

مقایسه تاثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیوم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس

دکتر شمس‌ی عباسعلیزاده، دکتر فاطمه عباسعلیزاده، دکتر مه‌ری آذرفخرایی، دکتر سیمین تقوی، دکتر فرناز صحاف، دکتر زهرا فردی آذر، شیوا رئوف

نوسنده رابط: دکتر مه‌ری آذرفخرایی

Women's Reproductive Health Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of medical sciences,
Tabriz, Iran().

زایمان زودرس مسئول تقریباً ۷۵٪ همه مرگهای نوزادی و ۵۰٪ عوارض نورولوژیک دوران کودکی می باشد. درمان زایمان زودرس و به تعویق انداختن زایمان، سبب افزایش بقای نوزاد و بهتر شدن کیفیت زندگی وی و کاهش هزینه های لازم برای مراقبت و درمان نوزادان نارس می شود. هدف از این مطالعه مقایسه تاثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس بود. مواد و روشها:

در یک کارآزمایی بالینی که در دپارتمان بیمارهای زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران با زایمان پر ترم انجام دادیم، تاثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس مورد بررسی و مقایسه قرار دادیم. نتایج و نتیجه گیری:

در مطالعه ما نیز ایندومتاسین در کاهش موارد زایمان زودرس موثر بوده و همانند سولفات منیزیم اثرات مفیدی داشته است بطوریکه تفاوت معنی داری از نظر وضعیت جنین های متولد شده در هنگام تولد در بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/294$). میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه شاهد (سولفات منیزیم) $127/42 \pm 83/76$ ساعت بود که تفاوت معنی داری بین میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/968$).

در مطالعه ما سولفات منیزیم در ۳۲٪ و ۶۰٪ موارد باعث تاخیر زایمان به بیش از ۲۴ و ۴۸ ساعت شده بود و ایندومتاسین در ۳۷٪ و ۶۳٪ موارد باعث تاخیر زایمان به بیش از ۲۴ و ۴۸ ساعت شده بود. میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه مورد بصورت معنی داری بیشتر از میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه شاهد بود و تفاوت معنی داری بین میزان آپگار دقیقه پنجم نوزادان گروه مورد و شاهد وجود نداشت. ۴۱ نفر از نوزادان گروه مورد و ۴۷ نفر از نوزادان گروه شاهد زنده بود.

کلمات کلیدی:

زایمان زودرس، ایندومتاسین، سولفات منیزیم

شروع دردهای زایمانی قبل از ۳۷ هفته زایمان زودرس تلقی شده و امرزه یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر نوزادان می‌باشد (۱).
از میان زایمان‌های پره‌ترم ۳۵-۳۰ درصد اندیکاسیون‌دار و ۴۵-۴۰ درصد ناشی از لیبر پره‌ترم خودبخود هستند و ۳۵-۳۰٪ به دنبال پارگی پره‌ترم پرده‌ها رخ می‌دهند.

دلایلی که سبب زایمان پره‌ترم می‌شوند ویژگی‌های متعددی دارند که اغلب بر هم تأثیر متقابل می‌گذارند و همچنین عوامل متعددی در ایجاد آن‌ها موثر هستند این پیچیدگی باعث می‌شود تلاش‌هایی که برای جلوگیری از این عارضه و درمان آن صورت می‌گیرند به شدت با مشکل مواجه شوند. این موضوع بویژه در مورد پارگی پره‌ترم پرده‌ها و لیبر پره‌ترم خود بخود که روی هم عامل ۸۰-۷۰ درصد زایمان‌های پره‌ترم هستند، صدق می‌کند (۲ و ۱).

زایمان پره‌ترم در اکثر موارد به دنبال لیبر خودبخود اتفاق می‌افتد.

طبق گزارشات موجود، سابقه قبلی زایمان پیش از موعد نیرومندترین نشانگر خطر است. به طوریکه برآورد شده است بروز زایمان زودرس متعاقب یک تولد پیش از موعد تا ۱۴/۳٪ و بعد از دو تولد پیش از موعد تا ۲۸٪ افزایش می‌یابد (۳). سایر نشانگرهای خطر شامل بارداری‌های چندقلویی، مصرف سیگار، عدم کفایت گردن رحم یا انومالی‌های رحمی، اتساع بیش از حد رحم از قبیل پلی‌هیدرآمینوس، ماکروزومی، فیروئیدها، سابقه جراحی گردن رحم، خونریزی در ابتدای بارداری، سطوح پایین اجتماعی اقتصادی و یا تحصیلی و سن پایین و یا بالای مادر می‌باشند (۳ و ۴).

شواهدی در دست است که نشان می‌دهد بین بیماری شدید دهانی دندانی و زایمان زودرس خودبخودی همراهی وجود دارد (۵) و یا فاصله کم بین بارداری‌های کمتر از ۱۲ ماه خطر بروز زایمان زودرس را افزایش می‌دهد اما از سوی دیگر، بسیاری از این نشانگرها، پیش‌بینی کننده‌های ضعیفی برای زایمان زودرس هستند؛ بطوریکه این نشانگرها دارای حساسیت ۳۰ تا ۶۵ درصدی و ارزش اخباری مثبت ۱۵ تا ۳۰ درصدی می‌باشند (۶) قبل از اینکه افسمان و دیلاتاسیون قابل مشاهده سرویکس به وجود آید، افتراق زود هنگام لیبر واقعی از لیبر کاذب دشوار است. توجه صرف به فعالیت رحم ممکن است گمراه کننده باشد. این انقباضات که به صورت انقباضاتی نامنظم و غیر ریتمیک توصیف می‌شوند و ممکن است دردناک یا بدون درد باشند می‌توانند سردرگمی قابل توجهی را در تشخیص لیبر پره‌ترم واقعی به وجود آورند. در موارد نادر در زنانی که قبل از ترم زایمان می‌کنند فعالیت رحم وجود دارد که به انقباضات براکتون-هیگس نسبت داده می‌شود و سبب مطرح شدن تشخیص نادرست لیبر کاذب می‌گردد. چون انقباضات رحم به تنهایی ممکن است گمراه کننده باشند.

