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

تأثير الميزوبروستول الشرجي عند استخدامه قبل وبعد القيصرية الانتخابية على نزف ما بعد الولادة القيصرية _ دراسة مقارنة

Comparison of Rectal Misoprostol's Effect When Used Before And After An Elective Cesarean Section On Post Cesarean Bleeding

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في التوليد وأمراض النساء

الباحثة
طالبة الدراسات العليا: ولاء عبدو الحسن

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور بشار الكردي

المشرف
الأستاذ الدكتور هيثم عباسي

دمشق2021

شكر وتقدير

أشكر الله تعالى على فضله حيث أتاح لي انجاز هذا العمل بفضله وكرمه فله الحمد أولاً وآخراً

أتقدم ب جزيل الشكر والتقدير إلى

الأستاذ الدكتور هيثم عباسي

الذي أمدني بصادق النصح و كان لفيض تجربته الطويلة أكبر الأثر في إنجاز

هذا البحث العلمي المتواضع

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة

الأستاذ الدكتور \ صلاح شيخة الأستاذ الدكتور \ عزام أبو طوق

والشكر موصول إلى جميع أساتذتي في قسم التوليد وأمراض النساء حيث كان

لهم عظيم الفضل والأثر

الإهداء

إلى بسمة الحياة وسر الوجود، إلى التي لا تفيها كلمات الشكر والعرفان، إلى القلب الحنون الذي شاطرني الأفراح والأحزان.....

أمي الحبيبة

إلى من أحمل اسمه بكل افتخار، إلى من دفعني إلى طريق العلم، إلى قدوتي ومثلي الأعلى، من أفنى عمره كدّا وسعيا لأكون وإخوتي بأفضل حال.....

أبي الغالي

إلى من كانوا ملاذي وملجئي، إلى من شاركوني همومي وسعادتي، إلى من عشت معهم أجمل اللحظات، إلى سندي وعضدي.....

إخوتي الأعزاء

هبة و محمد وأحمد

إلى شريك حياتي, ورفيق دربي, سندي وفرح أيامي.....

محمد نشأت

إلى الغاليات دوما مهما بعدت المسافات وشحت اللقاءات.....

صديقات العمر(ميساء ، مروة، فاطمة، نعيمة، نور، عليا، وفاء)

إلى من برفقتهن سعدت, إلى من ستبقى صورهن تشكل أجمل الذكريات , إلى شريكات الأيام بحلوها ومرها.....

(عائشة, غيداء,آلاء, حنان, راما, صبا, أماني, آيات, أسماء, لانا, رندة)

إلى جموع الأهل والأقارب أعمامي وعماتي وأخوالي وخالاتي وأولادهم الغالين , إلى جموع الأصدقاء ومن تلقيت منهم النصح والدعم..

أهديكم خلاصة جهدي العلمي....

فهرس المحتويات

أولا": القسم النظري:

الملخص 8

المقدمة 14

النزف بعد الولادة 16

تعريف النزف بعد الولادة 16

أسباب النزف بعد الولادة 19

عوامل الخطر 20

التدبير.....24

المراضة والوفيات 30

الولادة القيصرية 34

الميزوبروستول 36

ثانيا": القسم العملي:

منهج البحث 42

عرض النتائج 48

مناقشة النتائج 60

التوصيات 65

الملاحق 66

المراجع 70

أولاً

القسم النظري

الملخص

عنوان البحث

مقارنة بين تأثير الميزوبروستول الشرجي عند استخدامه قبل وبعد القيصرية الانتخابية على نزف ما بعد الولادة القيصرية

المقدمة:

تعتبر الولادات القيصرية من بين التدخلات الجراحية الرئيسية الأكثر شيوعًا بين النساء.

ومع ذلك ، يمكن أن تؤدي الولادات القيصرية لمضاعفات خطيرة للجنين أو الأم، بما في ذلك النزف بعد الولادة(PPH).

يُعرَّف النزف التالي للوضع بأنه فقدان دم أكثر من 1000 مل خلال ال 24 ساعة الأولى بعد الولادة، و يمكن أن يكون من المضاعفات المميتة وهو السبب الأكثر شيوعًا لوفيات الأمهات في جميع أنحاء العالم، مما يؤدي إلى أكثر من 100000 حالة وفاة بين الأمهات سنويًا.

يستخدم الميزوبروستول، وهو نظير اصطناعي للبروستاغلاندين E1، على نطاق واسع في طب التوليد للوقاية من فقدان الدم والسيطرة عليه.

وجدت دراسة قائمة على الملاحظة أن الميزوبروستول دواء فعال للوقاية والعلاج من النزف التالي للوضع.

فوائد الميزوبروستول(مثل تمدد عنق الرحم تمدد و تقلصات الرحم) والآثار الضارة(مثل الغثيان و القيء والإسهال والحمى والقشعريرة) للميزوبروستول تعتمد على الجرعة.

أظهرت التقارير السابقة أن الميزوبروستول فعال في التقليل من فقدان الدم أثناء الولادة القيصرية وبعدها، سواء تم إعطاؤه عن طريق الفم أو المستقيم. ومع ذلك، فإن الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول لتحقيق أقصى قدر من فقدان الدم لم تتم دراسته بشكل كافٍ.

لذلك، فإن الهدف من الدراسة الحالية مقارنة فعالية الميزوبروستول عن طريق إعطائه شرجيا قبل الجراحة وبعد الجراحة في فقدان الدم لتحديد الوقت الأمثل.

المواد والطرائق:

لدينا في هذه الدراسة 200 امرأة تم إدخالهن إلى مستشفانا(مستشفى التوليد الجامعي في دمشق) لإجراء عملية قيصرية انتخابية، تم تقسيمهم إلى مجموعتين، تلقت المجموعة الأولى(قبل الجراحة) 400 مكغ من الميزوبروستول عن طريق المستقيم قبل العملية القيصرية والمجموعة الثانية(بعد الجراحة) بعد العملية القيصرية.

كانت النتيجة الأولية هي فقدان الدم بعد الولادة القيصرية.

كانت النتائج الثانوية استخدام أدوية مقوية لتوتر الرحم إضافية، تركيز الهيموجلوبين بعد الجراحة، تغير في تركيز الهيموجلوبين، الآثار الجانبية الضارة عالجنين والأم.

تم تسجيل البيانات وتحليلها.

النتائج:

لم يكن هناك فرق مهم بين المجموعتين من حيث متوسط العمر ، عمر الحمل ، مستوى الهيموجلوبين قبل الجراحة، درجة أبغار لحديثي الولادة.

كان متوسط فقد الدم المقدر بعد الولادة القيصرية أقل بشكل ملحوظ في المجموعة 1 منه في المجموعة 2.

وبالمثل، احتاج عدد أكبر من المرضى في المجموعة 2 مقارنة بالمجموعة 1 إلى المزيد من الأدوية المقوية لتوتر الرحم (إرغومترين و/أو سينتوسينون).

بينما كان انخفاض الخضاب أكبر في مجموعة الإعطاء للميزوبروستول الشرجي بعد إغلاق الجلد مقابل الإعطاء قبل إغلاق الجلد.

مستوى فقد الدم الوسطي بعد الجراحة عموما أعلى في مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد.

مناقشة:

في هذه الدراسة ، الإعطاء الشرجي للميزوبروستول قبل شق الجلد يقلل من كمية النزف الحاصل بعد القيصرية، ويقلل من الحاجة لمقبضات الرحم.

التأثير الجانبي للميزوبروستول عند المريضات لا يتعلق ب زمن الإعطاء قبل أو بعد الجراحة أي أن زمن الإعطاء لا يؤثر على حدوث التأثير الجانبي.

الكلمات المفتاحية:

الولادة القيصرية، النزف بعد الولادة، الميزوبروستول الشرجي.

a b s t r a c t

Comparison of Rectal Misoprostol's Effect When Used Before And After An Elective Cesarean Section On Post Cesarean Bleeding

Introduction

Cesarean deliveries are among the most common major surgical interventions among women. Nevertheless, cesarean deliveries can lead to serious fetal or maternal complications , including primary postpartum hemorrhage (PPH). PPH, defined as a blood loss of more than 1000 mL during the first 24 hours following cesarean delivery, can be a fatal complication and is the most common cause of maternal mortality worldwide, leading to over 100 000maternal deaths annually .

Misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog, is widely used in obstetrics for the prevention and control of blood loss . A large prospective observational study found that misoprostol is an effective drug for the prevention and treatment of PPH. The benefits (e.g. cervical dilation and uterine contractions) and adverse effects (e.g. nausea and vomiting, diarrhea, fever, and chills) of misoprostol are dose dependent .Misoprostol is affordable and widely available, can be easily administered via multiple routes, and has a good safety profile if properly administered and monitored, all of which make it the standard treatment option for PPH in low-resource settings .

Previous reports have shown that misoprostol is effective in reducing blood loss during and after cesarean delivery,whether administered orally, intravenously, or rectally . However, the optimum time for administration of misoprostol to achieve maximum blood loss

reduction has not been adequately addressed. Therefore, the aim of the present study was to compare the efficacy of preoperative and postoperative rectally administered misoprostol (400 μg) in blood loss reduction during elective cesarean delivery to determine the optimum time for drug administration.

Materials and methods;

A number of 200 women who were admitted to our hospital (Maternity Hospital of Damascus university) because of elective cesarean section entered this clinical trial. They were divided into two groups. The first (before surgery) group received 400 μg of rectal misoprostol before the cesarean section and the second (after surgery) group after the surgery.

The primary outcome was blood loss after cesarean delivery.

Secondary outcomes were use of additional uterotonic drugs, postoperative hemoglobin concentration, change in hemoglobin concentration, adverse effects, and fetal and maternal morbidity

The data were recorded and analyzed.

Results:

There was no significant difference between the two groups in terms of average age, gestational age, hemoglobin level before surgery, neonatal Apgar score.

The mean estimated blood loss after cesarean delivery was significantly lower in group 1 than in group 2 .

Similarly, more patients in group 2 than in group 1 needed additional uterotonic drugs (ergometrine and/or syntocinon).

The estimated postoperative hemoglobin level was significantly lower in group 2 than in group 1 as was the change in hemoglobin level.

Discussion

In the present study, 400 μg rectally administered misoprostol given before surgery more effectively reduced blood loss during elective

cesarean than did postoperative administration. Furthermore, the frequency of adverse events did not vary depending on the timing of misoprostol administration.

Keywords:

Cesarean delivery , rectal misoprostol , postpartum hemorrhage.

مقدمة البحث:

❖ **تعاريف :**

❖ **نزف ما بعد الولادة البدئي:** هو الفقد الدموي الذي يزيد عن **500** مل بعد الولادة الطبيعية أو الذي يزيد عن **1000** مل بعد الولادة القيصرية وذلك خلال ال **24** ساعة التالية للولادة**[1]**.

الميزوبروستول: هو نظير صنعي للبروستاغلاندين **E1** يستخدم في العديد من الاستطبابات في ممارسات التوليد وأمراض النساء، بما في ذلك الإجهاض الدوائي، تدبير الإسقاط، تحريض المخاض، إنضاج عنق الرحم، وعلاج نزف ما بعد الولادة، لذلك فهو مدرج في قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية النموذجية.

الولادة القيصرية هي من بين التداخلات الجراحية الأكثر شيوعا بين النساء **[2] [3]**.

ومع ذلك يمكن أن تؤدي الولادة القيصرية إلى مضاعفات خطيرة للجنين والأم بما فيها النزف ما بعد الولادة **Post partum hemorrhage (PPH)[4]** .

يمكن أن يكون **PPH** الذي يعرف بفقدان الدم لأكثر من **1000** مل خلال ال **24** ساعة الأولى بعد الولادة القيصرية من المضاعفات القاتلة**[5]** .

وهو السبب الأشيع لوفيات الأمهات في جميع بلدان العالم مما يؤدي إلى أكثر من **100000** وفاة سنويا**[6]**.

يستخدم الميزوبروستول وهو نظير البروستاغلاندين **E1** الصنعي على نطاق واسع في التوليد للوقاية والسيطرة على فقدان الدم**[7]**.

وجدت دراسة رصدية مستقبلية كبيرة أن الميزوبروستول دواء فعال للوقاية من النزف التالي للولادة وعلاجه**[8]**.

تعتمد فوائد الميزوبروستول وآثاره الجانبية على الجرعة **[9]**.

الميزوبروستول ميسور التكلفة ومتوفر على نطاق واسع ويمكن استخدامه بسهولة عبر طرق متعددة**[10]**.

أظهرت التقارير السابقة أن الميزوبروستول فعال في تقليل فقد الدم أثناء الولادة القيصرية وبعدها سواء أعطي عن طريق الفم أو عن طريق المستقيم **[12] [11]**.

ومع ذلك فإن الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول لتحقيق الفائدة القصوى لم يتم تناوله بشكل كاف.

معظم الدراسات ذات الصلة تدعم أن الميزوبروستول الشرجي يكون أكثر فعالية من الأدوية الأخرى التي تعمل على تقليل فقد الدم **[13]**.

معدل امتصاص الميزوبروستول يكون أعلى عند تناوله عن طريق الفم ويحقق أعلى تركيز بعد **30** دقيقة مع عمر نصف يتراوح بين **20** ل **30** دقيقة ويكون معدل الامتصاص أعلى عند تناوله تحت اللسان **[14]**.

الطريق المستقيمي له معدل امتصاص أبطأ لذلك له تأثير مستدام **[15]**.

ويحقق أعلى تركيز بعد ساعة **[17] [16]**.

علاوة على ذلك يؤدي الامتصاص البطيء إلى انخفاض مستويات التركيز وبالتالي التقليل من الآثار الجانبية مقارنة بالطريق تحت اللسان **[18]**.

لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية الميزوبروستول قبل الجراحة وبعدها عن طريق إعطاء **400** ميكروغرام شرجي في الحد من فقدان الدم أثناء الولادة القيصرية الانتخابية لتحديد الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول.

النزف بعد الولادة:

تعريف النزف بعد الولادة:

يعتبر النزف بعد الولادة من أكثر خمس أسباب لوفيات الأمهات في البلدان مرتفعة ومنخفضة الدخل، على الرغم أن الوفيات في البلدان مرتفعة الدخل نسبتها أقل.

يصنف النزف بعد الولادة لصنفين:

نزف باكر: خلال أول **24** ساعة من الولادة.

نزف متأخر: بعد **24** ساعة وحتى **12** أسبوع من الولادة.

تشخيص النزف بعد الولادة يتم من خلال:

النساء اللواتي يعانين من نزف أكبر من المتوقع وينتج عنه علامات أو أعراض نقص حجم.

قد يتأخر التشخيص عندما لا يتم ملاحظة النزف مثل النزف داخل البطن في الولادة الطبيعية أو بعد إغلاق البطن في الولادة القيصرية.

وهناك عدة معايير لتشخيص النزف:

- **كلاسيكيا**: كان يصنف أنه نزف أكثر من **500** مل بعد الولادة الطبيعية.

  وأكثر من **1000** مل في الولادة القيصرية.

