

مقارنة البروجسترون المهبلي مع البروجسترون العضلي (17 ألفا هيدروكسي بروجسترون كابروات) في الوقاية من الولادة المبكرة

محمود سبسوب*

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: تشكل الولادة المبكرة معضلة صحية عالمية بسبب عقابيلها السلبية المختلفة. لذلك فإنَّ الوقاية من الولادة المبكرة هي في مقدمة أولويات أنظمة الرعاية الصحية في البلدان جميعها. مقارنة فعالية البروجسترون المهبلي مع البروجسترون العضلي في الوقاية من الولادة المبكرة مواد البحث وطرائقه: أُجريت هذه الدراسة السريرية العشوائية على مراجعات عيادة الحوامل في مشفى التوليد الجامعي بدمشق، ومراجعات عيادتي الخاصة في المدة بين 2011/4/23 إلى 2015/4/22. شملت الدراسة 96 سيدة حاملاً بجنين مفرد مع عامل خطورة واحد لولادة مبكرة، وقُسمت المريضات عشوائياً إلى مجموعة البروجسترون المهبلي (48 مريضة)، ومجموعة البروجسترون العضلي (17 ألفا هيدروكسي بروجسترون كابروات) (48 مريضة). وبعد ذلك حُلَّت مضاعفات الأدوية في أثناء الحمل، ووقت حصول الولادة، ونتاج الولدان واقتناع المريضات بين المجموعتين. النتائج: من بين 48 مريضة في المجموعة الأولى حصلت ولادة مبكرة (قبل الأسبوع 37) عند (16 مريضة) 33.3%، مقابل (15 مريضة) 31.3% من 48 مريضة في المجموعة الثانية. وكان متوسط العمر الحملي حين الولادة في المجموعة الأولى 37.07 ± 2.23 أسبوعاً، وفي المجموعة الثانية 36.81 ± 2.77 أسبوعاً $(p = 0.765)$ ، ولم تبد المتغيرات الأخرى اختلافات واضحة بين المجموعتين متضمنة وزن الولادة $(p = 0.745)$ ، وعلامات أبعاد للدقيقة الأولى والخامسة $(p = 0.574, 0.630)$ ومدة البقاء في المشفى عندما احتاج الوليد للاستشفاء $(p = 0.358)$ ، واقتناع المريضات بالدواء المستعمل $(p = 0.615)$.

الاستنتاج: في هذه الدراسة تبين أنَّ البروجسترون المهبلي والعضلي لهما مستوى الفعالية والسلامة نفسها والقبول من المريضات في الوقاية من الولادة المبكرة. لذلك يمكن استعمال الاثنين لهذا الهدف في الممارسة السريرية، ولكن هناك حاجة لدراسات أكثر لطرائق استعمال البروجسترون المختلفة لتأكيد هذه النتيجة، أو تعديلها.

كلمات مفتاحية: الولادة المبكرة، البروجسترون المهبلي، البروجسترون العضلي

* مدرس - قسم التوليد - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Comparing Vaginal Progesterone and Intramuscular Progesterone (17 α –Hydroxyprogestrone Caproate) in the Prevention of Preterm Birth

Mahmoud Sabsoub*

Abstract

Background: Preterm birth is a worldwide health concern due to its various negative consequences. Therefore, the prevention of preterm birth is a top priority for healthcare systems in all countries

Objective: To compare the effectiveness of vaginal versus intramuscular progesterone in the prevention of preterm delivery.

Methods: This randomized clinical trial was conducted at Maternity Hospital-Damascus university and my special clinic, within the period from 23/4/2011 to 22/4/2015. 96 pregnant women with singleton pregnancy and one risk factor of preterm delivery were included in the study. They were then randomly allocated into Vaginal progesterone group (n=48) and intramuscular progesterone (17 α -hydroxyprogesterone caproate) group (n=48). Subsequently, we analyzed drug complications during pregnancy, delivery time, neonatal outcomes, and patients' satisfaction among the two groups. The Pearson chi-square and Student's t test were used to compare two groups and ANOVA for the analyses of primary and secondary outcomes. The data were analyzed by Stata software version 13.

Results: Among the 48 births in group one, 33.3% occurred preterm, and, among the 48 births in group two, 31.3% occurred preterm (< 37 weeks). The mean gestational ages at delivery in groups 1 and 2 were 37.07 ± 2.23 and 36.81 ± 2.77 weeks, respectively ($p = 0.765$). Other variables were not significantly different between the two groups, including birth weight ($p = 0.745$), Apgar scores for the first and fifth minutes ($p = 0.574, 0.630$), length of stay in the hospital when the newborns needed hospitalization ($p = 0.358$), and the patients' satisfaction with the drugs that were used ($p = 0.615$).

Conclusions: In this study, vaginal progesterone and intramuscular progesterone had the same levels of effectiveness, safety and acceptance by patients in the prevention of preterm delivery. Therefore, both can be used for this purpose in clinical practices, but more studies are needed to confirm this result or modify it.

Keywords preterm delivery, Preterm birth, progesterone

* Ass. Prof. Gynecology Obstetric, faculty of Medicine, Damascus University.