علاوه بر انقباضات رحمی دردناک یا بدون درد، به صورت تجربی گفته شده است که علایمی مانند احساس فشار لگنی، کرامپ‌های مشابه قاعدگی، ترشح واژینال آبکی و کمر درد نیز با زایمان پره‌ترم قریب الوقوع در ارتباط هستند. Iams و همکاران (۱۹۹۴) متوجه شدند که نشانه‌ها و علائم هشدار دهنده لیبر پره‌ترم از جمله انقباضات رحم، فقط در عرض ۲۴ ساعت مانده به لیبر پره‌ترم پدیدار می‌شوند (۱).

از علل عمده مرگ نوزادان زودرس سندرم زجر تنفسی، انتروکولیت نکروزان، خونریزی داخل مغزی، تشنج و سپتی‌سمی می‌باشد (۲).
از آنجا که این مسأله طیف وسیعی از عوارض جنینی نوزادی شامل اختلالات قلبی، ریوی، گوارشی و عصبی را در برمی‌گیرد، می‌توان به اهمیت تلاش‌ها در زمینه پیش‌گیری از آن پی برد (۲).

جهت پیشگیری از زایمان زودرس روش‌های درمانی مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفته که همگی در جهت به تأخیر انداختن زایمان پیش از موعد و کاهش عفونت نوزادی می‌باشد (۳).

پیشگیری از زایمان پره‌ترم، هدفی دشوار و دست نیافتنی بوده است با وجود این، گزارش‌های اخیر نشان می‌دهند که در برخی جمعیت‌های خاص می‌توان به این هدف دست پیدا کرد.

زنانی که در معرض خطر زایمان پره‌ترم هستند و زنانی که با علایم و نشانه‌های لیبر پره‌ترم مراجعه می‌کنند، کاندیدای انجام تعدادی از مداخلات به منظور بهبود پیامدهای نوزاد محسوب می‌شوند (۲).

اگر آن دسته از اندیکاسیون‌های مادری یا جنینی که زایمان عمدی را ضروری می‌سازند وجود نداشته باشند، مداخلاتی به منظور جلوگیری از بروز زایمان پره‌ترم صورت می‌گیرند. اما انجام این مداخلات ضرورتاً توصیه نمی‌شود (یعنی همه آن‌ها در تمام موارد ضروری نیستند). برخی از این مداخلات در بهترین حالت سبب بهبود نسبی می‌شوند و تأثیر برخی دیگر نیز به اثبات نرسیده است.

عقیده بر این است که با به تأخیر انداختن زمان زایمان، به علت افزایش بلوغ جنین بهبودی بیشتر حاصل می‌گردد. از سوی دیگر با این تأخیر، زمان کافی برای درمان‌های مکمل که به بهبود نتایج بالینی نوزاد می‌انجامد، در دسترس قرار می‌گیرد. کالج آمریکایی متخصصین زنان و مامایی در سال ۱۹۹۸ توصیه کرده است در مواردی که انقباضات رحم همراه با دیلاتاسیون و افاسمان سرویکسی وجود دارد استفاده از توکولیز می‌تواند در نظر گرفته شود (۲۰۱).

توکولیتیک‌ها شامل سولفات منیزیم، نیفیدپین، ریتودرین، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID)، و اتوسیبان، نیتروگلیسرین می‌باشند.

نتایج متفاوتی از موثر بودن هر یک از روش‌های فوق بخصوص توکولیتیک‌ها ذکر شده است. (۲۰۱) کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا چنین نتیجه‌گیری کرده است که عوامل توکولیتیک سبب طولانی شدن چشمگیر حاملگی نمی‌شوند اما در برخی از زنان می‌توانند حداقل به مدت ۴۸ ساعت زایمان را به تأخیر بیندازند.

چون پروستاگلاندین‌ها دخالت زیادی در انقباضات لیبر طبیعی دارند توجه چشمگیری به داروهای مهار کننده پروستاگلاندین‌ها معطوف شده است. آنتاگونیست‌ها از طریق مهار ساخت پروستاگلاندین‌ها و یا بلوک عملکرد آن‌ها در اعضای هدف عمل می‌کنند. گروهی از آنزیم‌ها که جمعاً پروستاگلاندین سنتتاز نامیده می‌شوند مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک آزاد به پروستاگلاندین‌ها هستند تعدادی از داروها از جمله استیل سالیسیلات‌ها و ایندومتاسین، این سیستم را بلوک می‌کنند. در برخی مطالعات ایندومتاسین جهت درمان زایمان زودرس استفاده شده است و در صورتی که در سن حاملگی ۳۲-۲۴ هفته مصرف شده و به مدت پیش از ۷۲ ساعت مصرف نشود، برای مادر و یا جنین ضرری نخواهد داشت (۹) در یک مطالعه دیده شده که ایندومتاسین تنها دارویی است که منجر به تأخیر زایمان تا بیش از ۷ روز می‌شود. در حالیکه در برخی دیگر از مطالعات چنین تأثیری دیده نشده است.

در صورت وجود تأثیرات احتمالی مثبت این دارو بر روی افزایش فاصله تا زایمان انتظار داریم با کاربرد ایندومتاسین شاهد کاهش چشمگیر عوارض مادری و نیز عوارض نوزادی ناشی از زایمان پره‌ترم و کاهش هزینه‌های مربوطه باشیم.