  ولكن هذا يشكل مشكلة لأن الدم قد لا يخرج للخارج أو يخنلط بالسائل الأمنيوسي.

  وبالإضافة إلى أن المراضة نادرة عندما يكون النزف بين **500** و **999** مل **[19]**.

وفي عام **2017** قامت **ACOG** بتعديل التعريف إلى النزف أكثر من **1000** مل أو النزف المرتبط بعلامات و أعراض فقد الدم (نقص الحجم) بغض النظر عن طريقة الولادة**[20]**.

- **حسب منظمة الصحة العالمية:**

نزف أكثر من **500** مل خلال أول **24** ساعة من الولادة.

نزف بعد الولادة الشديد نزف أكثر من **1000** مل خلال أول **24** ساعة من الولادة.

- **حسب ال ACOG :**

نزف أكثر من **1000** مل أو خسارة دم مع أعراض نقص حجم خلال **24** ساعة الأولى بعد الولادة بغض النظر عن طريقة الولادة.

- حسب ال **RCOG :**

نزف أصغري : نزف يقدر بين **500** و **1000** مل.

نزف أعظمي :نزف أكثر من **1000** مل ويصنف ل متوسط (بين **1000** و **2000**مل) وشديد (نزف أكثر من **2000** مل) وذلك خلال أول **24** ساعة من الولادة.

- **حسب جمعية أطباء التوليد وأمراض النساء في كندا:**

أي كمية نزف تهدد استقرار الدورة الدموية للمريضة.

- **تعاونية رعاية جودة الأمومة في كاليفورنيا:**

مرحلة 0: كل مريضة في حالة مخاض / ولادة.

مرحلة 1: فقدان دم أكثر من **500** مل بعد الولادة الطبيعية أو أكثر من **1000** مل بعد الولادة القيصرية، أو تغير في العلامات الحيوية أكثر من **15** % أو معدل ضربات القلب أكثر من **110** ضربة / دقيقة، أو ضغط الدم أقل من **85** / **45** مم زئبقي, أو إشباع الأوكسجين أقل من **95** %.

مرحلة **2** :خسارة الدم الكلية أكثر من **1500** مل، أو أكثر من وحدتي دم حمر منقولة، أو علامات حيوية غير مستقرة، أو اشتباه حدوث تخثر منتشر داخل الأوعية.

يتفاوت معدل حدوث النزف التالي للولادة بشكل كبير اعتمادا على المعايير المستخدمة للتشخيص.

قد تبلغ المواقع التي تستخدم فقدان الدم الكمي عن معدل نزف أعلى من المواقع التي تستخدم فقدان الدم المقدر.

نسبة حدوث الحدوث:

تتفاوت نسبة حدوث النزف التالي للوضع بشكل كبير، اعتمادًا على المعايير المستخدمة ل التشخيص .

قد تبلغ المواقع التي تستخدم فقدان الدم الكمي عن معدل نزيف ما بعد الولادة أعلى من المواقع التي تستخدم فقدان الدم المقدّر، تم الإبلاغ عن حدوث النزف التالي للوضع باستخدام فقدان الدم المقدر بنسبة 1 إلى 3 بالمائة من الولادات [22] [21].

في تحليل البيانات المستندة إلى السكان من العينة الوطنية للمرضى الداخليين بالولايات المتحدة، كان معدل الإصابة 3 بالمائة في عام 2014 وكان يرتفع بمرور الوقت [22]، ومع ذلك عندما يتم قياس فقدان الدم كميًا، تظهر الدراسات المستقبلية أن معدل النزف التالي للوضع يصل إلى 10 بالمائة [23].

الآليات الفيزيولوجية التي تحد من فقدان الدم بعد الولادة:

- تقلص عضلية الرحم الذي يؤدي لتقبض الأوعية الدموية التي تغذي المشيمة ويسبب الإرقاء الميكانيكي.
- عوامل مرقئة ساقطية موضعية (العامل النسيجي **[25] [24]** , مثبط منشط البلازمينوجين نوع **1**, عوامل التخثر المنتشرة , الصفيحات الدموية) **[27] [26]**.

إن سبب معظم حالات النزف التالي للولادة هو اضطراب في إحدى هاتين الآليتين أو كليهما.

إن احتمال حدوث نزف هائل عند الولادة مرتفع لأن تدفق الدم في الشريان الرحمي في أواخر الحمل يكون من **500** ل **700** مل /دقيقة(**15** % من النتاج القلبي).

أسباب النزف بعد الولادة :

- ✓ **العطالة الرحمية :**

الأشيع : أي عدم حدوث تقلص فعال للعضلة الرحمية، تحدث في **1** لكل **40** ولادة، مسؤولة عن **80**% من حالات النزف بعد الولادة **[22].**

يتم تشخيص وهن الرحم بشكل عام عندما لا يصبح الرحم منقبضا بعد التدبير الروتيني للمرحلة الثالثة للمخاض(أي تدليك الرحم و الأوكسيتوسين).

على الرغم من أن وهن الرحم المنتشر هو السبب الأكثر شيوعًا للنزف التالي للوضع، إلا أنه غالبًا ما يستجيب لإعطاء أدوية مقوية لتوتر الرحم، وبالتالي ، فهو ليس السبب الأكثر شيوعًا لنقل الدم على نطاق واسع عند الولادة[28].

- ✓ **اضطرابات المشيمة:**

المشيمة المخترقة، المشيمة المنزاحة، احتباس قطع مشيمية **[29].**

- ✓ **الرضوض :**

- ✓ تمزق الرحم، تمزق ندبة القيصرية السابقة، انقلاب الرحم، تمزقات بالطريق التناسلي، تمزقات ب عنق الرحم، تشكل أورام دموية **[30]** .

- ✓ **اضطرابات التخثر :**

يؤدي لحدوث اختلاط في ولادة واحدة لكل **500** ولادة في الولايات المتحدة , ومسؤول عن أقل من **7 %** من حالات نزف بعد الولادة **[22]**.

يمكن أن يساهم اضطراب التخثر أو نقص الصفيحات في النزف التالي للولادة لدى النساء المصابات بأهبة النزف الموروثة أو المكتسبة.

يمكن أن يكون اضطراب التخثر ناتج عن النزف التالي للولادة إذا حصل انخفاض حاد بعوامل التخثر بسبب النزف االشديد المستمر واستهلاك عوامل التخثر.

النساء المصابات بمرض فون ويلبراند معرضات بشكل خاص لخطر النزف التالي للولادة لأن مستويات عامل فون ويلبراند ,التي تزداد عادة أثناء الحمل، تنخفض بسرعة بعد الولادة.

يمكن أن يحدث اعتلال التخثر المكتسب الحاد بسبب انفكاك المشيمة، أو الانسمام الحملي الشديد، أو متلازمة هيلب(انحلال الدم، ارتفاع إنزيمات الكبد، انخفاض الصفيحات الدموية).

عوامل خطر حدوث نزف بعد الولادة :

على الرغم من وجود العديد من عوامل الخطر المعروفة للنزف التالي للولادة إلا أن معرفة هذه العوامل ليست مفيدة سريريا دائما في الوقاية من النزف.

من عوامل الخطر :

- ✓ المشيمة المحتبسة /الأغشية المحتبسة .
- ✓ المشيمة الملتصقة.
- ✓ فشل تقدم المخاض خلال المرحلة التانية .

- ✓ الولادة المساعدة(ملقط , محجم).
- ✓ ولادة جنين عرطل(أكثر من **4000** غرام) .
- ✓ اضطرابات ارتفاع ضغط الدم(ما قبل الإرجاج، الإرجاج، متلازمة هيلب: انحلال الدم، ارتفاع أنزيمات الكبد، انخفاض الصفيحات الدموية).
- ✓ تحريض المخاض.
- ✓ تطاول فترة المخاض الأولى أو الثانية.
- ✓ وفاة الجنين داخل الرحم.
- ✓ فرط تمدد الرحم(الحمل المتعدد، موه السلى، الجنين العرطل).
- ✓ وجود قصة سابقة لحدوث نزف بعد الولادة أو وجود قصة عائلية لنزف تالي للولادة.
- ✓ العرق الآسيوي أو اللاتيني.
- ✓ فقر الدم .
- ✓ استخدام بعض الأدوية(مرخيات الرحم، الأدوية المضادة للتخثر، مضادات الاكتئاب وخاصة مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية).
- ✓ انفكاك المشيمة.
- ✓ الورم العضلي الأملس.
- ✓ البدانة.
- ✓ التهاب المشيمة والسلى **[44—31]**.

وفيما يلي تصنيف عوامل الخطورة للنزف التالي للولادة تبعاً لمنظمة رعاية الأمهات بولاية كاليفورنيا:

- خطورة منخفضة:

– حمل مفرد.

– ≥ 4 ولادات مهبلية سابقة.

– عدم وجود جراحة سابقة على الرحم.

– عدم وجود تاريخ سابق للنزف التالي للولادة.

– عدم وجود اضطراب نزفي معروف.

- خطورة متوسطة:

– جراحة سابقة على الرحم.

– > 4 ولادات مهبلية سابقة.

– الحمل المتعدد.

– الأورام الليفية الكبيرة.

– التهاب المشيمة والسلى.

– سوابق النزف التالي للولادة.

- خطورة عالية:

– المشيمة المتحمة أو المشيمة المنزاحة أو المشيمة الواطئة.

– هيماتوكريت <30 % وعوامل خطر أخرى.

– النزيف النشط (أكبر مما هو ظاهر) عند القبول.

– اعتلال تخثر معروف.

– عدد الصفيحات الدموية <100000. **[45]**

–

تقييم شدة النزف :

مستوى الفيبرينوجين أقل من **200** ملغ /دل ينبئ بالنزف التالي للولادة الشديد الذي يعرف بالحاجة لنقل الدم أو الحاجة للتصميم الوعائي أو الحاجة للتداخل الجراحي أو خطورة حدوث وفيات والدية.

يعد الانخفاض الشديد في ضغط الدم علامة متأخرة على النزف التالي للولادة لأنه لا يظهر بشكل عام حتى يحدث نزف كبير الكمية، ويمكن فقدان ما يصل ل **25** % من حجم دم المريضة(أكثر أو يساوي **1500** مل) قبل انخفاض ضغط الدم وارتفاع معدل ضربات القلب **[46]**.

قيم الهيموغلوبين والهيماتوكريت هي أيضا مؤشرات ضعيفة لفقدان الدم الحاد لأنها قد لا تنخفض فور حدوث النزف.

- ❖ يجب تحديد النساء اللواتي لديهن عوامل خطر لحدوث نزف بعد الولادة وإسداء المشورة لهن بما يتناسب مع المخاطر وعمر الحمل.
- ❖ ومع ذلك، بالنسبة لمعظم المرضى، فإن معرفة عوامل الخطر ليست مفيدة سريريا لأن الكثير من النساء اللواتي ليس لديهن عوامل خطر يتعرضن للنزف التالي للولادة، ومعظم النساء المعرضات للنزف لا يعانين من نزف كبير.

طرق تقدير الدم المفقود:

يعد توحيد أكبر عدد ممكن من الإجراءات مبدأ هام لتحسين الجودة و السلامة **[46]**.

- جمع الدم في حاويات قياس متدرجة.
- استخدام الوسائل البصرية مثل الملصقات التي تربط حجم ومظهر الدم على أسطح معينة(مثال وسادة الأمومة، ملاءة السرير، الاسفنج) مع حجم الدم الذي يمتصه هذا االسطح.

- القيام بقياس الوزن الإجمالي للمواد الملطخة بالدم و إطراح الوزن المعروف لنفس المواد عند التجفيف، الفرق في الوزن بين الرطب والجاف بالجرام يقارب حجم الدم بالميليليتر.

بالنسبة لجميع هذه الطرق، يجب على الطبيب أن يحاول حساب السوائل الأخرى غير الدم(مثل السائل الأمنيوسي، البول) التي يتم جمعها أو امتصاصها.

خلصت مراجعة منهجية إلى أن الأدلة كانت غير كافية لدعم استخدام طريقة على أخرى لتقدير فقد الدم **[47]**.

ومع ذلك، فإن الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء تعتبر الأساليب الكمية أكثر دقة من الطرق المرئية و تلاحظ أن التقدير البصري من المرجح أن يقلل من فقد الدم الفعلي عندما تكون الأحجام كبيرة، ومبالغة في التقدير عندما تكون الأحجام منخفضة **[48]**.

تدبير النزف بعد الولادة:

يعتمد تدبير النزف التالي للولادة بشكل أساسي على :

التشخيص والتدخل المبكر في الوقت المناسب:

يعد توقيت التعرف على حدوث النزف التالي للوضع وتحديد السبب وبدء العلاج أمرًا بالغ الأهمية، حيث أن ما يقرب من 90 بالمائة من الوفيات الناجمة عن النزف التالي للوضع تحدث في غضون أربع ساعات من الولادة [49] [50].

العمل الجماعي:

يمكن لبرامج التدريب السريري التي تشجع نهج الفريق للاكتشاف المبكر للنزف التالي للوضع أن تحسن النتائج من خلال إشراك مقدمي الرعاية الضروريين قبل حدوث نقص حجم الدم والصدمة غير المعاوضة.

أطباء التوليد والقابلات والممرضات وأطباء التخدير وأخصائيي أمراض الدم وموظفي بنك الدم والطب المخبري والأخصائيين الجراحيين(على سبيل المثال، الأوعية الدموية والمسالك البولية)، وقد يشارك اختصاصيو الأشعة التداخلية في إدارة النزف التالي للوضع، غالبًا ما يتم استدعاء هؤلاء الأفراد ومطالبتهم بالعمل معًا في ظل ظروف ضغوط كبيرة وفترة زمنية قصيرة، التنسيق ضروري ويمكن تسهيله من خلال بروتوكولات ومخططات تتوقع كيف سيتواصل الفريق ويعمل معًا [51].

مراقبة النزيف والعلامات الحيوية والنتائج المختبرية :

تعد المراقبة الدقيقة للأم أمرًا بالغ الأهمية لتقييم أفضل نهج للتداخل وقوة التداخل.

يشمل التقييم المخبري تعداد الدم الكامل ودراسات التخثر ومستويات البوتاسيوم والكالسيوم المؤين.

أهداف التدبير :

- استعادة أو الحفاظ على حجم الدورة الدموية الكافي لمنع نقص تدفق الدم في الأعضاء الحيوية.
- استعادة أو الحفاظ على الأوكسجين الكافي في الأنسجة.
- عكس أو منع تجلط الدم.
- القضاء على السبب التوليدي للنزف التالي للولادة.

