*جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دور البروجسيترون المهبلي في الوقاية من المخاض المبكر عند المريضات اللواتي لديهن عنق رحم قصير

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

برئاسة

الأستاذ الدكتـــور

كنعان السقا

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتـــور

هيثم عباسي

إعداد الدكتورة

لينا الحموي

بسم الله الرحمن الرحيم

شكروتقدير

أتقدم بالشكر للأستاذ الدكتور هيثم عباسي الذي أشرف على هذه الدراسة...

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

تقديري للطاقم التمريضي والإداري في المشفى.....

شكري للسيدات اللاتي شاركن في الدراسة .....

الفهرس

قائمة محتويات الدراسة

	رقم الصفحة
القسم النظري	6
المخاض المبكر	7
تقييم عنق الرحم	13
البروجستيرون	17
القسم العملي	24
منهج الدراسة	25
عنوان الدراسة	25
أهمية الدراسة	25
هدف الدراسة	26
المواد والطرائق	26
نتائج الدراسة	31
خلاصة النتائج	42
التوصيات	44
الملاحق	45
المراجع	48

القسم النظري

المخاض المبكر

مقدمة:

يمكن تعريف المخاض المبكر Pre term labor (PTL) بأنه حدوث تقلصات رحمية منتظمة والتي تسبب اتساعاً مترقياً في عنق الرحم بعد الأسبوع 20 من الحمل وقبل نهاية الأسبوع 37 حملي.

ينتهي حوالي 12% من الحمول بالولادة المبكرة، وإن هذه النسبة في ازدياد. ولا يزال الخداج عند الوليد مسؤول عن 75%–80% من المراضة والوفيات الوليدية (17).

السببيات:

لا يمكن التعرف على سبب المخاض المبكر في 50% من حالاته، ويعتقد حاليا بأنه حادثة مزمنة طويلة الأمد ومتعددة العوامل. تعد قصة ولادة باكرة سابقة السبب الأول عند الولودات (9).

إن العامل المسبب غير معروف، واقترح كل من: سوء التغذية والفلورا الجرثومية أو الفيروسية للطرق التناسلية بسبب سوء النظافة الشخصية والجهل والنسبة العالية للحمول بأعمار صغيرة وتكرر الولادة المفرط والإجهاد النفسي والفيزيائي.

تتضمن عوامل الخطورة ما يلي:

1- التدخين وتعاطي الكحول والكوكايين.
2- نقص الوزن قبل الحمل أو نقص اكتساب الوزن.
3- الأخماج المهبلية (الداء المهبلي الجرثومي والسيلان والكلاميديا والمشعرة المهبلية).
4- البيلة الجرثومية اللاعرضية بالمكورات العقدية B .
5- العنف المنزلي.
6- ساعات العمل الطويلة أو العمل المجهد.

التأثيرات الوالدية:

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

التأثيرات الجنينية والوليدية:

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 الاكسجة 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. الداء الرئوي المزمن. تعتمد شدة كل من هذه المشاكل بشكل كبير على العمر الحملي للطفل.

الفيزيولوجيا الطبيعية للتقلصات الرحمية في المخاض:

يحدث تقلص وارتخاء العضلة الرحمية استجابة لحركة خيوط الأكتين والميوزين. ينظّم تدفق الكالسيوم حركة الخيوط، وتقوم آليات متعددة بتنظيم تدفق الكالسيوم مؤثرة على التوازن بين تقلص العضلة وارتخائها. إن الهرمونات هي أحد المنظمات الهامة لتقلص العضلة الرحمية (35).

تقوم إشارة جنينية (البروتين A للعامل السطحي SP-A) من الرئتين الناضجتين بتحريض المخاض الطبيعي في تمام الحمل.

تلعب كل من وظيفة الرحم وعنق الرحم دوراً هاماً في بدء وتطور المخاض والولادة في تمام الحمل وفي المخاض المبكر.

يخضع عنق الرحم لتبدلات دراماتيكية خلال الحمل والولادة، وهي التبدلات التي تدعى بنضج العنق؛ حيث يتحول من حالة مغلق وقاسي وصلد إلى حالة لين وسهل الانفتاح وهي الحالة التي تسمح بولادة مهبلية ناجحة. يتكون عنق الرحم بشكل أساسي من نسيج ضام ليفي يتكون من لحمة خارج خلوية والتي تتكون بشكل أساسي من الكولاجين (70% من النمط I، وحوالي 30% من النمط III 6) مع الإيلاستين والبروتيوغليكان، وقسم خلوي يتكون من عضلات ملساء، وأرومة ليفية، وظهارة وأوعية دموية (21).

إن نضج عنق الرحم هو عملية كيماحيوية فاعلة، وتحدث بشكل مستقل عن تقلصات الرحم، وأظهرت الدراسات أن نضج العنق يحدث بإعادة تشكل اللحمة خارج الخلوية وخاصة الكولاجين، وليس فقط تناقص التركيز بنسبة 30–70% ولكن أيضاً التحول من كولاجين غير منحل إلى كولاجين أكثر انحلالاً، ويعد نضج العنق رد فعل شبه التهابي مع ارتشاح الخلايا البيضاء، وازدياد السيتوكينات (انترلوكين–1، وانترلوكين–8)، والبروتيناز الفلزي، ويبدو أنه يتم تنظيم هذه العملية من قبل الهرمونات الستيروئيدية (وبشكل أساسي البروجسترون والأستروجين)، إذ تنجح معاكسات البروجستينات في إحداث إنضاج عنق الرحم (15).

إن الأحداث التي تطلق إعادة تشكل العنق في المخاض المبكر تختلف عنها في تمام الحمل، تداخل في المخاض المبكر تغيرات في تجمع الخلايا المناعية مع تفعيل المتممة وتبدل تكون الكولاجين (22)، وبالإضافة لذلك تتداخل تغيرات في الحاجز الظهاري في إعادة التشكل العنقي الباكر، وتخضع Claudins والتي تنظم الالتصاق الخلوي الخلوي ونفوذية الحاجز الظهاري لتغيرات في التعبير خلال إعادة التشكل العنقي (37).

تتداخل هرمونات ووسائط أخرى في نضج العنق وهي دي هيدروتستوسترون، والبروستاغلانديات، ووسائط موضعية أخرى كالعامل المفعل للصفيحات PAF، وأكسيد النتريت (34)،(20).

البروستاغلاندينات Prostaglandins:

يقوم كل نسيج باصطناع نوع معين من البروستاغلاندينات، فعلى سبيل المثال تنتج الساقطة البروستاغلاندين $F_2\alpha$ بشكل أساسي وكمية قليلة من البروستاغلاندين E_2، بينما تنتج الأغشية الأمنيوسية والكوريونية البروستاغلاندين E_2، وتنتج عضلة الرحم البروستاسيكلين (PGI_2) وكمية قليلة من البروستاغلاندين $F_2\alpha$.

يقوم الترومبوكسان و$PGF_2\alpha$ وPGE_2 بتحضير عضلة الرحم للمخاض بتعزيز تطور الوصلات الفجوية Gap Junctions (وهي مناطق اتصال بين الخلايا) وتنسيق تقلصات العضلات الملساء، وتقوم المواد السابقة بتنبيه تقلصات العضلة الرحمية بتسهيل دخول الكالسيوم إلى العضلة الملساء بحيث يمكن للعضلة أن تتقلّص وتعزّز نضج عنق الرحم.

يقوم PGI_2 خلال الحمل بتهدئة الرحم بتثبيط وظيفة الوصلات الفجوية عن طريق تثبيط تحرر الفوسفوليباز A2 و C وحصر دخول الكالسيوم إلى الخلايا. ويتعرقل إنتاج PGI_2 خلال المخاض بسبب المستويات العالية من الكورتيزول الوالدي والجنيني.

الاستروجين Estrogen :

ينبّه الاستروجين تقلصات براكستون–هيكس، ويسهّل تطور الوصلات الفجوية، ويعزّز مستقبلات الاوكسيتوسين، وينبّه أيضا الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات، ويثبّط اصطناع البروجسترون في الأغشية الجنينية، ويؤثّر بذلك موضعياً على نسبة البروجسترون إلى الاستروجين في السائل الامنيوسي عند تمام الحمل.

البروجسترون Progesterone:

إن سحب البروجيسترون لا يسبب بدء المخاض الحقيقي لكنّه قد ينبّه اصطناع سليفة IL-1β. وفي الوقت نفسه يمنع البروجسترون تحرر IL-1β والفوسفولیباز A2 ويحصر تأثير الاستروجين على تحريض مستقبلات الاوكسيتوسين. لذا يبدو أن البروجيسترون يؤثّر في الاستعداد للمخاض مع المحافظة على هدأة العضلة الرحمية.

الاوكسيتوسين Oxytocin:

يقوي التقلصات الرحمية في الدور الثاني من المخاض وينبّه تحرّر البروستاغلاندين الساقطي بعد الولادة. وهو غير فعّال في تنبيه التقلصات الرحمية في أوائل الحمل.

إنّ الاوكسيتوسين غير فعّال أيضا في تعزيز الوصلات الفجوية وإنضاج عنق الرحم في الحمل الباكر.

الاختبارات التشخيصية:

لا توجد وسيلة مسح روتينية فعالة في التنبؤ بالخطورة العالية للمخاض المبكر، وتتضمن طرق التنبؤ بالمخاض والولادة الباكرتين (4):

1. نظام تقييم الخطر Risk scoring system.
2. معايرة استريول اللعاب salivary estriol.
3. الفيبرونيكتين الجنيني fetal fibronectin (FFN).
4. ألفا فيتو بروتين الأم MS-AFP maternal serum alpha fetoprotein
5. جزيء الالتصاق داخل الخلوي-1 (ICAM-1) المهبلي العنقي intracellular adhesion molecule-1.
6. البروتين الرابط لعامل النمو شبيه الأنسولين المفسفر-1 phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (PhIGFBP-1).
7. العيار المهبلي العنقي للـــ HCG beta-human chorionic gonadotropin.
8. طول عنق الرحم Cervical Length

معايير تشخيص المخاض المبكر:

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

يتم التشخيص عادة بوجود (1):

(1) أربعة تقلصات في فترة 20 دقيقة.
(2) عنق رحم آخذ بالاتساع لأكثر من 2 سم.
(3) امحاء العنق بمقدار 80% أو أكثر.