با توجه به اهمیت موضوع و عوارض ناشی از زایمان زودرس و تناقضاتی که در اثربخشی داروهای موجود به ویژه ایندومتاسین وجود دارد، این تحقیق به منظور تعیین چنین اثری بر زایمان زودرس انجام خواهد گرفت

هدف از این مطالعه مقایسه تاثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس بود.

مواد و روشها:

در یک کارآزمایی بالینی که در دپارتمان بیمارهای زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران با زایمان پره‌ترم انجام دادیم، تاثیر ایندومتاسین و سولفات منیزیم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس مورد بررسی و مقایسه قرار دادیم.

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی خانم های باردار تک قلوی ۲۸-۳۲ هفته بر اساس آخرین دوره قاعدگی و یا سونوگرافی سه ماهه اول که از دیماه ۱۳۹۱ تا پایان اسفند ماه ۱۳۹۲ با شکایت درد -سفت شدن شکم -خونریزی واژینال و یا احساس فشار در لگن به اورژانس بیمارستان الزهرا مراجعه و با تشخیص اولیه پره ترم لیبر بستری شده بودند، انجام گرفت. از افراد شرکت کننده در بدو ورود رضایت نامه ای مبنی بر قرار گرفتن تصادفی در هر یک از دو گروه مداخله اخذ گردید. تا حد امکان بیماران بر اساس سن مادر و سن بارداری و پاریتی و میزان دیلاتاسیون سرویکس همسان سازی شد، سپس انقباضات رحمی بیمار بعد از سمع قلب جنین به وسیله سونوکیت به مدت ۲۰ دقیقه توسط دستیار زنان چک گردید. معیارهای ورود به مطالعه:

۱- وجود حداقل دو انقباض رحمی به مدت ۳۰ ثانیه در طی ۱۰ دقیقه

۲- میزان دیلاتاسیون سرویکس کمتر از ۶-۵ سانتی متر

۳- آفاسمان ۶۰٪-۵۰٪ سرویکس یا کمتر با قوام نرم سرویکس

معیارهای خروج از مطالعه:

شامل پارگی کیسه آب - الیگوهیدر آمنیوس - خونریزی واژینال - دیلاتاسیون بیشتر از ۵ سانتی متر - آشفستگی ضربان قلب جنین - حساسیت شناخته شده به ایندومتاسین و توکولیتیک درمانی - نارسایی کلیه و خونریزی گوارشی برای بیماران استراحت و هیدراته کردن با سرم نرمال سالین صورت گرفت. سپس ۱۲ میلی گرم امپول بتامتازون داخل عضلانی تزریق گردید و در صورت عدم وقوع زایمان زودرس بعد از ۲۴ ساعت دوز دوم بتامتازون تکرار شد. بیماران انتخاب شده به طور تصادفی در یکی از دو گروه مطالعه قرار گرفتند. بیماران گروه کنترل تحت درمان با سولفات منیزیوم ۵۰٪ از انستیتو پاستور به میزان ۴ گرم داخل وریدی در عرض ۲۰ دقیقه و سپس ۲ گرم انفوزیون وریدی در هر ساعت تا زمان کاهش یا توقف انقباضات رحمی ادامه یافت. گروه مورد تحت درمان با شیاف رکتال ایندومتاسین ساخت ایران پخش در ابتدا ۵۰ میلی گرم و سپس ۵۰ میلی گرم در هر ۶ ساعت به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند.

پایش ضربان قلب جنین بیماران در مدت بستری با سمع قلب جنین هر نیم ساعت انجام گرفت و همچنین ۶ ساعت بعد از توقف انقباضات رحمی NST (تست بدون استرس) جهت پایش سلامت جنین انجام و ضربان پایه قلب وی و تغییرپذیری ضربان به ضربان قلب جنین در NST مورد ارزیابی قرار گرفت (یکی از عوارض سولفات منیزیوم کاهش تغییرات ضربه به ضربه میباشد). به علت احتمال بروز عارضه جانبی الیگوهیدرآمنیوس در دریافت کنندگان ایندومتاسین ۲۴ ساعت بعد از قطع انقباضات در تمامی بیمارانی که ایندومتاسین دریافت کرده بودند سونوگرافی انجام گرفت.

در این مطالعه نمونه گیری بصورت تصادفی و با احتساب خطای نوع اول ۰/۰۵ و خطای نوع دوم ۰/۲ و با میزان قدرت آزمون ۸۰٪ تعداد نمونه برای هر یک از گروههای مطالعه ۷۵ نفر تعیین گردید.

این کارآزمایی بالینی تحت شماره IRCT2013062613777N1 در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (IRCT.ir) ثبت گردیده است.

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها:

داده های بدست آمده از مطالعه با استفاده از روشهای آماری توصیفی (فراوانی - درصد و میانگین \pm انحراف معیار) آزمون رابطه مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر (Fishers Exact Test) و آزمون تفاوت میانگین و محاسبه نسبت خطر با فاصله اطمینان ۹۵٪ و با استفاده از نرم افزار آماری spss 15 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج

در این مطالعه نتایج کنترل زنان با زایمان زودرس که با ایندومتاسین یا سولفات منیزیم تحت توکولیز قرار داشتند و نتایج حاصله را با هم مقایسه کردیم و نتایج زیر بدست آمد:

میانگین سن بیماران گروه مورد $24/53 \pm 5/83$ سال و میانگین سن بیماران گروه شاهد $24/89 \pm 5/47$ سال بود ($P=0/709$). 102 نفر (۴۸ نفر از نوزادان گروه مورد و ۵۴ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران ساکن شهر و ۳۸ نفر (۲۲ نفر از نوزادان گروه مورد و ۱۶ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران مورد مطالعه ساکن روستا بودند. ($P=0/254$).

