● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره دهم، شمارهٔ ٤، مهر – آبان ۱۳۸۷، صفحه ٤٢-۳۷

تأثیر پروژسترون در تهدید به سقط

ناهید سخاور[*1]، **معصومه میرتیموری**[1]، **بتول تیموری**[1]

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

سابقه و هدف: هر گونه ترشحات خونی یا خونریزی رحمی همراه با دهانه رحمی بسته در نیمه اول حاملگی تهدید به سقط نامیده می شود. این عارضه در ٤٠-۳۰٪ حاملگی ها رخ می دهد و در ٥٠٪ موارد منجر به سقط جنین می گردد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی پروژسترون عضلانی در بیماران تهدید به سقط بوده است.

مواد و روشها: مطالعه به صورت کارآزمائی بالینی و دو سو کور بر روی ۳۰۰ مورد بیمار تهدید به سقط که طی سالهای ۸۵-۱۳۸۳ در زایشگاه قدس و زایشگاه بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب(ع) زاهدان بستری و بصورت تصادفی براساس پذیرش بیمار در آنکالی پزشکان مختلف به دو گروه مساوی تقسیم شده بودند، انجام شد. بیماران در گروه کنترل (۱۵۰ نفر) توسط پزشکان استراحت، هیدراتاسیون و مسکن و در گروه مورد (۱۵۰ نفر) علاوه بر درمان فوق براساس تجربه و تشخیص پزشکان معالج خود که نسبت به این مطالعه Blind بودند، پروژسترون عضلانی با دوز ٥٠ میلی گرم هر ۱۲ ساعت چهار تا شش دوز دریافت نمودند،

یافته ها: سقط جنین در گروه مورد در ۳ نفر (۲٪) و در گروه کنترل در ۱۸ نفر (۱۲٪) رخ داد (p=۰/۰۰۱)، میانگین مدت بستری در گروه مورد ۱/۸۹ روز و در گروه کنترل ۲/٦٤ روز (p=۰/۰۰۰۱) و میانگین مدت خونریزی در گروه مورد ۱/۷۸ روز و در گروه کنترل ۳/۱۳ روز (p=۰/۰۰۰۱) بود، بر اساس این یافته ها موارد سقط جنین، میانگین مدت بستری و خونریزی با اختلاف معنی داری در گروه درمان با پروژسترون کاهش یافته بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که افزودن پروژسترون به رژیم درمانی متداول بیماران تهدید به سقط می تواند منجر به کاهش قابل توجه موارد وقوع سقط جنین، مدت خونریزی و مدت زمان بستری در این بیماران گردد.

واژه های کلیدی: *تهدید به سقط، پروژسترون، سقط جنین.*

دریافت: ۸۶/۱۱/۲، ارسال جهت اصلاح: ۸۷/۲/۱۸، پذیرش: ۸۷/۴/۱۹

مقدمه

تشخیص بالینی تهدید به سقط زمانی مطرح می شود که هر نوع ترشح خونی یا خونریزی رحمی همراه با دهانه رحمی بسته طی نیمه اول حاملگی مشاهده شود. تهدید به سقط بسیار شایع بوده و در ٤٠-۳۰٪ خانم های باردار رخ می دهد. تقریبا" نیمی از این زنان دچار سقط جنین می شوند و در مواردی هم که سقط رخ ندهد احتمال ایجاد پیامدهای نامطلوب حاملگی نظیر زایمان پیش از موعد، وزن کم نوزاد در هنگام تولد و مرگ و میر نوزاد و احتمالا" ناهنجاری جنین افزایش می یابد (۱). متداول ترین درمان تهدید به سقط که در کتب رفرانس زنان و مامایی ثبت شده است استراحت در بستر و هیدراتاسیون همراه با تجویز مسکن به منظور کمک به تسکین درد بیمار است. داروهای توکولیتیک (شل کننده رحم)، HCG (گنادوتروپین جفتی انسانی) و طیف وسیعی از داروهای پروژسترونی خوراکی، واژینال، عضلانی توسط بسیاری از متخصصین زنان و زایمان خصوصا" در مراکز کمک باروری برای جلوگیری از سقط جنین یا تلاش در جهت درمان بیماران تهدید به سقط بطور تجربی به کار می روند ولیکن شواهد ثبت شده ناچیزی درکتب رفرانس در مورد موثر بودن این داروها وجود دارد (۲و۱). در یک مطالعه تجویز پروژسترون تزریقی و HCG با افزایش خونرسانی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]

رحمی جفتی منجر به کاهش موارد سقط جنین در بیماران تهدید به سقط شده است (۳). در یک مطالعه کارآزمائی بالینی در بیماران تهدید به سقط با تجویز پروژسترون در مقایسه با پلاسبو موارد سقط جنین بیشتر بوده است (۴).

سطح سرمی پروژسترون در بیماران تهدید به سقط در طی یک مطالعه نشان داد در مواردی که میزان پروژسترون سرم بیماران در حد ۲۰ ng/ml یا کمتر بود موارد سقط جنین با اختلاف معنی داری بیشتر از مواردی بود که بیماران سطح سرمی پروژسترون مساوی یا بالاتر از ۲۹ ngr/ml داشتند (۵). پس از ۶ تا ۷ هفته اول بارداری پروژسترون بسیار کمی از منشأ تخمدانی تولید می شود و جفت وظیفه تولید پروژسترون را بر عهده گرفته و میزان تولید این هورمون بطور تدریجی در طی حاملگی افزایش می یابد بطوری که میزان تولید پروژسترون در اواخر بارداری یک قلوی طبیعی روزانه به ۲۵۰ میلی گرم می رسد و در حاملگی های چند قلو از ۶۰۰ میلی گرم در روز تجاوز می کند (۶).