تقييم عنق الرحم Cervical assessment

يستخدم التصوير الصدوي لقياس طول عنق الرحم لتقدير خطر المخاض المبكر. إن تقييم طول عنق الرحم بالإيكو المهبلي هي طريقة مقبولة من حيث النتيجة وبالنسبة للمريضة، أما في التقييم بالإيكو عبر البطن فإن 50% من حالات العنق لا يمكن إظهارها إذا لم تكن المثانة ممتلئة، ولكن امتلاء المثانة يزيد بشكل هام من طول العنق.

يتم التوجيه الأولي بتحديد المقطع السهمي للعنق، وتظهر قناة العنق كخط ناقص الصدى. يحدّد الوصل بين الغشاء الأمنيوسي وقناة العنق مستوى الفوهة الباطنة، وتتوضع الفوهة الخارجية على أخفض نهاية للعنق، ويكون طول العنق المسافة بين الفوهتين على طول باطن القناة. إذا كانت قناة العنق منحنية فإن طول العنق يُقاس إما بجمع خطين مستقيمين يحدّدان القطعتين أو مباشرة بين الفوهتين، يكون عنق الرحم القصير مستقيماً عادةً، بينما العنق المنحني يشير إلى طول عنق أكثر من 25 مم، وبالتالي فهي علامة مطمئنة (30). يقيس طول العنق الطبيعي خلال الحمل 25–70 مم، ويتراوح عرض العنق صدوياً 2–4 مم (29)، ويبين الجدول (1) التالي القيم المئوية لطول عنق الرحم خلال مراحل الحمل.

Group (GW)	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
17–20 GW	33,00	34,00	37,00	38,50	41,00	44,00	45,00
21–24 GW	29,00	30,00	34,50	37,00	39,00	41,00	43,00
25–28 GW	27,00	28,00	33,00	35,00	37,00	40,00	41,40
29–32 GW	26,50	28,00	31,00	33,00	36,50	39,00	40,00

الجدول (1) القيم المئوية لطول عنق الرحم (CL) خلال مراحل الحمل

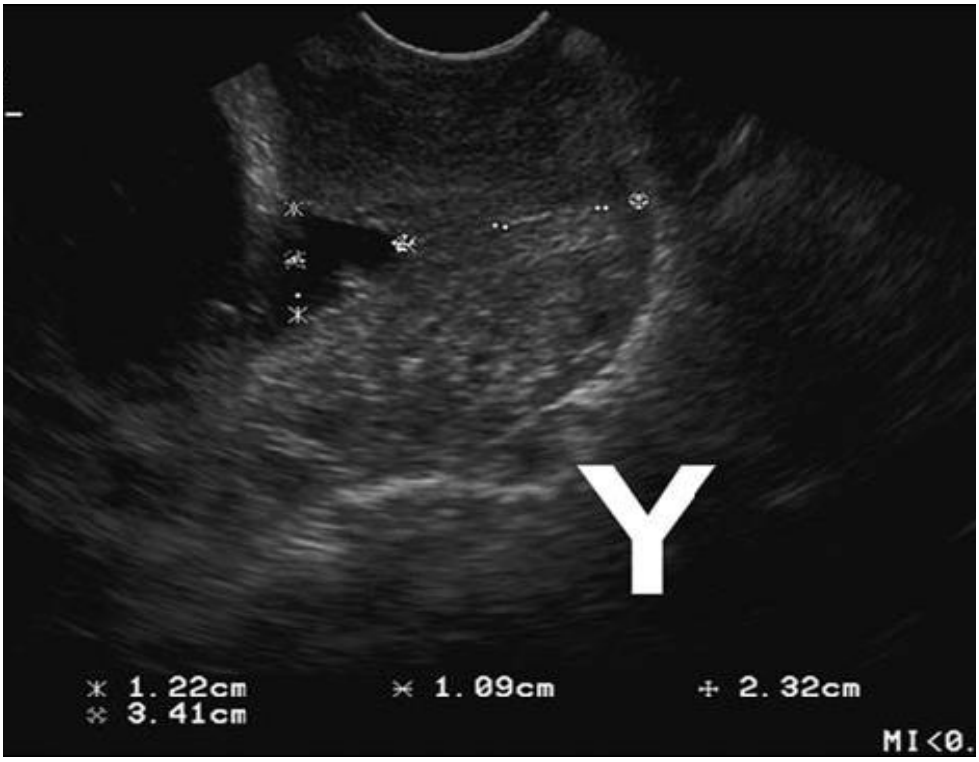
إن تمييز القطعة السفلية عن قناة باطن عنق الرحم صعب قبل الأسبوع 14 من الحمل. لذلك فإن قياس طول عنق الرحم الحقيقي صعب جداً قبل الأسبوع 14 من الحمل، وسجّل أن قياس طول العنق في الثلث الأول غير منبئ بالولادة الباكرة (30).

إذا كانت قناة العنق مغلقة فإن طول عنق الرحم هو القياس الوحيد المطلوب، أما في حال وجود توسع في القناة الباطنة فإنه يتم تسجيل شكل القمع، وقد تم تحديد تطور شكل القمع من الشكل T في الحالة الطبيعية إلى الشكل Y، V وأخيراً الشكل U ويترافق الشكل الأخير مع الولادة الباكرة أكثر من البقية (5). "انظر الأشكال اللاحقة".

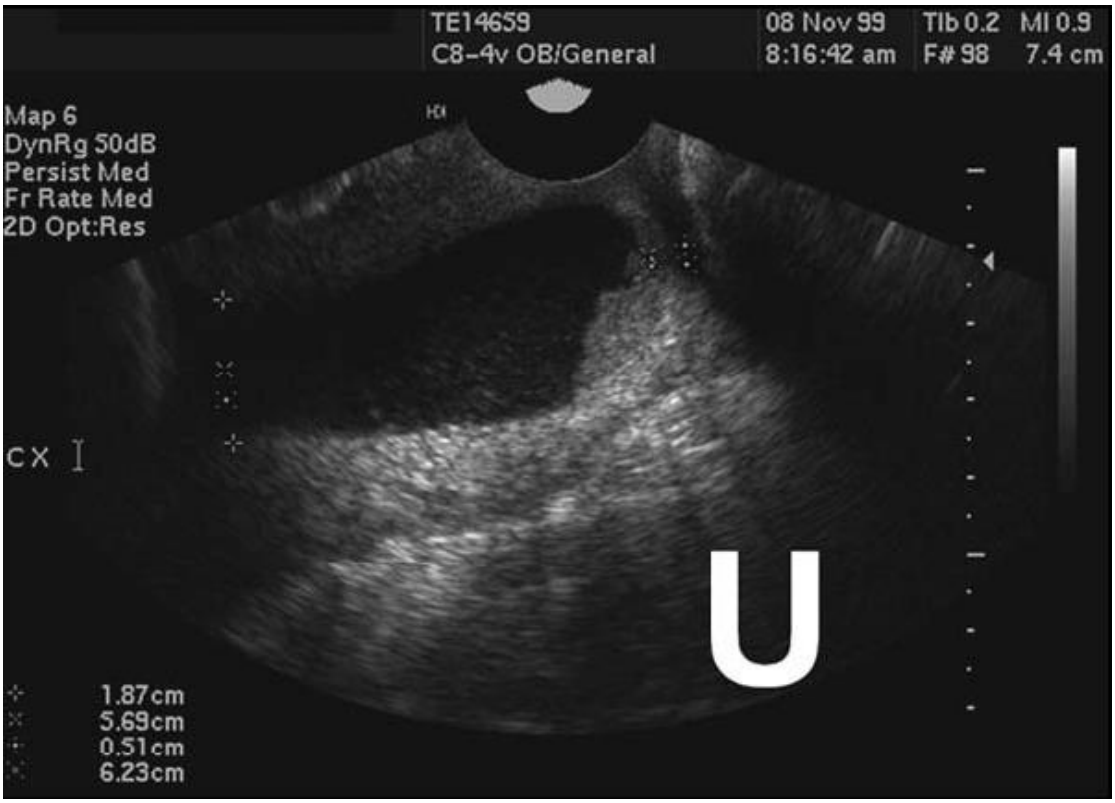
شكل وقياسات عنق الرحم للتنبؤ بالولادة الباكرة:

إن طول عنق الرحم مفيد في التنبؤ بخطر الولادة الباكرة، مع وجود خطر أعلى كلما كان العنق أقصر، وإن العنق القصير منبئ جيد للولادة الباكرة جداً (5). أجرى Iams ورفاقه (1996) دراسة تقدمية متعددة المراكز لقياس عنق الرحم لدى سيدات منخفضات الخطر مع حمل مفرد في الأسبوع 24 من الحمل (n=2915 سيدة) وفي الأسبوع 28 من الحمل (n=2531 سيدة)؛ كان طول عنق رحم ≥ 25 مم يملك حساسية 37% ونوعية 92% وقيمة تنبؤية إيجابية 18% وقيمة تنبؤية سلبية 97% في التنبؤ بالولادة الباكرة <35 أسبوع، وكان الخطر النسبي للولادة قبل الأسبوع 35 من الحمل يبلغ 6 أضعاف لدى السيدات مع عنق رحم أقل من 25 مم أكثر من السيدات مع عنق رحم أكثر من 40 مم.

الشكل (1): صورة بالصدى المهبلي بيدي منظر عنق طبيعي (شكل حرف T) (33).



الشكل (2): صورة صدى مهبلي يبدو فيها شكل Y القمعي المميز بسبب توسع الفوهة الباطنة، وهبوط الأغشية الجنينية ضمن قناة باطن العنق، وتقاصر القطعة البعيدة للعنق (33).



الشكل (3): صورة صدى مهبلي تعطي شكل (U) مع هبوط الأغشية الجنينية وقصر شديد في القطعة البعيدة للعنق، وهذه الموجودات الصدوية غالبا تترافق مع تغيرات مرئية في الفوهة الظاهرة أثناء الفحص السريري (33).

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.

خيارات تدبير المخاض المبكر:

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

أ- **الإماهة والراحة في السرير:**

يجب إتباع أسلوب الإماهة وراحة الفراش فور حضور المريضة.