المقدمة:

هيدروكسي بروجسترون كابتوات) في الوقاية من الولادة المبكرة .

المواد والطرائق:

دراسة سريرية عشوائية في المدة بين 2011/4/23 إلى 2015/4/22 أجريت على النساء الحوامل بعمر حملي (16-20) أسبوعاً اللواتي راجعن عيادة الحوامل في مشفى التوليد الجامعي، أو عيادتي الخاصة بغية حشد عدد أكبر من المشاركات في الدراسة، ولم يفصل بين المجموعتين لأن التدخل كان موحداً، ومن قبل الباحث حصراً. وحُسِبَ العمر الحملي حسب تاريخ آخر طمث (LMP) مع التأكد بالتصوير بالأشعة فوق الصوت (الإيكو) بالاعتماد على القياسات الأشيع استعمالاً كالقطر بين الجداريين (BPD)، وطول عظم الفخذ (FL) في سياق التصوير الروتيني للاطمئنان عن وضع الحمل ، وفي الوقت نفسه قمنا بقياس طول عنق الرحم للمريضات جميعهن بالإيكو المهبطي بعد الحصول على موافقة المريضة، ودون تكلفة إضافية.

معايير الإدخال:

1- حمل بجنين مفرد 2- جنين حي 3- اقتناع المشاركة للدخول بالدراسة 4- وجود أحد عوامل الخطورة للولادة المبكرة مثل قصة ولادة مبكرة سابقة، أو قصر في عنق الرحم (أقل من 25 ملم).

معايير الاستبعاد:

1- المصابات بارتفاع التوتر الشرياني
2- السكري
3- أمراض الكبد الحادة
4- الأمراض القلبية الوعائية
5- تشوهات الجنين الخلقية
6- تطويق عنق الرحم
7- قصة حساسية للأدوية الهرمونية، أو وجود مضاد استقلابي للبروجسترون.

تعرف الولادة المبكرة بأنها الولادة التي تحصل بعد الأسبوع 20 للحمل وقبل نهاية الأسبوع 37 وتشكل إحدى المشكلات الشائعة للحمل¹، وهي واسعة الانتشار بحيث يصل عدد الولادات المبكرة إلى 13 مليوناً في العام²، وتشير التقارير إلى أن ما بين 5%-25% من الحمول تنتهي بولادة مبكرة على الرغم من تحسن رعاية الحوامل، وهذه النسب أعلى في البلدان النامية منها في البلدان المتطورة مع ملاحظة ميلها للارتفاع في السنوات الأخيرة³. ونظراً إلى ما للولادة المبكرة من تأثيرات سلبية في الولدان وأسرهم والمجتمع، وخاصة في وفيات الولدان والمرضاة طويلة الأمد¹⁻³ أصبح لها مؤخراً أولوية كبرى في سياسات رعاية الحوامل في أغلب البلدان²، وأول خطوة في ذلك هي تحديد الحوامل المعرضات لخطر الولادة المبكرة³ كوجود قصة سابقة لولادة مبكرة، أو قصر في عنق الرحم²⁻⁴، ومن ثم تحديد طرائق وقاية فعالة، وحتى الآن فإنّ المعالجة الدوائية هي المستعملة في الوقاية من الولادة المبكرة⁵، وقد طورت كثير من الأدوية بتركيب مختلفة من أجل هذا الهدف، وخاصة مشتقات البروجستين⁵⁻⁶، وحالياً تطبّق هذه المشتقات بأشكال مختلفة¹. وقد أظهرت بعض الدراسات أنّ إعطاء البروجسترون للنساء اللواتي لديهن قصر في عنق الرحم، أو قصة سابقة لمخاض مبكر يمكن أن يقلل من خطر الولادات المبكرة⁶. ومهما يكن فإنّ هناك حاجة لمزيد من البحوث للوصول إلى معلومات تفصيلية أكثر كالجرعة المثلى، والأخطار المحتملة، والتأثيرات الجانبية المحتملة للبرجسترون على الولدان، وكذلك يجب مقارنة مركبات البروجستين المستعملة لمعرفة الأسلم والأكثر فعالية^{6,7}. وهدف هذه الدراسة هو مقارنة فعالية البروجسترون المهبطي والبرجسترون العضلي (17 ألفا

تحميل مهبلية يومية تحوي 200 ملغ بروجسترون (Natural progesterone) Laboratories Besins International-Paris France (Utrogestan 200mg)، وأعطيت المجموعة الثانية البروجسترون العضلي على شكل حقن عضلية أسبوعية تحوي 250 ملغ بروجسترون (17 ألفا هيدروكسي بروجسترون كابتروا). واستمر إعطاء الدواء حتى نهاية الأسبوع 36 أو حصول الولادة (أيهما أ بكر).

توبعت الحالات جميعها حتى الولادة مع جمع المعلومات المطلوبة للدراسة وتسجيلها بعناية في استمارة خاصة، اشتملت أيضاً على تسجيل التأثيرات الجانبية والمزعجة لدواء البروجسترون المستعمل (صداع، غثيان، اكتئاب، شقيقة، حمى، ألم مفصلي، ألم عضلي).