میانگین حاملگی سن بیماران گروه مورد $1/39 \pm 29/93$ هفته و میانگین سن حاملگی بیماران گروه شاهد $1/52 \pm 29/77$ هفته بود. تفاوت معنی داری بین میانگین سن حاملگی بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/526$).

میانگین تعداد بچه بیماران گروه مورد $1/23 \pm 1/91$ و میانگین تعداد بچه بیماران گروه شاهد $1/24 \pm 1/86$ عدد بود ($P=0/793$). میانگین تعداد زایمان بیماران گروه مورد $1/13 \pm 0/63$ و میانگین تعداد زایمان بیماران گروه شاهد $1/05 \pm 0/59$ بود. تفاوت معنی داری بین میانگین تعداد زایمان بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/817$).

میانگین تعداد سقط بیماران گروه مورد $0/76 \pm 0/29$ و میانگین تعداد سقط بیماران گروه شاهد $0/72 \pm 0/29$ بود ($P=1$).

۲۷ نفر (۹ نفر از نوزادان گروه مورد و ۱۸ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران دارای سابقه زایمان پره ترم قبلی بودند ($P=0/054$). تنها یک نفر از بیماران گروه مورد دارای سابقه بیماری یا جراحی بودند.

میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه مورد $91/53 \pm 83/01$ ساعت و میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه شاهد $127/42 \pm 83/76$ ساعت بود ($P=0/968$).

وضعیت انقباضات رحمی بیمار در زمان مراجعه در ۹۶ نفر (۴۶ نفر از نوزادان گروه مورد و ۵۰ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران غیر فعال و وضعیت انقباضات رحمی بیمار در زمان مراجعه در ۴۴ نفر (۲۴ نفر از نوزادان گروه مورد و ۲۰ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران فعال بود ($P=0/466$).

دوز کورتون در ۹۵ نفر (۴۸ نفر از نوزادان گروه مورد و ۴۷ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران تکمیل شده بود و در ۴۵ نفر (۲۲ نفر از نوزادان گروه مورد و ۲۳ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران تکمیل نشده بود ($P=0/856$).

آپگار دقیقه اول در ۱۵ نفر (۱ نفر از نوزادان گروه مورد و ۱۴ نفر از نوزادان گروه شاهد) از نوزادان ۶-۴ و در ۱۲۵ نفر (۶۹ نفر از نوزادان گروه مورد و ۵۶ نفر از نوزادان گروه شاهد) از نوزادان ۱۰-۷ بود.

میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه مورد بصورت معنی داری بیشتر از میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه شاهد بود ($P<0/001$).

آپگار دقیقه پنجم در ۵۱ نفر (۲۵ نفر از نوزادان گروه مورد و ۲۶ نفر از نوزادان گروه شاهد) از نوزادان ۶-۴ و در ۸۹ نفر (۴۵ نفر از نوزادان گروه مورد و ۴۴ نفر از نوزادان گروه شاهد) از نوزادان ۱۰-۷ بود ($P=0/861$).

سطح تحصیلات بیماران دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

۱۱۷ نفر (۵۶ نفر از نوزادان گروه مورد و ۶۱ نفر از نوزادان گروه شاهد) از نوزادان مورد مطالعه بعد از تولد در بخش NICU بستری شده بودند ($P=0/254$). علل بستری نوزادان متولد شده در بخش NICU در بین بیماران دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است.

وضعیت جنین متولد شده در ۸۸ نفر (۴۱ نفر از نوزادان گروه مورد و ۴۷ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران زنده بود و وضعیت جنین متولد شده در ۵۲ نفر (۲۹ نفر از نوزادان گروه مورد و ۲۳ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران مورد مطالعه مرده بود ($P=0/294$).

بحث

زایمان پیش از موعد به شروع انقباضات رحمی با قدرت و توالی کافی برای ایجاد دیلاتاسیون و افسمان پیشرونده گردن رحم در هفته های ۳۷-۲۰ بارداری گفته می شود. میزان بروز عمومی زایمان پیش از موعد حدود ۱۵-۶٪ گزارش شده است (۱۶). بطوریکه ۵۰-۴۰٪ از این موارد به طور خودبخودی و ۲۵٪ موارد پس از پارگی پیش از موعد پرده های جنینی اتفاق می افتد (۱). زایمان زودرس مسئول تقریباً ۷۵٪ همه مرگهای نوزادی و ۵۰٪ عوارض نورولوژیک دوران کودکی می باشد (۱۸-۱۷) همچنین زایمان زودرس سبب روزهای بستری طولانی و هزینه بالای بیمارستانی می گردد (۱۹).

طبق گزارشات موجود، سابقه قبلی زایمان پیش از موعد نیرومندترین نشانگر خطر است. بطوریکه برآورد شده است بروز زایمان زودرس متعاقب یک تولد پیش از موعد ۱۴/۳٪ و پس از دو تولد پیش از موعد تا ۲۸٪ افزایش می یابد (۲۱-۲۰). سایر نشانگرهای خطر شامل بارداریهای چندقلویی (۲۲)، مصرف سیگار، عدم کفایت گردن رحم یا آنومالی های رحمی، اتساع بیش از حد رحم از قبیل پلی هیدرآمنیوس، ماکروزومی، فیبروییدها، سابقه جراحی گردن رحم (۲۳)، استفاده از تنباکوی بدون دود (۲۴)، خونریزی در ابتدای بارداری (۲۵)، واژینوز باکتریال، سطوح پایین اجتماعی اقتصادی و یا تحصیلی و سن پایین و یا بالای مادر می باشند. شواهدی در دست است که نشان می دهد بین بیماری شدید دهانی دندانان و زایمان زودرس خودبخودی همراهی وجود دارد (۲۶) و یا فاصله کم بین بارداری های کمتر از ۱۲ ماه خطر بروز زایمان زودرس را افزایش می دهد (۲۷). اما از سوی دیگر، بسیاری از این نشانگرها، پیش بینی کننده های ضعیفی برای زایمان زودرس هستند؛ بطوریکه این نشانگرها دارای حساسیت ۶۵-۳۰٪ و ارزش اخباری مثبت ۳۰-۱۵٪ می باشند (۲۸).