ب-**الستيروئيدات القشرية:**

أصبح إعطاء الستيروئيدات القشرية لتسريع النضج الرئوي الجنيني مستطباً لكل النساء المعرضات لخطورة الإصابة بالمخاض المبكر بين الأسبوعين 24-34 حملياً، فهي تنقص حدوث الشدة التنفسية عند الولدان، والنزف داخل البطينات، والوفيات الوليدية. تظهر الفوائد المثلى لإعطاء الستيروئيدات القشرية قبل الولادة بعد 24 ساعة من الحقن، وذروتها بعد 48 ساعة، وتستمر لمدة 7 أيام تقريباً، ولا توجد فائدة إضافية من إعادة تطبيق الكورسات (8).

ج- **الصادات:**

لقد درست المعالجة بالصادات للمخاض المبكر بشكل موسع، ووجد أنه لا فائدة منها في تأخير الولادة المبكرة عند أولئك المريضات.

يجب البدء بمعالجة مريضات المخاض المبكر بالصادات للوقاية من إنتان الوليد بالعقديات β، إن الصاد المختار هو البنسيلين G. وكبديل جيد له يستخدم الامبيسلين.

إذا كانت المريضة تتحسس للبنسيلين فان البديل هو سيفازولين، وإذا كان لدى السيدة خطورة عالية للتأق فيمكن استخدام الكليندااميسين أو أريترومايسين (2).

د- **موقفات المخاض:**

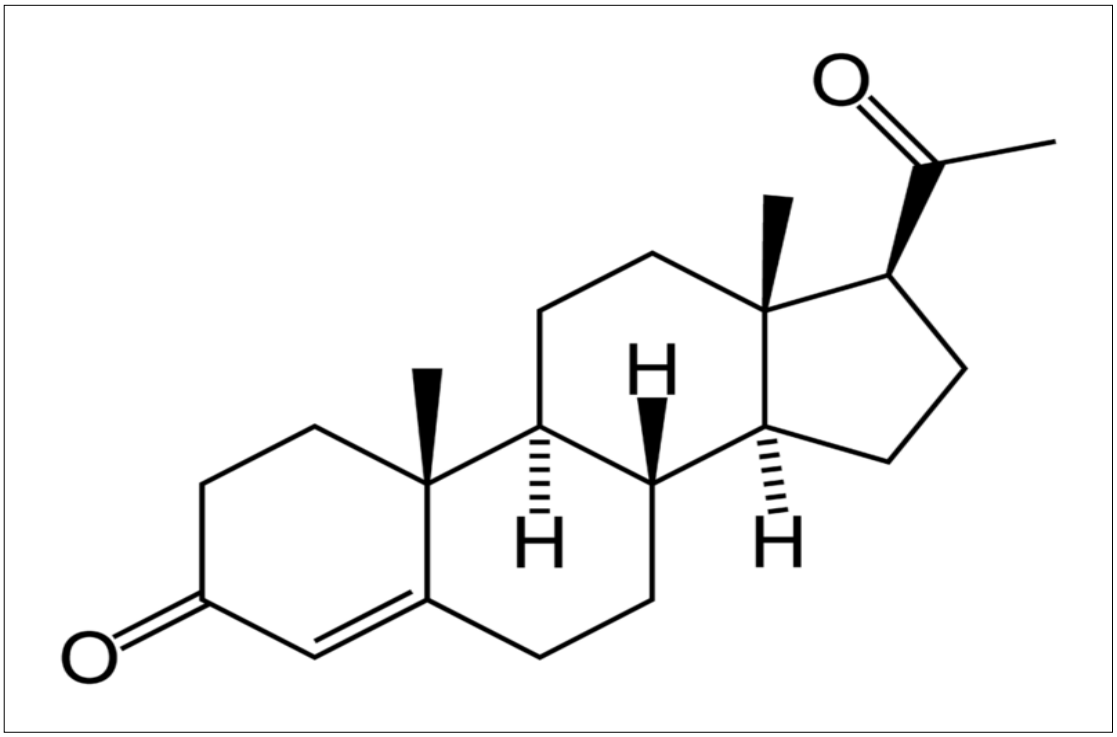
يوجد دليل سريري بأن بعض الأدوية الحالة للمخاض التي استخدمت مبدئيا لتثبيط التقلصات الرحمية في الهجمة الحادة للمخاض المبكر قد يكون لها فائدة محدودة في تأخير الولادة لبضع أيام بحيث تمنح وقتا لتطبيق الستيروئيدات ولنقل الأم إلى مركز رعاية أفضل، مع التأكيد أن جميع الأدوية لها مخاطر وآثار جانبية.

تتضمن الأدوية المستخدمة لحل المخاض سلفات المغنزيوم ومقلدات بيتا وحاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الاوكسيتوسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs (16).

ولا توجد معلومات كافية إلى حد كبير لتفضيل أحد حالّات المخاض على الآخر إلا أن استخدام حاصرات قناة الكالسيوم (مثل النيفيديبين) ومضادات الاوكسيتوسين (مثل Atosiban) آخذ بالانتشار لأن هذه الأدوية تملك تأثيرات جانبية أقل من مقلدات بيتا و المغنزيوم مع فعالية متساوية (36).

البروجستيرون

تم اكتشاف هرمون البروجستيرون عام 1933 م، واشتق اسمه من **PROGE**stational **STER**oidal ket**ONE**، يبلغ الوزن الجزيئي له 314 دالتون. يتركب من أربع حلقات هيدروكربون، ويحتوي على كيتون ومجموعات وظيفية مؤكسدة وفرعي ميثيل "الشكل (4) التالي"، وكباقي الهرمونات الستيروئيدية فهو كاره للماء Hydrophobic.



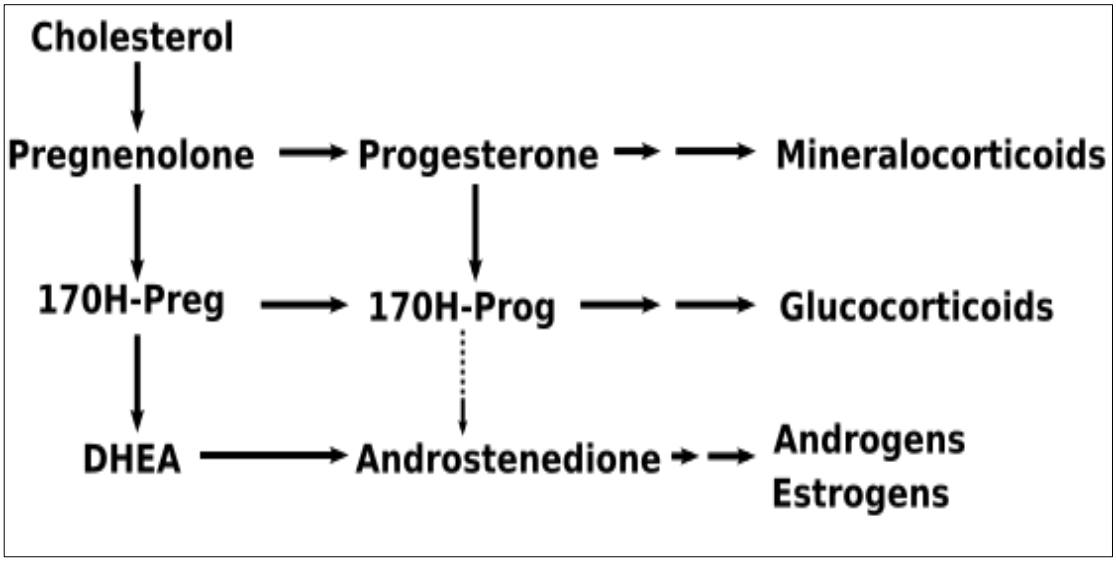
الشكل (4) البنية الجزيئية للبروجسترون

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

تنتج كمية البروجستيرون المزدادة خلال الحمل من الجسم الأصفر خلال أول 8 أسابيع من الحمل، ويتم الحفاظ على الجسم الأصفر من قبل هرمون beta-human chorionic HCG gonadotropinالمفرز 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 250 ملغ من البروجستيرون يومياً.



الشكل (5) سلسلة اصطناع البروجسترون من الكولسترول.

مستويات البروجستيرون:

يكون مستوى البروجستيرون منخفضاً في الطور الأول من الدورة (أقل من 2 نانوغرام/مل)، ويرتفع خلال الطور اللوتيئيني (أكثر من 5 نانوغرام/مل).

تكون القيم في المراحل الباكرة من الحمل بمستويات الطور اللوتيئيني، ومع بدء التحول المشيمي اللوتيئيني تبدأ مستويات البروجستيرون الداعمة للحمل بالإرتفاع حتى تصل إلى 100–200 نانوغرام/مل في تمام الحمل.

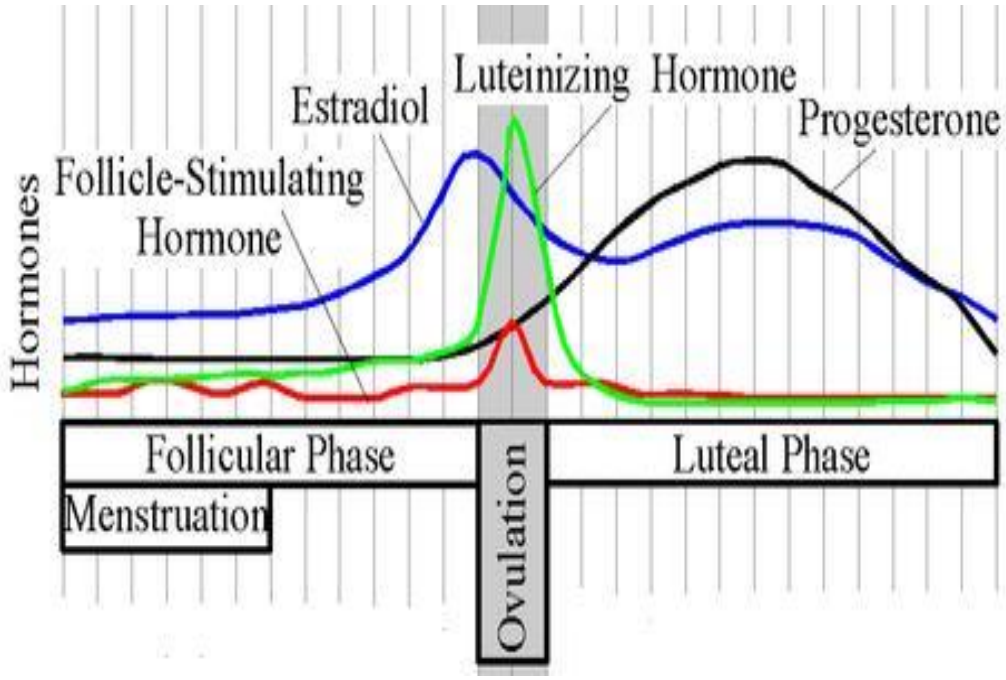
تأثيرات البروجستيرون:

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 قلوصية

العضلات الملساء الرحمية، وتثبيط الإرضاع، ويعد هبوط مستوى البروجسترون خطوة محتملة لتسهيل بدء المخاض.