نهج العلاج :

التدخلات المحتملة لعلاج نزف ما بعد الولادة:

العلاج الدوائي :

الجدول رقم(1) العلاجات الدوائية المستخدمة في تدبير النزف التالي للولادة[52]

الدواء	الجرعة
اوكسيتوسين	من 10 إلى 40 وحدة في500 إلى 1000 مل من محلول ملحي عادي يتم تسريبه بمعدل كافٍ لتدبير وهن الرحم أو 10وحدات عضلي.
ترانيكسميك أسيد	1 غرام (10 مل من محلول 100 مغ / مل) يتم تسريبه خلال 10 إلى 20 دقيقة ؛ إذا استمر النزيف بعد 30 دقيقة ، جرعة ثانية 1 غرام.
مشتقات الأرغوت	ميثيل ارغونوفين 0.2 مغ في العضل كل 2 إلى 4 ساعات أو إرغومترين 0.5 مغ في الوريد أو العضل أو الإرغونوفين 0.25 مغ عن طريق العضل أو عن طريق الوريد كل ساعتين.
كاربوبروست	0.25 مجم في العضل كل 15 إلى 90 دقيقة حتى 8 جرعات أو 500 ميكروغرام بالعضل بشكل تدريجي حتى 3 مغ أو 0.5 ملغ داخل الرحم.
ميزوبروستول	**800** ل **1000** ميكروغرام شرجي .
دينوبروستون	**20** ملغ مهبلي أو شرجي كل ساعتين .
العامل البشري المأشوب السابع المنشط	**50** ل **100** ميكروغرام / كغ كل ساعتين .

التدخلات الجراحية:

- إصلاح التمزقات.
- تجريف رحم.
- خياطة ضغط الرحم(على سبيل المثال ، قطب B-Lynch).
- ربط الشريان الرحمي.
- ربط الشريان الرحمي المبيضي.
- استئصال عضل الرحم البؤري.
- استخدام لاصقات الفبرين اللاصقة لتغطية مناطق النز وتعزيز التجلط.
- أخذ قطب ارقائية مباشرة في سرير المشيمة.
- ربط الشريان الحرقفي الباطن.
- استئصال الرحم تحت تام.
- استئصال الرحم التام.

الإجراءات التدخلية للأوعية الدموية:

- الانصمام الشرياني الانتقائي.
- سد الأوعية الدموية باستخدام بالون داخل الشريان كالشريان الرحمي.
- انسداد البالون الأبهري المتقطع.
- انسداد بالون الشريان الحرقفي المشترك.

بنك الدم :

- خلايا الدم الحمراء المكدسة.
- الصفيحات.
- بلازما طازجة مجمدة.
- الراسب القري.

التدخلات غير الجراحية :

- تدليك الرحم.
- السوائل الوريدية.
- الدك.
- سدادة داخل الرحم باستخدام بالون داخل الرحم أو جهاز بديل.

استشارات:

- الجراحة العامة.
- جراحة الرضوض.
- فريق التخدير.
- الأشعة التداخلية.
- الأورام النسائية.
- جراحة المسالك البولية.

- يجب أن نضع في اعتبارنا سبب النزيف وشدته والحاجة إلى فتح البطن.
- يعتمد أسلوب العلاج على مجموعة من العوامل، بما في ذلك سبب النزيف وشدته وما إذا كان البطن مفتوحًا بالفعل للولادة القيصرية.
- يمكن اعتبار الأسباب الأربعة الأكثر شيوعًا باستخدام أسلوب الذاكرة الأربعة T :

Tone: عطالة الرحم.

trauma: تمزق، ورم دموي، انقلاب.

Tissue: الأنسجة المحتجزة أو المشيمة الغازية

Thrombinوالثرومبين: تجلط الدم [53].

علاج العطالة الرحمية:

- يتأثر علاج عطالة الرحم، وهو السبب الأكثر شيوعًا للنزف التالي للوضع، بكل من طريقة الولادة وشدة النزيف.
- القيام بتدليك الرحم والضغط اليدوي للرحم.
- إعطاء الأوكسيتوسين والترانيكسيميك أسيد والميتيل ارغونوفين.
- إعطاء الميزوبروستول PGE1 الذي أثبت فعاليته في تقليل النزف بعد الولادة.
- وأجريت دراسات عديدة حول فعالية الميزوبروستول لعلاج والوقاية من حدوث نزف بعد الولادة وأثبت أنه يمتص بشكل فعال من الغشاءالمخاطي للمستقيم والفم والمهبل والميزوبروستول المعطى شرجيا يعتبر علاج فعال للنزف بعد الولادة وأيضا فعال في الوقاية من نزف بعد الولادة.
- بعد الولادة المهبلية، يبدأ علاج الوهن بأدوية مقوية لتوتر الرحم وإجراءات بسيطة(على سبيل المثال، سدادة بالون داخل الرحم) ويتقدم إلى إجراءات أكثر توغلًا(على سبيل المثال، إصمام الشريان الرحمي) حتى يتم التحكم في النزيف، عادة ما يكون من الممكن والمحبذ تجنب فتح البطن والمراضة المرتبطة به.
- تستخدم الأدوية المقوية لتوتر الرحم أيضًا لعلاج وهن الرحم عند الولادة القيصرية، ولكن نظرًا لأن البطن مفتوح بالفعل، فإن الإجراءات الجراحية للتحكم في النزيف تتطلب شق البطن(على سبيل المثال ربط الشريان الرحمي والمبيض، وقطب لضغط الرحم مثل قطب لينش) في وقت أقرب بكثير من بعد الولادة المهبلية، ويُنظر في إصمام الشريان الرحمي إذا فشلت هذه الإجراءات، يجب على مقدم خدمات التوليد أن يشرع في سلسلة من التدخلات الجراحية وغير الجراحية للتحكم في النزف التالي للوضع وتقييم

نجاح أو فشل كل تدبير على وجه السرعة، إذا لم ينجح التدخل، فيجب بدء العلاج التالي في التسلسل بسرعة. التردد يؤخر العلاج وينتج عنه نزيف مفرط، مما يؤدي في النهاية إلى اعتلال تخثر الدم الوخيم ونقص حجم الدم الشديد ونقص الأكسجة في الأنسجة وانخفاض حرارة الجسم والحماض، هذا سيجعل السيطرة على النزيف أكثر صعوبة ويزيد من احتمالية استئصال الرحم والمراضة الرئيسية من الصدمة النزفية والوفاة[55–54].

المراضة والوفيات :

وفيات الأمهات :

يبلغ متوسط معدل وفيات الأمهات بعد النزف التالي للوضع 2 ٪ تقريبًا، مع وجود اختلافات واسعة في جميع أنحاء العالم اعتمادًا على كل من الصحة العامة للنساء الحوامل في السكان والموارد اللازمة لعلاج النزف التالي للوضع [56].

تختلف معدلات الوفيات من 0.6 في المائة في المملكة المتحدة إلى 20 في المائة في أجزاء من أفريقيا، ومن 1 من كل 100 ألف ولادة في المملكة المتحدة مقابل 1 من كل 1000 ولادة في أجزاء من العالم النامي، النساء المصابات بفقر الدم عند الولادة بسبب سوء التغذية أو الملاريا معرضات بشكل خاص للعقابيل الشديدة للنزف التالي للوضع.

نقل الدم :

في تجربة شملت أكثر من 20000 امرأة حول العالم (تجربة WOMAN) مصابات بنزيف ما بعد الولادة، تلقت 54 بالمائة منهن نقل دم [57] .

وبالمقارنة ، فإن معدل نقل الدم في إجمالي السكان التوليد في الولايات المتحدة هو 4 إلى 7 لكل 1000 ولادة [58]، وتواتر نقل الدم في ولادة النزف التالي للوضع كان 16 بالمائة في 2014 [22].

تشمل مخاطر نقل الدم العدوى، واضطرابات شوارد، وردود الفعل التحسسية، والتمنيع الأسوي، وفرط الحجم.

استئصال الرحم :

خضع 3.5 بالمائة من النساء لعملية استئصال الرحم في الفترة المحيطة بالولادة بسبب النزف التالي للوضع [57].

في الولايات المتحدة، خضع 2.1 في المائة من النساء المصابات بالنزف التالي للوضع لعملية استئصال الرحم في عام 2014، وشكلت العطالة ما يقرب من 60 في المائة من هذه الحالات [22] .

الانصمام الخثاري :

في تجربة WOMAN الموصوفة أعلاه ، كان لدى 0.3٪ من النساء المصابات بالنزف التالي للوضع حدث انصمام خثاري(جلطة الأوردة العميقة ، الصمة الرئوية ، السكتة الدماغية ، احتشاء عضلة القلب) في غضون 42 يومًا من الولادة [57] .

الوقاية من الجلطات الدموية :

في مرضى الصدمات، يعتبر نقل الدم عامل خطر مستقل لتطوير الانصمام الخثاري [59] .

لهذا السبب ، يجب على جميع النساء اللواتي تم نقلهن من أجل النزف التالي للوضع أن يتلقين الوقاية من التخثر الميكانيكي (جوارب ضغط متدرجة أو جهاز ضغط هوائي) في أقرب وقت ممكن مع الاستمرار في الوقاية من التخثر [60] .

بعد اثني عشر إلى 24 ساعة من السيطرة على النزيف، يجب إضافة الوقاية الدوائية، بشرط أن تكون اختبارات التخثر طبيعية أو قريبة من الطبيعي.

عدم استقرار الدورة الدموية وفشل الأعضاء :

في تجربة WOMAN الموصوفة أعلاه، كان لدى 60 بالمائة من النساء المصابات بالنزف التالي للوضع علامات سريرية على عدم استقرار الدورة الدموية عند تشخيص النزف التالي للوضع وحوالي 4 بالمائة أصيبوا بالفشل الكلوي وفشل القلب، فشل تنفسي أو فشل كبدي [57] .

يمكن أن يؤدي علاج عدم استقرار الدورة الدموية بالسوائل والدم إلى زيادة الحمل، مما يؤدي إلى الوذمة الرئوية واعتلال التخثر التوسعي.

متلازمة شيهان :

تعتبر متلازمة شيهان(أي قصور الغدة النخامية بعد الولادة) من المضاعفات النادرة ولكنها قد تهدد الحياة.

تتضخم الغدة النخامية أثناء الحمل وتكون عرضة للاحتشاء من صدمة نقص حجم الدم.

يمكن أن يكون الضرر الذي يلحق بالغدة النخامية خفيفًا أو شديدًا، ويمكن أن يؤثر على إفراز واحد أو عدة هرمونات أو كل هرموناتها، العرض الأول الشائع هو مزيج من فشل اللاكتات بعد الولادة وانقطاع الطمث أو قلة الطمث، ولكن يمكن أن تحدث أي من مظاهر قصور الغدة النخامية(مثل انخفاض ضغط الدم ونقص صوديوم الدم وقصور الغدة الدرقية) في أي وقت من فترة ما بعد الولادة مباشرة إلى سنوات بعد الولادة.

إذا ظلت المريضة تحت ضغط الدم بعد السيطرة على النزف وتعويض الحجم، فيجب تقييمها وعلاجها من قصور الغدة الكظرية على الفور، يمكن تأجيل تقييم العيوب الهرمونية الأخرى حتى أربعة إلى ستة أسابيع بعد الولادة.

متلازمة أشرمان :

تطور التصاقات داخل الرحم(تسمى متلازمة أشرمان) يمكن أن يؤدي إلى اضطرابات الدورة الشهرية والعقم.

ما يقرب من 90 في المائة من حالات الإصابة الشديدة بالالتصاقات داخل الرحم مرتبطة بتجريف الرحم الذي يجرى بسبب مضاعفات الحمل ، مثل النزف التالي للوضع [61] [62]، كما ارتبطت خيوط ضغط الرحم المستخدمة في علاج النزف التالي للوضع بتطور التصاقات داخل الرحم[64] [64].

فقر الدم بعد الولادة

فقر الدم بعد الولادة شائع، كان أحد المعايير الكلاسيكية للنزف التالي للوضع هو الانخفاض بمقدار 10 نقاط في تركيز الهيماتوكريت بعد الولادة من مستويات ما قبل الولادة، يمكن أيضًا تعريف فقر الدم بعد الولادة على أنه مستوى الهيموجلوبين < 11 غ / ديسيلتر في الأسبوع الأول بعد الولادة و < 12غ / ديسيلتر في الأسابيع الثمانية بعد الولادة [65] .

● العلاج : قد يتطلب فقر الدم الحاد الناجم عن النزف التالي للوضع عملية نقل دم لواحدة أو أكثر من كريات الدم الحمر المركزة، اعتمادًا على شدة فقر الدم ودرجة الأعراض التي تعزى إلى فقر الدم. من الممارسات الشائعة تقديم نقل الدم إلى النساء المصابات بأعراض ولديهن الهيموجلوبين أقل من 7 غ / ديسيلتر [20] .

في معظم حالات النزف التالي للوضع، لا يتم تعويض كمية الحديد المفقودة بالكامل بالدم المنقول.

يؤدي الحديد الفموي إلى كثرة شبكية معتدلة تبدأ في غضون سبعة أيام تقريبًا وارتفاع تركيز الهيموجلوبين بحوالي 2 غ / ديسيلتر خلال الأسابيع الثلاثة التالية. العلاج بالحديد عن طريق الوريد بالجرعة الواحدة هو خيار آخر، تتمثل مزاياه في أن مستويات الهيموجلوبين ترتفع بشكل أسرع ، وتتحسن أعراض فقر الدم بشكل أسرع ، ويحدث اضطراب أقل في المعدة مقارنة بالعلاج عن طريق الفم [67] [66].

يساعد مستوى الفيريتين في حوالي ستة أسابيع بعد الولادة في توجيه العلاج.

تكرار حدوث النزف :

هناك خطر لدى النساء اللواتي حدث لديهن نزف بعد الولادة بنسبة % 18 لتكرر حدوث النزف في حمل لاحق [68–70].

يعتمد خطر التكرار، جزئيًا، على السبب الأساسي.

إن النزف التالي للوضع وحده ليس مؤشراً قوياً للكشف عن أهبة النزف الموروث، بالنظر إلى أن اضطرابات النزف غير المشخصة نادراً ما تكون سبب النزف التالي للوضع، على سبيل المثال ، حددت دراسة أجريت على 50 امرأة مصابة بالنزف التالي للوضع وخضعن لفحص ما بعد الولادة أهبة النزيف لدى امرأة واحدة فقط[71].

ومع ذلك، فإن النزف التالي للوضع الذي لا يستجيب للتدابير العامة يجب أن ينبه الأطباء إلى احتمال حدوث اضطراب نزفي كعامل مسبب، خاصة عند النساء اللواتي لديهن تاريخ من نزيف الحيض الغزير، والنزيف المفرط بعد رض طفيف، أو تاريخ عائلي من اضطراب النزف [72] .

الوقاية :

- يجب تحديد النساء اللواتي لديهن عوامل خطر للإصابة بنزيف ما بعد الولادة، إن أمكن، وتقديم المشورة لهن بما يتناسب مع مستوى المخاطر وعمر الحمل.
- ضمان توافر الموارد التي قد تكون مطلوبة، بما في ذلك الموظفين والأدوية والمعدات والوصول المناسب عن طريق الوريد ومنتجات الدم.
- يمكن أن تقلل الإدارة الفعالة للدور الثالث من المخاض حدوث النزف التالي للوضع بسبب العطالة.
- الاستخدام الوقائي الروتيني للأدوية المقوية لتوتر الرحم ، مثل الأوكسيتوسين والميزوبروستول، يقللان من خطر النزف التالي للوضع بنسبة 50 في المائة.