وأجابت المشاركات عن سؤال عن اقتناعهن بالدواء الذي أعطي لهن بوحدة من خمس نقاط (Likert scale) (منخفض جداً - منخفض - معتدل - عالٍ - عالٍ جداً) حسب سهولة الاستعمال، وتقبل طريق الإعطاء، والتأثيرات الجانبية للدواء، واستجابات المشاركات لهذا السؤال بعد الولادة حسب متوسط النقاط لكل مجموعة. وكذلك تم حساب متوسط عمر الحمل حين الولادة، وحالة الطفل حين الولادة.

وبتحليل النتائج حصلنا على نسبة الولادة المبكرة ومتوسط العمر الحولي حين الولادة في المجموعتين وكذلك التأثيرات الجانبية المزعجة للأدوية، وبعض نتائج الولدان (وزن الولادة بالغم، مشعر أبغار في الدقيقة الأولى والخامسة، وطول مدة استشفاء المولود عندما كان بحاجة لذلك)، وكذلك اقتناع المريضات بالدواء والراحة في استعماله.

واستخدمنا Pearson chi-square و Student's t test لمقارنة المجموعتين و ANOVA لتحليل النتائج الأولية والفرعية على اعتبار $p < 0.05$ نو دلالة إحصائية، وحُلَّت المعلومات باستخدام Stata software version 13.

8- وجود عاملي الخطورة للولادة المبكرة معاً (قصة ولادة مبكرة سابقة، وقصر في عنق الرحم عند المريضة نفسها) بلغ عدد الحوامل المراجعات للعيادتين (المشفى والخاصة) بعمر حملي (16-20) أسبوعاً 563 سيدة حاملاً، استبعد منهن 87 مريضة لرفضهن المشاركة أو وجود واحد أو أكثر من معايير الاستبعاد، استجوبنا بعد ذلك المريضات للحصول على قصة سريرية مفصلة، وقيس طول عنق الرحم وأدخلت في الدراسة المريضات اللواتي كان لديهن عامل خطورة واحد من اثنين للولادة المبكرة؛ أي:

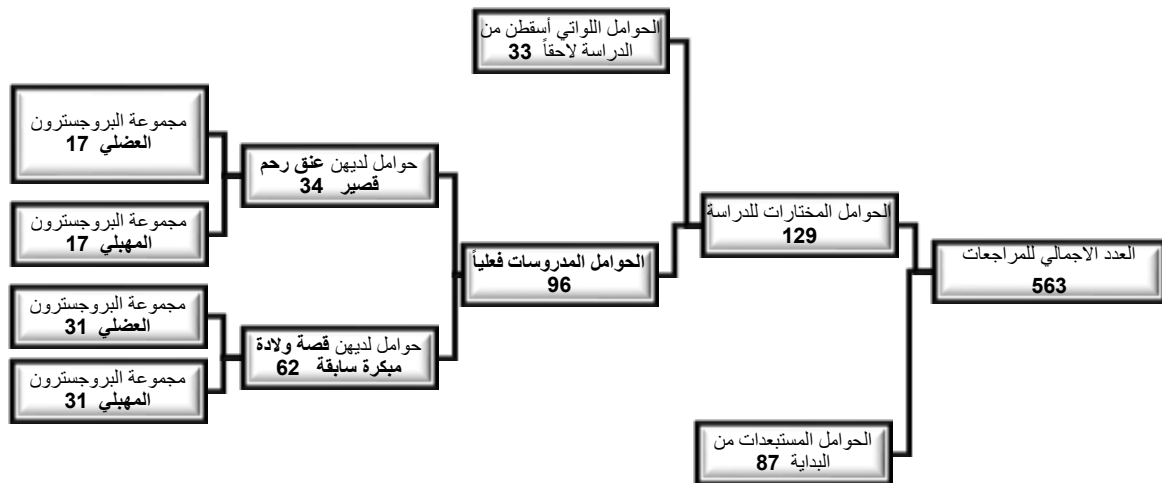
1- ولادة مبكرة سابقة مع عنق رحم طبيعي، أو 2- طول عنق الرحم أقل من 25 ملم دون قصة ولادة سابقة مبكرة واستبعدنا من الدراسة اللواتي كان لديهن العاملان معاً لئلا نتسنى لنا دراسة كل عامل منهما على حدة، فالنساء اللواتي لديهن قصة ولادة مبكرة يمكن أن يكون لديهن أعناق أقصر والعكس صحيح. وأسقطت من الدراسة 33 مريضة بسبب عدم إمكانية متابعتهم حين الولادة، أو بعدها؛ وبالنتيجة فقد اقتصرت الدراسة على 96 مريضة (62 مريضة بقصة ولادة مبكرة سابقة، و 34 مريضة لديهن قصر في عنق الرحم) فُسِّمَتْ عشوائياً بشكل منفصل حسب جدول الأرقام العشوائي (Fisher and Yates Table of random numbers) إلى مجموعتين حسب عامل الخطورة الأساسي للمريضة؛ أي إن النساء بقصة ولادة مبكرة سابقة قسمن عشوائياً إلى مجموعتين (مجموعة عولجت بالبروجسترون المهبلي، ومجموعة عولجت بالبروجسترون العضلي)، وكذلك النساء نوات عنق الرحم القصير قسمن عشوائياً إلى مجموعتين (مجموعة البروجسترون المهبلي، ومجموعة البروجسترون العضلي)؛ وذلك لئلا نتسنى لنا دراسة تأثير نوع البروجسترون في الوقاية من الولادة المبكرة حسب عامل الخطورة الموجود عند المريضة، أعطيت مريضات المجموعة الأولى جميعهن البروجسترون المهبلي على شكل