يتداخل البروجستيرون في تنظيم الفعالية التأقلمية والذاكرة، وفي ضبط الحرارة المركزية، وانقاص تشنج وارتخاء العضلات الملساء، والوقاية من سرطان الرحم بتنظيم أفعال الأستروجين "كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات".



المخطط (1) تغير مستويات البروجسترون خلال الدورة الطمثية

التوافر الحيوي:

إن التوافر الحيوي للبروجستيرون سيء عند تناوله فموياً، ولذلك تم تركيب بروجستينات صنعية. إذ أن امتصاص البروجسترون ضعيف بالجهاز الهضمي إذا لم يكن على شكل مسحوق وفي زيت "الفول السوداني"، أو مع الأطعمة الدسمة. إن البروجستيرون لا ينحل بالماء ولكن البروجستينات تنحل.

إن التطبيق المهبلي أو الشرجي فعال، ويمكن إعطاؤه بشكل حقن أو غرسات.

يتضمن الإعطاء المهبلي مزايا هي: سهولة الاستخدام، ومستوى مصلي أخفض من الحقن، وتأثيرات جهازية أقل، وأقل تأثيراً على الجنين والمضغة، دون وجود تأثيرات مشوهة مسجلة، وتكون المنتجات الحيوية الناتجة مشابهة للبروجسترون الطبيعي. يتأثر الامتصاص عبر ظهارة المهبل بعدة عوامل فيزيولوجية كخواص الظهارة وحجم ولزوجة وباهاء السائل المهبلي (13).

التأثيرات الجانبية للبروجسترون (14):

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

الاستخدامات المخصوصة:

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

البروجستيرون ودوره في المخاض المبكر:

تم اعتبار البروجسترون المنظم للقلوصية الرحمية ووظيفة نضج العنق، وبالتالي بدء وتطور المخاض. وتم اقتراح أن استخدام البروجسترون هام في الحفاظ على الهدوء الرحمي في النصف الثاني من الحمل بتحديد انتاج البروستاغلانديات المنبّهة وتثبيط تعبير مورثات البروتين المرافق للتقلصات (قنوات الشوارد، مستقبلات الأوكسيتوسين والبروستاغلاندين،

والوصلات الفجوية) ضمن العضلية الرحمية (17)، ويعزز الإعطاء المهبلي للبروجسترون 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 (25).

إن الإعطاء الجهازي للبروجسترون وقائياً يستطيع فقط تأجيل ولكن ليس تثبيط النضج العنقي ويقترح ذلك تدخل آليات ضبط أخرى في حدثية النضج، ومنها حدوث سحب وظيفي للبروجسترون من عضلية الرحم وعنق الرحم، وهذا يتظاهر بتغير في معدلات المستقبلات وعددها الكلي، بالإضافة لتداخل مستقبلات البروجسترون الغشائية (24).

هناك تاريخ طويل حول استخدام البروجستينات لمنع المخاض المبكر؛ ناقشت الدراسات الباكرة أهمية 17–α– هيدروكسي بروجستيرون كابروات، وهو استر كابروات صنعي للمشتق الطبيعي للبروجسترون، لمعالجة والوقاية من المخاض المبكر (21)،(11). وقد أثبتت دراسات أخرى أهمية البروجسترون المهبلي في إنقاص الولادة الباكرة في السيدات مع عنق قصير (27)،(12). وجد O´Brien ورفاقه (2009) أن السيدات مع قصة ولادة باكرة 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 ≥25 مم، وفي تطور أكثر من 50% نقص في طول عنق الرحم البدئي.

أما بالنسبة للحمول التوأمية فقد ترافق إعطاء البروجسترون مع نقص غير هام في معدل الولادة الباكرة <33 أسبوع (30.4% مقابل 44.8%، الخطر النسبي 0.7)، بينما أدت إلى معدل وفيات ومراضة وليدية أقل بشكل هام (23.9% مقابل 39.7%، خطر نسبي 0.52) (31)،.

إن السؤال الهام هو طول عنق الرحم الذي يكون البروجسترون فعالاً فيه، وجد Fonseca ورفاقه (2007) أن البروجسترون ينقص خطر الولادة المبكرة العفوية <34 أسبوع في 15% من السيدات مع عنق رحم 1–5 مم، وفي 25% من السيدات مع عنق رحم 6–10 مم، ولكن في 75% من السيدات مع طول عنق يبلغ 11–15 مم، ولا يوجد تفسير حيوي حول سبب

عدم استفادة المريضات مع قصة ولادة باكرة من إعطاء البروجسترون إذا كان عنق الرحم قصير.

ما يزال هناك تضارب حول أي بروجستين أو أي طريق إعطاء أو أي جرعة أفضل. وعلى الرغم من أن البروجسترون و 17–بروجسترون خفضا معدل الولادة الباكرة قليلاً في بعض الدراسات السريرية فإن هذه النتائج لم تدعم من قبل دراسات أخرى. ولم تمنع أي من هذه المعالجات الولادة الباكرة وتعرضت العديد من السيدات للبروجستينات سواء كن بحاجة أم لا (1).

القسم العملي

منهج الدراسة

عنوان الدراسة:

دور البروجستيرون المهبلي في الوقاية من المخاض المبكر عند المريضات اللواتي لديهن عنق رحم قصير .

The role of vaginal progesterone in prophylaxis of preterm lobour in patients who have short cervix

أهمية الدراسة:

تعتبر الولادة المبكرة مشكلة عالمية حيث يبلغ معدل الانتشار 12,8% وحوالي 75% من الولادات المبكرة هي تالية لمخاض مبكر عفوي (26) والأطفال الذين يولدون قبل الأوان قد يعانون من عقابيل قصيرة الأمد وعقابيل أخرى بعيدة الأمد متضمنة أذيات عصبية (17).

والسيدات اللواتي حدث لهن مخاض مبكر سابقاً خصوصاً اللواتي حدث لديهن ولادة قبل الأسبوع 34 (3) والسيدات اللواتي لديهن عنق رحم قصير (13) والسيدات اللواتي لديهن سوابق إجراء خزعة مخروطية أو جراحة ليزرية على مستوى العنق هن مريضات عاليات الخطورة لحدوث ولادة مبكرة (3).

إن آلية تأثير البروجستيرون هي غير مؤكدة على الرغم من إمكانية أن يكون له تأثير مثبط للتقلصات الرحمية (23) حيث أن البروجستيرون له خصائص مضادة للالتهاب (18).

إن استخدام البروجستيرون لمنع المخاض المبكر مثار جدل (10) ... يستخدم البروجستيرون بشكل واسع لمنع الإسقاطات (18)

من المحتمل أن تكون خواص البروجستيرون الحالة للمخاض نتيجة تأثيره المضاد للبروستاغلاندين (f2a) وتنبيه المستقبلات α الأدرنيجية وقدرته على حصر تطور الوصلات الفجوية الضرورية لتوليد الفعالية العضلية (26).

والبروجستيرون الطبيعي سليم تماماً بالنسبة للأم والجنين بالإضافة انه قد يكون له تأثير واقي من حدوث الأذية العصبية للولادات قبل الأوان وبالتالي المساعدة في إنقاص خطر حدوث العقابيل طويلة الأمد (32)

إن الوفيات والمراضة الوالدية كنتيجة للمخاض المبكر هي نادرة والتأثير الأشيع عند الأم هو الشعور بعدم كفاية الدور التكاثري الذي تقوم به وثاني أشيع مشكلة عند الأم هو تطور التهاب باطن الرحم، عكس الإنذار الوالدي الجيد فإن تأثير المخاض المبكر على الجنين مدمر فالوفيات الوليدية عالية والمراضة الوليدية شائعة وشديدة، وإن متلازمة الشدة التنفسية ARDS والنزف ضمن البطينات هما المشكلتان الأهم اللتان تسببان المراضة والوفيات الوليدية (1).

وفي هذه الدراسة سنحاول تقييم دور البروجستيرون المهبلي كعامل وقاية من حدوث مخاض مبكرة لدى مريضات لديهن عنق رحم قصير ..

هدف الدراسة:

تقييم تأثير البروجستيرون المهبلي في الوقاية من المخاض المبكر في المريضات اللواتي لديهن عنق رحم قصير .

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة مستقبلية Prospective study

مكان الدراسة:

عيادة الحوامل وقسمي المخاض والحوامل– مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي.

مدة الدراسة:

الفترة بين 2012/7/1 وحتى 2013/6/30

عينة الدراسة:

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

مجموعة التعرض: وهي مجموعة السيدات اللاتي أخذن العلاج بالبروجستيرون.

مجموعة الشاهد: وهي مجموعة السيدات دون تطبيق العلاج.

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

معايير الإدخال:

- ✓ حمل مفرد حي.
- ✓ طول عنق الرحم ≥25 مم مقيس في الفترة بين 18–24 أسبوع حملي.
- ✓ لا عرضية: أي غياب أي أعراض للمخاض المبكر او انبثاق الأغشية الباكر.

معايير الاستبعاد:

☒ وجود تشوهات أو عيوب جنينية.

- ☒ وجود شذوذات تشريحية في الرحم أو عنق الرحم، أو سوابق جراحية على عنق الرحم "خزعة مخروطية".
- ☒ وجود تطويق عنق رحم.
- ☒ وجود حساسية للبروجسترون أو مضاد استطباب له " الحساسية له أو مرض كبدي شديد نزف مهبلي غير مشخص ،أمراض خثارية.نزف دماغي،بورفيريا ".
- ☒ وجود تقلصات رحمية مؤلمة أو توسع عنق رحم حاد.
- ☒ نزف مهبلي أو تمزق أغشية.
- ☒ انتان أمنيوسي محدّد أو مشتبه به.

