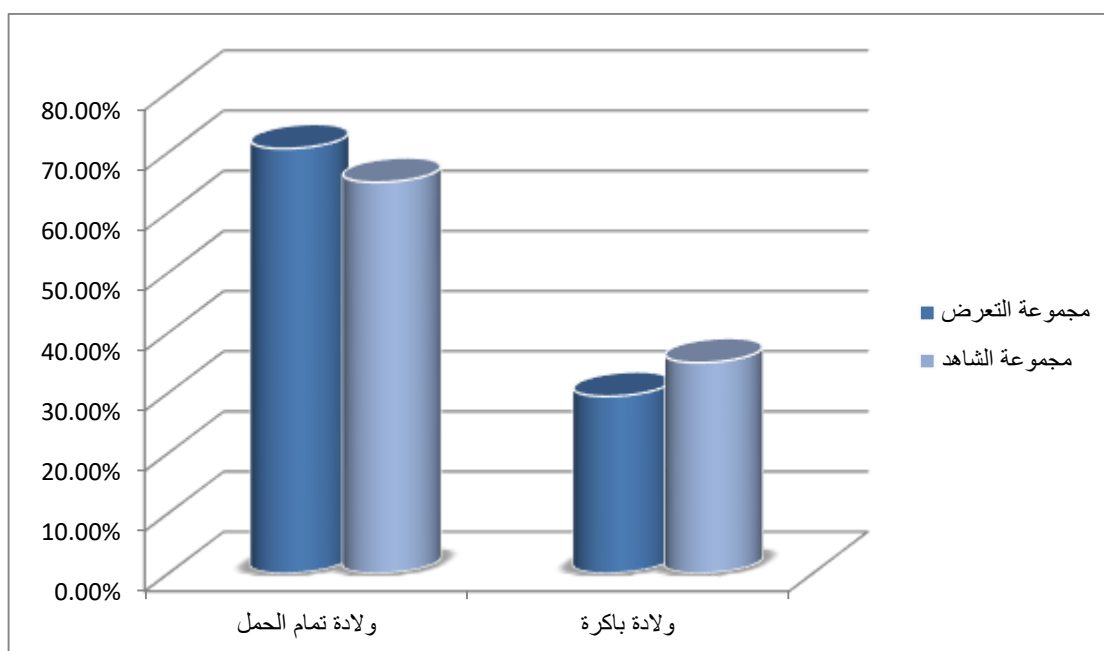
مخطط (٧) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة

## العمر الحملي عند حدوث الولادة:

تم تبويب نتائج الوصول بالحمل إلى تمام الحمل والولادة في تمام الحمل أو حدوث الولادة بشكل باكر في الجدول (٦) والمخطط رقم (٨)، ولم يكن للفرق أهمية مع قيمة مستوى دلالة أكبر من ٠,٠٥.

الجدول (٦) يبين العمر الحملي عند حدوث الولادة لدى السيدات في عينة الدراسة

| عمر الحمل   | مجموعة التعرض | مجموعة الشاهد | قيمة مستوى الدلالة |
|-------------|---------------|---------------|--------------------|
| تمام الحمل  | ٤٨ (٧٠,٥٩%)   | ٥٢ (٦٥%)      | ٠,٠٥ <             |
| ولادة باكرة | ٢٠ (٢٩,٤١%)   | ٢٨ (٣٥%)      |                    |