<u>الولادة القيصرية:</u>

كان تحقيق الولادة الآمنة عن طريق الولادة القيصرية أحد أعظم التطورات الطبية في القرن العشرين.

تعد الولادة القيصرية أكثر العمليات التي يتم إجراؤها في الولايات المتحدة سنويا **[73]** .

تشير الدراسات أن نسبة القيصريات **30–20** % في جميع أنحاء العالم، مع معدلات مماثلة في البلدان مرتفعة الدخل و منخفضة الدخل **[75] [74]** .

يمكن أن يعزى المعدل العالي للولادة القيصرية الذي يزيد بحوالي **5 – 4** أضعاف عن معدل السبعينات إلى عوامل مثل :

- الفائدة المفترضة للجنين .
- انخفاض مخاطر الأم .

- الخوف من التقاضي **[76]** .

ومع ذلك ف هذه الزيادة لها عيوب عديدة مثل زيادة العقم الثانوي بسبب الالتصاقات بعد الجراحة **[77]** .

و زيادة نسبة حدوث المشيمة المنزاحة والمخترقة وتمزق الرحم، عمليات نقل الدم، استئصال الرحم الولادي، زيادة فقدان الدم أثناء الولادة **[78]** .

معدل النزف التالي للولادة القيصرية يتراوح من **0,6** ل **6.4**(متوسط **3** %)، على الرغم أن التكرار يعتمد على المعايير المستخدمة لتحديد هذه الحالة والطريقة المستخدمة لحساب فقد الدم.

إن فعالية الإعطاء الروتيني للعوامل المقوية لتوتر الرحم وخاصة الأوكسيتوسين، لتقليل وتيرة النزف ما بعد الولادة المهبلية مثبتة جيدا.

تم افتراض أن فوائد العوامل المقوية لتوتر الرحم عن طريق الحقن والتي لوحظت في الولادة المهبلية تنطبق أيضا على الولادة القيصرية، ومع ذلك لم يتم إثبات ذلك بشكل صارم.

توصي ال **RCOG** بإعطاء **5** وحدات اوكسيتوسين بعد الولادة القيصرية لضمان انقباض الرحم الكافي وتقليل تأخير ولادة المشيمة وتقليل فقد الدم أثناء القيصرية ومنع نزف ما بعد الولادة.

ولكن قد يؤدي إعطاء الأوكسيتوسين إلى تأثيرات ضارة لدى الأم مثل انخفاض الضغط وعدم انتظام دقات القلب**[79]** .

و يجب حفظ الأوكسيتوسين في الثلاجة، وهكذا في الأماكن التي لا يتوفر فيها التبريد أوالحقن، يمكن استخدام الميزوبروستول.

تم اقتراح الميزوبروستول وهو نظير صنعي للبروستاغلاندين **E1** مع خصائص قوية لتوتر الرحم

كبديل للعوامل المقوية لتوتر الرحم عن طريق الحقن لمنع النزف بعد الولادة المهبلية و القيصرية.

الميزوبروستول:

إن الميزوبرستول هو مستحضر صنعي للبروستاغلاندين E1، وهو متوافر على شكل أقراص 100 و200ميكروغرام. وتم تطويره بشكل رئيس للعلاج وللوقاية من القرحات المعدية، وذلك لخصائصه المضادة لإفراز الحمض المعدي وقدرته على حماية مخاطية المعدة، ثم أصبح لاحقاً عقاراً مهماً جداً في ممارسة الطب التوليدي، بسبب قدرته الكبيرة على تقليص عضلات الرحم، كما أنه يستخدم بشكل رئيس للإجهاض الطبي، إنضاج العنق، تدبير الإجهاض الناقص، ولتدبير النزف التالي للولادة.

الديناميكية الدوائية وحركية الدواء:

تثبيط الحمض المعدي : **30** دقيقة.

مدة التأثير : **3** ساعات.

الامتصاص: سريع وواسع والطعام يقلل من امتصاصه.

الاستقلاب :كبدي يتم إزالة الأسترة ويتحول الميزوبروستول إلى حمض الميزوبروستول الفعال.

العمر النصفي : **20 – 40** دقيقة.

الوصول للذروة : **12– 3** دقيقة .

الإطراح : بولي(**80%**).

التأثيرات الجانبية :

إسهال، ألم بطني، صداع، إمساك، غثيان، إقياء، انتفاخ بطن، قشعريرة، تعرق، حمى.

مضادات الاستطباب :

الحمل، الحساسية للميزوبروستول أو البروستاغلاندينات الأخرى.

تعتمد فوائد الميزوبروستول وآثاره الجانبية على الجرعة.

الميزوبروستول ميسور التكلفة ومتوفر على نطاق واسع ويمكن استخدامه بسهولة عبر طرق متعددة.

معدل امتصاص الميزوبروستول يكون أعلى عند تناوله عن طريق الفم ويحقق أعلى تركيز بعد **30** دقيقة مع عمر نصف يتراوح بين **20** ل **30** دقيقة ويكون معدل الامتصاص أعلى عند تناوله تحت اللسان.

الطريق المستقيمي له معدل امتصاص أبطأ لذلك له تأثير مستدام, ويحقق أعلى تركيز بعد ساعة.

علاوة على ذلك يؤدي الامتصاص البطيء إلى انخفاض مستويات التركيز وبالتالي التقليل من الآثار الجانبية مقارنة بالطريق تحت اللسان. **[3] [81].**

طرائق الإعطاء:

أُجريت العديد من الدراسات خلال العقدين الأخيرين لتقييم اختلاف الحرائك الدوائية للميزوبرستول باختلاف طرائق تطبيقه, ومن أهمها:

- **الإعطاء الفموي:**

وُجد أن الميزوبرستول يمتص بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي بعد الإعطاء الفموي، إلاّ أنه يمرُّ باستقلاب سريع، فبعد إعطاء الميزوبرستول بجرعة 400 ميكروغرام بالطريق الفموي يرتفع التركيز المصلي

للميزوبرستول بشكل سريع ويصل للتركيز الأعظمي خلال 30 دقيقة، ويهبط كذلك بشكل سريع خلال 120 دقيقة ويبقى منخفضاً بعد ذلك **[83] [82]**.

- **الإعطاء تحت اللسان:**

يتميز تطبيق الميزوبرستول تحت اللسان عن طرائق التطبيق الأخرى بأنه يوفر أعلى تركيز مصلي، وأقل زمن لازم للوصول للتركيز الأعظمي وأكبر قيمة توافر حيوي**[84]**.

- **الإعطاء المهبلي:**

وجدت الدراسات أن التطبيق بالطريق المهبلي للميزوبرستول يملك فعالية أكبر من الإعطاء الفموي، وعلى الرغم من أن التركيز المصلي في الإعطاء الفموي يصل إلى مستويات أعلى منها في التطبيق المهبلي، إلا أنَّ التوافر الحيوي للميزوبرستول بعد التطبيق المهبلي يكون أعلى مقارنة بالطريق الفموي، الأمر الذي يفسر الفاعلية الأكبر للطريق المهبلي في الإجهاض الطبي**[85]**.

- **الإعطاء عن طريق المستقيم:**

دراسة الإعطاء عن طريق المستقيم تأخرت واقتصرت على تدبير النزف التالي للولادة، يأخذ منحنى الامتصاص عن طريق المستقيم شكلاً قريباً من الامتصاص بالطريق المهبلي إلا أنه يقدم ثلث التوافر الحيوي الموجود بالإعطاء بالطريق المهبلي**[83]**.

دور الميزوبروستول في علاج والوقاية من النزف :

يعتبر الأوكسيتوسين المعيار الذهبي للوقاية والعلاج من النزف التالي للوضع. ومع ذلك، فإن استخدامه الروتيني مقيد بالحاجة إلى التخزين البارد والمعدات المعقمة وإعطائه من قبل أفراد ماهرين[89– 86].

تم تطوير الميزوبروستول، وهو نظير بروستاغلاندين E1، في الأصل للاستخدام في الوقاية من قرحة المعدة، ومع ذلك، فقد تم اعتباره منذ فترة طويلة بديلاً واعدًا للوقاية والعلاج من النزف التالي للوضع بسبب قدرته المثبتة على إحداث تقلصات الرحم.

هذه الممارسات تم تبريرها من خلال مجموعة متزايدة من الأدلة المتعلقة بفعالية وسلامة الميزوبروستول لكل من الوقاية وعلاج النزف التالي للوضع.

وتنصُّ التوصيات الحالية على أنَّ جرعة واحدة (600 ميكروغرام) من الميزوبرستول بالطريق الفموي مناسبة للوقاية من النزف التالي للولادة، ولاعتبارات السلامة تعطى هذه الجرعة بعد ولادة الطفل.

وفي العام 2010 أضافت منظمة الصحة العالمية الميزوبرستول لقائمة الأدوية الضرورية المستخدمة في الوقاية من النزف التالي للولادة . أما بالنسبة لعلاج النزف التالي للولادة، فقد أوصت الدراسات المسندة بالدليل على إعطاء الميزوبرستول بجرعة 800 ميكروغرام تحت اللسان فور تشخيص النزف التالي للولادة بسبب العطالة الرحمية.

شُمِلَت31 تجربة في مراجعة لمقارنة فعالية الميزوبروستول مع مقويات توتر الرحم التقليدية مثل الأوكسيتوسين أو السينتومترين أو الإرغومترين, اثنا عشر منها تستخدم جرعة 600 ميكروغرام من الميزوبروستول، تُعطى إما عن طريق الفم ، تحت اللسان او عن طريق المستقيم , ضمت التجربة متعددة أكثر من 18000 امرأة ووجدت أن فقدان الدم 1000 مل يحدث بين 4٪ من أولئك الذين أعطوا الميزوبروستول ، مقارنة مع 3 ٪ من أولئك الذين أعطوا 10 وحدة دولية من الأوكسيتوسين إما عن طريق الوريد أو في العضل.

في عام 2010، أضافت منظمة الصحة العالمية الميزوبروستول للوقاية من النزف التالي للوضع إلى القائمة النموذجية للأدوية الأساسية [90].

و قارنت 14 دراسة بين إعطاء مقويات توتر الرحم التقليدية مع الميزوبروستول ب جرعة مقدارها 400 ميكروغرام عن طريق الفم (ثمانية) ، تحت اللسان (ثلاثة) أو المستقيم (ثلاثة) و من بين هؤلاء وجدت 11 دراسة أن الميزوبروستول له نفس الفعالية التقليدية لمقويات توتر الرحم من حيث متوسط فقد الدم ، والحاجة الإضافية إلى مقويات توتر الرحم أو تغييرات الهيموغلوبين أو الهيماتوكريت قبل وبعد الولادة [91,92].

بالمقارنة مع الدواء الوهمي، فإن استخدام الميزوبروستول كوقاية ثبت أنه يقلل من مخاطر النزف التالي للوضع بشكل كبير [94 ,93].

وفي دراستين تم من خلالهما إجراء مقارنة بين الميزوبروستول بجرعة 600 ميكروغرام مع دواء وهمي، وفي كلتا الدراستين، وجد الميزوبروستول أكثر فعالية من العلاج الوهمي بشكل كبير في تقليل فقدان الدم ما بعد الولادة.

وبذلك يعتبر الميزوبروستول علاجًا مناسبًا كخط أول للنزف التالي للوضع عندما يكون من غير الممكن الوصول إلى الأوكسيتوسين، ويعتبر مقوٍ لتوتر الرحم مناسب للتحكم في النزف التالي للولادة, لكل من الوقاية والعلاج.

من حسن الحظ، شهدت السنوات القليلة الماضية توسع ثري للأدب العلمي بوفرة الدراسات عالية الجودة حول استخدام الميزوبروستول، وبالتالي فإن التوصيات باستخدامه الآن تعتمد على أساس علمي أكثر أمانًا، بالإضافة إلى سنوات من الخبرة في استخدام الدواء على أرض الواقع، اتفقت جميع الوكالات الفنية تقريبًا الآن على أن استخدام الميزوبروستول لمؤشرات النزف التالي للوضع هو أمر جيد و له ما يبرره حيث يكون الوصول إلى الأوكسيتوسين غير ممكن أو ممكن يؤدي إلى تأخير علاج النساء اللواتي يعانين من النزيف بعد الولادة بشدة [95].

ثانياً

القسم العملي

منهج البحث.

عنوان البحث :

مقارنة بين تأثير الميزوبروستول الشرجي عند استخدامه قبل وبعد القيصرية الانتخابية على نزف ما بعد الولادة القيصرية.

Comparison of Rectal Misoprostol's Effect When Used Before And After An Elective Cesarean Section On Post Cesarean Bleeding

هدف البحث :

معرفة الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول للوقاية من النزف بعد القيصرية الانتخابية.

مبررات البحث:

الولادة القيصرية هي من بين التداخلات الجراحية الأكثر شيوعا بين النساء.

ومع ذلك يمكن أن تؤدي الولادة القيصرية إلى مضاعفات خطيرة للجنين والأم بما فيها النزف ما بعد الولادة **Post partum hemorrhage (PPH)**.

يمكن أن يكون **PPH** الذي يعرف بفقدان الدم لأكثر من **1000** مل خلال ال **24** ساعة الأولى بعد الولادة القيصرية من المضاعفات القاتلة وهو السبب الأشيع لوفيات الأمهات في جميع بلدان العالم مما يؤدي إلى أكثر من **100000** وفاة سنويا.

يستخدم الميزوبروستول وهو نظير البروستاغلاندين **E1** الصنعي على نطاق واسع في التوليد للوقاية والسيطرة على فقدان الدم.

وجدت دراسة رصدية مستقبلية كبيرة أن الميزوبروستول دواء فعال للوقاية من النزف التالي للولادة وعلاجه.

تعتمد فوائد الميزوبروستول وآثاره الجانبية على الجرعة.

الميزوبروستول ميسور التكلفة ومتوفر على نطاق واسع ويمكن استخدامه بسهولة عبر طرق متعددة.

أظهرت التقارير السابقة أن الميزوبروستول فعال في تقليل فقد الدم أثناء الولادة القيصرية وبعدها سواء أعطي عن طريق الفم أو عن طريق المستقيم.

ومع ذلك فإن الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول لتحقيق الفائدة القصوى لم يتم تناوله بشكل كاف.

معظم الدراسات ذات الصلة تدعم أن الميزوبروستول الشرجي يكون أكثر فعالية من الأدوية الأخرى التي تعمل على تقليل فقد الدم.

معدل امتصاص الميزوبروستول يكون أعلى عند تناوله عن طريق الفم ويحقق أعلى تركيز بعد **30** دقيقة مع عمر نصف يتراوح بين **20** ل **30** دقيقة ويكون معدل الامتصاص أعلى عند تناوله تحت اللسان.

الطريق المستقيمي له معدل امتصاص أبطأ لذلك له تأثير مستدام ويحقق أعلى تركيز بعد ساعة.

علاوة على ذلك يؤدي الامتصاص البطيء إلى انخفاض مستويات التركيز وبالتالي التقليل من الآثار الجانبية مقارنة بالطريق تحت اللسان.

لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية الميزوبروستول قبل الجراحة وبعدها عن طريق إعطاء **400** ميكروغرام شرجي في الحد من فقدان الدم أثناء الولادة القيصرية الانتخابية لتحديد الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول.

<u>المواد و الطرائق :</u>

مكان الدراسة:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق – المريضات المقبولات لإجراء قيصرية انتخابية في شعبتي المخاض العام والخاص.

فترة الدراسة:

لمدة عام كامل بدءاً من تاريخ موافقة مجلس جامعة دمشق على هذا المخطط من **26** نيسان **2020** ولغاية **26** نيسان **2021**.

نمط الدراسة:

تداخلية مستقبلية.

عينة الدراسة:

200 سيدة من السيدات المقبولات في شعبتي المخاض العام والخاص واللواتي حققن معايير الإدخال والاستبعاد.

مجموعة الدراسة:

السيدات اللواتي حققن معايير الاشتمال وسيخضعن لقيصرية انتخابية أولى **أو** سوابق قيصرية واحدة.

- **معايير الاشتمال في الدراسة :**
  - سيدات حوامل بحمل مفرد
  - العمر الحملي **38** أسبوع أو أكثر
  - المريضة مرشحة لإحراء قيصرية انتخابية
- **معايير الاستبعاد من الدراسة:**
- تم استبعاد النساء اللواتي لديهن:

- ارتكاز مشيمة معيب
- ارتفاع ضغط
- داء سكري
- الأمراض المزمنة عند الأم
- صرع
- أمراض قلب
- اضطراب نزفي
- سوابق أكثر من قيصرية
- علاج مضاد للتخثر
- سوابق نزف بعد الولادة
- مخاض فعال

خطوات الدراسة:

- أخذت الموافقة على إجراء الدراسة من قبل مجلس قسم التوليد وأمراض النساء ومجلس كلية الطب البشري وجامعة دمشق.
- أخذت موافقة الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق .
- تم شرح هدف الدراسة بطريقة مبسطة للمريضات قبل إشمالهن في الدراسة وتؤخذ موافقة خطية موقعة من قبل كل المريضات المرشحات للدخول في الدراسة.

- اخذت القصة المرضية "وفق الاستمارة الملحقة" من خلال المقابلة الشفهية مع السيدة , واشتملت على بيانات عامة حول المريضة، مع ذكر السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعائلية , وتم إجراء فحص سريري وصدوي .

- تم قياس مستويات الخضاب قبل العملية القيصرية وبعدها ب **12** ساعة.

- تم استخدام جدول رقمي عشوائي تم إنشاؤه بواسطة الكمبيوتر من قبل إحصائي مستقل لإعداد مغلفات مختومة مبهمة تحتوي على تعيين المجموعة.

- تم إعطاء مجموعتين من الأظرف(المقابلة لمجموعتي الدراسة) لطرف ثالث(ممرضة) والتي لن تكن على علم بالمحتويات وقامت الممرضة بتوزيع الأظرف على المرضى بالتناوب بين المجموعتين .

المجموعة **1:** تم إعطاؤهن ميزوبروستول **400** ميكروغرام شرجي بعد التخدير القطني ووضع القثطرة البولية وقبل شق الجلد مباشرة.

المجموعة **2:** تم إعطاؤهن ميزوبروستول **400** ميكروغرام شرجي بعد إغلاق الجلد.

وتم تقييم النتائج التالية:

- ❖ النزف بعد القيصرية
- ❖ الحاجة لمقبضات الرحم
- ❖ تركيز الخضاب بعد القيصرية
- ❖ التغيير في الخضاب
- ❖ الآثار الجانبية

❖ المراضة عند الأم والجنين

- تمت متابعة المريضات لمدة **24** ساعة بعد العملية القيصرية قبل تخريجهن.
- تم تسجيل البيانات وإدخال الاستمارات إلى قاعدة بيانات حاسوبية.
- تم تحليل البيانات باستخدام برنامج تحليل إحصائي **SPSS**، واستخلاص النتائج التي ستظهر بشكل أساسي على شكل المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري، والنسبة المئوية.
- تم مقارنة النتائج مع النتائج المماثلة الواردة في منشورات الأدب الطبي.

➢ الفوائد والمخاطر:

لن يتم استخدام اسم السيدة أو ما يشير إليها في الدراسة.

تتماشى الدراسة مع مبادئ إعلان هلسنكي وتتم حسب مواد وأخلاقيات البحوث العلمية التي تتم على البشر.

لن تحمل الدراسة السيدة أعباء مادية إضافية.

- تم حساب حجم العينة باستخدام المعادلة الإحصائية المناسبة (ستيفن سامبسون)
- التكاليف: لا تكاليف.

<u>النتائج المتوقعة :</u>

تحديد الوقت الأمثل لإعطاء الميزوبروستول الشرجي للوقاية من النزف بعد الولادة القيصرية الانتخابية.

نتائج البحث

عرض النتائج:

توزع عينة الدراسة:

كانت عينة الدراسة مؤلفة من مئتي سيدة.

و توزعت عينة الدراسة إلى مجموعتين:

مجموعة تم إعطائها الميزوبروستول الشرجي قبل شق الجلد وعددها مئة سيدة.

والمجموعة الثانية تم إعطائها الميزوبروستول الشرجي بعد إغلاق الجلد مباشرة وعددها مئة سيدة.

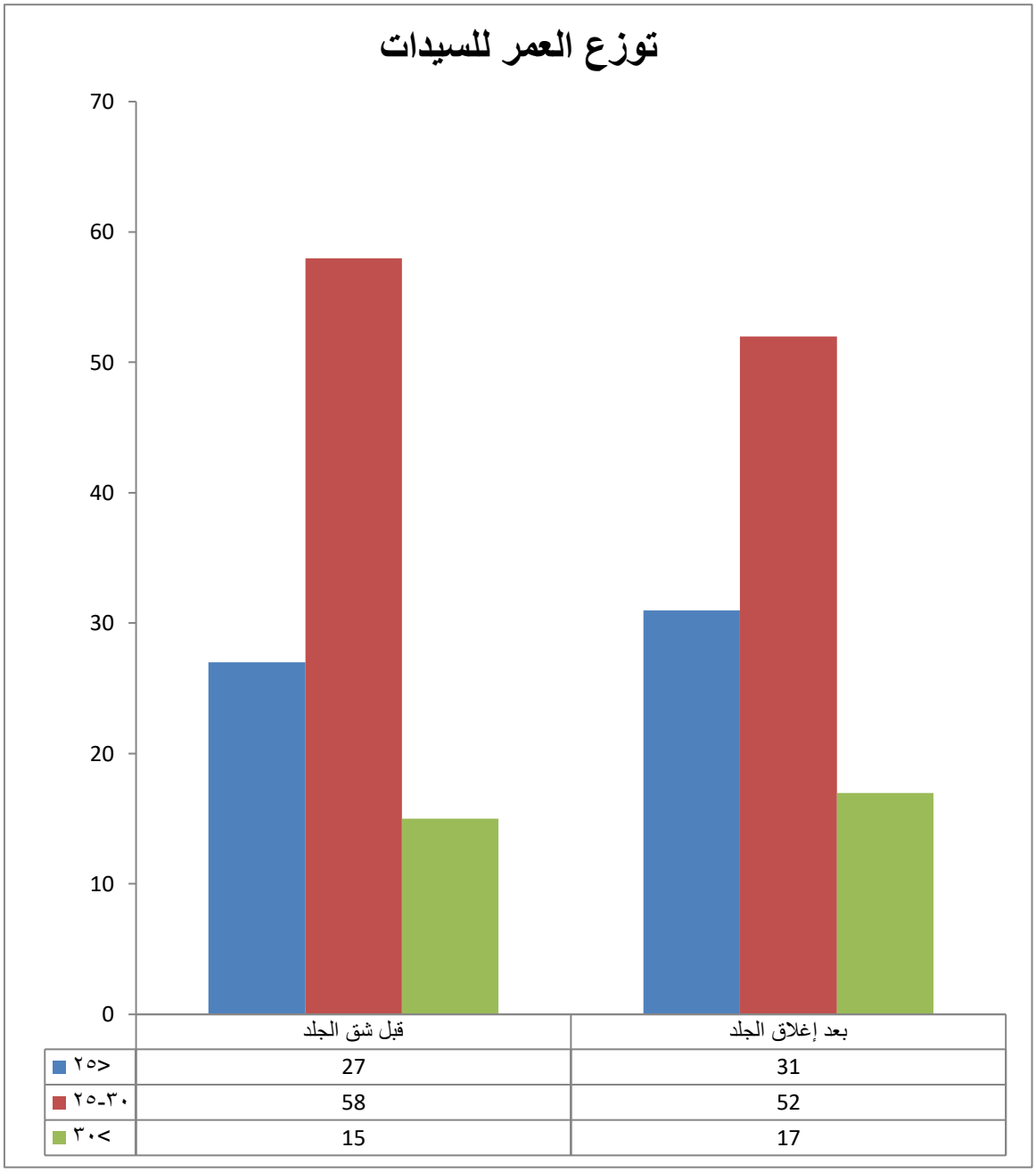
دراسة العلاقة بين عمر السيدة في عينة الدراسة:

جدول رقم (**2**) دراسة العلاقة بين عمر السيدة في عينة الدراسة

العمر	25>	25-30	30<	Mean±SD	N
إعطاء قبل شق الجلد	27	58	15	27.2±4.3	**100**
إعطاء بعد إغلاق الجلد	31	52	17	26.9±6.1	**100**

يوضح الجدول السابق العلاقة بين عمر السيدة في عينة الدراسة في المجموعتين:

والنتيجة أن العمر الوسطي للسيدات في مجموعتي الدراسة متقارب.



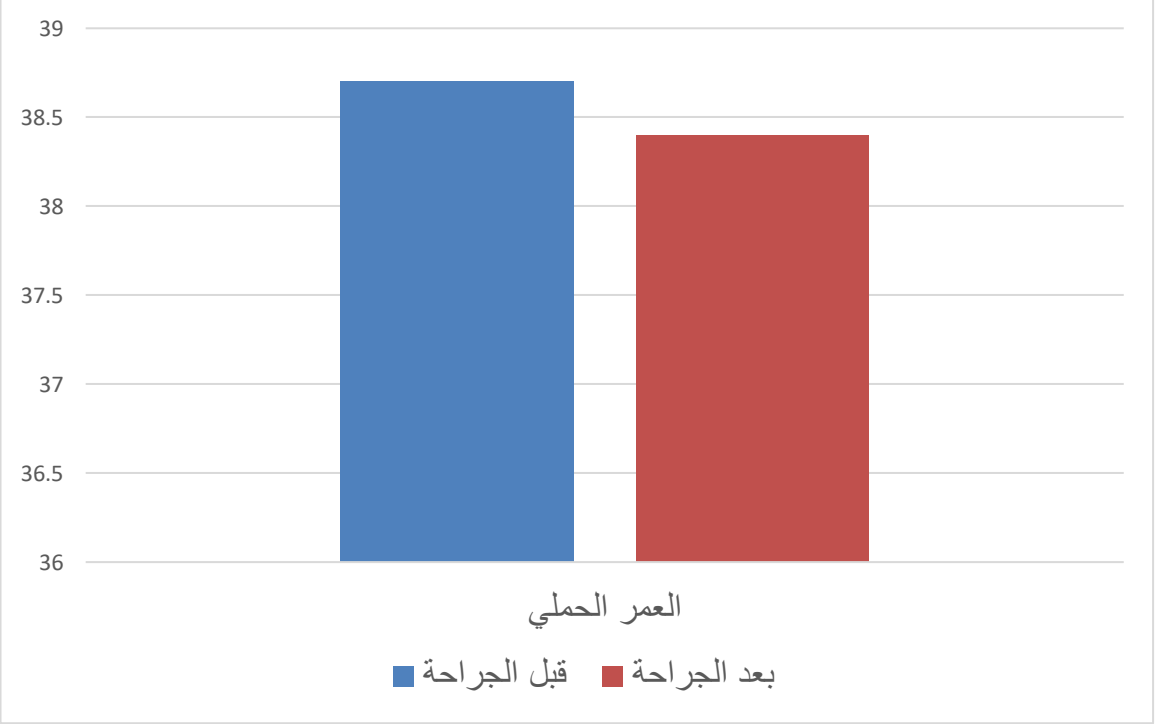
مخطط رقم(1) دراسة العلاقة بين عمر السيدة في عينة الدراسة

دراسة توزع العمر الحملي حسب الإعطاء قبل وبعد الولادة:

جدول رقم(**3**) توزع العمر الحملي حسب الإعطاء قبل وبعد الولادة

العمر الحملي	قبل الجراحة	بعد الجراحة	p-value
mean±sd	38.7±1.0	38.4±1.0	0.53

يوضح الجدول السابق تقارب العمر الحملي بين مجموعتي الدراسة وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم بين المجموعتين حسب العمر الحملي .