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.

طريقة الدراسة:

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

بعد وضع المريضة في المجموعة المحددة لها، كان يتم وصف بروجسترون مهبلي (Uterosterone™) عيار 200 مغ تحميلة واحدة يومياً مساءً، وذلك حتى حدوث الولادة أو اكتمال الأسبوع 37 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 التعرض.

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

تعارف الدراسة (1):

المخاض المبكر: هو المخاض الذي يحدث قبل اكتمال الأسبوع الحملي 37.

المخاض الفعال: هو وجود 6–8 تقلصات في الساعة أو 4 تقلصات خلال 20 د مترافقة مع تبدل في عنق الرحم.

تهديد المخاض المبكر: هو الشعور بحدوث تشنجات تشبه الطمث أو الشعور بضغط كأن الجنين يندفع للأسفل أو زيادة في المفرزات المهبلية.

عنق الرحم القصير: عنق الرحم مقاس بالإيكو أقل من 25 ملم بين الأسبوع 18–24.

تحليل البيانات

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل _ إصدار 2007 (Microsoft Office Excel 2007).

افترض أن إعطاء البروجستيرون المهبلي يترافق مع معدلات أقل للولادة الباكرة لدى السيدات مع عنق رحم قصير.

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS، الإصدار 15، Chicago، IL، USA)، باستخدام الاختبارات المناسبة.

الاعتبارات الأخلاقية

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

الفوائد والمخاطر:

- إن المعلومات والبيانات المأخوذة من المريضة هي معلومات سرية لا يطلع عليها احد سوى القائمة على الدراسة.
- إن الإجراءات المتخذة أثناء الدراسة غير غازية وغير راضة ولا تؤدي إلى أذيتها أو أذية الجنين، وإن الدواؤ المستخدم آمن.
- إن الدراسة المجراة ستوفر للمريضة متابعة عن كثب لها وللجنين مما يفور التدبير الأمثل للحصول على نتائج حمل جيدة.

نتائج الدراسة

وصف عينة الدراسة:

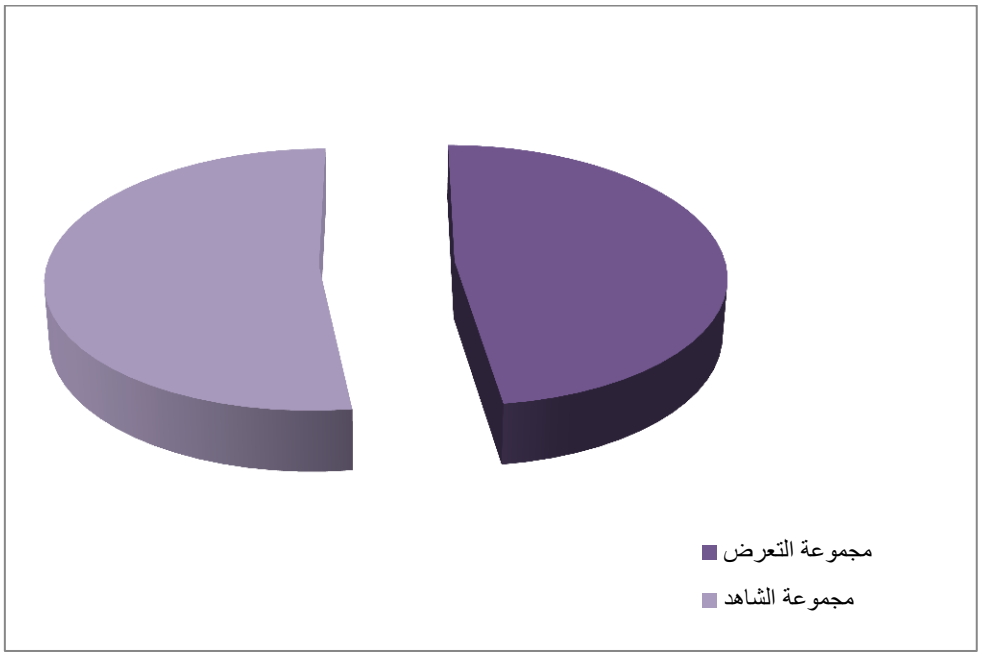
تألفت العينة في البدء من 46 سيدة حامل تراوحت أعمارهن بين 20 و 38 عاماً شكلن عينة الدراسة وكنّ مقسمات إلى مجموعتين رئيستين اثنتين: الأولى مجموعة السيدات اللاتي أعطين بروجسترون مهبلي (مجموعة التعرض)، ومجموعة السيدات اللاتي تم تركهن للمراقبة (مجموعة الشاهد).

فيما يلي استعرض توزع عينة الدراسة وفقاً للمتغيرات المستقلة. ثم نتائج تطبيق الدواء على الحمل وعلى الوليد.

توزع عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة:

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

المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	النسبة المئوية
مجموعة التعرض	22	47.83%
المجموعة الشاهدة	24	52.17%
المجموع	46	100%



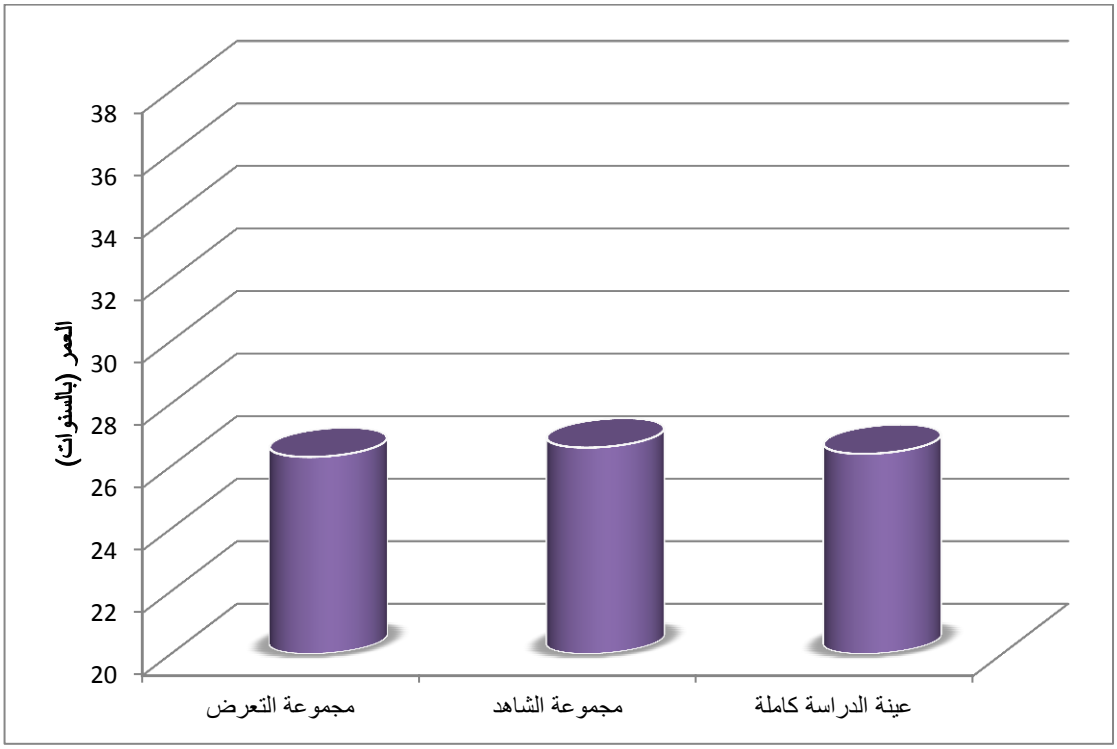
مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة الدراسة وفقا للمجموعتين المدروستين.

المتوسط الحسابي لأعمار السيدات (بالسنوات) في عينة الدراسة:

بلغ المتوسط الحسابي لأعمار السيدات في مجموعة التعرض 26.3 ± 4.7 سنة، أما في المجموعة الشاهد فقد كان 26.6 ± 5.1 سنة. وتظهر النتائج في الجدول رقم (3) ويبيّنها المخطط رقم (3).

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار السيدات (بالسنوات).

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر السيدة (بالسنوات)	مجموعة التعرض	22	20	37	26.3	4.7
	المجموعة الشاهدة	24	22	38	26.6	5.1
	عينة الدراسة كاملة	46	20	38	26.4	4.9



مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار الحوامل (بالسنوات) في عينة الدراسة وفقاً للمجموعة المدروسة.

قيمة مشعر كتلة الجسم (BMI) لدى السيدات في عينة الدراسة:

يعد مشعر كتلة الجسم Body mass index (BMI) هو أكثر مشعر استخداماً لتقييم البدانة، ويتم حسابه بقسمة وزن الجسم مقدراً بالكيلوغرام على مربع طول الجسم المقدر بالمتر المربع. ويتم تقسيم النتائج وفق منظمة الصحة العالمية كالتالي:

BMI < 18.5 كغ/م2 منخفضة الوزن.

BMI = 18.5 كغ/م2، وحتى BMI < 25 كغ/م2 وزن طبيعي.

