جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التوليد و أمراض النساء

مقارنة بين النيفدبين والريتودرين في تدبير المخاض الباكر والاثار الجانبية لكل منهما

Nifedipine Versus Ritodrine for Suppression of Preterm Labor and Analysis of Side Effects

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

في التوليد و أمراض النساء وجراحتها

إشراف الأستاذ الدكتور **رئاسة الأستاذ الدكتور**

مروان زيات **كنعان السقا**

إعداد الدكتور

عبد المولى محمد العبسي

جامعة دمشق 2015

DAMASCUS UNIVERSITY

كلمة شكر

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في هذه المرحلة العمرية من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الأمة من جديد ...

وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ...

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة ...

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.....

وأخص بالتقدير والشكر

الأستاذ الدكتور: مروان زيات

لتفضله بالإشراف على هذه الرسالة وبذله الوقت والجهد لكي تكون الرسالة بالمستوى المطلوب

كما اتقدم بالشكر والامتنان للأعضاء لجنة الحكم

الأستاذ الدكتور: جميل طالب

الأستاذ الدكتور: تمام الأشقر

لتفضلهما بمناقشة هذه الرسالة فلهما كل الشكر والاحترام والتقدير

وأخص بالشكر **الأستاذ الدكتور : كنعان السقا** رئيس قسم التوليد وأمراض النساء بجامعة دمشق الذي دأب على تكريس وقته وعلمه وخبرته لأجلنا

الدراسة النظرية

مقدمة: [1] [47] [50]

يمكن تعريف المخاض المبكر PTL بأنه حدوث تقلصات رحمية منتظمة والتي تسبب اتساعاً مترقباً في عنق الرحم بعد الأسبوع 20 من الحمل وقبل نهاية الأسبوع 37 أي 36.6 اسبوعاً حملياً .

منذ عام 2005 قسم المخاض الباكر إلى قسمين حسب إنذار الأجنة فيها:

Early preterm : بين الأسبوع 20 إلى الأسبوع w34

Late preterm: بين الأسبوع 34 إلى الأسبوع 37 w.

في عام 2013 قسمت الولادة بتمام الحمل إلى قسمين أيضاً لاختلاف الإنذار لكل قسم

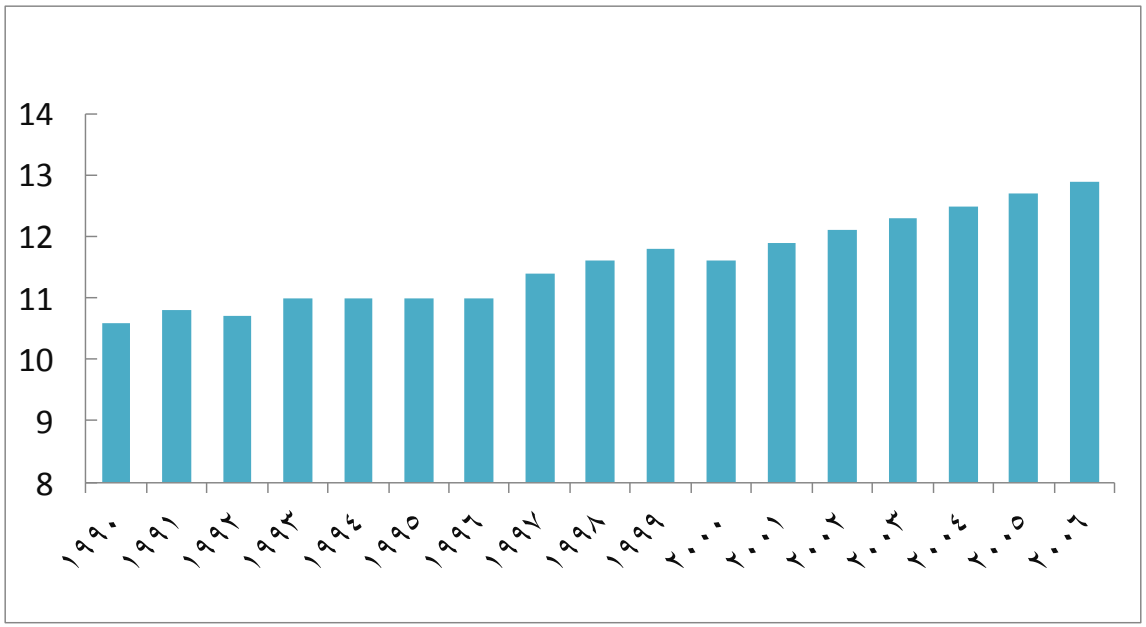
Early term : بين الأسبوع 37 حتى 38.6 w

Term: بين الأسبوع 39 حتى 40.6 w

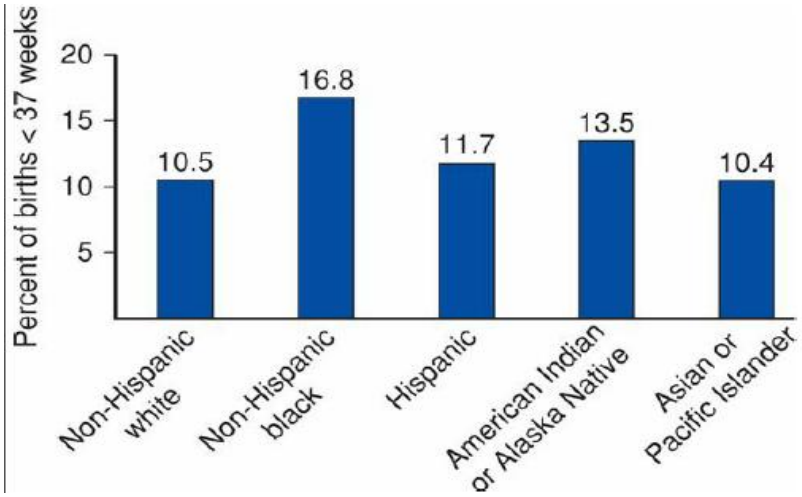
نسبة الحدوث: [38]

زادت نسبة حدوث المخاض الباكر 36%. من 9.4% عام 1984 إلى 12.8% عام 2006 وذلك بالرغم من التقنيات الحديثة حول الولادة

هذه الزيادة عزيت إلى: التغيرات في تكرار الحمول المتعددة، الزيادة في التداخلات التوليدية، التحسن في التأكد من تشخيص الولادات الباكرة وزيادة استعمال التصوير بالأمواج فوق الصوتية للتأكد من عمر الحمل.



بالإضافة لذلك يوجد اختلافات عرقية هامة في معدلات الولادة الباكرة فوجد عند 9.9% من الأمريكان البيض و 17.6% عن الزنوج و 12.2% عند سكان أميركا الأصليين و 11.2% عند الاسبان و 7.4 عند الأسيويين. كما أن العوامل الاجتماعية والسكانية تؤثر على نسبه حدوث المخاض الباكر أيضاً إذ تكون أعلى عند الطبقات الفقيرة من المجتمع.



<u>نسبة منخفضة من الناجين:</u>

معدل النجاة ربط بوزن الولادة بالنسبة للولادات الحية وأن فرص النجاة تزداد بشكل هام من الوزن 1000 غ فما فوق.

كما أن النجاة محتملة أيضاً بالنسبة للولدان الذين يزنون من 500 إلى 750 غ الحدود الدنيا لنجاة الولدان يتم دفعها باستمرار نحو مراحل أبكر من عمر الحمل والسبب الرئيسي يعود إلى التطوير المستمر في الرعاية المكثفة للولدان.

إن احتمالية وفاة الوليد بعمر حمل أقل من 26 w تفوق 75% وهي على الأغلب حتمية قبل الأسبوع 24 .

النتائج على المدى البعيد:

بالنسبة للأطفال الذين يولدون عند حد النجاة يكون معدل وجود إعاقة ولادية مرتفع جداً فبقائهم دون وجود إعاقة عصبية (شلل دماغي) شوهد في أقل من 1% من الأطفال المولودين قبل الأسبوع 22 و 5% خلال الأسبوع 23 وترتفع إلى 12% في الأسبوع 25.

السببيات: ***(5,8,16,17,20,27,26,30,32,35,45)***

لا يمكن التعرف على سبب المخاض الباكر في 50% من حالاته ويعتقد حالياً أنه حادثة مزمنة طويلة الأمد متعددة العوامل.

إن السبب الأول عند الولودات هو قصة سابقة لولادة باكرة. هناك عوامل كثيرة متهمة بأحداث الولادة الباكرة سواء مع تمزق أغشية جنينية أو مخاض عفوي دون تمزق اغشيه ومن هذه العوامل :

- ✓ عوامل الخطورة القابلة للتعديل.

1 -التدخين وتعاطي الكحول والكوكائين.

2 -نقص الوزن قبيل الحمل ونقص اكتساب الوزن أثناء الحمل.

3 -الأخماج المهبلية (الداء المهبلي الجرثومي والسيلان والكلاميديا والمشعرة المهبلية).

4 -البيلة الجرثومية اللا عرضية.

5 -العنف المنزلي.

6 -آفات الأسنان وما حول الأسنان.

7 -إجهاد الأم.

8 -ساعات العمل الطويلة.

ويستعرض الجدول (1) العوامل المؤهبة للمخاض الباكر

الجدول " 1" العوامل المؤهبة للمخاض المبكر
عوامل الخطورة المتعلقة بالسلوك والبيئة:

• الممارسات غير الصحية لنمط الحياة "التدخين .. الكحول .. "
• نقص تغذية يؤدي لنقص إكتساب الوزن عند الأم
• الإجهاد الشديد الفيزيائي والعاطفي
• العنف المنزلي
• السفر لمسافات طويلة متعبة
• العمل الذي يتطلب جهداً فيزيائياً والوقوف المديد والعمل الليلي
عوامل الخطورة السكانية:
• العرق غير الأبيض
• طرفي العمل بالنسبة للأم
• تردي الحالة الإجتماعية الإقتصادية
• الأم الوحيدة
عوامل الخطورة الطبية:
• مشاكل المناعة الذاتية
• الإضطرابات الصمية الخثرية الوراثية
• الداء السكري
• المرض الكلوي
• الداء القلبي الوعائي
• إرتفاع الضغط
• فقر الدم
• الأخماج "الداء المهبلي الجرثومي والسيلان والكلاميديا والمشعرة المهبلية"
عوامل الخطورة التوليدية:
• قصة مخاض باكر سابق "أهم عامل وحيد"
• تمزق الأغشية الباكر
• الحمل المتعدد
• عدم وجود رعاية قبل الولادة أو عدم كفايتها
• شذوذات العنق "جراحة، خزعة مخروطية، قصور العنق، LEEP، التعرض

ل DES
• الإخصاب المساعد
• إستسقاء السائل الأمنيوسي
• تشوهات الرحم
• إنفكاك المشيمة المبكر، إرتكاز المشيمة المعيب
• الرضوض ..

العوامل الجينية (المورثية): *(18,24,53)*

لقد لوحظ لسنين عديدة أن الولادة الباكرة في حالة تكرر ضمن العائلة الواحدة إضافة إلى التكرار عند نفس الأم وتغير نسبة حدوثها حسب العرق كل هذا أدى إلى اقتراح وجود سبب مورثي يؤدي للولادة الباكرة.