فاختيرت 129 مشاركة، ولكن أسقط منهم فيما بعد 33 مريضة بسبب الانقطاع عن المتابعة في أثناء الحمل، أو عدم إمكانية متابعتهم حين الولادة، أو بعدها؛ وبالنتيجة فقد أدخلت بالدراسة 96 مريضة (62 مريضة بقصة ولادة مبكرة سابقة دون وجود قصر في عنق الرحم، و34 مريضة لديهن قصر في عنق الرحم)، وزعت عشوائياً بشكل منفصل إلى أربع مجموعات فرعية كما سبق وذكرنا في فقرة المواد والطرائق، ويوضح الشكل - 1 - هذا التوزيع بالتفصيل .

ملاحظة: في الحقيقة في هذه الدراسة ومن أجل الاعتبارات الأخلاقية أُعْلِمَت المشاركات بهدف الدراسة وطبيعتها، وكانت موافقة المريضة شرطاً لإدخالها في الدراسة. وكذلك كنا حريصين على إبقاء معلومات المشاركة كلها سرية.

3 - النتائج:

فيما يخص دراستنا راجعتنا 563 سيدة حاملاً استبعد منهم 87 مريضة لرفضهن المشاركة أو وجود واحد أو أكثر من معايير الاستبعاد، ثم قُيِّمَت الباقيات للدخول بالدراسة،



الشكل (1): توزيع مريضات الدراسة على مجموعات فرعية

الجدول (1) الخصائص الديموغرافية لمريضات مجموعتي الدراسة:

المتغير	مجموعة البروجسترون المهبلي	مجموعة البروجسترون العضلي	P-value
العمر	6.73±28.78	5.21±28.76	0.671
عدد الحمل السابقة	0.85±1.44	2.09±2.47	0.064
عدد الولادات المبكرة السابقة للنساء المدروسات لهذا السبب	0.75±1.28	1.16±1.45	0.346
طول عنق الرحم ودخلن بالدراسة لقصر عنق الرحم لديهن	1.36±22.78	1.26±22.62	0.545
عمر الحمل عند البدء بالعلاج	0.89±16.06	1.22±16.61	0.101

مجموعة البروجسترون العضلي 31.3% (15 مريضة من 48)، ولكن هذا الاختلاف لم يكن له دلالة إحصائية

وعند دراسة الخصائص الديموغرافية لمريضات الدراسة (العمر والسوابق الحملية والولادات المبكرة السابقة وعمر الحمل عند البدء بالعلاج) لم نلاحظ اختلافات مهمة بين مجموعتي الدراسة (مجموعة البروجسترون المهبلي، ومجموعة البروجسترون العضلي) والجدول 1 يوضح ذلك بالتفصيل.

ومن متابعة مريضات الدراسة حتى الولادة لحظنا حدوث الولادة المبكرة عند 31 مريضة من 96 (32.1%)، وكانت النسبة في مجموعة البروجسترون المهبلي 33.3% (16 مريضة من 48)، وفي

(p = 0.088)، وكذلك لم تُلاحظ وفيات أو تشوهات حين لم تكن هناك اختلافات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الولادة في المجموعتين. الدراسة (P>0.05).

ولدى دراسة العوامل المتعلقة بنتاج الحمل (عمر الحمل عند الولادة، ووزن الولادة، ومشعر أبغار، واستشفاء المولود) فضلاً عن أنه لم تكن هناك أية تأثيرات جانبية مزعجة للأدوية في كلتا مجموعتي المعالجة، والجدول 2 يوضح ذلك بالتفصيل

الجدول (2): مقارنة نتاج الحمل حسب طريقة إعطاء البروجسترون

المتغير	مجموعة البروجسترون المهبلي		مجموعة البروجسترون العضلي		P-value
	العدد	المتوسط±SD	العدد	المتوسط±SD	
عمر الحمل عند الولادة (أسابيع)	48	2.23±37.07	48	2.77±36.81	0.765
وزن الولادة (غ)	48	517±2717	48	723±2785	0.745
أبغار الدقيقة الأولى	48	1.4±9	48	1.1±9.2	0.574
أبغار الدقيقة الخامسة	48	1±9.5	48	1±9.66	0.630
مدة استشفاء المولود (أيام)	7	3.20±5.40	11	2.86±7.30	0.358
اقتناع المريضة بدوائها	48	0.47±4.11	48	0.79±4.01	0.615

SD = الانحراف المعياري

ولقد سُجِّل سن الحمل عند الولادة لمريضات المجموعات الأربع مقسمة على النحو الآتي: والمجموعتين البروجسترون العضلي.