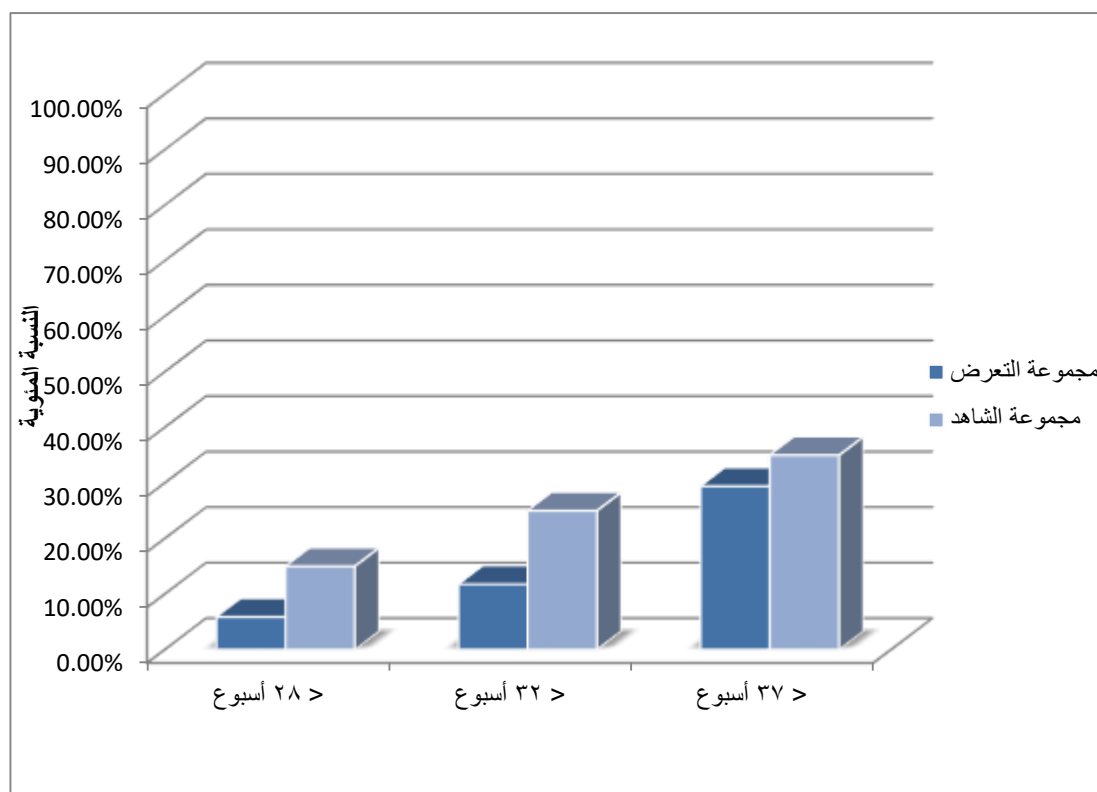
المخطط رقم (٨) يبين مقارنة النسب المئوية للعمر الحملي عند الولادة بين المجموعتين

تم تقسيم المريضات اللاتي حدثت لديهن الولادة بشكل باكر وفق الجدول التالي رقم (٧).

جدول (٧) يبين توزيع السيدات في عينة الدراسة حسب عمر الحمل عند حدوث الولادة الباكرة

| عمر الحمل<br>(بالأسابيع) | مجموعة التعرض<br>العدد (النسبة المئوية) | مجموعة الشاهد<br>العدد (النسبة المئوية) | الخطورة<br>النسبية | قيمة مستوى<br>الدلالة |
|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------|
|                          |                                         |                                         |                    |                       |
| > ٢٨ أسبوع               | ٤ (٥,٨٨%)                               | ١٢ (١٥%)                                | ٠,٣٩               | ٠,٠٥ <                |
| > ٣٢ أسبوع               | ٨ (١١,٧٦%)                              | ٢٠ (٢٥%)                                | ٠,٤٧               |                       |
| > ٣٧ أسبوع               | ٢٠ (٢٩,٤١%)                             | ٢٨ (٣٥%)                                | ٠,٨٤               |                       |

ولدراسة أهمية الفروق في تكرارات حدوث الولادة المبكرة بأعمار حملية مختلفة بين المجموعتين؛ أُجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من ٠,٠٥ بالنسبة لكل عمر حملي محدد، وبالتالي فإن الفروق في تكرار كل قيمة ليست ذات أهمية، ويلاحظ من الجدول انخفاض الخطر النسبي لحدوث الولادة المبكرة في مجموعة التعرض ويكون هذا الانخفاض أكبر كلما كان العمر الحملي أقل.



مخطط (٩) النسب المئوية للسيدات اللاتي ولدن بشكل باكر في عينة الدراسة وفقاً للعمر الحملي

## تأثير السوابق التوليدية على عمر الولادة:

يبين الجدول (٨) نتائج ربط السوابق التوليدية مع حدوث الولادة في تمام الحمل أو بشكل باكر في المجموعتين. ونجد من الجدول أن النسب المئوية للولادة في تمام الحمل كانت أعلى في مجموعة التعرض، ولكن لم يكن هناك أهمية ذات دلالة للفروق.

أجري حساب للخطورة النسبية للولادة المبكرة في حالة وجود قصة ولادة باكرة سابقة وكانت ٠,٧ وبالتالي فهي اقل في مجموعة التعرض مقارنة بمجموعة الشاهد، وان الإعطاء العضلي للبروجسترون ينقص من خطر حدوث ولادة باكرة مكررة.