الفزيولوجيا الطبيعية للتقلصات الرحمية في المخاض: *(1)*

يحدث تقلص وإرتخاء العضلة الرحمية إستجابة لحركة خيوط الإكتين والميوزين، إن تدفق الكالسيوم ينظم حركة الخيوط، تقوم آليات متعددة بتنظيم تدفق الكالسيوم مؤثرة على التوازن بين تقلص العضلة وإرتخاءها، إن الهرمونات هي أحد المنظمات الهامة لتقلص العضلة الرحمية.

يجب فهم فيزيولوجيا تقلصات المخاض لفهم الأسباب الممكنة للمخاض المبكر وطرق علاجه الحديثة، تقوم إشارة جنينية (البروتين A للعامل السطحي SP–A) من الرئتين الناضجتين بتحريض المخاض الطبيعي.

وهناك دليل علمي قوي بأن هرمونات عديدة تتضافر لتؤثر في الفعالية الرحمية بعد بدء المخاض.

البروستاغلاندينات Prostagladins:

يقوم كل نسيج بإستصناع نوع معين من البروستاغلاندينات فعلى سبيل المثال ينتج الغشاء الساقط بشكل أساسي البروستاغلاندين F2a وكمية قليلة من البروستاغلاندين E2، تنتج الأغشية الأمنيوسية والكورونية الجنينية البروستاغلاندين E2 وتنتج عضلة الرحم البروستاسيكلين PG12 وكمية قليلة من البروستاغلاندين F2a.

يقوم الترومبوكسان و PGF2a و PGE2 بتحضير عضلة الرحم للمخاض بتعزيز تطور الوصلات الفجوية "وهي مناطق إتصال بين الخلايا" وتنسيق تقلصات العضلات الملساء، تنبه المواد الثلاث تقلصات العضلة الرحمية بتسهيل دخول الكالسيوم إلى العضلة الملساء بحيث يمكن للعضلة أن تتقلص وتعزز نضج عنق الرحم.

خلال الحمل يقوم PG12 بتهدئة الرحم بتثبيط وظيفة الوصلات الفجوية بتثبيط تحرر الفوسفولیباز A2 و C وحصر دخول الكالسيوم إلى الخلايا.

يتعرقل إنتاج PG12 خلال المخاض بسبب المستويات العالية من الكورتيزول الوالدي والجنيني.

الأستروجين Estrogen:

ينبه الأستروجين تقلصات براكستون- هيكس ويسهل تطور الوصلات الفجوية ويعزز مستقبلات الأوكسيتوسين وينبه أيضاً الإصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات ويثبط إصطناع البروجسترون في الأغشية الجينيية ويؤثر بذلك على التغير الموضعي في نسبة البروجسترون إلى الأستروجين في السائل الأمنيوسي عند تمام الحمل.

البروجسترون Progesterone:

إن سحب البروجسترون لا يسبب بدء المخاض الحقيقي لكنه قد ينبه إصطناع سليفة IL-1B وفي الوقت نفسه يمنع البروجسترون تحرر IL-1B والفوسفولیباز A2 ويحصر تأثير الأستروجين على تحريض مستقبلات الأوكسيتوسين لذا يبدو أن البروجسترون يؤثر في الإستعداد للمخاض مع المحافظة على هدأة العضلة الرحمية.

الأوكسيتوسين Oxytocin:

يقوي التقلصات الرحمية في الدور الثاني من المخاض وينبه تحرر البروستاغلاندين الساقطي بعد الولادة وهو غير فعال في تنبيه التقلصات الرحمية في أوائل الحمل.

إن الأوكسيتوسين غير فعال أيضاً في تعزيز الوصلات الفجوية وإنضاج عنق الرحم.

الفزيولوجيا المرضية Pathophysiology: *(5,8,27,30)*

يحدث المخاض المبكر عادة بسبب إنهيار الآلية التي تبقي الرحم هادئاً.

الخمج Infection:

إن السيتوكينات الإلتهابية أو الذيفانات الداخلية الجرثومية قد تنبه تحرر البروستاغلاندين مباشرة أو بشكل غير مباشر بتنبيه تحرر CRH أو IL، وبهذه الطريقة فإن الأخماج البولية أو المهبلية أو الرحمية أو الجنينية قد تحرض المخاض المبكر.

قد يكون الخمج علامة تنبؤية في الولادة المبكرة في 50% على الأقل من الحالات.

العوامل الرحمية المتبدلة Altered Uterine Factors:

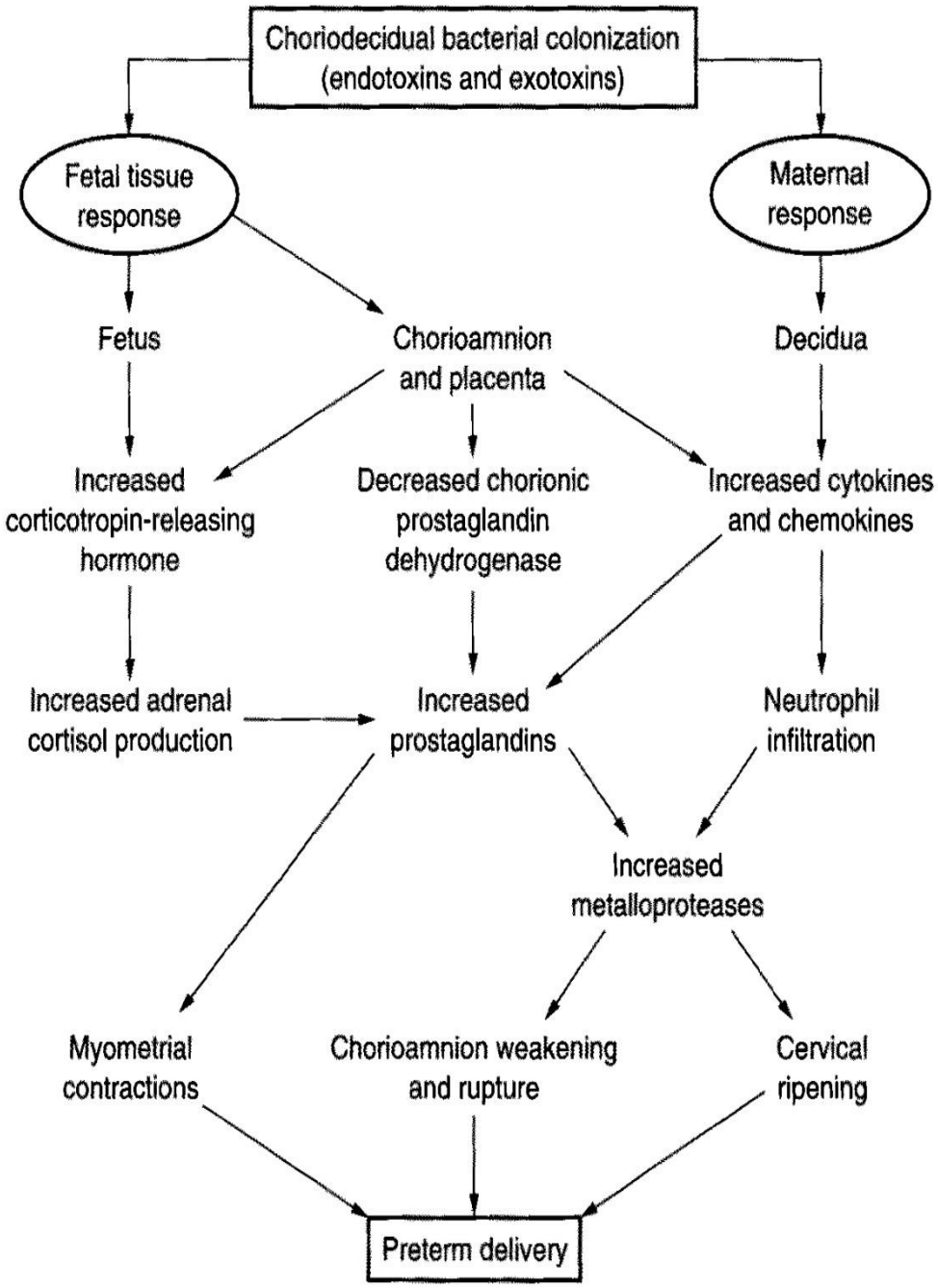
إن العوامل الرحمية مثل تمدد العضلة الرحمية أو فرط الحلولية أو تمزق الأغشية الجنينية أو رضوض الرحم تجعل الأجسام الحالة تحرر الفوسفولييباز A2 ثم يحدث إنتاج البروستاغلاندينات التي تنبه تقلص عضلة الرحم وبهذه الطريقة يمكن لتمزق الأغشية المبكر ورض البطن والحمول المتعددة وتشوهات الرحم التي تسبب فرط تمدده وموه السلى أن تنبه المخاض المبكر.

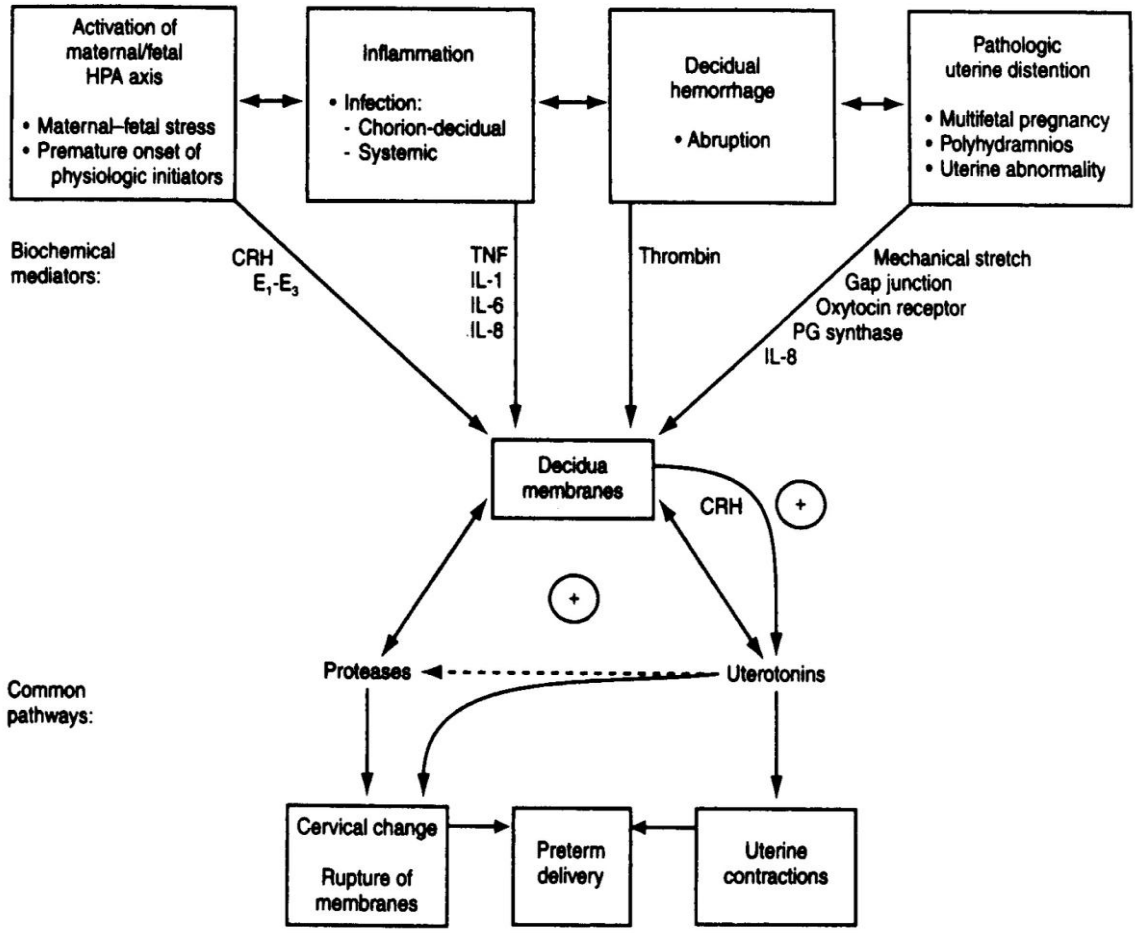
الكرب Stress:

إن الكرب العاطفي والإجهاد الفيزيائي يزيد تحرر الأدرنالين والنورأدرينالين والذي يزيد من تحرر الكاتيكولامينات مما يؤدي إلى تهيج الرحم وتراجع الوظيفة المشيمية، كما يمكنها تنبيه تحرر CRH الذي يحرض كظر الجنين على توليد إشارة باكرة تعترض دعم الأنظمة التي تعمل على تعزيز خمول الرحم وبالتالي ينتج المخاض المبكر، إن العوامل التي تنتقص الجريان الدموي إلى الرحم قد تسبب أيضاً تحرر CRH، لذا

فإن الحالات التي تتداخل مع الجريان الدموي الرحمي أو المشيمي خلال الحمل قد تحرض المخاض المبكر، من هذه الحالات ما قبل الإرجاج والداء السكري غير المعالج والداء القلبي والداء الكلوي وإنفكاك المشيمة الباكر وإرتكاز المشيمة المعيب، كما يمكن للتغذية المنخفضة والتدخين والأدوية المحظورة أن تحرض المخاض المبكر بهذه الطريقة أيضاً.

ويبين المخطط التالي شرح للفيزيولوجيا المرضيه لحدوث المخاض الباكر


Choriodecidual bacterial colonization (endotoxins and exotoxins)
Fetal tissue response
Maternal response
Fetus
Chorioamnion and placenta
Decidua
Increased corticotropin-releasing hormone
Decreased chorionic prostaglandin dehydrogenase
Increased cytokines and chemokines
Increased adrenal cortisol production
Increased prostaglandins
Neutrophil infiltration
Increased metalloproteases
Myometrial contractions
Chorioamnion weakening and rupture
Cervical ripening
Preterm delivery



التأثيرات الوالدية Maternal Effects:

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

التأثيرات الجنينية والوليدية Fetal & Neonatal Effects: *(1,2,37,46)*

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 النفسية.
- النزف الرئوي أو ضمن البطينات.
- القناة الشريانية السالكة.
- إلتهاب الأمعاء والكولون النخري.
- إعتلال الشبكية.
- فرط بيليروبين الدم.
- التأهب للأخماج.
- فقر الدم.
- إضطراب تنظيم الحرارة.
- تأخر التطور.
- الداء الرئوي المزمن.

تعتمد شدة كل من هذه المشاكل بشكل كبير على العمر الحملي للطفل، إن أكبر مشكلة يمكن أن تكون لدى الطفل الخديج هي الشدة التنفسية، فإذا كانت شديدة ينتج نقص الأكسجة والنزف الدماغي والإضطرابات النوبية وقد يحدث موت الوليد.

إن المخاض المبكر في الحقيقة مسؤول عن 75–85% من جميع مراضات ووفيات حديثي الولادة.

التنبؤ بحدوث الولادة المبكرة: prediction of preterm Birth

مقاربة الطبيب لحالات الولادة المبكرة ارتكزت بشكل تقليدي على تداخلات علاجية بدلاً من منع المخاض المبكر الخطوة الأولى الضرورية للوقاية هو التنبؤ بأن المرأة هي بحالة خطر حدوث الولادة المبكرة.

ولادة مبكرة سابقاً: [1]

وجود قصة ولادة مبكرة سابقة توجه بشدة لاحتمالية حدوث ولادة باكرة تالية الجدول التالي يعطي نسبة معاودة حدوث ولادة مبكرة عفوية في أكثر من 6000 امرأة.

الولادة الأولى	الولادة الثانية	الولادة الثانيه الباكره
بتمام الحمل	–	%5
ولادة باكرة	–	%15
تمام الحمل	ولادة باكرة	%24
ولادة باكرة	ولادة باكرة	%32

الأعراض والعلامات:[9]

إضافة للتقلصات الرحمية المؤلمة أو غير المؤلمة أعراض أخرى مثل الضغط الحوضي والمغص الشبيه بألم الدورة الطمثية ضائعات مهبلية مائية أو مدماة مع ألم في أسفل الظهر تترافق جميعها مع قرب حدوث الولادة الباكرة. هذه الأعراض يعتقد البعض بأنها تحدث مع الحمل الطبيعي ولذلك فهي عادة تشوش المريضة والطبيب والممرضات إن أهمية هذه الأعراض والعلامات تم ملاحظتها من قبل بعض الباحثين. بالمقابل آخرون لم يجدوا أنها ذات دلالة كافية في التبؤ بالمخاض المبكر،

لقد ظهر أن هذه الأعراض والعلامات تؤشر للمخاض المبكر بما فيها التقلصات الرحمية والتي تظهر فقط خلال 24 ساعة من المخاض المبكر وبالتالي هي علامات تحذيرية مباشرة.

مراقبة التقلصات الرحمية في المنزل [3]

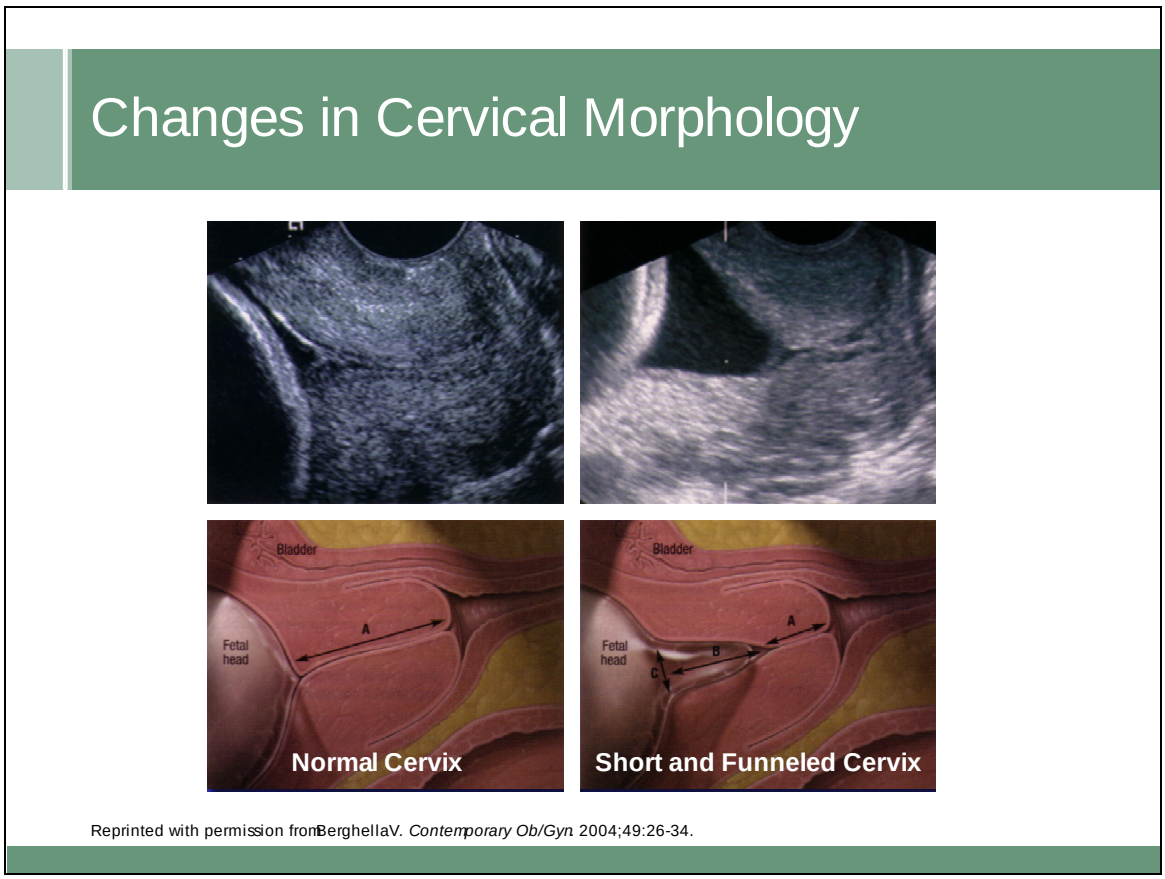
تشخيص المخاض المبكر قبل أن يتفعل بصورة لا عكوسة هو هدف التدبير حتى الآن مراقبة الفعالية الرحمية عبر جهاز مقياس التوتر الرحمي لقي اهتماماً كبيراً. وما انتشر نتيجة لذلك من استعمال هذا التطبيق السريري في مراقبة التقلصات الرحمية في المنزل بهدف الوقاية من الولادة المبكرة بقي موضوع لتضارب الآراء في الولايات المتحدة. إن الكلية الأمريكية لأطباء النسائية والتوليد (1995) بقيت مستمرة على رأيها التالي: ليس واضحاً أن تطبيق هذه الطريقة المكلفة من الممكن استعماله فعلياً لتخفيض معدل الولادة الباكرة.

اتساع عنق الرحم: [11,10,43]

حدوث اتساع لا عرضي في عنق الرحم بعد منتصف الحمل لقي اهتماماً كعامل خطورة لحدوث الولادة المبكرة في مستشفى باركلاند حوالي ربع النساء اللواتي حصل لديهن اتساع في عنق الرحم يعادل 2–3 سم بين الأسابيع 26 و 30 من الحمل سوف يلدن قبل الأسبوع 34 من الحمل. ولكن لم يتم التأكد من أن هذا التحري سوف يحسن بشكل واضح من النتائج في النهاية.

قياس طول عنق الرحم باستعمال الأمواج فوق الصوتية : [1,15,25]

يمكن استعمال الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل لقياس طول عنق الرحم ويشاهد أن متوسط طول عنق الرحم في الأسبوع الـ 24 الحملي هو حوالي 35 ملم وهؤلاء النسوة اللواتي لديهم عنق رحم أقصر سوف يعانين من ارتفاع معدل الولادة الباكرة تقييم عنق الرحم باستعمال الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل يتطلب خبرة خاصة،



بعض المؤلفين يحذرون أولئك الذين يجرون هذا الفحص من النتائج التي قد تكون مطمئنة بشكل كاذب بسبب الشذوذات التشريحية والتقنية.