المجموعة الأولى: اللواتي لديهن قصة ولادة مبكرة واستعملن البروجسترون المهبلي. وبدراسة المجموعات الأربع لم نجد اختلافات مهمة في العمر الحملي عند الولادة (بالأسابيع) باختلاف طريقة

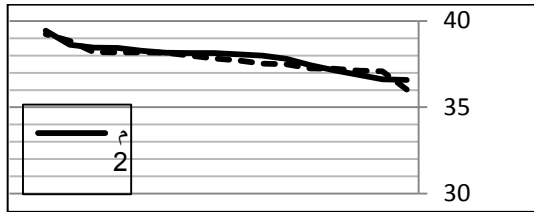
إعطاء البروجسترون عند المريضات ذوات عامل الخطورة الواحد (قصة ولادة مبكرة سابقة أو قصر في عنق الرحم) واستعملن البروجسترون المهبلي. والمجموعة الثانية: اللواتي لديهن قصر في عنق الرحم

المجموعة الثالثة: اللواتي لديهن قصة ولادة مبكرة واستعملن البروجسترون العضلي. والجدول 3 يوضح ذلك.

الجدول (3): مقارنة عمر الحمل عند الولادة حسب طريقة إعطاء البروجسترون:

المتغير	مجموعة البروجسترون المهبلي		مجموعة البروجسترون العضلي		P-value
	العدد	المتوسط±SD	العدد	المتوسط±SD	
قصة سابقة لولادة مبكرة	1 (المجموعة 1)	2.55±35.57	31	3.57±35.89	0.846
	3 (المجموعة 3)	3.57±35.89	31	3.57±35.89	
عنق رحم قصير	2 (المجموعة 2)	1.43±38.02	17	1.61±37.63	0.574
	4 (المجموعة 4)	1.61±37.63	17	1.61±37.63	

SD = الانحراف المعياري



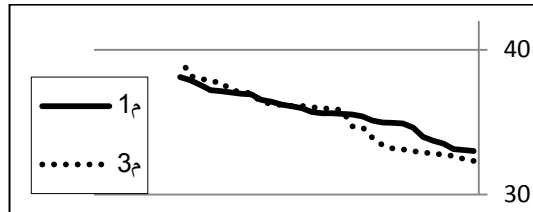
المخطط (2) : يوضح تقارب قيم العمر الحملي بين م 2 - م 4 واضح¹⁰، وكذلك فإن Edwards et al مراجعته المنهجية ودراسته التحليلية أكد فعالية طرائق تطبيق المعالجة بالبروجسترون كلاً في الوقاية من الولادة المبكرة، ولكن ركز على ضرورة إجراء بحوث إضافية للمقارنة المباشرة لفعالية مختلف أنواع البروجسترون المستعملة في الوقاية من الولادة المبكرة 11، والجدول 4 فيه مقارنة بين دراستنا وبعض تلك الدراسات العالمية.

الجدول (4): مقارنة نسب الولادة المبكرة مع بعض الدراسات العالمية

حسب طريقة البروجسترون المستعملة

الاستنتاج	مريضات البروجسترون العضلي	مريضات البروجسترون المهبلي	
النسبة متقاربة في المجموعتين دون فارق احصائي (P=0.088)	%31.3	%33.3	الدراسة الحالية
النسبة متقاربة في المجموعتين دون فارق احصائي	%21.4	%25	Abd El Hameed (8)
النسبة متقاربة في المجموعتين دون فارق احصائي	%27.5	%20	El-gharib & El-hawary (9)
النسبة أكبر في مجموعة البروجسترون العضلي مع فارق احصائي مهم (P=0.02)	%14.1	%7.5	Maher et al (10)

وقمنا في دراستنا بتوزيع المريضات إلى أربع مجموعات حسب عامل الخطورة الخاص بهن (قصة ولادة مبكرة، أو عنق رحم قصير) وأعطينا البروجسترون (مهبلياً أو عضلياً) للوصول إلى مقارنة الفعالية بشكل أكثر دقة بإجراء تحليل مكمل بمقارنة متوسط العمر الحملي حين الولادة لهذه المجموعات الأربع (جدول 3)، ولم نلاحظ في هذا التحليل



المخطط (1): يوضح تقارب قيم العمر الحملي بين م 1 - م 3

المناقشة:

أظهرت النتائج أن 67.8% من مريضات الدراسة تمت ولادتهن في تمام الحمل، و11.6% حدثت لهن ولادة مبكرة (قبل الأسبوع 37)، و20.6% كانت ولادتهن مبكرة جداً (قبل الأسبوع 34) وتدل هذه النتائج على أن المعالجة بالبروجسترون لها فعالية مقبولة في الوقاية من الولادة المبكرة، وهنا لا بد من القول: إننا لم ندخل في الدراسة مجموعة شاهد لأننا اعتمدنا على نتائج دراسات أخرى (5-6-11) توصلت إلى فاعلية البروجسترون بشكل عام في الوقاية من الولادة المبكرة، أمّا نحن فهدفنا مقارنة أفضلية إعطاء البروجسترون مهبلياً أو عضلياً في الوقاية من الولادة المبكرة.