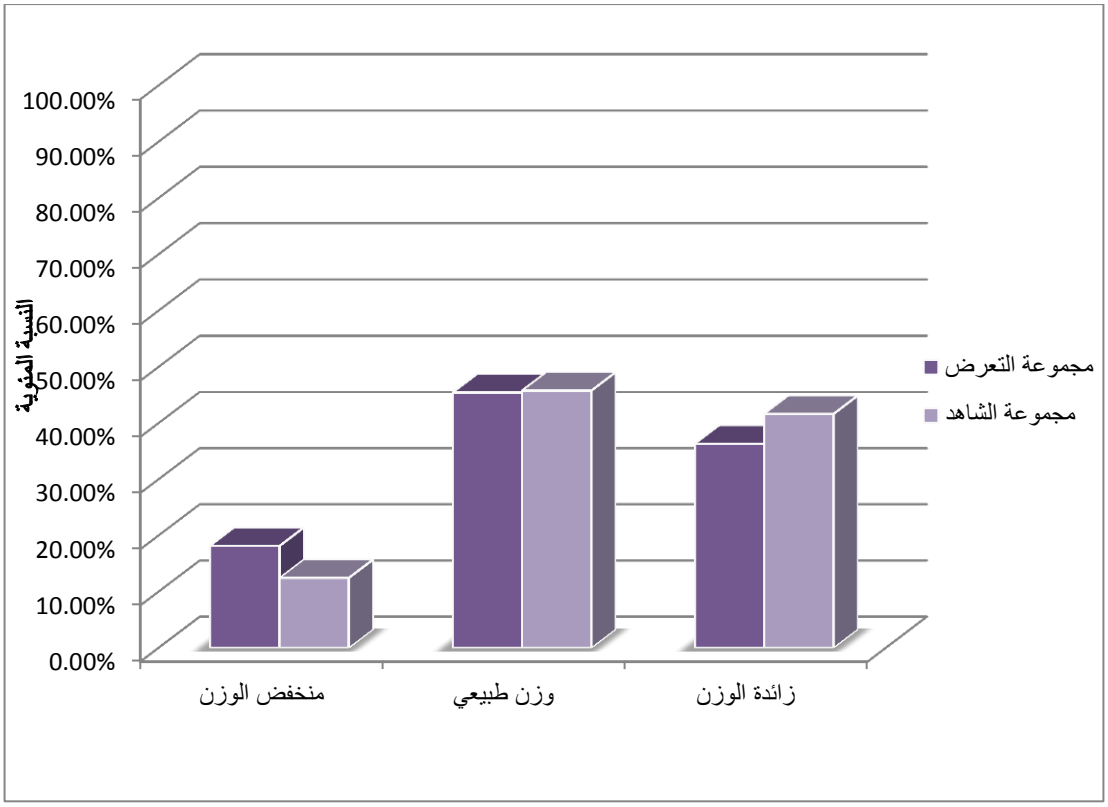
BMI ≤ 25 كغ/م2 زائدة الوزن.

يبين الجدول (4) والمخطط المرافق النتائج المسجلة في الدراسة.

جدول (4) يبين توزع السيدات في عينة الدراسة حسب قيمة مشعر كتلة الجسم

قيمة BMI	مجموعة التعرض		مجموعة الشاهد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
منخفض الوزن	4	%18.18	3	%12.50
وزن طبيعي	10	%45.46	11	%45.83
زائدة الوزن	8	%36.36	10	%41.67

ولدراسة أهمية الفروق في تكرارات قيم مشعر كتلة الجسم بين المجموعتين؛ أجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05، وبالتالي فإن الفروق في تكرار كل قيمة ليس ذات أهمية في عينة الدراسة عند مجال موثوقية 95%.



مخطط (4) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب قيمة BMI

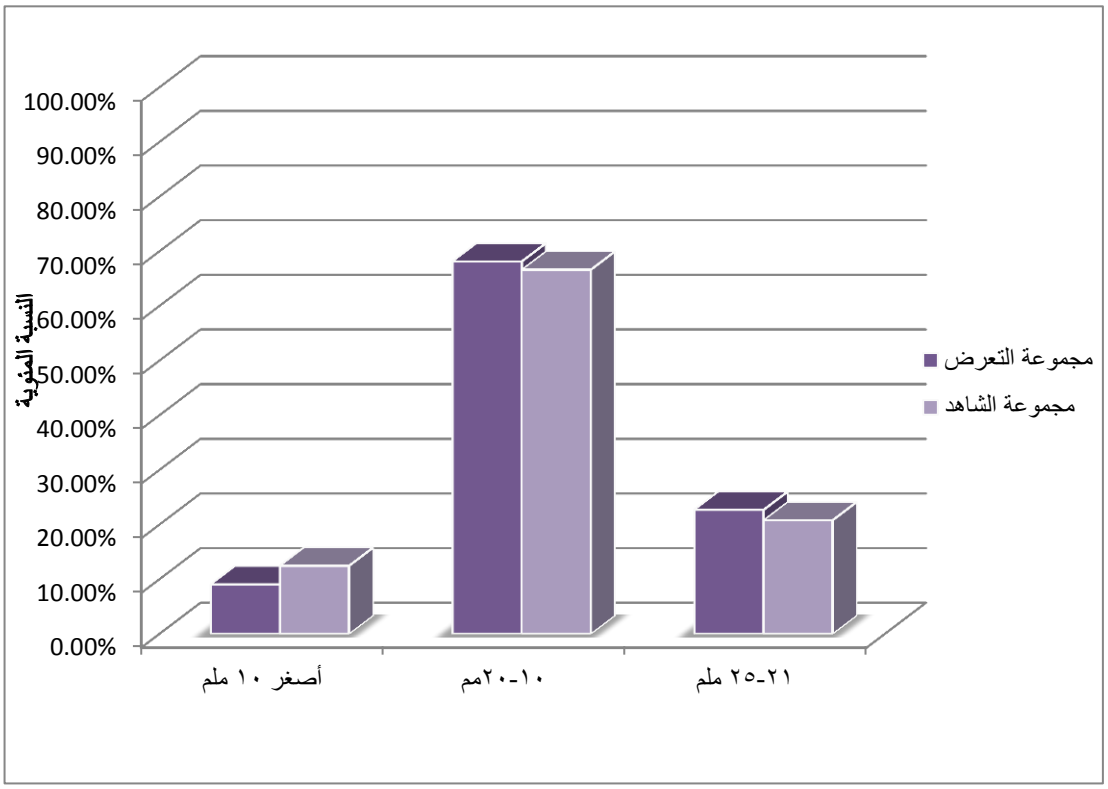
طول عنق الرحم لدى السيدات عند الإدخال في الدراسة:

تم اعتماد القيمة 25 ملم كقيمة حدية لطول عنق الرحم. ويستعرض الجدول (5) والمخطط (5) النتائج المسجلة في عينة الدراسة.

جدول (5) يبين توزع السيدات في عينة الدراسة حسب طول عنق الرحم

طول عنق الرحم	مجموعة التعرض		مجموعة الشاهد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
أصغر من 10 ملم	2	%9.09	3	%12.50
10–20 ملم	15	%68.18	16	%66.67
21–25 ملم	5	%22.73	5	%20.83

ولدراسة أهمية الفروق في تكرارات قيم طول عنق الرحم بين المجموعتين؛ أجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05، وبالتالي فإن الفروق في تكرار كل قيمة ليس ذات أهمية عند مجال موثوقية 95%.



مخطط (5) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب طول عنق الرحم

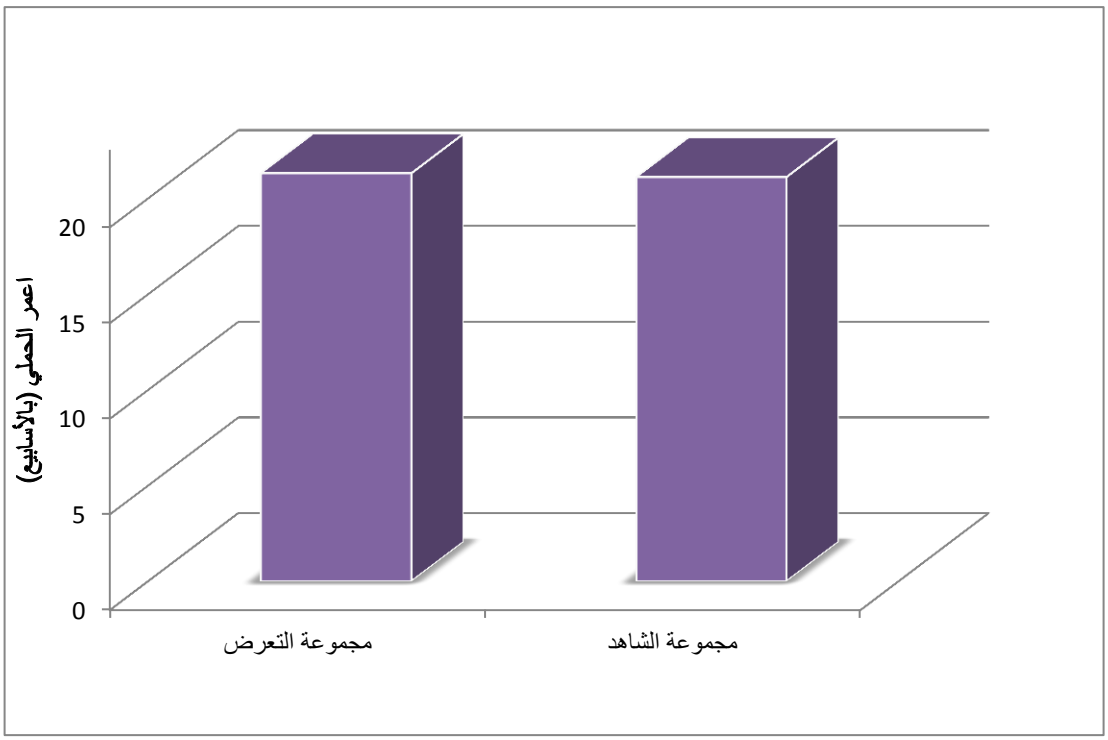
عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة:

اشتمل تصميم الدراسة على الأعمار الحملية بين 18 أسبوع حملي وحتى الأسبوع 24 من الحمل، وبلغ المتوسط الحسابي لعمر الحمل عند الإدخال 21.3 أسبوع في مجموعة التعرض، و 21.1 أسبوع في مجموعة الشاهد. يستعرض الجدول (6) خصائص العمر الحملي عند الإدخال في الدراسة.

جدول (6) يبين خصائص عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر الحمل (بالأسابيع)	مجموعة التعرض	22	18	23.4	21.3	2.6
	المجموعة الشاهدة	24	18.4	24	21.1	2.2

ولدراسة أهمية الفرق بين متوسطي العمر الحملي عند الإدخال في الدراسة بين المجموعتين؛ أجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05، وبالتالي فإن الفرق ليس ذو أهمية عند مجال موثوقية 95%.



مخطط (6) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب عمر الحمل عند الإدخال في الدراسة

مدة استخدام العلاج لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم الاستقصاء عن فترة العلاج وهي الفترة بين بدء العلاج وحدوث الولادة أو الوصول لسن تمام الحمل. وكانت النتائج الواردة في الجدول (7).

جدول رقم (7) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة العلاج (بالأسابيع).