إنتان المهبل الجرثومي (BV): [1]

الحالة التي تستبدل فيها الفلورا الطبيعية للمهبل من العصيات اللبنية المنتجة للهديروجين بيروكساید بواسطة جراثيم لا هوائية مثل الجياردنيلا المهبلية والميكوبلازما البشرية. وتتضمن المظاهر السريرية التشخصية ما يلي:

1 PH المهبل أكبر من 4.5.

2 رائحة كريهة شبيهة بالأمونيا حين خلط المفرزات المهبلية مع محلول هيدروكسيد البوتاسيوم.

3 الخلايا الظهارية المهبلية مغطاة بكثافة بواسطة العصيات الخلايات المغزلية.

4 ضانعات مهبلية متجانسة.

التهاب المهبلي الجرثومي يترافق مع الولادة المبكرة العفوية والتمزق الباكر في الأغشية الجنينية إضافة إلى الانتان الكوريوني والأمونيوسي خلصت الكليه الأمريكية لأطباء النسائية والتوليد (2001) بأنه لا توجد معطيات حالية تدعم أجراء مسح للكشف عن BV لتشخيص أو الوقاية من الولادة المبكرة على الرغم من وجود العديد من الدراسات التي نصحت باجراء هذا المسح.

الفيبرونكتين الجنيني:[1,4]

الفيبرونكتين هو بروتين سكري ينتج في أشكال جزيئية مختلفة تصل إلى 20 نوع بواسطة أنواع خلوية مختلفة، بما فيها الخلايا الكبدية والخلايا الخبيثة ومصورات الليف والخلايا الظهارية إضافة إلى الغشاء الأمنيوسي الجنيني. وتوجد في تراكيز عالية ضمن الدم الوالدي وفي السائل الأمنيوسي ويعتقد أنها تلعب دوراً في الالتصاق الخلوي في مرحلة التعشيش وكذلك في الحفاظ على التصاق المشيمة بالطبقة الساقطية. الفيبرونكتين الجنيني (FFN) يمكن أن يكشف في المفرزات العنقية المهبلية في الحمل الطبيعي، ويظهر بأنها تعكس التغيرات التأقلمية في البيئة الخلالية لعنق الرحم التي تسبق المخاض. إن وجود الـ FFN في المفرزات العنقية المهبلية قبل حدوث تمزق في الأغشية الجنيمية قد يكون دليلاً على تأهب حصول المخاض المبكر، يتم قياس الفيبرونكثين الجنيني باستعمال اختبار الفيبرونكثين من أجل التنبؤ بقرب الولادة المبكرة، يتم قياس الفيبرونكثين الجنيني باستعمال اختبار يكشف ارتباط

أنزيمي مناعي وأن قيماً تفوق الـ 50 نانوغرام /مل تعتبر نتيجة إيجابية. إن تلوث العينة بواسطة السائل الأمونيوسي أو الدم الوالدي يجب تجنبه.

التوصيات الحالية لاستعمال FFN على المفرزات العنقية المهبلية من أجل التبؤ بالولادة المبكرة.

- أن يكون الغشاء الأمنيوسي سليماً.
- اتساع عنق الرحم بسيط (أقل من 3 سم).
- لا يجب أخذ العينة قبل الأسبوع 24 (اليوم صفر) ولا بعد الأسبوع 34,6 أيام من الحمل.
- الاختبار لا يوصي به حالياً من أجل المسح الروتيني لجميع الحوامل عموماً (أي النساء منخفضات الخطورة واللاعرضيات).
- اختبار الفيبرونكثين الجنيني قد يكون مفيداً للمرأة التي لديها أعراض مخاض مبكر لتحديد أولئك اللواتي لديهن قيم سلبية وخطر منخفض للولادة المبكرة، بالتالي تجنب تداخل غير ضروري.

الاستريول اللعابي: [1]

العديد من الباحثين نشروا عن وجود توافق بين ارتفاع تراكيز الاستريول اللعابي وحدوث الولادة المبكرة هذا الاختبار لا يوصى به حالياً من قبل الكلية الأمريكية لأطباء النسائية والتوليد (2001).

<u>الوقاية من حدوث المخاض المبكر:</u>

يوجد هناك العديد من الدراسات اقترحت العديد من العلاجات للوقاية من حدوث المخاض الباكر لكن للأسف غالبية الدراسات لم تحقق نتائج جيدة في منع حدوث المخاض الباكر

تطويق عنق الرحم [6]

هناك 3 استطبابات لتطويق عنق الرحم اثنان يفيد في الوقاية من المخاض الباكر والثالث علاجي.

الأول يستخدم عندما يكون هناك قصة لاسقاطات متكررة في الثلث الثاني من الحمل، والثاني يستخدم عند مشاهدة قصر في عنق الرحم أثناء مراقبته باستخدام الأمواج فوق الصوتية < 25 ملم.

الثالث أو ما نسميه التطويق الاسعافي يستطب عند حالات تهديد المخاض الباكر.

الوقاية بالاستخدام الوقائي للبروجستين:[23,25]

إن مستوى البروجستيرون ينخفض بشكل ملحوظ قبل بدء المخاض لذلك اقترح وجود عتبة يبدأ عندها قدح الولادة لذلك إن إعطاء البروجسترون يؤدي المحافظة على سكون الرحم عند المرضى المهددين بالمخاض الباكر وقد أثبت ذلك في العديد من الدراسات.

(17 هيدروكسي بروجسترون كابروات) حقن أسبوعين بين الأسبوع 16–36 بنقص نسبة المخاض الباكر بشكل واضح ولكن ارتبطت هذه الفائدة بطول عنق الرحم.

Micronizedprogestron 200 ملغ تحميلة نسائية واحدة بين 24–34 أسبوع ينقص نسبة المخاض الباكر بشكل واضح.

هناك العديد من الدراسات حاولت تجربة أكثر من دواء في الوقاية من المخاض الباكر مثل موقفات المخاض أو Folic Acid أو omega 3 أو جرعة منخفضة من الأسبرين وجميعها لم تثبت فعاليتها في الوقاية من المخاض الباكر.

معايير تشخيص المخاض المبكر: [1,10,11]

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

يتم التشخيص عادة بوجود:

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

لذا فإن تشخيص المخاض المبكر يتطلب كل من التقلصات الرحمية وتبدلات العنق. يستخدم قياس طول العنق والفيبرونكتين للمساعدة في التشخيص، يجب إجراء مسحة الفيبرونيكتين خلال الفحص المبدئي بمنظار المهبل للحيولة دون الإيجابية الكاذبة، إذا كانت المريضة تعاني من التقلصات الرحمية لكن إمحاء العنق أقل من 80% وإتساعه أقل من 3 سم يجرى عادة قياس طول العنق بالتصوير الصدوي عبر المهبل، إن العنق الأطول من 30 مم يستبعد أمكانية المخاض المبكر.

التدبير الطبي الإعتيادي:

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

البيانات التشخيصية لتوجيه التدبير:

تتضمن البيانات التشخيصية في المخاض المبكر لتوجيه التدبير ما يلي:

- الدراسات الدموية: لتعداد الدموي الشامل مع الصيغة والصفيحات.
- تحليل البول والزرع والتحسس لنفي خمج السبيل البولي خصوصاً بالمجموعة B من المكورات العقدية.
- الزروع العنقية من أجل الداء المهبلي الجرثومي والسيلان والكلاميديا والمشعرة المهبلية لنفي الخمج.
- المسح الدوائي عند الحاجة.
- دراسات مراقبة الجنين لتحديد علامات تدهور حالة الجنين.
- دراسة نضج رئتي الجنين إذا كان عمر الحمل 32–36 أسبوعاً.
- تقييم الفيبرونيكتين الجنيني.
- التصوير الصدوي عبر المهبل لتحديد طول عنق الرحم.

مضادات الإستطباب لإيقاف المخاض المبكر: [1]

تستطب الولادة في 20% من حالات المخاض المبكر لسبب طبي أو توليدي كما يلي:

- الجنين الناضج حسب نسبة الليستين / سفنغوميلين ذات القيمة 1:2 أو أكبر أو وجود الفوسفاتيديل غليسيرول في السائل الأمنيوسي.
- موت الجنين.
- تشوه الجنين غير المترافق مع الحياة.

- تأخر النمو داخل الرحم المرتبط بالبيئة غير الملائمة داخل الرحم.
- تألم الجنين.
- النزف الفعال.
- الإنتان الأمنيوسي.
- ما قبل الإرجاج الشديد، الداء القلبي، النزف الهام بسبب إنفكاك مشيمة مبكر أو إرتكاز مشيمة معيب.

خيارات تدبير المخاض المبكر Preterm Labor management options:

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

أ. الإماهة والراحة في السرير: *(55)*

يجب إتباع أسلوب الإماهة وراحة الفراش فور حضور المريضة.

ب. الستيروئيدات القشرية: *(12,51,54)*

لقد أصبح إعطاء الستيروئيدات القشرية لتسريع النضج الرئوي الجنيني مقياساً للعناية في الولايات المتحدة لكل النساء المعرضات لخطورة الإصابة بالمخاض المبكر بين الأسبوعين 24–34 ومن الواضح أنها تنقص حدوث الكرب التنفسي عند الولدان، والنزف داخل البطينات، والوفيات الوليدية، يمكن إعطاء الستيروئيدات حسب أحد البروتوكولين التاليين:

1. بيتاميتازون 12 مغ عضلي كل 24 ساعة بمقدار جرعتين.

2. ديكساميتازون 6 مغ عضلي كل 12 ساعة بمقدار 4 جرعات.

تظهر الفوائد المثلى لإعطاء الستيروئيدات القشرية قبل الولادة بعد 24 ساعة من الحقن، وذروتها بعد 48 ساعة، وتستمر لمدة 7 أيام تقريباً، إذا نجحت معالجة المخاض المبكر وإستمر الحمل لأكثر من أسبوع، فلا يبدو أن هناك فائدة إضافية من إعادة تطبيق الكورسات وهذا ما خلصت إليه الدراسات، بالحقيقة قد تترافق الكورسات المتعددة مع تأخر تطور روحي حركي لدى الطفل أما الجرعة الوحيدة من الستيروئيدات قبل الولادة فهي آمنة، حيث لا يبدو أنها تزيد خطر الإنتان أو تثبيط الغدة الكظرية الجنينية، حتى بالمتابعة طويلة الأمد للأجنة الذين تلقوا ستيروئيدات قبل الولادة، لم تشاهد أية عواقب يمكن نسبها مباشرة لحقن الستيروئيدات.

ت. الصادات: (19,28)

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

يجب البدء بمعالجة مريضات المخاض المبكر بالصادات للوقاية من إنتان الوليد بالعقديات، إن الصاد المختار هو البنسلين G 5 ملايين وحدة كجرعة تحميل وريدية ومن ثم 2,5 مليون وحدة وريدياً كل 4 ساعات، وكبديل جيد له يستخدم الأمبيسلين 2غ جرعة تحميل ومن ثم 1 غ وريدي كل 4 ساعات.