وكذلك بيّنت النتائج عدم وجود اختلاف إحصائي بين مجموعتي البروجسترون المهبلي والعضلي فيما يخص تكرار الولادة المبكرة، ومتوسط العمر الحملي عند الولادة (P=0.088)؛ وهذا يدل على أن طريقتي إعطاء البروجسترون تتمتعان أساساً بالفعالية نفسها في منع الولادة المبكرة؛ وهذا ما ظهر في دراسة El-gharib & El-hawary⁹ وأكدته Abd El Hameed⁸، وبالمقابل فإنّ Maher et al في دراسته السريرية العشوائية لمقارنة فعالية البروجسترون المهبلي والبروجسترون العضلي وجد أن مجموعة البروجسترون المهبلي كانت نسب الولادة فيها أقل قبل الأسبوع 28، 32، 34 من نسبتها في مجموعة البروجسترون العضلي¹⁰ وخلصوا إلى أن البروجسترون المهبلي أكثر فعالية في الوقاية من الولادة المبكرة بشكل

سوابقهن ولادة مبكرة. (أي نسبة الولادة المبكرة كانت على التوالي 16.6% و 14.3%)⁸ وعليه فإن نتائجنا توافقاً بشكل جيداً مع نتائجها فيما يخص الحمل بين النساء ذوات العنق القصير دون وجود سابقة ولادة مبكرة.

وعند دراسة التأثيرات الجانبية لم نلاحظ أية تأثيرات مزعجة للأدوية في كلتا المجموعتين، ومن ثم فإن البروجسترون المهبلي والبروجسترون العضلي يتمتعان بقبول وسلامة متعادلين في الوقاية من الولادة المبكرة. وقد ذكر في دراسة سابقة أن استعمال البروجسترون المهبلي في الوقاية من الولادة المبكرة ليس له مشكلات تذكر³، وأشارت دراسات أخرى إلى أن التأثيرات الضارة للبروجسترون المهبلي مشابهة لتأثيرات الدواء الموهوم¹²⁻¹³. وأكدت دراسات غيرها سلامة البروجسترون العضلي (هيدروكسي بروجسترون كابروت)¹⁴⁻¹⁵، في حين خلصت دراسة أخرى إلى أن استعمال البروجسترون المهبلي أسلم من استعمال البروجسترون العضلي، حين وجدت أن نسبة التأثيرات الجانبية في النساء المعالجات بالبروجسترون المهبلي كانت أقل منها في حالة البروجسترون العضلي أي 7.5% مقابل 14.1%⁹⁻¹⁰.

وفيما يتعلق بتقييم تأثير البروجسترون المعطى في نتاج الولدان فإن وزن الولادة للمجموعتين لم يكن مختلفاً إحصائياً إذ بلغ أكثر من 2500 غرام عند 72.2% من ولدان مجموعة البروجسترون المهبلي مقابل 73.6% من ولدان مجموعة البروجسترون العضلي، وقد أثبتت بعض الدراسات التأثير الإيجابي لكل من البروجسترون المهبلي والعضلي في وزن الولادة، وبشكل مشابه لنتائجنا لم يكن هناك اختلاف واضح بين المجموعتين⁸، وكذلك أثبتت دراسات أخرى التأثيرات الإيجابية للبروجسترون في زيادة أوزان الولدان حين الولادة¹²⁻¹⁶⁻¹⁷، في حين لم تجد دراسات أخرى تأثيرات مشابهة للبروجسترون المهبلي أو العضلي¹³⁻¹⁸.

اختلافاً مهماً بين هذه المجموعات. مع ملاحظة أن متوسط عمر الحمل عند الولادة عند النساء ذوات العنق القصير من مجموعة البروجسترون المهبلي (المجموعة الثانية) كان أعلى قليلاً من مجموعة البروجسترون العضلي (المجموعة الرابعة) ($p = 0.574$)، وعند النساء اللواتي في سوابقهن قصة ولادة مبكرة كان متوسط عمر الحمل حين الولادة أعلى قليلاً في مجموعة البروجسترون العضلي (المجموعة الثالثة) مقارنة بمجموعة البروجسترون المهبلي (المجموعة الأولى) ($p = 0.846$)، ولكن ليست هذه الاختلافات مهمة إحصائياً، وعندما قارنا العمر الحولي حين الولادة في كل من مجموعتي البروجسترون (المهبلي والعضلي) حسب عامل الخطورة تبين أن عمر الحمل أطول عند النساء ذوات العنق القصير منه عند النساء اللواتي في سوابقهن ولادة مبكرة في مجموعتي البروجسترون ($p = 0.018, 0.206$)، وهذه النتائج كانت واضحة إحصائياً في مجموعة البروجسترون المهبلي، والجدول 5 يوضح ذلك بالتفصيل.