الجدول (٨) يبين تأثير السوابق التوليدية على عمر الولادة في الحمل الحالي لدى عينة الدراسة

| المتغير                    |     | مجموعة التعرض |             | مجموعة الشاهد |             |
|----------------------------|-----|---------------|-------------|---------------|-------------|
|                            |     | تمام الحمل    | باكر        | تمام الحمل    | باكر        |
| عدد الولادات               | ١-٤ | ٢٤ (٦٦,٦٧%)   | ١٢ (٣٣,٣٣%) | ٢٠ (٦٢,٥%)    | ١٢ (٣٧,٥%)  |
|                            | ٥ ≤ | ٢٤ (٧٥%)      | ٨ (٢٥%)     | ٣٢ (٦٦,٦٧%)   | ١٦ (٣٣,٣٣%) |
| وجود قصة ولادة باكرة سابقة |     | ٤٤ (٧٨,٥٧%)   | ١٢ (٢١,٤٣%) | ٣٦ (٦٩,٢٣%)   | ١٦ (٣٠,٧٧%) |

## تأثير طول عنق الرحم على عمر الولادة

يبين الجدول (٩) تأثير طول عنق الرحم عند الإدخال في الدراسة على حدوث الولادة المبكرة بين مجموعتي الدراسة.

جدول (٩) يبين توزيع السيدات في عينة الدراسة حسب طول عنق الرحم

| طول عنق الرحم  |           | مجموعة التعرض |             | مجموعة الشاهد |       |
|----------------|-----------|---------------|-------------|---------------|-------|
|                |           | تمام الحمل    | باكرة       | تمام الحمل    | باكرة |
| أصغر من ٢٥ ملم | (-)       | 8 (١٠٠%)      | ٠           | ٠             | ٠     |
| ٢٥-٣٥ ملم      | 8 (٤٠%)   | 12 (٦٠%)      | 8 (٣٣,٣٣%)  | 16 (٦٦,٦٧%)   |       |
| أكبر من ٣٥ ملم | 40 (١٠٠%) | 0 (-)         | 44 (٧٨,٥٧%) | 12 (٢١,٤٣%)   |       |

من الجدول السابق نجد أن النسبة المئوية للولادة في تمام الحمل كانت أعلى في مجموعة التعرض مقارنة بمجموعة الشاهد بالنسبة لطول عنق رحم بين ٢٥-٣٥ مم أو أكبر من ٣٥ مم. كان المعدل يزداد مع ازدياد طول عنق الرحم في كل مجموعة لوحدها. وبالتحليل الإحصائي فقد كان طول عنق رحم أكبر من ٣٥ مم يترافق مع ولادة تمام الحمل أعلى بشكل هام مقارنة بطول عنق رحم غير ذلك في مجموعة التعرض. أي أن فعالية البروجسترون العضلي في الوقاية من الولادة المبكرة تكون أفضل كلما كان عنق الرحم أطول.

## مناقشة النتائج

لم يثبت أي دواء فعاليته الأكيدة في علاج المخاض الباكر وعواقبه الوليدية والوالدية، ولذلك كان التوجه نحو إيجاد وسائل للوقاية منه وذلك من خلال تحديد فهم أدق وأعمق للآليات المرضية وعوامل الخطورة المرتبطة بذلك.

يعد البروجسترون هرمون هام وأساسي في الحفاظ على الحمل في بدايته، وقد يتداخل انخفاضه في بدء المخاض، وبالتالي كان الاقتراح أن إعطائه يقي من الولادة الباكرة، ولكن كان وما زال التباين حول طرق الإعطاء والجرعة المعتمدة.

أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق على عينة من السيدات لتحديد دور الإعطاء العضلي للبروجسترون في الوقاية من الولادة الباكرة.

اشتملت الدراسة على 148 سيدة بعمر حملي بين ٢٠-٢٤ أسبوع، خضعت 68 سيدة منهن لإعطاء عضلي أسبوعي للبروجسترون بجرعة ٢٥٠ مغ/أسبوعياً، تم ضبط مجموعتي الدراسة من أجل عدة عوامل كالعمر، وعمر الحمل عند الإدخال، وطول عنق الرحم ( P-value >0.05).

بلغ معدل الولادة في تمام الحمل ٧٠,٥٩% في مجموعة البروجسترون مقارنة بـ ٦٥% في مجموعة الشاهد، ولم يكن للفرق أهمية ذات دلالة.

وجد بالدراسة أن الإعطاء العضلي للبروجسترون أنقص من الخطر النسبي لحدوث الولادة الباكرة في الأعمار الحملية >٣٧، >٣٢، >٢٨ أسبوع حملي، ولكن لم يكن لهذا الانخفاض دلالة هامة. ولكن دراسة Meis ورفاقه (٢٠٠٣) أظهرت أن هذا الاختلاف له أهمية لدى السيدات مع قصة ولادة باكرة سابقة عفوية.