یکی از شایعترین علل مرگ و میر نوزادی زایمان زودرس می باشد که شیوعی برابر ۱۰-۶٪ دارد (۲۹). علت آن در بیشتر موارد مشخص نشده و در ۵۰٪ موارد بروز آن را ناشی از دخالت چند عامل دانسته اند (۳۱-۳۰). از آنجا که معیار پیش بینی کننده مناسبی در ایجاد زایمان زودرس ذکر نشده و این مسأله طیف وسیعی از عوارض جنینی - نوزادی شامل اختلالات قلبی، ریوی، سوخت و سازی، گوارشی، عصبی و... را دربر می گیرد، می توان به اهمیت لزوم تلاش ها در زمینه جلوگیری از آن پی برد (۳۱-۳۰). با توجه به اهمیت موضوع و با توجه به افزایش شیوع زایمان زودرس در سالهای اخیر درمان زایمان زودرس بسیار حایز اهمیت است و مطالعات متعدد روشهای متفاوتی را جهت درمان براساس اتیولوژی آن انجام داده اند (۳۲). برای پیشگیری از پیشرفت زایمان زودرس روش های درمانی مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفته که همگی در جهت به تاخیر انداختن زایمان پیش از موعد و کاهش عفونت نوزادی می باشند (۳۳).

در این مطالعه ما نیز به ارزیابی اثرات ایندومتاسین و سولفات منیزیوم بر جلوگیری از بروز زایمان زودرس پرداختیم. زیرا درمان زایمان زودرس و به تعویق انداختن زایمان، سبب افزایش بقای نوزاد و بهتر شدن کیفیت زندگی وی و کاهش هزینه های لازم برای مراقبت و درمان نوزادان نارس می شود، به این منظور از داروهای توکولیتیک مختلف استفاده می شود، از جمله این داروها سولفات منیزیوم و مسدود کننده های کانا های کلسیم مانند نیفیدپین می باشد (۳۴).

امروزه استفاده از توکولیتیک ها علی رغم هیدراته کردن، استراحت و استفاده از آرامبخش ها کاربرد وسیعی یافته و جزء خطوط درمانی محسوب می شوند (۳۵). استفاده از بتامیمتیک ها، مهارکننده های پروستاگ لاندین، داروهای مسدود کننده کانال کلسیم، آتوسیبان، داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک، ترکیبات بتاآدرنژیک از داروهایی هستند که تاثیر مثبتی از خود نشان داد ه اند (۷). با این حال بررسی های مامایی شواهد کمی از تاثیر درمانی آن ها ذکر می کنند و نتایج متفاوتی از مؤثر بودن هر یک از روش های ذکر شده به خصوص توکولیتیک ها گزارش می شود (۲۹).

اما هنوز هیچ توکولیتیکی با اثر بخشی کامل و بدون عارضه معرفی نشده است بدین جهت هنوز مطالعات جهت معرفی کردن داروی ایمن و بدون عارضه در حال انجام است (۳۷).

به عنوان مثال معلوم شده است که بتامیمتیک ها علی رغم استفاده گسترده در بیشتر کشورها عوارض جانبی فراوانی نظیر ادم ریوی، مرگ مادر و کنتراندیکاسیون های مختلف به همراه دارد. در نتیجه اخیراً بیشتر تحقیقات روی ترکیباتی که مشابه بتامیمتیک ها بوده و اثرات جانبی کمتری دارند، انجام گرفته است. در این رابطه گروه متوقف کننده های کلسیم و مهارکننده های سیکلوآکسیژناز مورد توجه فراوانی قرار گرفته اند (۳۸) به طوری که سولفات منیزیوم و تربوتالین را به عنوان خط اول درمان در زایمان زودرس و نیفیدپین و ایندومتاسین را در موارد مقاوم تر و مشکل تر به درمان به کار می برند و در بعضی مقالات آن ها را مقدم بر داروهای خط اول نامیده اند (۳۹). اما نتایج پژوهش های دیگر این امر را تایید نمی کنند و می گویند که ایندومتاسین برای این قبیل مقاصد درمانی تاثیری نداشته و تحقیقات بیشتری به منظور دستیابی به تاثیر آن در زایمان پیش از موعد نیاز می باشد (۴۰-۴۱). با توجه به این که توافق نظری در مورد استفاده از توکولیتیک ها وجود ندارد و تصمیم گیری برای درمان، امری تجربی می باشد (۴۲).

کینگ در یک مطالعه مروری، ۱۳ کارآزمایی را مورد بازبینی قرار داد و نشان داد که استفاده از ایندومتاسین در مقایسه با پلاسبو و منیزیم سولفات میزان زایمان های زودرس را بیشتر کاهش می دهد (۴۳-۴۴).

در مطالعه ما نیز ایندومتاسین در کاهش موارد زایمان زودرس موثر بوده و همانند سولفات منیزیم اثرات مفیدی داشته است بطوریکه تفاوت معنی داری از نظر وضعیت جنین های متولد شده در هنگام تولد در بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/294$). متآنالیزی که توسط آمین و همکاران انجام شده است همراهی این دارو را با لوکومالاسی پری و نتریکولار و انتروکولیت نکروزان نشان داده است (۴۵).