الجدول (5): مقارنة عمر الحمل حسب عامل الخطورة

وطريقة استعمال البروجسترون

P-value	المتغير	عمر الحمل عند الولادة (أسابيع)		
		العدد	المتوسط±SD	
0.018	البروجسترون المهبلي	قصة سابقة لولادة مبكرة (المجموعة 1)	31	2.55±35.57
		عنق رحم قصير (المجموعة 2)	17	1.43±38.02
0.206	البروجسترون العضلي	قصة سابقة لولادة مبكرة (المجموعة 3)	31	3.57±35.89
		عنق رحم قصير (المجموعة 4)	17	1.61±37.63

ولكن في دراسة لـ Abd El Hameed لنساء بعنق رحم قصير وجد أن البروجسترون المهبلي يتمتع بفعالية أكبر من البروجسترون العضلي (أي نسبة الولادة المبكرة كانت على التوالي 9.09% و 28.9%)⁸ ولم يجد اختلافاً في فعالية البروجسترون المهبلي والعضلي عند النساء اللواتي في

لدينا مجموعة دواء موهم التي من الممكن أن تعطي معلومات تفصيلية أكثر، ولكن ما يبرر لنا ذلك هو أن هدفنا الرئيس كان مقارنة فعالية أشكال البروجسترون في الوقاية من الولادة المبكرة حسب طريق الإغطاء مع الافتراض بأن البروجسترون فعال في الوقاية من الولادة المبكرة حسب دراسات عالمية سبقت الإشارة لها، وبالمقابل فإن هناك نقاطاً ايجابية كتحليل تأثير استخدام البروجسترون على نتاج الولدان، ونحن نعلم أن الهدف البعيد من التداخل المصمم للوقاية من الولادة المبكرة هو في صميمه هدف لتحسين نتاج الولدان ولذلك قمنا بتحليل نتاج الولدان في مجموعات الدراسة حتى وقت الولادة، فضلاً عن هدف الدراسة الرئيس. وكذلك فيما يخص موضوع العشوائية قمنا بتوزيع عيناتنا بشكل منفصل إلى مجموعتين حسب عامل الخطورة لأن بعض البحوث السابقة ادعت أن بعض طرائق استعمال البروجسترون مفضلة في بعض الحالات التي لها عامل خطورة معين. وكذلك فإن معايير الإدخال الصارمة ومعايير الاستبعاد وتصميم الدراسة هي عناصر إيجابية إضافية للدراسة.

الاستنتاج:

اعتماداً على دراستنا، بإمكاننا الاستنتاج أن البروجسترون المهبلي والبروجسترون العضلي يمكن أن يكونا مفيدتين بشكل متعادل في الوقاية من الولادة المبكرة، ولهما تأثير إيجابي في نتاج الحمل.

التوصيات:

- 1- يمكن استعمال البروجسترون في الممارسة السريرية في الوقاية من الولادة المبكرة.
- 2- يمكن استعمال البروجسترون المهبلي والبروجسترون العضلي بشكل متعادل سريرياً في الوقاية من الولادة المبكرة.
- 3- إجراء المزيد من الأبحاث لمقارنة فعالية الطرق المختلفة لإعطاء البروجسترون في الوقاية من الولادة المبكرة.

وفيما يتعلق بمشعر أبغار للدقيقة الأولى والخامسة لم نجد اختلافاً مهماً بين المجموعتين، وكانت نسبة الحاجة لاستشفاء الولدان 28.20% في مجموعة البروجسترون المهبلي مقابل 25.90% في مجموعة البروجسترون العضلي دون وجود فرق إحصائي مهم، وكانت هذه النتائج مشابهة لنتائج Abd El Hameed et al.⁸ وكذلك أكد Saleh Gargari et al., Hassan et al., and De-Franco et al وجود تأثيرات إيجابية للبروجسترون في إنقاص القبول في وحدة العناية المشددة¹²⁻¹⁶⁻¹⁹. ولم نلاحظ في دراستنا أية حالات لوفيات ما حول الولادة أو شذوذات في وقت الولادة، وبالتوافق مع دراستنا فإن دراسات Edwards et al. and Conde-Agudelo et al., Abd El Hameed, Hassan et al. and Berghella, et al أكدت التأثيرات الإيجابية للبروجسترون في إنقاص وفيات ومرضاة ما حول الولادة⁸⁻¹¹⁻¹²⁻²⁰⁻²¹، ولكن في دراسات Saleh Gargari et al., O'Brien et al. and Fonseca et al المهبلي تبين أن نسبة وفيات الولدان في مجموعة البروجسترون لم تبد اختلافات واضحة عن مجموعة الدواء الموهم¹³⁻¹⁶⁻²². وكذلك فإن الدراسات التحليلية لـ Dodd et al. دراسة سريرية عشوائية على تأثيرات البروجسترون في الوقاية من الولادة المبكرة أظهرت نتائج مشابهة²³. وفي هذه الدراسة فُيِّم اقتناع المرأة الحامل بالدواء الذي أعطي لها من حيث سهولة الاستخدام، وتقبل طريق الإغطاء، والتأثيرات الجانبية للدواء، وأظهرت الموجودات أن 100% من المريضات كان عندهن اقتناع بمستوى معتدل أو عالٍ. وكذلك كانت مشعرات الاقتناع غير مختلفة بوضوح بين مجموعتي الدراسة، وفي هذا المجال وجد Khandelwal et al في دراسته 2012 أن البروجسترون المهبلي كان مقبولاً للنساء بسبب سهولة استخدامه³. وفي نهاية البحث يجب أن نشير إلى ما فيه من سلبيات وإيجابيات، فدراستنا كانت محددة بالحمول المفردة، لذلك لم نستطع تعميم موجوداتنا على الحمول جميعها. وكذلك ليس