ترافق إعطاء البروجسترون العضلي للسيدات مع قصة ولادة باكراً سابقة مع انخفاض خطر حدوث ولادة باكراً في الحمل الحالي إلى ٠,٧ مقارنة مع عدم إعطاء البروجسترون، وهو ما توصلت إليه دراسات سابقة بأن تكرار الولادة المبكرة لدى المريضات مع قصة ولادة باكراً سابقة كان أقل في مجموعة العلاج بالبروجسترون مقارنة بالشاهد (Asma N et al., 2012; Cetingo E et al., 2011; Ibrahim M et al., 2010).

كان طول عنق الرحم الأكبر عند البدء بإعطاء الدواء يترافق مع معدل أعلى للوصول لتمام الحمل، وكان هذا المعدل يزداد مع ازدياد طول عنق الرحم. ولكن كان الفارق له أهمية فقط بالنسبة للأعناق الأطول من ٣٥ مم. لم تجد النتائج الأولية لدراسة معشاة متعددة المراكز أن إعطاء البروجسترون عضلياً يفيد في الوقاية من الولادة المبكرة لدى السيدات مع عنق قصير (Grobman WA et al., 2012) على الرغم من أن دراسة سابقة سجلت نتيجة هامة في حال وجود عنق رحم قصير في الثلث المتوسط للحمل للحمل (Fonseca EB et al., 2007).

لم تسجل الدراسة تأثيرات جانبية مرتبطة بالدواء الموصوف، وهو ما تم تسجيله سابقاً عن أمان البروجسترون (Romero R et al., 2012).

إن نتيجة الدراسة تدعم الاستخدام الموجه والدقيق للبروجسترون في مجموعات محددة من المريضات اللاتي لديهن خطر مرتفع للولادة المبكرة.

# التوصيات

❖ إعطاء البروجسترون العضلي للوقاية من المخاض المبكر لدى السيدات عاليات الخطر.

❖ الانتقاء الجيد والدقيق للسيدات المعالجات لتحقيق نتيجة جيدة

# الملاحق

# الملحق الأول

## الموافقة المستنيرة

رقم الحالة:  
التاريخ: 2015/ /

جامعة دمشق  
كلية الطب البشري  
قسم التوليد وأمراض النساء

## موافقة مستنيرة

عنوان الدراسة:

دور البروجسترون العضلي في الوقاية من المخاض الباكر

- ✓ طبيعة المشاركة: الإجابة عن أسئلة الباحثة المتعلقة بالسيدة والقصة الطبية الشخصية لها والحمل الحالي وسيره. والسماح بمتابعة حالة السيدة ومراقبتها حتى الولادة.
- ✓ إن طريقة الدراسة لا تحمل خطراً على الأم أو الجنين.
- ✓ البيانات والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية ولن يتم استخدام ما يشير إلى هوية المريضة بأي صورة كانت.
- ✓ ستتم الإجابة عن أي استفسار ترغبين به من قبل الباحثة.
- ✓ يمكنك الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة لك.

وشكراً لك

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

الطبيبة الباحثة  
د.رشا العاسمي

اسم وتوقيع السيدة

# الملحق الثاني

## استبيان الدراسة

رقم السيدة: مجموعة الحالة ( ) مجموعة الشاهد ( )

اسم السيدة:

العمر: عدد الولادات السابقة: تمام الحمل: باكرة: الاسقاطات:

سوابق مرضية:

سوابق جراحية:

الطول: الوزن:

تاريخ آخر دورة طمثية: العمر الحالي:

تصوير الإيكو:

BPD

FL

AC

HC

طول عنق الرحم:

ملاحظات: .....

المتابعة:

| التاريخ | عمر الحمل |  |
|---------|-----------|--|
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |
|         |           |  |

عند القبول للولادة:

العمر الحالي:

تأثيرات سلبية متعلقة بالعلاج: .....

# المراجع

Abd El Hameed AA. Vaginal versus intramuscular progesterone in the prevention of preterm labor and their effect on uterine and fetal blood flow. Middle East Fertil Soc J. 2012 Sep; 17(3):163-9.

ACOG. (2008) ACOG committee opinion no 419. The use of progesterone to prevent preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 112:963–965.

ACOG. (2003) Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin No 43. Washington, DC: ACOG, 2003.

Asma N, Hakim S, Zehra M. Role of 17 a Hydroxy Progesterone Caproate (17OHPHC) in the Prevention of Preterm Labor The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (July-August 2012) 62(4):398–400

Bafghi AST, Bahrami E, Sekhavat L. Comparative Study of Vaginal versus Intramuscular Progesterone in the Prevention of Preterm Delivery: A Randomized Clinical Trial Electronic Physician October 2015, Volume: 7, Issue: 6, Pages: 1301-1309.

Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull WHO. 2010; 88:31–38.

Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins JD et al., 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol. 2010 Apr; 202(4):351.e1-6.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379:2162–2172.

Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, Makrakis E, Aravantinos L, Creatsas G. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate*. 2005; 88:42–45.

Caritis SN, Sharma S, Venkataramanan R, Hankins GD, Miodovnik M, et al. Pharmacology and placental transport of 17- hydroxyprogesterone caproate in singleton gestation *Am J Obstet Gynecol*. 2012 November ; 207(5): 398.e1–398.e8.

Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31:549–554.

Cetingoz E, Cam C, Sakall M, Karateke A, Celik E, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*, 283 (2011), pp. 423–429.

Challis J, Matthews S, Gibb W, Lye S. (2000) Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. *Endocr Rev*; 21:514–550.

Crowley P. (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Sys Rev* 2000:CD 000065.

Cunningham FG, et al. (2009) *Williams Obstetrics*, 23<sup>nd</sup>ed. New York: McGraw-Hill, 2009.

De Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 2005; 105:532–536.

DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with short cervix: a secondary analysis from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30 (2007), pp. 697–705

Durnwald CP, Lynch CD, Walker H, Iams JD. (2009) The effect of treatment with 17 alphahydroxyprogesterone caproate on changes in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol*;201(410):e1–e5.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. et al (2007) Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*;357(5):462–469

Gargari SS, Habibolahi M, Zonobi Z, Khani Z, Sarfjoo FS, et al. (2012) Outcome of Vaginal Progesterone as a Tocolytic Agent: Randomized Clinical Trial. *ISRN Obstetrics and Gynecology* Volume 2012.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*;371(9606):75–84.

Greenfield PJ, Lamont RF. (2000) The contemporary use of tocolytics. *Current Obstet Gynaecol*; 10.

Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:191–195

Grobman WA, Thom EA, Spong CY, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207:390 e1–390 e8.

Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 2002; 346:250–255.

Ibrahim M, Ramy A, Younis A. Progesterone supplementation for prevention of preterm labor: a randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J*,15(2010).39–41

Keirse MJ. Progesterone and preterm: seventy years of “deja vu” or “still to be seen”? *Birth*. 2004; 31:230–235

Kuon RJ, Shi S, Maul H, Sohn C, Balducci J, et al. (2010) Pharmacological actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend upon their properties, the route of administration and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol*; 202(5): 455.e1–455.e9.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151–2161.

McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JA. Prematurity: an overview and public health implications. *Annu Rev Public Health*. 2011; 32:367–379

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, et al. (2003) Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxy progesterone caproate. *N Engl J Med*;348(24):2379–2385.

Mesiano S. (2004) Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig*;11:193–202.

Mesiano S. Roles of estrogen and progesterone in human parturition. *Front Horm Res.* 2001; 27:86–104.

Moster, R.T. Lie, T. Markestad .Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 262–273.

Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012; 379:445–452.

Nold C, Maubert M, Anton L, Yellon S, Elovitz MA. (2013) Prevention of preterm birth by progestational agents: what are the molecular mechanisms? *Am J Obstet Gynecol*; 208(3): 223.e1–223.e7.

O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, et al. (2009) Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*;34:653–659.

O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. (2007) Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*;30:687–696.

Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001; 286:1340–1348

Romero R, Yeo L, Chaemsaitonga P, Chaiworapongsaa T, Hassana S, Progesterone to prevent spontaneous preterm birth *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 February ; 19(1): 15–26.

Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsaa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med.* 2013; 41:27–44.

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, et al. (2012) Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*;206(2):124 e121–119.

Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30 (2007), pp. 675–86.

Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynecol*. 2006; 113(Suppl)(3):17–42.

Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman A et al. A trial of 17 alpha-hydroxy progesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 454–461

Sharma S, Ou J, Strom S, Mattison D, Caritis S, Venkataramanan R. Identification of enzymes involved in the metabolism of 17 hydroxyprogesterone caproate: an effective agent for prevention of preterm birth. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36:1896–1902

Smith R. Parturition. *N Engl J Med*. 2007; 356:271–283.

Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013; 34:171–208.

Tan T C, et al. (2006) Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review *Singapore Med J*; 47(5).

Tekesin I, Eberhart LH, Schaefer V, Wallwiener D, Schmidt S. Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26:699–706.

Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynaecol*, 200 (3) (2009), pp. 219–224

Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007; 25:69–79.