إذا كانت المريضة تتحسس للبنسلين فإن البديل هو سيفازولين 2غ وريدي جرعة تحميل ومن ثم 1 غ وريدي كل 8 ساعات وإذا كان لدى السيدة خطورة عالية للتأق فيمكن إستخدام الكليندااميسين 900 مغ وريدي كل 8 ساعات أو أريترومتيسين 500 مغ وريدي كل 6 ساعات خلال المخاض.

ث. موقفات المخاض[1,2]

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

تتضمن الأدوية المستخدمة لحل المخاض سلفات المغنزيوم ومقلدات بيتا وحاصرات قناة الكالسيوم ومضادات الأوكسيتوسين ومضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.

ولا توجد معلومات كافية إلى حد كبير لتفضيل أحد حالات المخاض على الآخر حسب قاعدة بيانات Cochrane للمراجعة المنهجية، إلا أن إستخدام حاصرات قناة الكالسيوم "مثل النيفيديبين" ومضادات الأوكستيوسين "مثل "Atosiban آخذ بالإنتشار لأن هذه الأدوية تملك تأثيرات جانبية أقل من مقلدات بيتا وسلفات المغنزيوم مع فعالية اقوى.

مقلدات بيتا الودية:[13,34.44]

التأثير:إن الأدوية المقلدة للودي تحاكي تأثيرات النورأدرينالين والأدرينالين على أعضاء الجسم التي تعصبها ألياف عصبية أدرينالينية، يوجد نوعان من المستقبلات الأدرينالينية: ألفا وبيتا، تسبب مستقبلات بيتا بشكل أولي إرتخاء العضلة الملساء بمنع تحرر الكالسيوم من الشيكة الهيولية العضلية بإستثناء القلب حيث تسبب تنبيه القلب.

يوجد نوعين من مستقبلات بيتا: بيتا 1 و بيتا 2، تكثر مستقبلت بيتا 1 في القلب وينتج عن تنبيهها تسرع القلب وزيادة قلوصية العضلة القلبية، تكثر مستقبلات بيتا 2

في الرحم والأوعية الدموية والشرينات والحجاب الحاجز ،وهي تنقص قلوصية العضلة الملساء بتقص ربط الكالسيوم إلى الشبكة الهيولية العضلية وبالتالي الحد من حركة خيوط الميوزين والأكتين.

مضادات الإستطباب:

مضادات الإستطباب لمقلدات بيتا الودية هي الداء القلبي الوعائي وإضطرابات النظم القلبية وإرتفاع الضغط وفرط نشاط الدرق الوالدي غير المعالج وصداع الشقيقة.

ولا يجوز إستخدام هذه الأدوية إذا وجدت أي مؤشرات لوجود نزف لأن مقلدات بيتا الودية تعاكس آليات الجسم الطبيعية المعاوضة لفقد الدم بتأثيرها على معدل ضربات القلب والضغط الإنقباضي والإنبساطي.

الجرعة الإسعافية للتربوتالين الوريدي:

عندما يطلب تطبيق التربوتالين وريدياً يستخدم محلول بمقدار ممدد بمقدار 500 مل من رينغرلاكتات أو الملحي النظامي.

يبدأ التسريب بمعدل 0,01 مغ/دقيقة ويزداد بمقدار 0,01 مغ/ دققية حتى يحدث واحد مما يلي:

- توقف التقلصات الرحمية.
- ظهور تأثيرات جانبية غير محتملة.
- وصول معدل التسريب الأقصى 0,08 مغ/ دقيقة.

تبقى المريضة عادة على جرعة فعالة لمدة 12–24 ساعة بعد توقف التقلصات الرحمية ثم يجرى سحب الدواء بالتدريج، تستخدم أيضاً الحقن تحت الجلد بمقدار 0,25 مغ مع كل 30–60 دقيقة حتى ثلاث جرعات في

العلاج الإسعافي للمخاض المبكر، يجب إيقاف الجرعة إذا أصبح نبض الأم أكبر من 120 ضربة / دقيقة.

أما بالنسبة للريتودرين فيعطى تسريباً وريدياً بدءاً ب 50 مكغ/ دقيقة وتزاد بمقدار 50 مكغ/ دقيقة كل 15 دقيقة في حال عدم الإستجابة، حتى الوصول إلى الجرعة القصوى 300مكغ/ دقيقة، أو توقف التقلصات.

يستمر تسريب الدواء 24 ساعة بعد توقف المخاض ما لم يحدث إنسمام دوئي هام أو تقدم للمخاض.

التأثيرات الجانبية الوالدية:

إن التأثيرات الجانبية لمقلدات بيتا كثيرة تضمنت مراجعة منهجية قام بها Gyetvai وزملاءه عام 1999 تأثيرات جانبية للريتودرين كل مما يلي:

- إنخفاض الضغط الخفيف أو إتساع ضغط النبض الوالدي المرتبط بالزيادة الطفيفة في الضغط الإنقباضي والإنخفاض الطفيف في الضغط الإنبساطي مما ينقص التروية الإكليلية.
- الدوار "23%" والإرتعاش "39%" والشعور بالتوهج بسبب إرتخاء العضلات الملساء للأوعية.
- التململ والإنزعاج العاطفي والقلق بسبب تحرر الأدرينالين.
- تسرع القلب عند الأم والجنين والخفقان القلبي " 48%" وحدوث خوارج إنقباضية.

- فرط سكر الدم الوالدي العابر " 40%" يسبب تنبيه الدواء للكبد والعضلات فيحدث إنحلال الغليكوجين وإستحداث السكر ونقص إلتقاط الغلوكوز من قبل الأنسجة المحيطية.
- إرتفاع اللاكتات والحموض الدسمة الحرة المرتبط بفرط سكر الدم بسبب تنبيه الدواء للمعتكلة.
- إنخفاض بوتاسيوم المصل بسبب تحركه من الحيز خارج الخلوي إلى داخل الخلايا.
- إنخفاض الهيماتركريت بمقدار 20–25% بسبب تمدد حجم البلازما.
- الغثيان "20%" أو الإقياء.
- زيادة إفراز الأنسولين والغلوكاغون.
- إرتخاء القصبات.

التأثيرات الجانبية غير المحتملة هي تسرع قلب الأم لأكثر من 120 ضربة / دقيقة وهبوط الضغط الدموي لأقل من 90/60 والألم الصدري "10%" أو الضغط الصدري وإضطرابات النظم القلبية.

المضاعفات المهددة للحياة هي الوذمة الرئوية "5%" التي قد تنتج عن قصور العضلة القلبية وفرط تحميل السوائل أو إفقار العضلة القلبية تحت الشغاف أو إضطرابات النظم القلبية مثل الإنقباضات البينية المبكرة والإنقباضات العقدية الباكرة والرجفان الأذيني أو تشنج الأوعية الدماغية عند المريضات ذوات قصة صداع الشقيقة.

سلفات المغنزيوم: *(22,49)*

التأثير: يرخي المغنزيوم العضلات الملساء الرحمية بأن يحل محل الكالسيوم وقد ينقص أيضاً من كمية الكالسيوم الخلوي بفرط إستقطاب غشاء الخلية.

مضاد الإستطباب: مضاد الإستطباب لإستخدام سلفات المغنزيوم هو الوهن العضلي الوخيم.

الجرعة الوريدية:

تعطى جرعة تحميل وريدية بمقدار 4–6 غرام خلال 20–30 دقيقة ويوصى بها عادة لعلاج المخاض المبكر، ثم يتبعها جرعة الصيانة بمقدار 2–4 غرام/ ساعة حتى تتوقف التقلصات الرحمية أو تظهر علامات الإنسمام.

إن المريضة المعالجة من أجل المخاض المبكر تستطيع تحمل جرعة أعلى بكثير للمغنزيوم من مريضة ما قبل الإرتجاج "حيث أن وظيفة الكلية لا تتأثر عادة عند مريضة المخاض المبكر كما يحدث عند مريضة ما قبل الإرتجاج".

علامات التسمم:

علامات التسمم هي معدل التنفس الأقل من 12 / دقيقة أو غياب المنعكسات الوترية العميقة أو هبوط الضغط الشرياني الشديد أو الإرتخاء المفرط للعضلات.

جرعة الصيانة الفموية للمغنزيوم:

قد يستخدم أوكسيد المغنزيوم الفموي أو غلوكونات المغنزيوم الفموية لصيانة توقف المخاض، الجرعة النظامية لغلوكونات المغنزيوم هي 500 مغ إلى 2 غرام كل 2–4 ساعات، تشير البحوث إلى أن أشكالاً فموية معينة من المغنزيوم قد تكون فعالة كمقلدات بيتا الودية الفموية في تثبيط المخاض المبكر مع القليل من التأثيرات الجانبية.

التأثيرات الجانبية:

تحدث التأثيرات الجانبية لدى 7% من المريضات، فيم تضطر 2% من المريضات لإيقاف العلاج.

أثناء تطبيق جرعة التحميل كثيراً ما تشكو المريضة من الهبات الساخنة والغثيان والإقياء والنعاس والصداع وضعف العضلات وتغيم الرؤية، تختفي هذه التأثيرات الجانبية عادة عند إتمام جرعة التحميل.

التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً والأكثر تعقيداً هي إزالة المعدن من الهظام والعلوص الشللي والزلة التنفسية والوذمة الرئوية.

تتضمن علامات الإنسمام بالمغنزيوم ما يلي:

- معدل التنفس أقل من 12 في الدقيقة.
- غياب المنعكسات الوترية العميقة.
- هبوط الضغط الشرياني الشديد.
- إرتخاء العضلات المفرط.

دریاق الإنسمام بالمغنزیوم:

غلوكونات الكالسيوم 1غ "10 مل من المحلول 10%" وريدياً خلال 3 دقائق.

التأثيرات علي الوليدعلي المدى القريب:

كان لسلفات المغنزيوم دور واضح في الحمايه من الشلل الدماغي عند الوليد والتقليل من التاثيرات الدماغيه للولاده الباكره في العديد من الدراسات لكن للاسف قدرته على اطاله زمن الولاده كانت ضعيفه لذلك اقترح حاليا عدم استعماله كموقف مخاض وانحصر استخدامه للوقايه من التاثيرات الدماغيه السيئه

التاثيرات على المدى البعيد:

لا توجد معلومات اكيده حول التاثير بعيد الامد على الوليد

حاصرات قناة الكالسيوم:[29,33,48]

التأثير: إن حاصرات قناة الكالسيوم مثل النيفيديبين تمنع دخول الكالسيوم إلى العضلة الملساء الرحمية.

إن تقلص العضلة الملساء يعتمد على توافر الكالسيوم.

الجرعة: الجرعة البدئية هي 10 ملغ فموياً كل 20 دقيقة وحتى ثلاث جرعات، جرعة الصيانة هي 10–20 مغ كل 4–6 ساعات عن طريق الفم.