استیکا و همکاران نیز در سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده به مقایسه ایمنی مصرف سلکسیب و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس پرداختند که در این مطالعه ۲۴ زن بارداری بین هفته های ۳۴-۲۴ بارداری به مدت ۴۸ ساعت هر دو دارو را دریافت کردند که نتایج نشان داد که سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی در نمونه های استفاده کننده از ایندومتاسین پس از ۲۴ ساعت بطور معنی داری از سطح پایه افزایش یافت (۴۶).

لوئیس و همکاران نیز طی مطالعه ای بر روی ۴۴ زن باردار با علائم زایمان زودرس به مقایسه تأثیر ترکیب ایندومتاسین و منیزیم سولفات با منیزیم سولفات به تنهایی در به تعویق انداختن زایمان پرداختند. تمام نمونه های مورد مطالعه دارای دیلاتاسیون بیشتر از ۳ سانتی متر بودند. نتایج نشان داد در نمونه هایی که از توکولیز ترکیبی استفاده کرده بودند زایمان به مدت ۳۶۸ ساعت و در شرکت کنندگانی که از منیزیم سولفات به تنهایی استفاده کرده بودند تنها ۷۱ ساعت به تعویق افتاد (۴۷).

در مطالعه ما نیز میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه مورد (ایندومتاسین) $91/53 \pm 83/01$ ساعت و میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه شاهد (سولفات منیزیم) $127/42 \pm 83/76$ ساعت بود که تفاوت معنی داری بین میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/968$).

مطالعات انجام شده برای پیدا نمودن مؤثرترین توکولیتیک در درمان زایمان زودرس نشان دادند ایندومتاسین کاربرد وسیعی دارد و با توجه به این که یک مهارکننده قوی پروستاگلاندین ترکیبی می باشد (۴۸). اثرات بالقوه آن نسبت به سولفات منیزیوم که جزء داروهای خط اول درمان هستند برتر است، و باعث مهار زایمان به بیشتر از ۴۸ ساعت در حاملگی های پیش از موعد می گردد (۴۰).

در پژوهش آبراموف و همکاران که چند نوع روش درمانی ایندومتاسین یعنی شیاف مهلبی (۱۰۰ میلی گرم، تا ۲ عدد) با شیاف مقعدی (۱۰۰ میلی گرم) به انضمام ایندومتاسین خوراکی (۲۵ میلی گرم، هر ۶ ساعت تا ۴ دوز) را مورد مقایسه قرار دادند، مشخص شد که مدت زایمان در ۷۸ درصد زنان گروه اول و ۴۳ درصد زنان گروه دوم به تعویق افتاد (۱۵).

نتایج مطالعه پانتر و همکاران وی نشان داد که توکولیتیک ایندومتاسین خوراکی در ۸۱٪ موارد، می تواند زایمان را تا بیشتر از ۴۸ ساعت به تعویق اندازد، در حالی که دارونما (پلاسیبو) تنها تا ۵۶٪ توانست زایمان را تا بیشتر از ۴۸ ساعت به تاخیر بیاندازد. این می تواند به دلیل درمان اولیه با سولفات منیزیوم یا ریتودرین و طولانی تر بودن مدت تجویز ایندومتاسین باشد (۴۱).

در مطالعه ما در بیماران گروه مورد (ایندومتاسین) در ۲۶ نفر میزان تاخیر زایمان بالا ۴۸ ساعت بود که در مقایسه با ۲۲ بیمار گروه شاهد (سولفات منیزیم) که میزان تاخیر زایمان بالا ۴۸ ساعت بود در بیماران گروه ایندومتاسین بیشتر بود ولی این تفاوت معنی دار نبود. در مورد سولفات منیزیوم که جزء داروهای خط اول درمان در زایمان زودرس می باشد و در خدمات مامایی به طور گسترده ای استفاده می شود.

نتایج بررسی آمون و همکاران نشان داد که تزریق وریدی سولفات منیزیوم باعث تاخیر زایمان به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت در ۷۴ و ۶۰ درصد زنان می شود (۵۰).

در مطالعه ما سولفات منیزیم در ۳۲٪ و ۶۰٪ موارد باعث تاخیر زایمان به بیش از ۲۴ و ۴۸ ساعت شده بود.

اما در مطالعه دیگری معلوم شد که تزریق وریدی سولفات منیزیوم (۶ گرم اولیه و سپس ۲ گرم در هر ساعت) نسبت به مصرف خوراکی نیکاردیپین (دوز اولیه ۴۰ میلی گرم خوراکی و سپس تکرار آن به میزان ۲۰ میلی گرم در هر ۲ ساعت حداکثر تا ۸۰ میلی گرم) اثر کمتری در تاخیر زایمان دارد (۴۸).

بررسی ها نشان می دهند که عوارض نوزادی در گروه ایندومتاسین بیشتر است که ماکونز و همکاران او دلیل این امر را ناشی از عدم کنترل متغیرهای مخدوش کننده دانسته اند (۴۰).

البته پانتر و همکاران وی ذکر نمودند که دو مورد آنتروکولیت نکروزان با مصرف ایندومتاسین ایجاد شده ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (۴۱).

نتیجه گیری

در مطالعه ما نیز ایندومتاسین در کاهش موارد زایمان زودرس موثر بوده و همانند سولفات منیزیم اثرات مفیدی داشته است بطوریکه تفاوت معنی داری از نظر وضعیت جنین های متولد شده در هنگام تولد در بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/294$).

در مطالعه ما نیز میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه مورد (ایندومتاسین) $91/53 \pm 83/01$ ساعت و میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران گروه شاهد (سولفات منیزیم) $127/42 \pm 83/76$ ساعت بود که تفاوت معنی داری بین میانگین مدت زمان شروع درد تا زایمان بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/968$).