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد الحوامل	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مدة العلاج (بالأسابيع)	مجموعة التعرض	22	0.4	14.3	9.4	3.7
	المجموعة الشاهدة	24	0.2	11.6	8.1	3.4

من الجدول السابق نجد أن المتوسط الحسابي لمدة العلاج والاستمرار ضمن الدراسة أعلى في مجموعة التعرض، مقارنة بالمجموعة الشاهد دون أن يكون هناك فارق هام (P>0.05).

العمر الحملي عند حدوث الولادة:

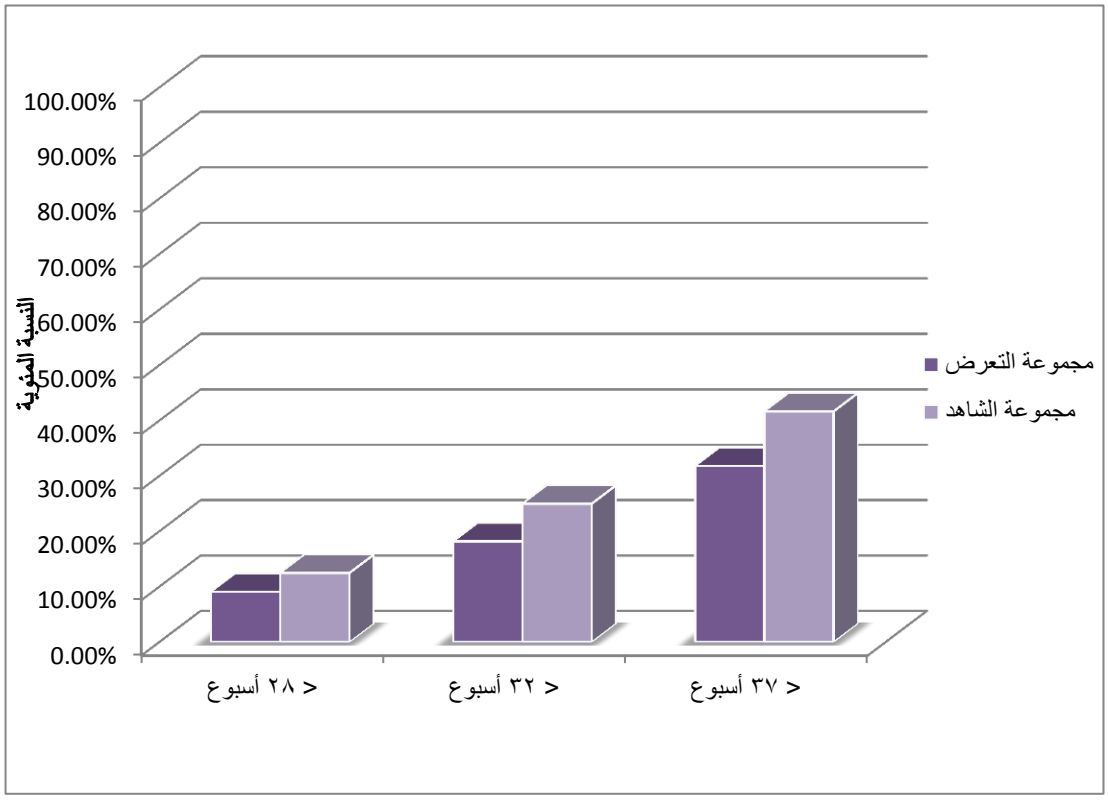
إن تأخير موعد الولادة حتى تمام الحمل هو الهدف الأساسي للدراسة، وتم تقسيم المريضات وفق الجدول التالي رقم (8).

جدول (8) يبين توزع السيدات في عينة الدراسة حسب عمر الحمل عند حدوث الولادة الباكرة

عمر الحمل (بالأسابيع)	مجموعة التعرض العدد (النسبة المئوية)	مجموعة الشاهد العدد (النسبة المئوية)	الخطورة النسبية	قيمة مستوى الدلالة
< 28 أسبوع	2 (%9.09)	3 (%12.5)	0.73	< 0.05
< 32 أسبوع	4 (%18.18)	6 (%25)	0.73	
< 37 أسبوع	7 (%31.82)	10 (%41.67)	0.76	

ولدراسة أهمية الفروق في تكرارات حدوث الولادة الباكرة بأعمار حملية مختلفة بين المجموعتين؛ أجري تحليل إحصائي فكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 بالنسبة لكل عمر حملي محدد، وبالتالي فإن الفروق في تكرار كل قيمة ليست ذات أهمية عند مجال

موثوقية 95%، على الرغم من أن الجدول (8) يظهر انخفاض الخطر النسبي لحدوث الولادة المبكرة في مجموعة التعرض.



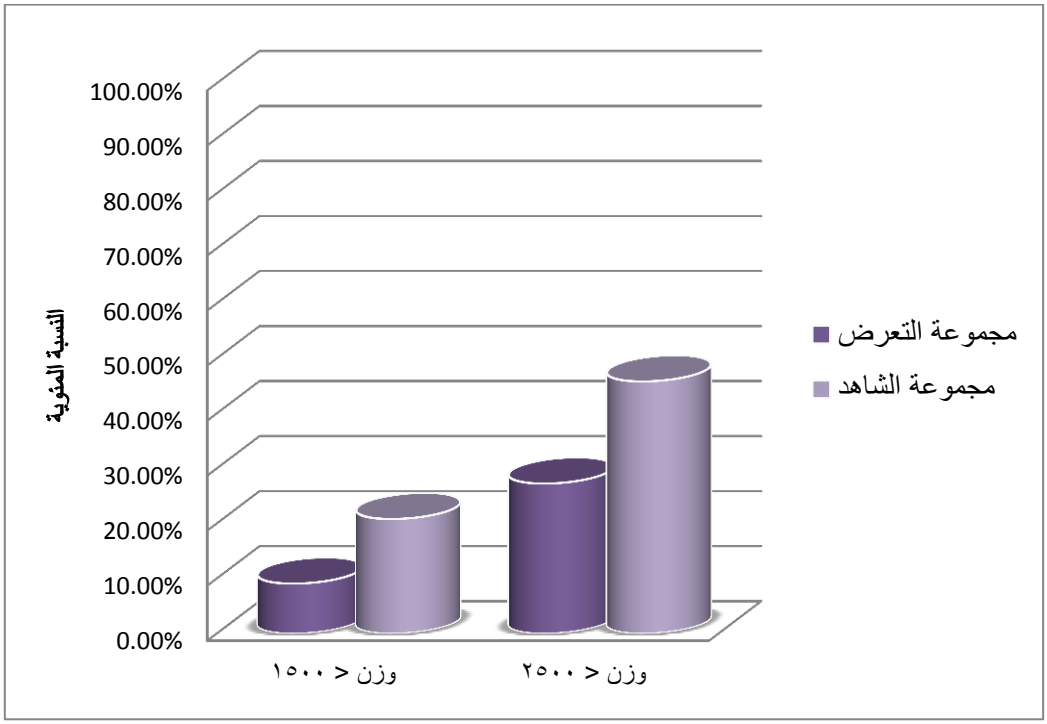
مخطط (7) النسب المئوية للسيدات اللاتي ولدن بشكل باكر في عينة الدراسة وفقاً للعمر الحملي

وزن الولدان عند الولادة:

كان يتم قياس وزن الولدان عند الولادة مباشرة، ويبين الجدول (9) توزع السيدات في عينة الدراسة حسب وزن الولادة وفق القيمتين 1500 غرام و 2500 غرام كقيمتين حديتين.

جدول (9) يبين توزع السيدات في عينة الدراسة حسب عمر الحمل عند حدوث الولادة الباكرة

عمر الحمل (بالأسابيع)	مجموعة التعرض العدد (النسبة المئوية)	مجموعة الشاهد العدد (النسبة المئوية)	الخطورة النسبية	قيمة مستوى الدلالة
< 1500 غ	(%9.09) 2	(%20.83) 5	0.44	0.05 >
< 2500 غ	(%27.27) 6	(%45.83) 11	0.6	



المخطط (8) النسب المئوية لأوزان الولدان المنخفضة في عينة الدراسة وفق المجموعات

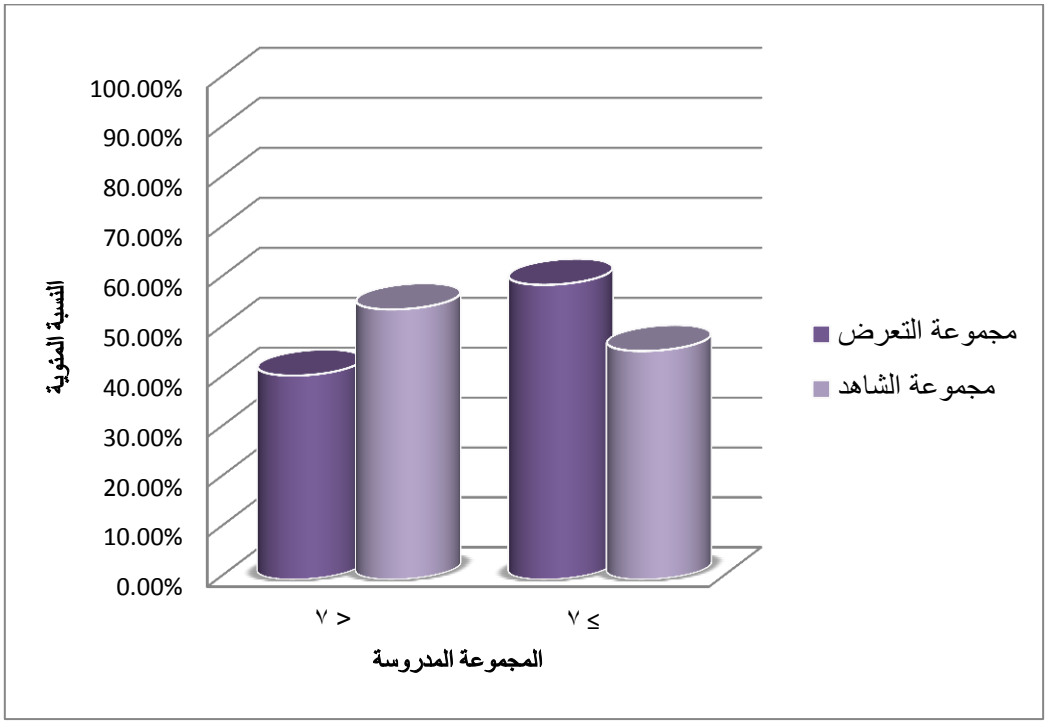
ولتحديد أهمية الفروق في تكرارات أوزان الولدان، أجري التحليل الإحصائي؛ وكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05، وبالتالي فإنه عند مستوى موثوقية 95% لا توجد أهمية لهذه الفروق في عينة الدراسة. ومن جدول التكرارات نجد أن الخطر النسبي لوزن وليد أقل من 1500 غرام أو أقل من 2500 غرام كان أقل في مجموعة التعرض، وبشكل أوضح في الأوزان المنخفضة جداً (أقل من 1500 غرام).