التأثيرات الجانبية الوالدية:

ترتبط التأثيرات الجانبية غير الشائعة بالتوسع الوعائي المحيطي وهي التبيغ والصداع والتعب وهبوط الضغط الخفيف والدوار والوذمة المحيطية.

ومن التأثيرات الجانبية الأخرى تسرع القلب، يجب إيقاف الجرعة إذا أصبح معدل نبض الأم أعلى من 120 أو إذا إنفخض الضغط الدموي تحت 90/50.

التأثيرات الجانبية الجنينية:

يبدو أن التأثيرات السلبية على الجنين خفيفة، قد ينتج نقص الجريان الدموي أو الرحمي المشيمي عن وجود هبوط ضغط شديد لدى الأم.

مثبطات البروستاغلاندين:[7,40]

التأثير: إن مثبطات البروستاغلاندين مثل أندوميتاسين أو إيبوبروفين تعمل بتثبط إصطناع البروستاغلاندين.

مضادات الإستطباب:

لا تستطب مثبطات البروستاغلاندين عند المريضات الاتي لديهن قرحة هضمية أو مرض كلوي أو إرتفاع الضغط أو الربو الحساس لمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية أو إضطراب في التخثر.

الجرعة:

جرعة التحميل البدئية للأندوميتاسين هي 50–100 مغ فموياً أو بالتحاميل الشرجية ثم جرعة الصيانة الفموية 25–50 مغ كل أربع ساعات لمدة 24–48 ساعة إذا عادت التقلصات يمكن إعطاء شوط علاجي ثان من الأندوميتاسين

التأثيرات الجانبية الوالدية:

إن التأثيرات الجانبية الوالدية غير شائعة لكنها قد تتضمن الغثيان والحرقة، قد تخفي هذه الأدوية أعراض الحمى.

التأثيرات الجانبية الجنينية والوليدية:

وهي الإنغلاق الباكر للقناة الشريانية الذي قد يسبب قلة السائل الأمينوسي وإرتفاع الضغط الرئوي الوليدي والنزف داخل البطينات وفرط بيليروبين الدم وإلتهاب الأمعاء والكولونات النخري، يزداد خطر الإنسداد العابر للقناة الشريانية بإزدياد عمر الحمل ويطول فترة العلاج. ونادراً ما يحدث إذا لم يستخدم الدواء قبل الأسبوع 32 من الحمل.

مضادات الإوكسيتوسين:[21]

التأثير:

إن مضادات الأوكسيتوسيين مثل Atosiban تثبط تحرر الأوكسيتوسين.

الجرعة:

تعطى بالترسيب الوريدي بمعدل 300 مغ دقيقة لمدة أقصاها 12 ساعة.

التأثيرات الجانبية الوالدية:

كان الدواء متحملاً بشكل جيد مع بعض التأثيرات الجانبية وسجلت دراسة عالمية متعددة المراكز عام 2001 نسب التأثيرات كما يلي:

الغثيان "12%" والإقياء "7%" والصداع "10%" والألم الصدري "1%" والخفقان "2%" وتسرع القلب "6%" وإرتفاع الضغط "3%".

الدراسة العملية

هدف الدراسه

مقارنة بين التأثير الحال للمخاض لكل من النفدبين والريتودرين والاثار الجانبية لكل منهما على الام والجنين

المواد والطرق:

1. حجم العينة 120 مريضة مخاض مبكر (60 مريضة أعطيت ريتودرين وريدي، 60 مريضة أعطيت نيفدبين فموي) بطريقة عشوائية.
2. مكان الدراسة: مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.
3. مدة الدراسة (سنه كامله 2013/3/1 الى2014/2/1).

أخذ الموافقة اللازمة لإجراء البحث العلمي من قبل مجلس قسم التوليد وأمراض النساء الجامعي وكلية الطب البشري – جامعة دمشق.

كما تم أخذ موافقة السيدات عند الإدخال بالدراسة.

عينة الدراسة:

تم إجراء الدراسة على 120 مريضة لديها مخاض باكر بعمر حملي بين الأسبوعين 24–36.6 من الحمل (اعتمد عمر 24 w ذلك باعتبار قابلية الجنين للحياة) وقد اعتمد على المعايير التالية في تشخيص المخاض الباكر:

1. التقلصات الرحمية (4 تقلصات خلال 20 دقيقة) اعتماداً على شكوى المريضة والفحص السريري.
2. وجود تغيرات في عنق الرحم (اتساع ≤ 1سم امحاء ≤ 80 %) اعتماداً على الفحص النسائي (مع سلامة جيب المياه)

العمر الحملي24- 36.6 w اعتماداً على تاريخ أخر دورة طمثية والفحص الصدوي.

معايير الإستبعاد:

- ✓ إصابة الأم بمرض يعيق استمرار الحمل (مرض قلبي شديد – قصور كلوي..)
- ✓ المخاض المتقدم (اتساع عنقي يتجاوز 4 سم).
- ✓ تشوهات جنينية لا تتلائم مع الحياة أو موت الجنين.
- ✓ الانتان الأمنيوسي.
- ✓ اضطرابات حملية تعيق استمرارية الحمل (ما قبل ارجاج شديد – نزف فعال..)

كما تم استبعاد المريضات اللواتي استخدمن موقفات مخاض خلال اليومين السابقين لدخول المستشفى ولتحقيق تقارب في شروط وظروف التطبيق استبعدت المريضات مع حمل متعدد أو تمزق اغشيه امنيوسيه

بعد الحصول على موافقة المريضة تم أخذ قصة سريرية شاملة تضم السوابق المرضية والولادية والجراحية والعائلية والعادات الشخصيه بالإضافة إلى قصة الحمل الحالي.

أجري فحص سريري عام وسجلت الموجودات الإيجابية والعلامات الحيوية.

بعد ذلك أجري الفحص النسائي والذي تضمن تحديد حجم الرحم ونمط المجيء، إتساع وإمحاء العنق مع تحديد مشعر بيشوب.

تمت الإستعانة بالتصوير الصدوي لتأكيد عدد وحجم الأجنة ونوع المجيء والعمر الحملي أجريت الفحوص المخبرية التالية لكل المريضات: الخضاب والهيماتوكريت، البيض والصيغة، سكر الدم، فحص البول والراسب.

أعطيت المريضات شوط من الديكساميتازون "6 ملغ/ 12 ساعة 4 جرعات عضلية"او بيتامتازون 12 ملغ /24ساعه جرعتين للأعمار الحملية أقل أو تساوي 34 أسبوع.

أعطي الأمبيسلين 1 غ كل 6 ساعات كوقاية من الإنتان بالعقديات، وعند وجود الإنتان خارج رحمي متقدم كانت تعطى السيفالوسبورينات.

ومن ثم اعطيت المريضه احد الدوائين الموقفين للمخاض (نفدبين او ريتودرين).

و بعد ذلك ستتم دراسة المتغيرات (نجاح او فشل ايقاف المخاض، عمر الحمل لدى الولادة ، الاثار الجانبية على الام والوليد)لكلا المجموعتين بعد ذلك سوف يتم إدخال البيانات إلى قاعدة بيانات حاسوبية وتحليلها إحصائيا , واستخلاص النتائج مع اعتبار المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة $p<0.05$ حسب الاختبار المجرى.

- ✓ ***نجاح العلاج*** : ايقاف التقلصات الرحميه لمده 48 ساعه او اكثر دون ظهور اثار جانبيه شديده تؤدي الى ايقاف العلاج
- ✓ ***الفشل في العلاج*** بقاء التقلصات الرحمية رغم استعمال الجرعة القصوى من العلاج او ظهور اثار جانبية خطيرة تؤدي الى ايقاف العلاج

وفيما يلي الاستماره الخاصه بالدراسه

الدواء المستخدم000000000 رقم المريضه 00000000

اسم المريضة: العمر: تاريخ القبول: رقم الإضبارة:
LMP: العمر الحملي
السوابق الولادية: عدد الحمول: الإسقاطات الإملاصات الولادات السوابق المرضية المرافقة للحمول السابقة: السوابق المرضية والجراحية العامة: السوابق العائلية: العادات الشخصية:
العلامات الجيوية عند القبول: الضغط: / النبض: الحرارة:
الفحص البطني:
الفحص النسائي: شدة التقلصات: التدخل: الإتساع: الإمحاء "%": مشعر بيشوب:
الفحوصات المخبرية:
التدخلات الطبية:
مراقبة الدواء: • توقف المخاض بعد ..... سا، عند جرعة:..... • تقدم المخاض ..... • إنسمام دوائي بسيط ..... • إنسمام دوائي هام .....
ملاحظات:

تقسيم العينة:

تم تقسيم العينة حسب العمر الحملي إلى ثلاثة مجموعات:

- ✓ المجموعة الأولى : العمر الحملي 24–27.6 أسبوع.
- ✓ المجموعة الثانية : العمر الحملي بين 28–32.6 أسبوع
- ✓ المجموعة الثالثة : العمر الحملي بين 33–36.6 أسبوع

اعتماداً على مشعر بيشوب تم ترميز المريضات حسب الجدول

الرمز	درجة مشعر بيشوب
أ	2–0
ب	6–3
ج	≥ 7

وبالنسبة إلى تقسيم العينة وتوزيع العوامل التي قد تؤثر في النتائج نجد الجدول التالي

	مجموعة الرينودرين	مجموعة الفندين	المتوسط	الانحراف المعياري
عدد المريضات الكلي	60	60		
متوسط العمر الحملي	w 30.1	w 30.5	30.3	0.25
متوسط مشعر بيشوب	6	5.7	5.85	0.13
متوسط عمر المريضات	28	27	27.5	منوال 27
نسبة الخروسات	%23.7	21.6	22.8	

نلاحظ من الجدول السابق:

- ✓ نجد تقارب في متوسط العمر الحملي بين المجموعتين حيث نجد متوسط العمر الحملي للعينة ككل 30.3 أسبوع مع انحراف معياري يبلغ 0.25
- ✓ المتوسط الحسابي لمشعر بيشوب لدى الفيول بلغ 5.85 مع انحراف معياري 0.13
- ✓ شكلت الخروسات نسبة 22.8 من مجمل المريضات.
- ✓ كان عمر المريضات بالسنوات لدى القبول بعكس فئات عمرية متنوعة مع متوسط حسابي يبلغ 27.5 وكان المنوال في العينة 27.

<u>طريقه تطبيق الدواء</u>

<u>الريتودرين</u> يعطى تسريباً وريدياً بدءاً ب 50 مكغ/ دقيقة (اي 3–4 نقطه /د من محلول الذي تركيزه 300 مكغ/مل)وتزاد بمقدار 50 مكغ/ دقيقة كل 15 دقيقة في حال عدم الإستجابة، حتى الوصول إلى الجرعة القصوى 300مكغ/ دقيقة (20 نقطه/د) كحد اقصى، أو توقف التقلصات.

يستمر تسريب الدواء 24 ساعة بعد توقف المخاض ما لم يحدث إنسمام دوئي هام أو تقدم للمخاض.