مخطط رقم (**2**) توزع العمر الحملي حسب الإعطاء قبل وبعد الولادة

-

دراسة توزع عدد الولادات حسب الإعطاء قبل وبعد:

جدول رقم **(4)** توزع عدد الولادات حسب الإعطاء قبل وبعد :

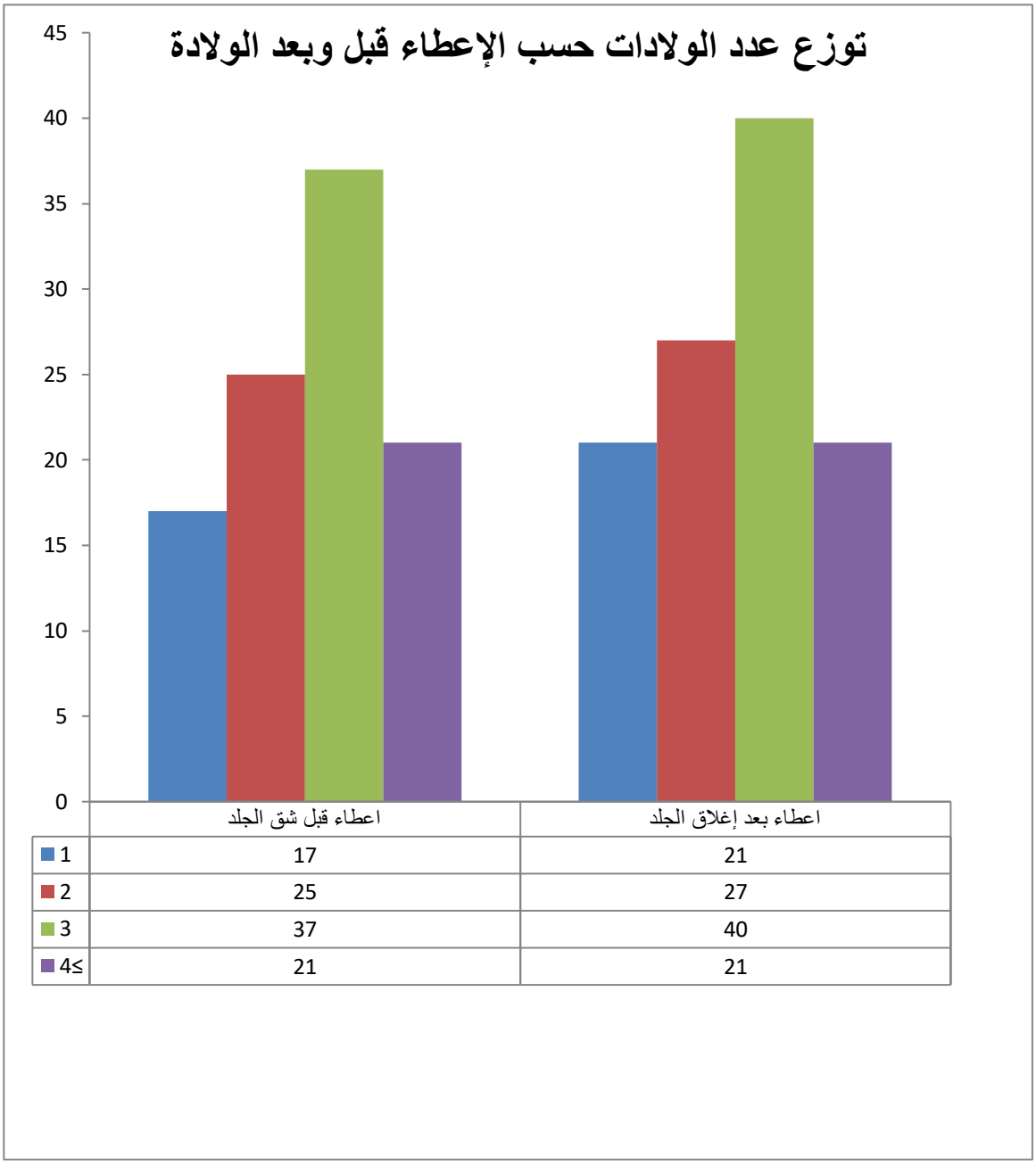
عدد الولادات	1	2	3	>4	mean±sd	p-value	n
إعطاء قبل شق الجلد	17	25	37	21	3.1±1.4	0.757	100
إعطاء بعد إغلاق الجلد	21	27	40	12	3.3±1.2	0.757	100

من الجدول السابق نجد:

عدد الولادات الوسطي للسيدات في مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد **3.1±1.4**

بينما في مجموعة الإعطاء بعد الجراحة كان العدد الوسطي **3.3±1.2**

وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين اعتمادا على عدد الولادات.



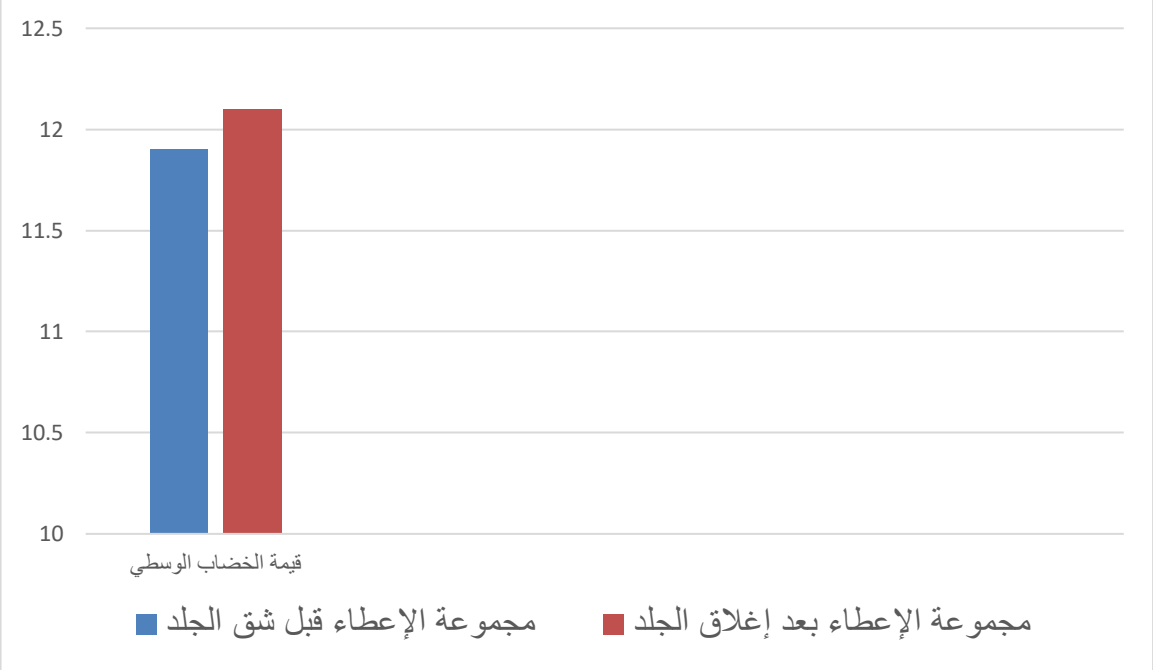
مخطط رقم(3) توزع عدد الولادات حسب الإعطاء قبل وبعد القيصرية.

دراسة مستوى الخضاب الوسطي قبل القيصرية:

جدول رقم **(5)** مستوى الخضاب الوسطي قبل القيصرية

قيمة الخضاب الوسطي	مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد	مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد	P-value
Mean ± SD	11.9±1.0	12. 1±1.1	0.32

يوضح الجدول السابق تقارب مستوى الخضاب قبل الجراحة بين مجموعتي الدراسة وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم بين المجموعتين حسب مستوى الخضاب.



مخطط رقم **(4)** مستوى الخضاب الوسطي قبل القيصرية

دراسة قيم الخضاب وفقد الدم:

جدول رقم (**6**) قيم الخضاب وفقد الدم

العدد ١٠٠ في كل مجموعة	مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد	مجموعة الإعطاء بعد شق الجلد	P value
متوسط الخضاب قبل االولادة	11.9±1.0	12.1±1.1	0.32
وسطي فقد الدم (مل)	530±170	790±210	0.001>
متوسط الخضاب بعد الولادة	11.5±0.9	11.2±1.2	0.52

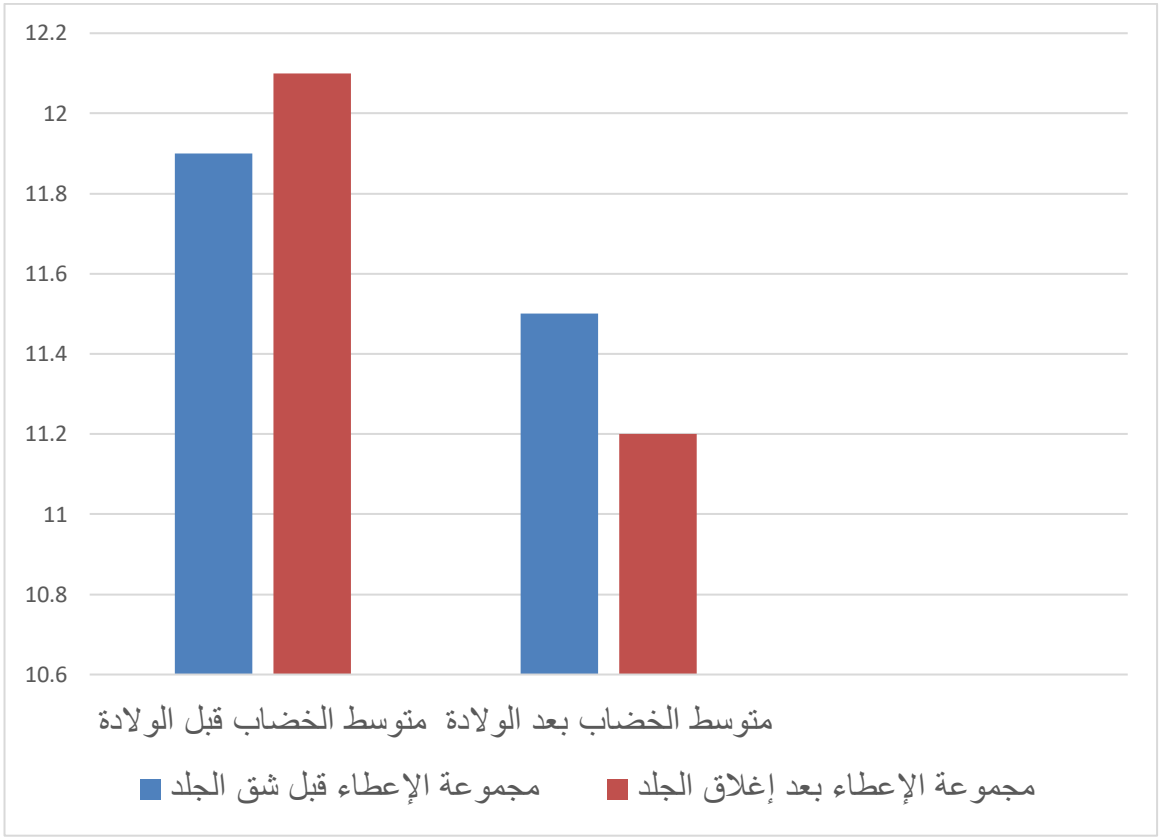
من الجدول السابق نجد مايلي:

مستوى الخضاب قبل الجراحة متقارب بين مجموعتي الدراسة قبل شق الجلد وبعد إغلاق الجلد, بينما كان انخفاض الخضاب أكبر في مجموعة الإعطاء للميزوبروستول الشرجي بعد إغلاق الجلد مقابل الإعطاء قبل شق الجلد.

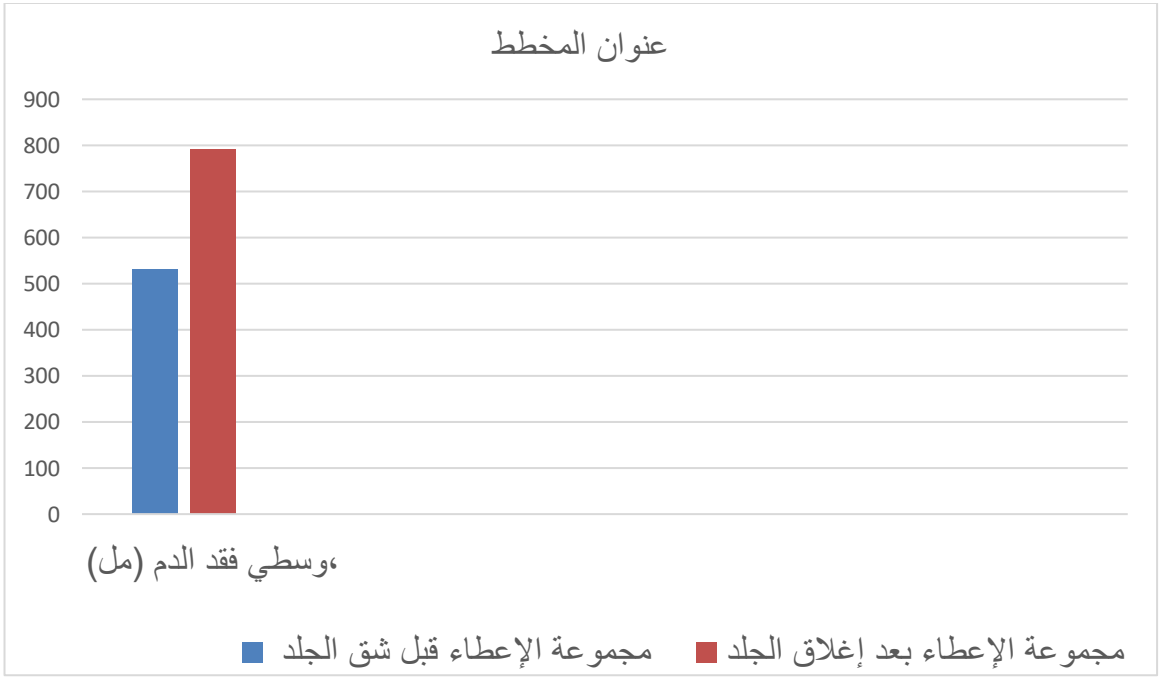
مستوى فقد الدم الوسطي بعد الجراحة عموما أعلى في مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد،

وتجاوزت كمية النزف**1000**مل عند مريضتين فقط من مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد.

لم تحتج أي مريضة لنقل دم بعد الجراحة في كلا المجموعتين.



مخطط رقم (5) قيم الخضاب قبل وبعد الولادة



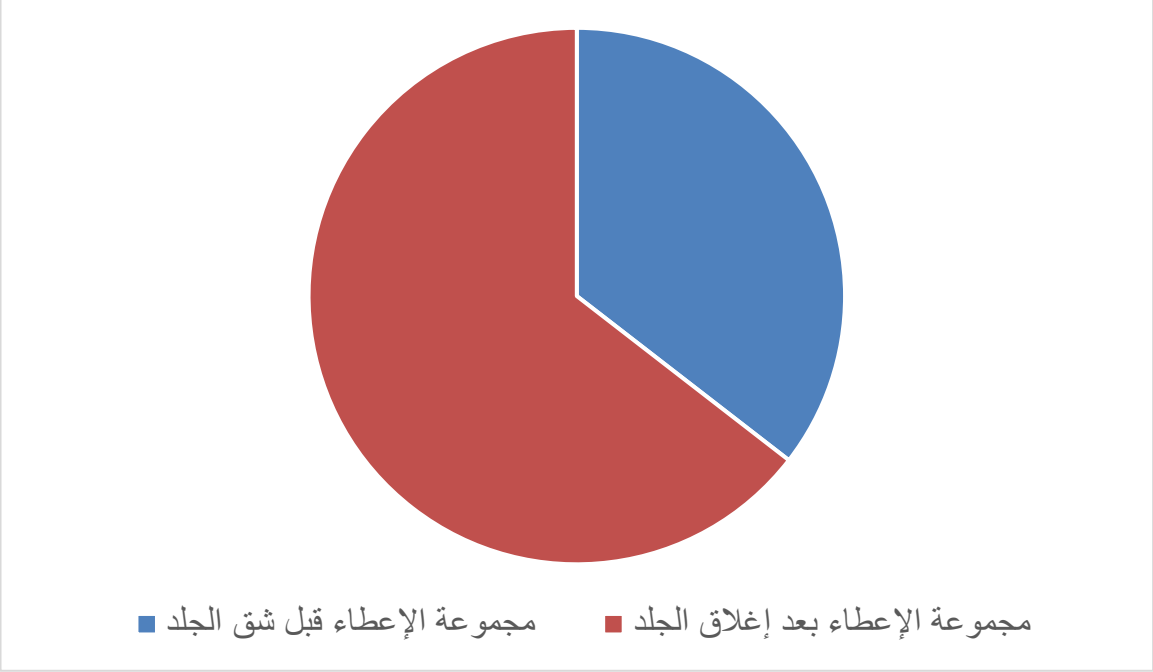
مخطط رقم (6) وسطي فقد الدم في المجموعتين

الحاجة لمقبضات الرحم:

جدول رقم (7) الحاجة لمقبضات الرحم

العدد ١٠٠ في كل مجموعة	مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد	مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد	p-value
الحاجة لمقبضات الرحم	22	40	0.001>
النسبة المئوية	22%	40%	

من الجدول السابق نجد أن الحاجة لمقبضات الرحم كانت أكبر في مجموعة الإعطاء بعد شق الجلد .