قيمة مشعر أبغار لدى الولدان:

اعتمدت قيمة مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة بعد الولادة لتقويم حالة الوليد.

جدول (10) يبين توزع الولدان في عينة الدراسة حسب قيمة أبغار الوليد في الدقيقة الخامسة

قيمة مشعر أبغار	مجموعة التعرض العدد (النسبة المئوية)	مجموعة الشاهد العدد (النسبة المئوية)	الخطورة النسبية	قيمة مستوى الدلالة
7 >	(%40.91) 9	(%54.17) 13	0.76	0.05 >
7 ≤	(%59.09) 13	(%45.83) 11		



المخطط (9) النسب المئوية لأبغار الوليد في عينة الدراسة

أجري التحليل الإحصائي لتحديد أهمية الفروق في تكرارات أبغار الوليد المنخفضة (أقل من 7 في الدقيقة الخامسة من الولادة)؛ وكانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05، وبالتالي فإنه عند مستوى موثوقية 95% لا توجد أهمية لهذه الفروق في عينة الدراسة. ومن جدول التكرارات نجد أن الخطر النسبي لأبغار وليد منخفض في الدقيقة الخامسة كان أقل في مجموعة التعرض من مجموعة الشاهد.

خلاصة النتائج

ماتزال الولادة الباكرة مشكلة كبرى عالمياً نظراً للوفيات المرتفعة المرافقة لها وما تخلّفه من مراضة وليدية ورض نفسي والدي.

إن أحد أكبر المعضلات المرتبطة بالولادة الباكرة هي عدم وجود علاج فعال للمخاض المبكر عند حدوثه، ولذلك كان الاتجاه نحو اتخاذ سبل الوقاية لمنع حدوثه من خلال تحديد الآلية المرضية وراءه وتحديد عوامل خطورة مرتبطة بذلك، وكان وجود سابقة ولادة باكرة وعنق رحم قصير من أكثر العوامل المؤهبة ترافقاً مع حدوث المخاض المبكر.

يعد البروجستيرون هرمون هام وأساسي في الحفاظ على الحمل، ويتداخل انخفاضه في بدء المخاض، واقترح أن إعطاءه يقي من الولادة الباكرة.

أجريت هذه الدراسة في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي على عينة من السيدات اللاتي لديهن عنق رحم قصير صدوياً (n= 46 سيدة).

تم ضبط المجموعتين المدروستين من أجل عدة عوامل تتداخل في آلية حدوث المخاض المبكر كالعمر ومشعر كتلة الجسم ، كما كانت المجموعتان مضبوطتين بالنسبة لعمر الحمل عند الإدخال، وطول عنق الرحم (P-value >0.05).

وجد بالدراسة أن إعطاء البروجسترون أنقص من الخطر النسبي لحدوث الولادة الباكرة <37، <32، <28 أسبوع حملي، ولكن لم يكن هذا الانخفاض كبيراً لدرجة أن يعطي فارق إحصائي. وإن هذه النتيجة تتوافق مع نتائج دراسات سابقة (Romero R *et al.*, 2012; O´Brien JM *et al.*, 2007; Fonesca EB *et al.*, 2007). وجدت دراسة حديثة متعددة المراكز ومعشاة وثنائية التعمية أن إعطاء البروجستيرون المهبلي وقائياً للسيدات مع عنق رحم قصير صدوياً ترافق مع نقص 45% في معدل الولادة الباكرة قبل الأسبوع 33 من الحمل (Hassan SS *et al.*, 2011).

انعكست طول مدة الحمل على طول فترة الالتزام بالعلاج واستمرارية المتابعة في الدراسة.

أما بالنسبة لتأثير العلاج على الناتج الحملي فقد كانت النسبة المئوية للأجنة منخفضة الوزن أقل في مجموعة التعرض، مع انخفاض بمقدار 56% في خطر ولادة أجنة أقل من 1500 غرام. وكان هذا التحسن موجود أيضاً في انخفاض خطر انخفاض قيمة مشعر أبغار في الدقيقة الخامسة، وإن تحسن ناتج الحمل ذكرته دراسات سابقة، فقد سجلت دراسة Hassan ورفاقه (2011) انخفاض خطر ولادة ولدان بوزن أقل من 1500 غرام عند إعطاء البروجستيرون المهبلي وقائياً بمقدار 53% عن المجموعة الشاهد.

لم تسجل الدراسة تأثيرات جانبية مرتبطة بالدواء الموصوف، وهو ما تم تسجيله سابقاً عن أمان البروجستيرون (18)،(32).

تتماشى النتائج المسجلة مع ما توصلت إليه مراجعة منهجية وتحليل تلوي للدراسات المماثلة؛ والتي سجلت نقص هام في معدلات الولادة الباكرة بالنسبة لكل عمر حملي، مع نقص 43% في معدل الوفيات والمراضة الجنينية، ومعدل أخفض بشكل هام للولدان مع وزن أقل من 1500 غرام (8.8% مقابل 16.5%) (32).

إن هذه الدراسة تدعم البيانات المتزايدة حول الدور الهام والمشترك لكل من تحري طول عنق الرحم وتطبيق البروجسترون كمداخلة مشتركة للوقاية من المخاض المبكر.

التوصيات

- ❖ تقييم طول عنق الرحم في الحمول عالية الخطورة للمخاض المبكر كعامل إنذاري.
- ❖ إعطاء البروجسترون المهبلي وقائياً للمريضات مع خطورة مرتفعة للمخاض المبكر.

الملاحق

الملحق الأول

الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق **رقم الحالة:**
كلية الطب البشري **التاريخ: / /2013**
قسم التوليد وأمراض النساء

موافقة مستنيرة

عنوان الدراسة:

دور البروجسترون المهبلي في الوقاية من المخاض المبكر لدى المريضات اللواتي لديهن عنق رحم قصير .

هدف البحث: تقييم دور البروجسترون المهبلي في الوقاية من المخاض المبكر لدى المريضات اللواتي لديهن عنق رحم قصير .

- ✓ **طبيعة المشاركة**: الإجابة عن أسئلة الباحثة المتعلقة بالسيدة والقصة الطبية الشخصية لها والحمل الحالي وسيره. والسماح بمتابعة حالة السيدة ومراقبتها حتى الولادة.
- ✓ لا تشمل الدراسة على تداخلات تؤثر في سير الحمل.
- ✓ 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 أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة

الطبيبة الباحثة
د.لينا الحموي

الملحق الثاني

استبيان الدراسة

رقم السيدة: مجموعة التعرض () مجموعة الشاهد ()

اسم السيدة:

العمر: عدد الولادات السابقة: تمام الحمل: باكرة:

سوابق مرضية:

سوابق جراحية:

الطول: الوزن:

تاريخ آخر دورة طمثية:

العمر الحملي:

التصوير الإيكوغرافي:

FL BPD

HC AC

EFW

طول عنق الرحم:

ملاحظات:.....

عند القبول للولادة:

العمر الحملي:

وزن الولادة:

أبغار الوليد د1 د5

تأثيرات سلبية متعلقة بالعلاج:.....

المراجع

1-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.

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

3-Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, et al. (2008) Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ (Clinical Res Ed);337:a1284.

4-Arisoy R, Yayla M. (2012) Transvaginal Sonographic Evaluation of the Cervix in Asymptomatic Singleton Pregnancy and Management Options in Short Cervix Journal of Pregnancy Volume 2012,

5-Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. (2007a) Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol.109(4): 863–869.

6-Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK, (2007b) Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth, Obstet Gynecol. 110(2 I):311–317.

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

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

9-Cunningham FG, et al. (2009) Williams Obstetrics, 23nded. New York: McGraw-Hill, 2009.

10-Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. (2006) Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev;1:CD004947.

11-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.

12-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

13-Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. (2003) Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J ObstetGynecol. 188(2):419–424.

14-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.

15-Glassman W, Byam-Smith M, Garfield RE. (1995) Changes in rat cervical collagen during gestation and after antiprogesterone treatment as measured in vivo with light-induced autofluorescence. Am J Obstet Gynecol;173:1550–1556.

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

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

18-Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter J, et al. (2011) Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol;38(1):18–31.

19-Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al., (1996) The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. NEJM, 334(9): 567–572.

20-Ji H, Dailey TL, Long V, Chien EK. (2008) Androgen-regulated cervical ripening: a structural, biomechanical, and molecular analysis. Am J Obstet Gynecol;198(543):e1–e9.

21-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.

22-Mahendroo M. (2012) Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. Reproduction. 143(4):429–38.

23-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.

24-human parturition. J Soc Gynecol Investig;11:193–202.

25-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.

26-Norman JE, Morris C, Chalmers J. (2009) The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980–2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. PLoS Med;6(9):e1000153.

27-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.

28-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.

29-Owen J, Yost N, Berghella V, et al. (2001) Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth, Journal of the American Medical Association. 286(11):1340–1348.

30-Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U, (2007) Ultrasonographic cervical length measurement at 10–14 and 20– 24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 130(2):176–179.

31-Richardson JL, Illum L. (1992) The vaginal route of peptide and protein drug delivery. Adv Drug Deliv Rev;8:341–366.

32-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.

33-Rust OA, Roberts WE. (2005) Does Cerclage Prevent Preterm Birth?. Obstet Gynecol Clin N Am 32.

34-Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. (2000) Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. Mol Hum Reprod;6:382–389.

35-Slattery MM, Morrison JJ. (2002) Preterm delivery. Lancet;360.

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

37-Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. (2008) Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? Am J Obstet Gynecol. Mar; 198(3):314, e1–8.