<u>النفدبين</u> الجرعة البدئية هي 10 ملغ فموياً كل 20 دقيقة وحتى ثلاث جرعات، جرعة الصيانة هي 10–20 مغ كل 4–6 ساعات عن طريق الفمما لم يحدث انسمام دوائي هام او تقدم حثيث للمخاض

عرض النتائج :

أولاً: مقارنة التأثير الحال للمخاض:

- ✓ **الريتودرين:**

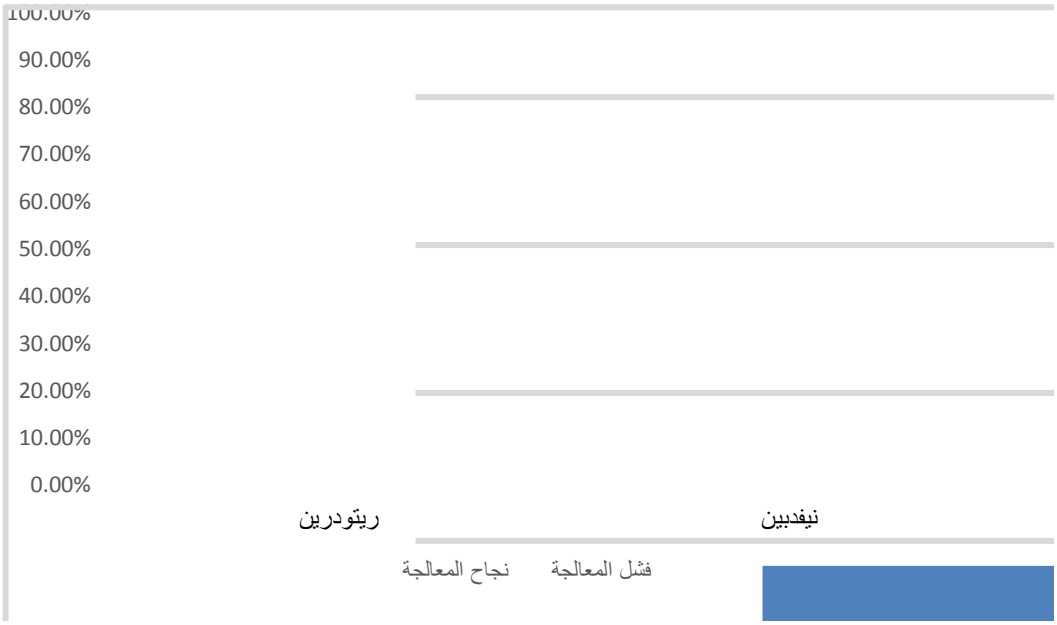
تم تطبيق الريتودرين على 60 مريضة مخاض باكر وتوقف المخاض لدى 41 مريضة 68.1% فيما فشلت المعالجة لدى 19 مريضة (31.6%) كان فشل المعالجة إما بسبب أثار جانبية هامة 8 مرضى 13.3% أدت إلى إيقاف العلاج أو بسبب تقدم المخاض 11 مريضة 18.2% (عدم الاستجابة على الدواء).

- ✓ **النيفدبين:**

تم تطبيق النيفدبين على 60 مريضة مخاص باكر وتوقف المخاض لدى 54 مريضة 90% فيما فشلت المعالجة لدى 6 مرضى (10%) وجميع حالات الفشل كانت بسبب تقدم المخاض (عدم الاستجابة على الدواء)

ويبين الجدول التالي مقارنة بين تطبيق الدوائين في ايقاف المخاض الباكر:

	ريتودرين	نيفدبين	p. Value
عدد المرضى الكلي	60	60	
نجاح المعالجة 48 ساعة	41 (68.3%)	54 (90%)	0.003
فشل المعالجة	19 (31.7%)	6 (10%)	0.003



نلاحظ من الجدول السابق أن إطالة المخاض كانت أكثر في مجموعة النفيدبين من مجموعة الريتودرين P-value 0.003 < 0.05

وبالتالي هناك فرق إحصائي واضح.

إن النيفديبين نجح في إطالة وقت الولادة لمدة 48 ساعة أكثر من الريتودرين للسماح للستيروئيدات القشرية لإنضاج الرئتين.

مقارنة النتائج حسب مجموعات العمر الحملي:

قسمت العينة حسب العمر الحملي إلى ثلاث مجموعات فرعية:

المجموعة الأولى I: العمر الحملي بين 24–27.6 أسبوع حملي.

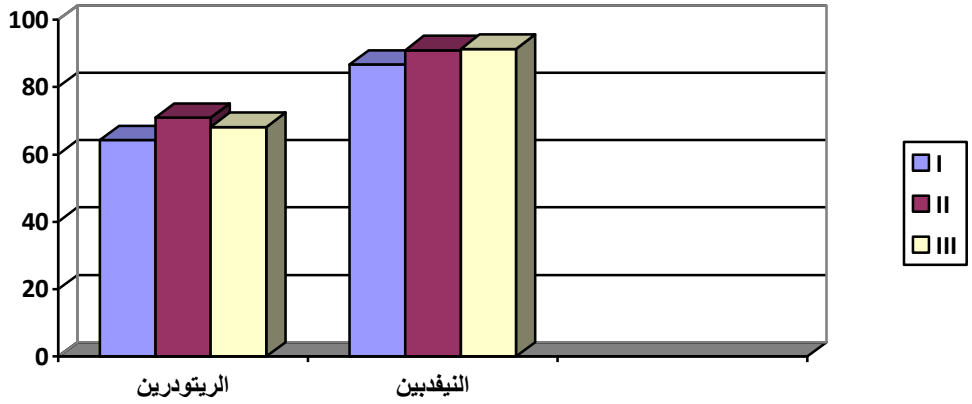
المجموعة الثانية II: العمر الحملي بين 28 – 32.6 أسبوع حملي.

المجموعة الثانية III: العمر الحملي بين 33– 36.6 أسبوع حملي.

ويستعرض الجدول التالي النتائج تبعاً للعمر الحملي:

الدواء	المجموعة حسب عمر الحمل	عدد المريضات	نجاح المعالجة	النسبة المئوية %	فشل المعالجة	النسبة المئوية %
الريتودرين	I	14	9	64.28	5	36.8
	II	24	17	70.84	7	29.2
	III	22	15	68.15	7	31.85
النيفدبين	I	15	13	86.66	2	13.34
	II	22	20	90.90	2	9.10
	III	23	21	91.30	2	9.70

نلاحظ من الجدول السابق أن نجاح المعالجة الدوائية أو فشلها مستقل عن العمر الحملي حيث بتطبيق المؤشر الاحصائي ANOVA على معطيات الجدول السابق كانت P-value أكبر من 0.05 وقبلت الفرضية القائلة بعدم وجود فروق جوهرية إحصائياً بين نجاح المعالجة أو فشلها والعمر الحملي وبين المخطط التالي تمثيل بياني لنتائج السابقة:



مقارنة النتائج حسب المجموعات الفرعية (تبعاً لمشعر بيشوب):

قسمت العينة المدروسة حسب مشعر بيشوب إلى ثلاث مجموعات فرعية

أ- مشعر بيشوب 0 – 2

ب- مشعر بيشوب 3 – 6

ج- مشعر بيشوب ≤ 7

ودرس هذا العامل ضمن كل مجموعة دوائية على حدى وعرض الجدول التالي النتائج المحققة حيث نجد أن قيمة مشعر بيشوب عند البدء بتطبيق العلاج الدوائي ذات أهمية بالنسبة لنجاح المعالجة.

حيث تتناقص نسبة النجاح بازدياد قيمة مشعر بيشوب فيما تزداد حالات تقدم المخاض بارتفاع قيمة مشعر بيشوب

الدواء	المجموعة	عدد المريضات	النجاح	النسبة المئوية %	فشل المعالجة	النسبة المئوية %
الريتودرين	أ	20	15	75	5	25
	ب	25	17	68	8	32
	ج	15	8	54	7	46

النيفدبين	أ	17	17	100	0	0
	ب	24	22	91	2	9
	ج	19	15	79	4	21

بإخضاع البيانات الموجودة في الجدول لمؤشر تحليل التبيان الإحصائي ANOVA نجد أن P valeu < 0.05 وتقبل الفرضية القائلة بوجود فرق جوهري إحصائي بين نجاح المعالجة ومشعر بيشوب.

والمخطط البياني التالي يبين النتائج.

ثانياً – مقارنة الآثار الجانبية:

الريتودرين :

اشيع أثر جانبي سجل لدى استخدام الريتودرين هو (الخفقة أو الرجفان)

Palpitation حيث لوحظ لدى 25 مريضة 41.6%

من هؤلاء المرضى كان لدى 5 مرضى 8.3% تسرع قلب > 120 وأدى إلى إيقاف المعالجة بالريتودردين وتطور لدى 3 مرضى 5% زلة تنفسية عولجت بإيقاف الأدوية .

وتطور لدى 24 مريضة 40% تسرع لقلب الجنين > 160 / د

وتطور لدى 6 مرضى 10 % غثيان وإقياء.

النيفديبين:

تطور لدى 5 مرضى 8% خفقة أو رجفان وجميعها كانت < 120/ د.

في حين تطور لدى 12 مريضه 20% صداع

ولدى 3 مرضى 5% حس توهج.

وجميع هذه الآثار الجانبية لم تؤدي إلى إيقاف العلاج بالنيفدبين وتراجعت دون آثار تذكر خلال ساعات.

ويبين الجدول التالي مقارنة بين الآثار الجانبية لكل من الدوائين:

التأثير الجانبي	النيفدبين		الريتودرين	
	عدد المرضى	النسبة المئوية%	عدد المرضى	النسبة المئوية%
خفقة أو رجفان	5	%8	25	%41.6
زلة تنفسية	–	–	3	%5
صداع	12	%20	–	–
توهج	3	%5	–	–

غثيان واقياء	–	–	6	%10
تسرع دقات القلب	–	–	24	%40

نلاحظ من الجدول السابق أن الآثار الجانبية للريتودرين كانت أشد وأكثر وأدت إلى إيقاف العلاج عند عدد من المرضى أما الآثار الجانبية للنفدبين كانت قليلة مقارنة بالريتودرين ولم تؤدي إلى إيقاف المعالجة.

وكلا الدوائين أديا إلى انخفاض الضغط الشرياني ولكنه انخفاض عابر لم يؤدي إلى إيقاف العلاج.

ثالثا مقارنة الآثار الجانبية على الوليد:

- ✓ إن متوسط العمر الحملي عند الولادة كان لمجموعة النفيدين هو 35.3 أسبوع ولمجموعة الريتودرين 34 أسبوع وهذا الفرق ليس له دلالة إحصائية هامة pvaleu >0.05.
- ✓ متوسط وزن الوليد عند الولادة كان لمجموعة النفيدين 2050 غ ولمجموعة الريتودرين 1900 غ ولا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية أيضاً p value > 0.05.
- ✓ عدد الولدان الذين أدخلوا (NICU) وحدة العناية المركزة بالوليد كان 39 وليد لمجموعة الريتودرين 65% و 30 وليد لمجموعة النفيدين 50% ، وهنا وجد فرق ذو دلاله احصائيه p value<0.05.
- ✓ نسبة الإصابة بمتلازمة الضائقه التنفسية كان لمجموعة الريتودرين 10 أطفال 16.6% ولمجموعة النيفدبين 8 أطفال 13.3% ولا يوجد فروق ذو دلالات إحصائية هامه.