در مطالعه ما سولفات منیزیم در ۳۲٪ و ۶۰٪ موارد باعث تاخیر زایمان به بیش از ۲۴ و ۴۸ ساعت شده بود و ایندومتاسین در ۳۷٪ و ۶۳٪ موارد باعث تاخیر زایمان به بیش از ۲۴ و ۴۸ ساعت شده بود. میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه مورد بصورت معنی داری بیشتر از میزان آپگار دقیقه اول نوزادان گروه شاهد بود و تفاوت معنی داری بین میزان آپگار دقیقه پنجم نوزادان گروه مورد و شاهد وجود نداشت. وضعیت جنین متولد شده در ۸۸ نفر (۴۱ نفر از نوزادان گروه مورد و ۴۷ نفر از نوزادان گروه شاهد) از بیماران زنده بود.

Compare the efficacy of indomethacin and magnesium sulphate in prevention of preterm labor

Fakhraei M. MD. Abasalizedeh SH. MD.

Department of Obstetrics & Gynecology, Al-Zahra Hospital, Faculty of medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Iran

Introduction:

Premature labor is responsible for almost 75% of all neonatal deaths and cause 50% of childhood neurological complications.

Postponing the treatment of preterm labor and delivery, increased infant survival and better quality of life and is reduce costs of care for premature infants.

The aim of this study was to compare the effect of indomethacin and magnesium sulfate to prevent preterm labor.

Methods:

in a clinical trial study that performed in Department of Obstetrics & Gynecology of Tabriz University of Medical Sciences on patient with preterm labor, the effects of indomethacin and magnesium sulfate to prevent preterm labor, evaluated.

The aim of this study was to compare the effect of Indomethacin and Magnesium Sulfate to prevent preterm labor.

Results:

Mean time interval between beginning of pain to patientd labor in Indomethacin group was 83.01 + 91.53 heure and mean time interval between beginning of pain to patientd labor in Magnesium Sulfate group was 83.76 + 127.42 heure that significant difference was not fouend in mean time interval between beginning between both groups(P=0.968).

In our study, Magnesium Sulphate in 32% and 60% of patients was caused to delayed delivery of more than 24 and 48 hours and Indomethacin in 37% and 63% of Patients was caused to delayed delivery of of delayed delivery was more than 24 and 48 hours..

Mean of first minateApgar of case group(Indomethacin) was significantly more than mean of first minateApgar in Control group() and significant difference was not found in Mean of first minateApgar between case and control groups.

41 of neonates in Case group and 47 of neoneate in control group were alive.

our study, indomethacin was effective in reducing preterm labor and as, magnesium sulphate has beneficial effects. Also, no significant differences was found in terms of fetuses born at birth between the two groups(P=0.294).

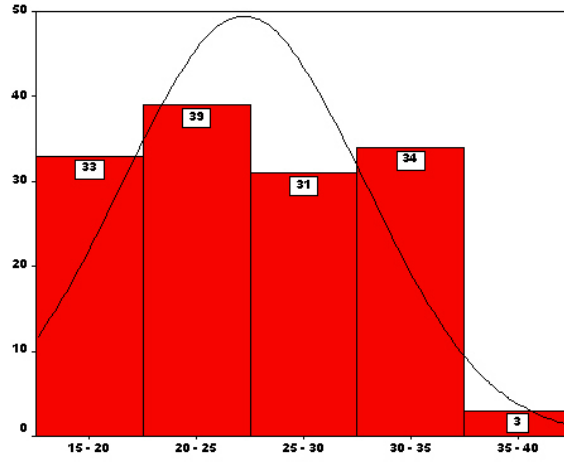
Key Words:

Preterm Labor, Indomethacin, Magnesium Sulfate

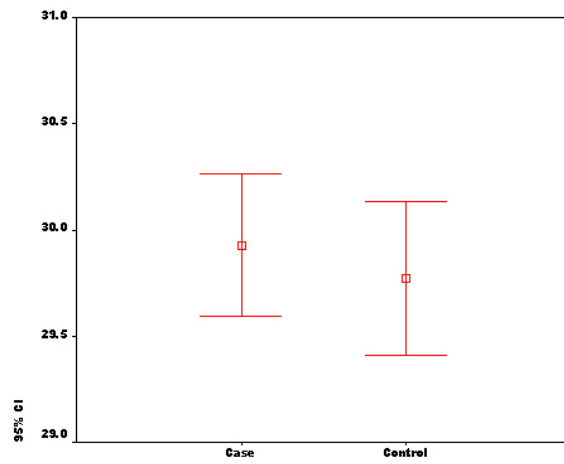
References

1. Cunningham FC, Leveno KJ, William's Obstetrics, 22th edition, United States, Mc Graw-Hill 2005.
2. Slattery MM, Morrison JJ, Preterm Delivery, Lancet 2002; 360: 1489-97.
3. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D, Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. BMJ 1999; 319:1093-7.
4. Sadler L, Saftlas A, Wang W," et al",Treatment of cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery, JAMA 2004; 291:2100-6.
5. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW ,"et al", Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth, Obstet Gynecol 2004; 104:777-83.
6. Shiono PH, Klebanoff MA, A review of risk scoring system for prediction of preterm births, Clin Perinatol 1983; 10:107.
7. Stoikov S, Pppov .Tocolysis and its place in premature labor Akush Ginekol 1999;38(1):11-3.
8. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA ,"et al", Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth, Am J Epidemiol 2004; 160:118-125.
9. Lewis DF, Grimshaw A, Garybrooks G, "et al ", A comparison of magnesium sulfate and indomethacin to magnesium sulfate only for tocolysis in preterm labor with advanced cervical dilation, Southern Medical Journal 1995; 88(7): 737-740
10. Morales WJ, MadhavH., Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulphate in the Management of preterm labor Am J obstet Gynecol. 1993 Jul; 169(1):97-102.
11. Berghella V, Rust oA ., short cervix and ultrasound does indomethacin prevent preterm Birth ,Amj obstet Gynecol .2006;195(3):809-13
12. Krymko H, Bashiri A, Smolin A," et al", Risk factors for recurrent preterm delivery, Eur J Obstet Gynecol 2004; 113:160-3.
13. Loudon JA, Groom KM, Bennet PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labor. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2003; 17(5):7
14. Groom kM, Bennett PR, Tocolysis for the treatment of preterm labour – a clinically based review, The Obstetrician & Gynaecologist 2004; 6:1.
- 15- Abbasi S, Gerdes J, SehdevHM, et al., Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero, AmJ obstet Gynechol . 2006;195(3):809-13.
- 16- Slattery MM, Morrison JJ, Preterm Delivery, Lancet 2002; 360: 1489-97.
- 17- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet 2002;360(9344):1489-97.
- 18- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. Early Hum Dev 1999;53(3):193-218.
- 19- Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. Pediatrics 2003;112(6 Pt 1):1290-7.
- 20- Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D, Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. BMJ 1999; 319:1093-7.
- 21- Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE, The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births, BMJ 1979; 135:1086-103.
- 22- Kaltreider DF, Kohl S, Epidemiology of preterm labor, Clin Obstet Gynecol 1980; 23:17-30.
- 23- Sadler L, Saftlas A, Wang W," et al",Treatment of cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery, JAMA 2004; 291:2100-6.
- 24- Gupta PC, Sreevidya S, Smokeless tobacco use, birth weight and gestational age: population based prospective study of 1217 women in Mumbai, India, BMJ 2004; 328(7455): 1538.
- 25- Yang J, Hartmann KE, Savitz DA ,"et al", Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth, Am J Epidemiol 2004; 160:118-125.
- 26- Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW ,"et al", Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth, Obstet Gynecol 2004; 104:777-83.
- 27- Krymko H, Bashiri A, Smolin A," et al", Risk factors for recurrent preterm delivery, Eur J Obstet Gynecol 2004; 113:160-3.
- 28- Shiono PH, Klebanoff MA, A review of risk scoring system for prediction of preterm births, Clin Perinatol 1983; 10:107.
- 29- Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2002; 100(5 Pt 1): 1020-1037.
- 30- Cunningham GF, Gant FN, Leveno JK, Gilstrap CL, Hauth CJ, Wenstrom DK. Williams obstetrics. Vol 1. 21th edition. New York. Mc Graw- Hill. 2001; 690-718.
- 31- Bocking AD, Challis JR, Korebrits C. New approaches to the diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180(1 Pt 3):S247-8.

- 32- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
- 33- Reimer T, Ulfing N, Friese K. Antibiotics: treatment of preterm labor. *Perinat Med.* 1999; 27(1): 35-40.
- 34- Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference.* 33rd ed. USA: Pharmaceutical 2002; p: 788.
- 35- Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2:CD003096.
- 36- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(5 Pt 2): 869-877.
- 37- Lyndrup J, Lamont RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(6):843-53.
- 38- Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol.* 2001; 25(5): 316-340.
- 39- Walker MP, Cantrell CJ. Maternal renal impairment after indomethacin tocolysis. *J Perinatol.* 1993; 13(6): 461-463.
- 40- Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(3): 264-272.
- 41- Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(5): 467-473.
- 42- D'ercole C, Bretelle F, Shojai R, Desbriere R, Boubli L. Tocolysis: indications and contraindications. When to start and when to stop. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(7Suppl): 5S84-95.
- 43- FUNG TY, The Use of Tocolytic Therapy in the Prevention of Preterm Labour, *Drug Review* 2009; 14(3): 26-29.
- 44- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S, Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2):2005.
- 45- Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC, Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes, *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:486.e1-10.
- 46- Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, "et al", A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor, *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:653-60.
- 47- Lewis DF, Grimshaw A, Garybrooks G, "et al", A comparison of magnesium sulfate and indomethacin to magnesium sulfate only for tocolysis in preterm labor with advanced cervical dilation, *Southern Medical Journal* 1995; 88(7): 737-740.
- 48- Larmon JE, Ross BS, May WL, Dickerson GA, Fischer RG, Morrison JC. Oral nicardipine versus intravenous magnesium sulfate for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(6):1432-1437.
- 49- Yoram A, Bramov, et al. Indomethacin for preterm labor. *OB- GYN.* 2000; 95(4): 482- 486.
- 50- Amon E, Midkiff C, Winn H, Holcomb W, Shumway J, Artal R. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3): 358-362.



نمدار ۱-۴: توزیع سنی مادران مورد مطالعه



نمودار ۲ گستره سن حاملگی در بین بیماران دو گروه

جدول ۱-۴: سطح تحصیلات مادران مورد مطالعه در دو گروه

مجموع	گروه		
	شاهد	مورد	
۶	۱	۵	بی سواد
۷	۴	۳	ابتدایی
۳۰	۱۷	۱۳	زیر دیپلم
۷۴	۳۷	۳۷	دیپلم
۲۳	۱۱	۱۲	دانشگاهی

جدول ۲-۴: علل بستری نوزادان متولد شدخ در بخش NICU در دو گروه

مجموع	گروه		
	شاهد	مورد	
۶۲	۳۸	۲۴	RDS
۹	۱	۸	NEC
۶	۱	۵	سپسیس
۳	۲	۱	IVH
۳۷	۱۹	۱۸	RDS, NEC, SEPS

جدول ۳-۴: بررسی علل بستری نوزادان در بخش NICU بر اساس وضعیت جنین

مجموع	وضعیت جنین		
	زنده	مرده	
۲۳	۲۱	۲	بستری نشده
۶۲	۴۷	۱۵	RDS
۹	۹	۰	NEC
۶	۳	۳	SEPS
۳	۱	۲	IVH
۳۷	۷	۳۰	RDS, NEC, SEPS