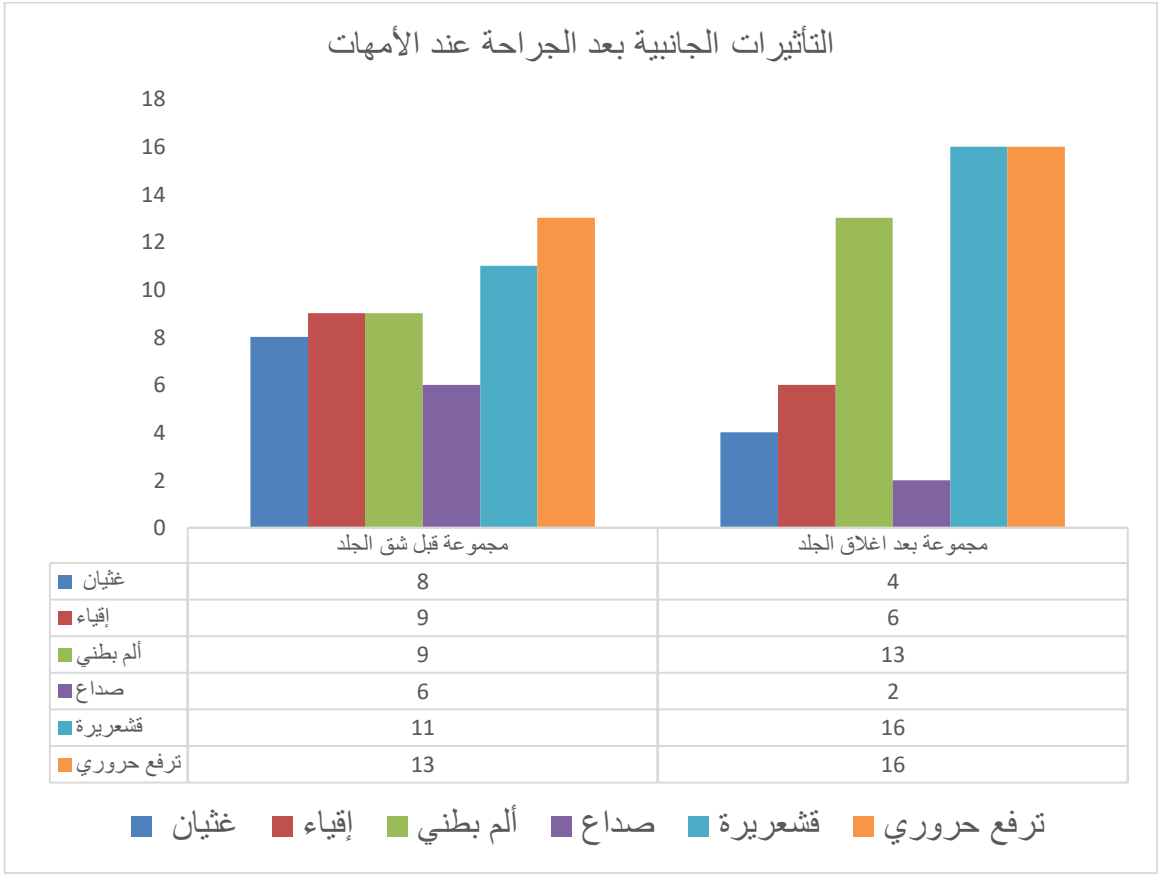


مخطط رقم (7) الحاجة لمقبضات الرحم

التأثيرات الجانبية بعد الجراحة عند الأمهات:

جدول رقم(**8**) التأثيرات الجانية بعد الجراحة عند الأمهات :

	غثيان	إقياء	ألم بطني	صداع	قشعريرة	ترفع حروري
مجموعة قبل شق الجلد	8	9	9	6	11	13
مجموعة بعد إغلاق الجلد	4	6	13	2	13	16
	0.74	0.57	0.55	0.55	0.721	0.879



مخطط رقم (**8**) التأثيرات الجانية بعد الجراحة عند الأمهات

من الجدول والمخطط السابق وجدنا ما يلي:

حدث الغثيان عند**8%** من المجموعة الأولى مقابل **4%** من المجموعة الثانية, والإقياء عند **9%** من المجموعة الأولى مقابل **6%** للمجموعة الثانية, والترفع الحروري حدث عند **13%** من المجموعة الأولى مقابل **16%** من المجموعة الثانية, بينما حدثت القشعريرة عند **11%** من المجموعة الأولى مقابل **16%** من البمجموعة الثانية.

مما سبق نجد أن حدوث الاختلاطات عند الأم نتيجة إعطاء الميزوبروستول الشرجي متقارب بين المجموعتين , فالتأثير الجانبي للميزوبوستول لا يتعلق بإعطائه قبل أو بعد الجراحة, أي أن زمن الإعطاء لا يؤثر على حدوث التأثير الجانبي.

حسب الدراسة الحالية فإن التأثير الجانبي الأشيع لإعطاء الميزوبروستول شرجيا كان الترفع الحروري العابر والقشعريرة والتي كانت متقاربة بين مجموعتي الدراسة .

التأثيرات الجانبية على المولود حسب سلم أبغار:

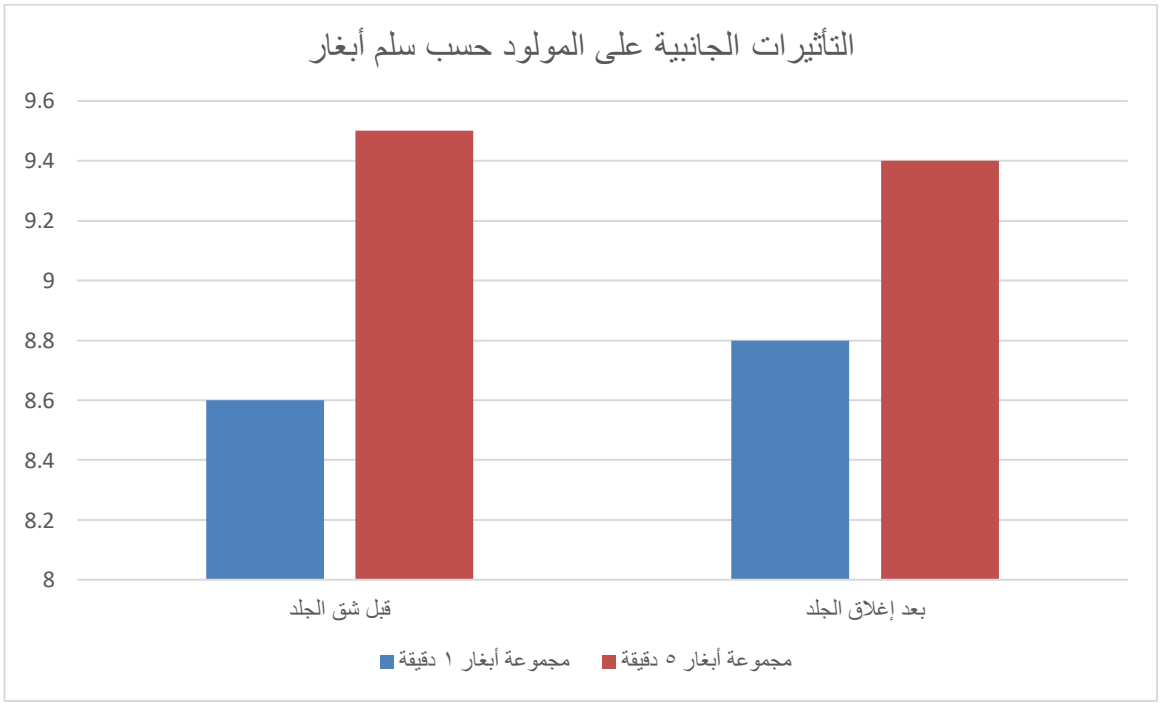
جدول رقم **(9)** التأثيرات الجانبية على المولود حسب سلم أبغار:

	مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد	مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد	p-value
مجموع أبغار(1 دقيقة)	8.6±1.12	8.8±1.22	0.244
مجموع أبغار(5 دقيقة)	9.5±0.34	9.4±0.51	0.221

من الجدول السابق يتضح مايلي:

تقييم المولود حسب سلم أبغار متقارب بين مجموعتي الدراسة ,

وبالتالي لا فرق هام إحصائيا في إعطاء الميزوبروستول قبل شق الجلد أو بعد إغلاق الجلد في التأثير على المولود.



مخطط رقم **(9)** التأثيرات الجانبية على المولود حسب سلم أبغار

مناقشة ومقارنة مع الدراسات العالمية:

تضمن بحثنا **200** مريضة خضعن لقيصرية انتخابية, وتم تقسيم العينة لمجموعتين: **100** مريضة تم إعطاءها **400** مكغ ميزوبروستول شرجي قبل شق الجلد مباشرة, و **100** مريضة تم إعطاءها **400** مكغ ميزوبروستول شرجي بعد إغلاق الجلد مباشرة.

قمنا بمراجعة ثلاث دراسات مشابهة لدراستنا واستخلاص أهم نتائج هذه الدراسات ومقارنتها مع نتائج دراستنا، وفيما يأتي أهم النتائج التي وجدناها في دراستنا وأهم نقاط المقارنة بينها وبين نتائج الدراسات العالمية:

المقارنة العامة بين الدراسات:

جدول رقم(10) مقارنة عامة بين دراستنا والدراسات السابقة

الباحث	دراستنا	A. Ragab et al. [96]	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	Maged ET AL. [98]
الدولة	سورية	مصر	إيران	مصر
السنة	2020-2021	2014	2018	2018
العدد	200	348	120	200
عدد مجموعة قبل شق الجلد	100	174	60	100
عدد مجموعة بعد إغلاق الجلد	100	174	60	100
جرعة الميزوبروستول	400مكغ	400مكغ	400مكغ	400مكغ

من الجدول السابق نجد أن أغلب الدراسات حديثة وحجم العينة يتراوح بين **120** و **348** سيدة وأن الدراسات استخدمت نفس جرعة الميزوبروستول.

مناقشة نتائج العمر الوسطي للسيدات والعمر الحملي وعدد الولادات بين المجموعتين ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

جدول رقم(**11**) مقارنة عمر السيدات والعمر الحملي وعدد الولادات مع الدراسات السابقة

		mean±sd	
	الدراسة	**قبل**	**بعد**
عمر السيدات	**دراستنا**	27.2±4.3	26.9±6.1
	A. Ragab et al. [96]	27.4±4.1	28.1±5.1
	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	29.2±6.3	29.0±5.9
	Maged ET AL. [98]	27.3±4.4	27.6±4.8
العمر الحملي	**دراستنا**	38.7±1.0	38.4±1.0
	A. Ragab et al. [96]	39.2±0.3	39.3±0.7
	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	38.0±1.0	37.8±1.0
	Maged ET AL. [98]	38.3±1.1	38.8±1.1
عدد الولادات	**دراستنا**	3.1±1.4	3.3±1.2
	A. Ragab et al. [96]	5.2±2.1	5.5±2.9
	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	3.4±1.4	3.2±1.4
	Maged ET AL[98]	2.3±0.9	2.4±0.9

من الجدول السابق نجد أن عمر السيدات الوسطي في مجموعتي الدراسة كان متقاربا" في دراستنا وفي الدراسات الثلاثة, وكذلك متوسط العمر الحملي ومتوسط عدد الولادات.

مناقشة نتائج قيم الخضاب في المجموعتين قبل وبعد الولادة ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

جدول رقم(12) قيم الخضاب في المجموعتين ومقارنتها مع الدراسات العالمية

	الدراسة	قبل الولادة	بعد الولادة
الخضاب في مجموعة قبل شق الجلد	**دراستنا**	11.9±1.0	12.1±1.1
	A. Ragab et al. [96]	11.18±1.06	11.16±1.1
	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	11.5±1.1	12.0±1.2
	Maged ET AL. [98]	11.7±1.7	11.7±1.6
الخضاب في مجموعة بعد إغلاق الجلد	**دراستنا**	11.5±0.9	11.2±1.2
	A. Ragab et al. [96]	10.05±1.03	9.8±1.02
	A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	11.0±1.3	10.9±1.29
	Maged ET AL. [98]	10.9±1.4	10.2±1.5

من الجدول السابق نجد مايلي:

في دراستنا كان مستوى الخضاب قبل الجراحة متقارب بين مجموعتي الدراسة قبل شق الجلد وبعد إغلاق الجلد بينما كان انخفاض الخضاب أكبر في مجموعة الإعطاء للميزوبروستول الشرجي بعد إغلاق الجلد مقابل الإعطاء قبل شق الجلد, وهذا يتوافق مع دراسة **A. Ragab et al.** و**Maged ET AL.** و يختلف مع دراسة **A. Sharafi, M. Ghasemi** حيث وجد أن مقدار انخفاض الخضاب لم يختلف بين المجموعتين.

أي في دراستنا الإعطاء الشرجي للميزوبروستول قبل شق الجلد يقلل من كمية النزف الحاصل , و تتوافق هذه النتيجة مع ما ورد في دراستي **A. Ragab et al.** و**Maged ET AL.** .

بينما لم تجد دراسة **A. Sharafi, M. Ghasemi.** أي تأثير لزمن الإعطاء على كمية النزف الحادثة.

مناقشة نتيجة الحاجة للمقبضات والمقارنة مع الدراسات العالمية:

جدول رقم(13) الحاجة للمقبضات والمقارنة مع الدراسات العالمية

الدراسة	مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد	مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد
دراستنا	22%	40%
A. Ragab et al. [96]	21.8%	39.7%
A. Sharafi, M. Ghasemi [97]	47%	85%
Maged ET AL. [98]	7%	21%

من الجدول السابق نجد أن الإعطاء الشرجي للميزوبروستول قبل شق الجلد يخفف من الحاجة للمقبضات حيث أن الحاجة لمقبضات الرحم كانت أكبر في مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد ، وتوافق هذه النتيجة ما ورد في الدراسات الثلاثة, وبالتالي فالتأثير الأفضل لإعطاء الميزوبروستول الشرجي يكون بالإعطاء قبل شق الجلد.

مناقشة نتائج التأثيرات الجانبية عند الأم والجنين بين المجموعتين ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

أشيع تأثير جانبي عند السيدات في دراستنا كان القشعريرة والترفع الحروري العابر في كلا مجموعتي الدراسة بينما كان التأثير الجانبي الاشيع هو الألم البطني في مجموعة الإعطاء قبل شق الجلد والإسهال في مجموعة الإعطاء بعد إغلاق الجلد حسب دراسة **A. Sharafi, M. Ghasemi.**

التأثير الجانبي للميزوبروستول عند المريضات لا يتعلق ب زمن الإعطاء قبل شق الجلد أو بعد إغلاق الجلد أي أن زمن الإعطاء لا يؤثر على حدوث التأثير الجانبي وهو ما يتوافق مع دراسة**.A. Ragab et al** .