المراجع

1. Bernstein P., Berck D., Burgess T, Dayal A., Einstein F., Florio Ph, *et al.* Preventing preterm birth: The role of 17 α hydroxyprogesterone caproate. ACOG District II: 2009
2. Dodd J.M., Crowther C.A. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health* 2009; 1: 73–84. PMID: PMC2971700.
3. Khandelwal M. Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy. *Int J Womens Health* 2012; 4: 481–490. doi: 10.2147/IJWH.S28944, PMID: PMC3469232.
4. Cooper R.L. Is there enough evidence to support the use of 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate in preventing preterm labor in healthy women who have had a prior preterm delivery?. *IJAPA* 2010; 7(2). (open access)
5. Regmi M.C., Rijal P., Agrawal A., Uprety D. Progesterone for Prevention of Recurrent Preterm Labor after Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Gynecol Obstet* 2012; 2(4). (open access). doi: 10.4172/2161-0932.1000125.
6. Farine D., Mundle W.R, Dodd J. The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth. *JOGC* 2008; 202; 68-72. PMID: 18198071
7. Nisha S., Uma S., Shikha S. Comparative Study of Nifedipine and Isoxpurine as Tocolytics for Preterm Labor. *Journal Obstets & Gynecol India* (September–October 2011); 61(5): 512–515. doi: 10.1007/s13224-011-0080-1, PMID: PMC3257331.
8. Abd El Hameed A.A. Vaginal versus intramuscular progesterone in the prevention of preterm labor and their effect on uterine and fetal blood flow. *Middle East Fertility Society Journal* 2012; 17: 163–169. doi:10.1016/j.mefs.2011.12.003.
9. El-Gharib M.N., El-Hawary T.M. Matched sample comparison of intramuscular versus vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(7): 716-9. doi: 10.3109/14767058.2012.755165, PMID: 23205864
10. Maher M.A., Abdelaziz A., Ellaithy M., Bazeed M.F. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(2): 215-22. doi: 10.1111/aogs.12017, PMID: 23016508
11. Velez Edwards D.R, Likis F.E., Andrews J.C., Woodworth A.L., Jerome R.N., Fannesbeck C.J., *et al.* Progestogens for preterm birth prevention: a systematic review and meta-analysis by drug route. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(6): 1059-66. doi: 10.1007/s00404-013-2789-9, PMID: 23532387.
12. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D., Fusey S., Baxter J.K., Khandelwal M., *et al.* 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.* 2011; 38(1): 18-31. doi: 10.1002/uog.9017, PMID: 21472815.
13. O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F., Hall DR, Defranco E.A., Fusey S., *et al.* Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(5): 687-96. PMID: 17899572
14. Check J.H., Rankin A., Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril* 1986; 45: 575–7. PMID: 3956772
15. Kester P.A. Effects of prenatally administered 17 alphahydroxyprogesterone caproate in adolescent males. *Arch Sex Behav* 1984; 13: 441–55. PMID: 6517685
16. Saleh Gargari S., Habibolahi M., Zonobi Z., Khani Z., Sadat Sarfjoo F., Kazemi Robati A., *et al.* Outcome of Vaginal Progesterone as a Tocolytic Agent: Randomized Clinical Trial. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012; Article ID 607906, 5 pages doi:10.5402/2012/607906, PMID: 22685670, PMID: PMC3366248.
17. Dodd J.M., Crowther C.A., Cincotta R., Flenady V., Robinson J.S. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 526–533. PMID: 15901258.
18. Durnwald C.P., Lynch C.D., Walker H., *et al.* The effect of treatment with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on changes in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(4): 410 e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.009, PMID: 19716117, PMID: PMC3808191.

19. DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F., Hall D.R., Fusey S., *et al.* Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(5): 697-705. PMID: 17899571.
20. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K., Chaiworapongsa T., O'Brien J.M., Cetingoz E., *et al.* Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *AJOG* 2013; 208 (1): 42.e1-42.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877, PMID: 23157855, PMCID: PMC3529767.
21. Berghella V, Figueroa D, Szychowski J.M., Owen J., Hankins G.D., Iams J.D., *et al.* 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(4): 351.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.019, PMID: 20350641, PMCID: PMC2855838.
22. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., *et al.* Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357(5): 462-9. PMID: 17671254
23. Dodd J.M., Flenady V.J., Cincotta R., Crowther C.A. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1): 127-134. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d0262, PMID: 18591318.

تاريخ ورود البحث 2017/07/03.

تاريخ موافقة النشر 2017/10/17.