- ✓ نسبة الوفيات للولدان كانت 6 أطفال 10% لمجموعة النيفيدبين و 9 أطفال 15% لمجموعة الريتودرين. ولا يوجد فرق ذو دلالات إحصائية.

وإن أسباب وفيات الولدان توزعت بين متلازمة الضائعة التنفسية وإنتان الدم والنزف داخل البطينات.

ويبين الجدول التالي الآثار الجانبية للدوائين على الوليد:

	نيفيدبين	ريتودرين
متوسط العمر الحملي	35.3	34
متوسط وزن الولادة	2050 غ	1900 غ
NICU	30 (%50)	39 (%65)
متلازمة الضائقة التنفسية	8 (%13.3)	10 (%16.6)
موت الوليد	6 (%10)	9 (%15)

المناقشة :

في هذه الدراسة تم تطبيق دوائين مختلفين على مرضى مشفى لديهم مخاض باكر هما الريتودرين والنيفيدبين وقد قورنت الفعالية الحالة للمخاض والآثار الجانبية والناتج الوليدي لكل دواء.

إن المراقبة الدقيقة أثناء تطبيق الدواء والالتزام لمعايير صارمة عند تقييم الانسمام الدوائي وإيقاف المعالجة أدى إلى عدم حدوث أي تهديد جدي لحياة المريضات أو أي اختلاطات خطيرة (مثل وذمة الرئية، قصور القلب...) تستدعي قبول المريض العناية المشددة .

معيار نجاح كان إيقاف المخاض لمدة 48 ساعة للسماح للستيرئيدات القشرية بالتأثير على انضاج الرئتين.

سجل في هذه الدراسه توافق احصائي هام بين نجاح المعالجه وانخفاض مشعر بيشوب وهذا كان السبب وراء إدراج القيمة المرتفعة لمشعر بيشوب كمضاد استطباب لإعطاء الأدوية الموقفة للمخاض الباكر.

90% من مرضى مجموعة النيفدبين تم إيقاف المخاض لديهن مقارنة مع 68% من مجموعة الريتودين وهناك فرق إحصائي واضح بين المجموعتين P-value (0.003).

هذه النتائج قورنت مع تجارب أخرى ووجد:

Kupfermic[31] ، و Ferguson[14] توصلوا إلى أن النفيدبين نجح في اطاله وقت الولاده أكثر من الريتودرين

اجري تحليل Meta analysis[41][52] للتجارب التي قارنت بين النفدين ومقلدات B الوديه وبشكل أساسي الريتودرين شمل التحليل الأول 9 تجارب على (607) مريضات والثاني 9 تجارب أيضاً على (679) مريضة سجل النيفيدين فرصة أفضل لتأخير الولادة أكثر من 48 ساعة (RR= 1.13) مع تطور أقل لمتلازمة العسرة التنفسية والحاجة لقبول العناية المشددة مع تأثيرات جانبيه ولادية أقل.

في مراجعة شاملة أحدث قام بها King وزملاءه[29] وشملت 11 تجربة على 870 مريضة كان النيفدبين أفضل في إنقاص عدد السيدات اللواتي ولدن خلال 48 ساعة (RR= 0.77) وهذا يتوافق مع دراستنا.

- النيفدبين سجل آثار جانبية أقل عند مقارنته مع الريتودرين وتراجعت هذه الآثار بعد عدة ساعات ولم تحتاج إلى أي علاجات داعمة لهذه الآثار الجانبية.

بينما الريتودرين سجل آثار جانبية أشد وأدت إلى إيقاف العلاج عند 8 مرضى 13.3%.

في هذه الدراسة كان الخفقان أكثر أثر جانبي في مجموعة الريتودرين 41.6% وكان اشيع أثر جانبي لمجموعة النيفدبين هو الصداع 20%.

Kupfermic[31] و Ferguson[14] و Meyer[39] جميعهم لاحظوا أن استخدام النيفدبين ترافق مع آثار جانبية أقل لدى الأم مقارنة بالريتودرين.

Ferguson[14] اوقف العلاج لدى 3 سيدات بسبب الالم الصدري في مجموعه الريتودرين

- قارنت الدراسة الحالية الناتج الوليدي لدى كلا المجموعتين. ووجد أن لدى مجموعة النيفدبين كان أفضل .

Papaison[42] في دراسته لاحظ أن انخفاض في نسبة القبول لدى NICU لدى مجموعة النيفيدبين.

Maitra[36] في دراسته لاحظ نفس الأبغار لدى كلا المجموعتين عند الولادة.

النيفيدبين لم يؤثر على معدل دقات القلب بعكس الريتودرين الذي أدى إلى زيادة عدد ضربات القلب مما أدى إلى التباس التشخيص في مرضى الانتان الامنيوسي عند مرضى انبثاق الأغشية الباكر.

الخلاصه:

- ✓ حقق النيفدبين أعلى نسبة نجاح في إيقاف المخاض الباكر.
- ✓ حقق الينفدبين آثار جانبية أقل عند مرضى المخاض الباكر.
- ✓ الناتج الوليدي افضل عند مجموعه النيفدبين
- ✓ لم يكن للعمر الحملي دور في التأثير على النتيجة.
- ✓ مشعر بيشوب له دلالة إحصائية هامة في نجاح المعالجة أو فشلها.

التوصيات

1. اعتماد النيفيدبين عند مرضى المخاض الباكر لتقدمه على الريتودرين في أغلب الحالات. .
2. التقييم الدقيق والباكر لمريضات المخاض الباكر والمريضات عاليات الخطورة من أجل تطبيق الأدوية بشكل باكر لتحقيق أفضل النتائج.
3. الانتباه الشديد للجرعات الدوائية المستخدمة.
4. وضع أنظمة محددة للتدبير والتداخل في المشفى لتلافي أي تاخير

المراجع :

(1) American College of Obstetricians and Gynecologists: Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130, October 2012b

(2) American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127, June 2012a

(3) American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm labor. Technical Bulletin No. 206, June 1995

(4) Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al: Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. Obstet Gynecol 101:847, 2003

(5) Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al: Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 191:1124, 2004

(6) Berghella V, Odibo AO, To MS, et al: Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol 106(1):181, 2005

(7) Berghella V, Rust OA, Althuisius SM: Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? Am J Obstet Gynecol 195:809, 2006

(8) Chaim W, Mazor M: Intraamniotic infection with fusobacteria. Arch Gynecol Obstet 251:1, 1992

(9) Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, et al: The diagnosis and natural history of false preterm labor. Obstet Gynecol 118(6):1301, 2011

(10) Cook CM, Ellwood DA: A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. BJOG 103:16, 1996

(11) Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, et al: Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: prediction of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 172:666, 1995

(12) Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al: Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med 357:1179, 2007

(13) Elliott JP, Istwan NB, Rhea D, et al: The occurrence of adverse events in women receiving continuous subcutaneous terbutaline therapy. Am J Obstet Gynecol 191:1277, 2004

(14) Ferguson JE II, Dyson DC, Schutz T, et al. A comparison of tocolysis with nifedipine or Ritodrine: analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:105–12.

(15) Fonseca EB, Celik E, Para M, et al: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 357:462, 2007

(16) Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al: Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Sci Transl Med 4(132):132ra52, 2012

(17) Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, et al: Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. J Infect Dis 187:518, 2003

(18) Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, et al: Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 109:384, 2007

(19) Goldenberg RL: The management of preterm labor. Obstet Gynecol 100:1020, 2002

(20) Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R: Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 8:3, 2002

(21) Goodwin TM, Millar L, North L, et al: The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. Am J Obstet Gynecol 173:913, 1995

(22) Grimes DA, Nanda K: Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. Obstet Gynecol 108:986, 2006

(23) Grobman WA, Thom EA, Spong CY, et al: 17alpha-Hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol207(5):390e.1, 2012

(24) Hampton T: Genetic link found for premature birth risk. JAMA 296:1713, 2006

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

(26) Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al: Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. Obstet Gynecol 98:1080, 2001

(27) Hobel C, Culhane J: Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. J Nutr133:1709S, 2003

(28) King J, Flenady V: Antibiotics for preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev 2:CD000246, 2000

(29) King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: asystematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust N Z J Obstet Gynaecol 43:192, 2003

(30) Korita D, Sagawa N, Itoh H, et al: Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women: possible involvement of upregulation of prostacyclin synthase expression. J Clin Endocrinol Metab 87:5209, 2002

(31) Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, et al. Nifedipine versus Ritodrine for

suppression preterm labour. Br J Obstet Gynecol. 1993;100:1090–4.

(32) Lockwood CJ: Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. Am J Obstet Gynecol 180:S264, 1999

(33) Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, et al: Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1108:61, 2007

(34) Macones GA, Berlin M, Berlin JA: Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. Obstet Gynecol 85:313, 1995

(35) Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al: A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 190:1504, 2004

(36) Maitra N, Christian V, Verma RN, et al. Maternal and fetal cardiovascular side effects of Nifedipine and Ritodrine used as tocolysis. J Obstet Gynecol India. 2007;57:131–4

(37) Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. Natl Vital Stat Rep 60:1, 2011

(38) Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 61(8):1, 2013

(39) Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus Ritodrine for suppressing preterm labour. J Reprod Med. 1990;35:649–53.

(40) Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, et al: Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth [Abstract]. Obstet Gynecol 101:65S, 2003

(41) Oei SG, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis . Acta obstet gynecol scand 1999

(42) Papatsonis DNM, Blaker OP, Vangeijn HP, et al. Nifedipine and Ritodrine in the management of preterm labour: a randomized multicenter trial. Obstet Gynecol. 1997;90

(43) Pereira L, Cotter A, Gómez R, et al: Expectant management compared with physical examinationindicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 140/7–256/7 weeks: results from the EM-PEC international cohort study. Am J Obstet Gynecol 197:483, 2007

(44) Perry KG Jr, Martin RW, Blake PG, et al: Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome. South Med J 91(5):441, 1998

(45) Petraglia F, Imperatore A, Challis JRG: Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition Endocrine Rev 31(6):783, 2010

(46) Reddy UM, Zhang J, Sun L, et al: Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. Am J Obstet Gynecol 207:117.e1, 2012

(47) Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet2008;371:261–9

(48) Salim R, Garmi G, Zohar N, et al: Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 120(6):1323, 2012

(49) Samol JM, Lambers DS: Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? Am J Obstet Gynecol 192:1430, 2005

(50) Spong CY: Defining "term" pregnancy. Recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. JAMA 309(23):2445, 2013

(51) Stiles AD: Prenatal corticosteroids—early gain, long-term questions. N Engl J Med 357:1248, 2007

(52) Tsatsaris V, et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis obstet gynecol 2001

(53) Varner MW, Esplin MS: Genetic factors in preterm birth—the future. BJOG 112(Suppl 1):28, 2005

(54) Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al: Long-term outcomes after repeat doses of antenatalcorticosteroids. N Engl J Med 357:1190, 2007

(55) Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, et al: Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. Obstet Gynecol 106:14, 2005

.