بالمقارنة مع نتائج الدراسات العالمية التي راجعت التأثير الجانبي للميزوبروستول فمويا والتي تكون الحاجة فيها الجرعة من**600** ميكروغرام نجد أن نسبة حدوث الترفع الحروري والقشعريرة أقل عند الإعطاء الشرجي مما يجعل الإعطاء الشرجي آمنا أكثر.

ووجدنا أن تقييم المولود حسب سلم أبغار كان متقاربا بين مجموعتي الدراسة في دراستنا وفي الدراسات العالمية التي قارننا بها.

التوصيات:

يوصى بإعطاء الميزوبروستول الشرجي بجرعة **400** ميكروغرام قبل شق الجلد مباشرة عند إجراء القيصرية للاستفادة من تأثيره في تقليل النزف الحاصل بعد الولادة القيصرية وتقليل الحاجة لمقبضات الرحم وتفادي التأثيرات الجانبية الناجمة عن الإعطاء بالطريق الفموي.

وتفادي التأثيرات الجانبية للأوكسيتوسين , والاستعاضة عنه بالميزوبروستول الشرجي قبل القيصرية عندما لا يمكن الحصول عليه أو عدم القدرة على تبريده كما في الأرياف .

الملاحق

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

الموافقة المستنيرة

العنوان : مقارنة بين تأثير الميزوبروستول الشرجي عند استخدامه قبل وبعد القيصرية الانتخابية على نزف ما بعد الولادة القيصرية

الباحثة : د. ولاء عبدو الحسن

سيدتي: سنقوم بدراسة لل مقارنة بين تأثير الميزوبروستول الشرجي عند استخدامه قبل وبعد القيصرية الانتخابية على نزف ما بعد الولادة القيصرية في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق ولذلك تهمنا مشاركتك في الدراسة وإعطاؤنا بعض البيانات التي لن تشتمل على ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط , إن هذه الدراسة لا تشتمل على أي تداخل من شأنه التأثير في تدبير المرض , ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية إضافية.

إن ملء الاستبيان والمشاركة في الدراسة غير ملزمين , ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المشفى , ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه كما أننا سنرحب بأي استفسار لديك بخصوص الحالة التي تعانين منها.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً , والإجابة على أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع مع علمي أن هذه المشاركة غير مأجورة .

اسم وتوقيع السيدة

استمارة الدراسة

رقم المريضة: التاريخ:

اسم السيدة: العمر:

الشكاية الرئيسية :

تاريخ آخر دورة طمثية :

السوابق المرضية:

القصة التوليدية:

الفحص السريري:

التصوير الصدوي:

الفحوص المخبرية قبل العملية القيصرية:

الفحوص المخبرية بعد العملية القيصرية:

الحاجة لمقبضات الرحم :

أبغار الجنين:

التأثيرات الجانبية عند الأم:

فهرس الجداول:

الجدول	الصفحة
الجدول رقم(1) العلاجات الدوائية المستخدمة في تدبير النزف التالي للولادة	**23**
جدول رقم (2) دراسة العلاقة بين عمر السيدة في عينة الدراسة	**49**
جدول رقم (3) توزع العمر الحملي حسب الإعطاء قبل وبعد الولادة	**51**
جدول رقم (4) توزع عدد الولادات حسب الإعطاء قبل وبعد :	**52**
جدول رقم (5) مستوى الخضاب الوسطي قبل القيصرية	**54**
دول رقم (6) قيم الخضاب وفقد الدم	**55**
جدول رقم (7) الحاجة لمقبضات الرحم	**57**
جدول رقم(8) التأثيرات الجانية بعد الجراحة عند الأمهات :	**58**
جدول رقم(9) التأثيرات الجانبية على المولود حسب سلم أبغار:	**60**
جدول رقم(10) مقارنة عامة بين دراستنا والدراسات السابقة	**61**
جدول رقم(11) مقارنة عمر السيدات والعمر الحملي وعدد الولادات مع الدراسات السابقة	**62**
جدول رقم(12) قيم الخضاب في المجموعتين ومقارنتها مع الدراسات العالمية	**63**
جدول رقم (13)الحاجة للمقبضات والمقارنة مع الدراسات العالمية	**64**

المراجع:

1. Waterstone M Bewley S Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. BMJ. 2001
2. 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 .
3. UPToDate.2019.
4. Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE. Abdominal surgical incisions for caesarean section ,Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD004453.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 76, October 2006:postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006;108(4):1039–47.
6. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2008(1):CD003249.
7. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum hemorrhage in the third stage of labor. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16(2):143–50.
8. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. Rev Obstet Gynecol 2009;2(3):159–68.
9. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001;344(1):38–47.
10. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum hemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9543):1248–53.
11. MirteimouriM, Tara F, Teimouri B, Sakhavar N, Vaezi A. Efficacy of rectalmisoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. Iran J Pharm Res 2013;12(2):469–74.

12. Lapaire O, Schneider MC, Stotz M, Surbek DV, Holzgreve W, Hoesli IM. Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency cesarean delivery. Int J Gynecol Obstet 2006;95(1):2–7.
13. Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. Int J Gynecol Obstet 2010;109(1):25–9.
14. Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzer B, et al. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. Hum Reprod 2005; 20(12):3414–8.
15. Ercan CM, Coksuer H, Karasahin KE, Alanbay I, Aydogan U, Parlak A, et al. Comparison of different preoperative sublingual misoprostol regimens for surgical termination of first trimester pregnancies: a prospective randomized trial. J Reprod Med 2011;56(5–6):247–53.
16. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002; 17:332.
17. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol:pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. Int J Gynaecol Obstet 2007; 99 Suppl 2:S160.
18. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002;17(2):3326.
19. Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B. How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? PLoS One 2019; 14:e0221216.
20. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017; 130:e168. Reaffirmed 2019.
21. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, et al. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health

Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014; 121 Suppl 1:5.

22. Reale SC, Easter SR, Xu X, et al. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. Anesth Analg 2020; 130:e119.
23. . Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. [Epidemiology of post-partum haemorrhage]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2014; 43:936.
24. Lockwood CJ, Schatz F. A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation. J Soc Gynecol Investig 1996; 3:159.
25. Lockwood CJ, Nemerson Y, Krikun G, et al. Steroid-modulated stromal cell tissue factor expression: a model for the regulation of endometrial hemostasis and menstruation. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1014.
26. Lockwood CJ. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progestin during decidualization of human endometrial stromal cells. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:798. 9.
27. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. The decidua regulates hemostasis in human endometrium. Semin Reprod Endocrinol 1999; 17:45.
28. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg 2010; 110:1368.
29. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, et al. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2021; 137:305.
30. Conrad LB, Groome LJ, Black DR. Management of Persistent Postpartum Hemorrhage Caused by Inner Myometrial Lacerations. Obstet Gynecol 2015; 126:266.
31. Sheiner E, Sarid L, Levy A, et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18:149.

32. Mhyre JM, Shilkrut A, Kuklina EV, et al. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998-2007. Obstet Gynecol 2013; 122:1288.
33. Rouse DJ, Leindecker S, Landon M, et al. The MFMU Cesarean Registry: uterine atony after primary cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:1056.
34. Cheng YW, Delaney SS, Hopkins LM, Caughey AB. The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. Am J Obstet Gynecol 2009; 201:477.e1.
35. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2011; 118:561.
36. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, et al. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:51.e1.
37. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:449.e1.
38. Sharp GC, Saunders PT, Greene SA, et al. Intergenerational transmission of postpartum hemorrhage risk: analysis of 2 Scottish birth cohorts. Am J Obstet Gynecol 2014; 211:51.e1.

39. Bruning AH, Heller HM, Kieviet N, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 189:38.
40. Oberg AS, Hernandéz-Diaź S, Frisell T, et al. Genetic contribution to postpartum haemorrhage in Swedish population: cohort study of 466,686 births. BMJ 2014; 349:g4984.

41. Giannella L, Mfuta K, Pedroni D, et al. Delays in the delivery room of a primary maternity unit: a retrospective analysis of obstetric outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26:593.
42. Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, Clifton VL. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. BJOG 2016; 123:1929.
43. Nyfløt LT, Sandven I, Oldereid NB, et al. Assisted reproductive technology and severe postpartum haemorrhage: a case-control study. BJOG 2017; 124:1198.
44. Skalkidou A, Sundström-Poromaa I, Wikman A, et al. SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden. BJOG 2020; 127:1366.
45. "Risk Factors Assesment،" California Maternal Quality Care Collaborative٢٠١٥ ،. [Online]. Available: https://www.cmqcc.org/resource/ob-hem-risk-factor-assessment. [Accessed 02 December 2019].
46. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14:1.
47. Diaz V, Abalos E, Carroli G. Methods for blood loss estimation after vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2018; 9:CD010980.
48. Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 794. Obstet Gynecol 2019; 134:e150.
49. Prata N, Gerdts C. Measurement of postpartum blood loss. BMJ 2010; 340:c555.
50. Li XF, Fortney JA, Kotelchuck M, Glover LH. The postpartum period: the key to maternal mortality. Int J Gynaecol Obstet 1996; 54:1. 57.
51. Novello A, King JC. Health advisory: Prevention of maternal deaths through i mproved management of hemorrhage. www.acog.org/acog_districts/dist_notice.cf m?recno=1&bulletin=1517 (Accessed on May 02, 2006). 67.

52. Dahlke JD ،Mendoz-Figueroa H ،Maggio L ،"Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines،" . Am J Obstet Gynecol ،p. 213.e1. Graphic 73412 Version 10.0 ،2015.
53. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. Am Fam Physician 2017; 95:442.
54. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. Am J Hematol 2012; 87 Suppl 1:S16.
55. Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Alvarez Luque A, et al. Outcomes of pelvic arterial embolization in the management of postpartum haemorrhage: a case series study and systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 206:12.
56. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials 2010; 11:40.
57. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2017.
58. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. Obstet Gynecol 2009; 113:293.
59. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994; 331:1601. 74.
60. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:526.
61. March CM. Intrauterine adhesions. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22:491.
62. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65:109.

63. Poujade O, Grossetti A, Mougel L, et al. Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. BJOG 2011; 118:433.
64. Rasheed SM, Amin MM, Abd Ellah AH, et al. Reproductive performance after conservative surgical treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124:248.
65. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. Ann Hematol 2012; 91:143.
66. Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Single-dose intravenous iron infusion or oral iron for treatment of fatigue after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. Vox Sang 2017; 112:219.
67. Sultan P, Bampoe S, Shah R, et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019; 221:19.
68. Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, et al. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort. Am J Obstet Gynecol 2014; 210:229.e1.
69. Ford JB, Roberts CL, Bell JC, et al. Postpartum haemorrhage occurrence and recurrence: a population-based study. Med J Aust 2007; 187:391.
70. Ruiter L, Kazemier BM, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage and manual removal of the placenta: A longitudinal linked national cohort study in The Netherlands. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238:114.
71. Kadir RA, Kingman CE, Chi C, et al. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? Haemophilia 2007; 13:178.
72. Kadir RA, Aledort LM. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. Clin Lab Haematol 2000; 22 Suppl 1:12.
73. Ramos GA, Moore TR. Obstetric Procedures. In: Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ,editors. Hacker and Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. 5th edition.Philadelphia: Saunders; 2010. p. 219–27.

74. Madhukar Pai. Medical interventions: caesarean sections as a case study. Econ PolWkly 2000;35(31):2755–61.
75. Khawaja M, Choueiry N, Jurdi R. Hospital-based caesarean section in the Arab region:an overview. East Mediterr Health J 2009;15(2):45869.
76. Toy EC, Yeomans E, Fonseca L, Ernest JM. Case 6. In: Toy TC, Yeomans E, Fonseca L,Ernest JM, editors. Case Files High Risk Obstetrics. New York: McGraw-Hill; 2011.p. 63–73.
77. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesion development following cesarean and open intra-abdominal gynecological operations: a review. Reprod Sci 2011;18(12):1166–85.
78. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2011;205(3):262.e1–8.
79. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery:implications for the anaesthesiologist. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24(3).
80. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e168-e186. doi:10.1097/AOG.0000000000002351.
81. 3. Cytotec (misoprostol) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer; January 2017.
82. Zieman M ،Fong SK ،Benowitz NL ،Banskter D ،Darney PD. ،"Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration،" Obstet Gynecol ،p. 90:88–921997.
83. Meckstroth KR ،Whitaker AK ،Bertisch S ،Goldberg AB ،Darney PD ، "Misoprostol administered by epithelial routes،" Obstet Gynaecol ،p. 108:82–90،2006.
84. Tang OS ،Schweer H ،Seyberth HW ،Lee SWH ،Ho PC ، "Pharmacokinetics of different routes of administration ofmisoprostol،" Hum Reprod ،p. 17:332–6،2002

85. Ho PC ،Ngai SW ،Liu KL ،Wong GC ،Lee SW ،"Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy،" Obstet Gynecol ،p. 90:735–8 1997.
86. Gu¨lmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT,et al. WHO multicentre randomized study of misoprostol in the management of the third stage of labour. Lancet 2001;358:689-95.
87. Gu¨lmezoglu AM, Forna F, Villar J,Hofmeyr G. Prostaglandins forpreventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev2007;3:CD000494
88. .Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, et al. Prevention of postpartum haemorrhage with misoprostol. Int J Gyneacol Obstet 2007;99(Suppl 2):198-201
89. Mousa H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2007;2007(1):1-25.
90. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 17the dition [online] 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/ a95053_eng.pdf [Last accessed 13 October 2011]
91. Afolabi EO, Kuti O, Orji EO,Ogunniyi SO. Oral misoprostol versus intramuscular oxytocin in the active management of the third stage of labor. Singapore Med J 2010;51(3):207-11
92. Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. Int J Gynaecol Obstet 2007;97:2-5
93. Hofmeyr JG, Gu¨lmezoglu AM.misoprostol for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2008;22:1025-41.
94. Sloan NL, Durocher J, Aldrich T, et al.What measured blood loss tells us about postpartum bleeding: a systematic review. BJOG 2010;117:788-800.
95. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage Wendy R Sheldon, Jennifer Blum, Jill Durocher & Beverly

Winikoff†Gynuity Health Projects, 15 East 26th Street, Suite 801, New York, NY 10010, USA.

96. Ragab A, Barakat R, Alsammani MA. A randomized clinical trial of preoperative versus postoperative misoprostol in elective cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Jan;132(1):82-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.057. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26522140.
97. Sharafi A, Ghasemi M. Comparison of rectal misoprostol's effect when used before and after a cesarean section on post-cesarean bleeding. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 Feb;48(2):129-132. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.10.017. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30394344.
98. Maged AM, Fawzi T, Shalaby MA, Samy A, Rabee MA, Ali AS, Hussein EA, Hammad B, Deeb WS. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Oct;147(1):102-107. doi: 10.1002/ijgo.12922. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31304593.