با توجه به اهمیت پروژسترون درتداوم حاملگی و اینکه در درمان تهدید به سقط به غیر از درمان استاندارد (استراحت در بستر، هیدراتاسیون و مسکن)، انواع مختلف داروها بصورت تجربی تجویز گردیده ولی شواهد ثبت شده ناچیزی در حمایت از تجویزاین داروها از جمله پروژسترون در کتب رفرانس زنان و مامایی وجود دارد، لذا هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی تجویز عضلانی هورمون پروژسترون در درمان بیماران تهدید به سقط می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت کارآزمائی بالینی دو سو کور طی سالهای ۸۵–۱۳۸۳ بر روی ۳۰۰ مورد خانم باردار تهدید به سقط که در زایشگاه قدس و زایشگاه بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب(ع) زاهدان بستری بودند انجام شد، معیارهای ورود به مطالعه شامل سن حاملگی کمتر یا مساوی ۲۰ هفته و ترشح خونی یا خونریزی رحمی همراه با دهانه بسته رحم در معاینه واژینال بوده است. از کلیه بیماران قبل از ورود به مطالعه سونوگرافی بعمل آمده و در صورت داشتن آنومالی جنینی یا رحمی، عدم رویت ضربان قلب جنین، چند قلوئی، مول هیداتیفورم، بیماریهای زمینه ای شناخته شده مثل اختلالات تیروئیدی، دیابت، ... و نیز بیمارانی که تحت درمان با داروی خاصی جهت درمان تهدید به سقط بوده اند از مطالعه خارج شدند. این بیماران به صورت تصادفی براساس پذیرش بیمار در آنکالی پزشکان مختلف، به دو گروه مورد (۱۵۰ نفر) و کنترل (۱۵۰ نفر) تقسیم شدند. در گروه کنترل، درمان استاندارد و متداول تهدید به سقط که در کتب رفرانس زنان مامائی ثبت شده است یعنی استراحت در بستر، هیدراتاسیون و مسکن توسط پزشکان تجویز شد و در گروه مورد علاوه بر این درمان، پروژسترون عضلانی با دوز ۵۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت چهار تا شش دوز بر اساس تجربه و تشخیص پزشکان معالجی که نسبت به مطالعه Blind بودند، تجویز گردید. در هر دو گروه حین درمان فرم جمع آوری اطلاعات برای کلیه بیماران توسط پرسشگری که از نوع درمان بی اطلاع بود تکمیل گردید. در این فرم مشخصات فردی و سابقه پزشکی بیمار، سن حاملگی، مدت خونریزی قبل و بعد از بستری، مدت زمان بستری در بیمارستان و وقوع یا عدم وقوع سقط جنین ثبت گردید و فرم ها تا پایان مطالعه محفوظ ماند. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آمار توصیفی، آزمونهای آماری X^2، T test و با نرم افزار SPSS مورد پردازش قرار گرفت و مقادیر $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

یافته های این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری دو گروه مورد و کنترل از نظر میانگین سن مادر ۳±۲۴ سال در گروه مورد و ۲ ± ۲۵سال در گروه کنترل، (میانگین وزن مادران در هر دوگروه ۲/۵±۶۵کیلوگرم) و (میانگین قد مادر ۱/۶۸ متردر گروه مورد و ۱/۶۵ متر در گروه کنترل)، سن حاملگی (۱۱ هفته ±۲ روز در گروه مورد و۱۰ هفته ± ۵ روز در گروه کنترل)، پاریتی (۶۸ نولی پار در گروه مورد و ۷۱ نولی پار در گروه کنترل و بقیه مولتی پار بودند). ۱۴ بیمار در گروه مورد و ۱۲ بیمار در گروه کنترل سابقه یکبار سقط جنین داشتند و موارد سقط مکرر وارد مطالعه نشدند. ۲۵ بیمار در گروه مورد و ۲۳ بیمار در گروه کنترل هماتوم پشت جفت داشتند و میانگین ابعاد هماتوم در هر دو گروه ۵ ±۳۰ میلی متر بود. ۱۳۸ بیمار در گروه مورد و ۱۳۶ بیمار در گروه کنترل دارای شدت خونریزی رحمی خفیف در حد لکه بینی بودند. شدت خونریزی در حد متوسط بصورت جاری ۳ بیمار در گروه مورد و ۵ بیمار در گروه کنترل و شدت خونریزی رحمی شدید بصورت دفع لخته ۹ بیمار در هر گروه بود که اختلاف معنی دار نبود. ولی سقط جنین در گروه مورد در ۳ نفر (۲٪) و در گروه کنترل در ۱۸ نفر (۱۲٪) رخ داد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]

(p=۰/۰۰۱) و میانگین مدت زمان بستری و میانگین مدت خونریزی نیز بصورت معنی داری در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بوده است (p<۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. مقایسه میانگین مدت خونریزی و بستری در گروه کنترل و مورد

متغیر	گروه کنترل Mean±SD	گروه مورد Mean±SD	P value
مدت بستری (روز)	۱/٤۲±۲/٦٤	۰/۹٤±۱/۸۹	(۰/۰۰۰۱)
مدت خونریزی (روز)	۲/۸٦±۳/۱۳	۱/۰٤±۱/۷۸	(۰/۰۰۰۱)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه افزودن پروژسترون تزریقی به درمان متداول و استاندارد بیماران تهدید به سقط، منجر به کاهش معنی دار و قابل توجه موارد سقط جنین و مدت خونریزی و بستری در این بیماران گردید. Berle و همکاران در مقایسه میزان سرمی پروژسترون در بیماران حامله نرمال و تهدید به سقط در سن حاملگی کمتر از ۱۲ هفته نتیجه گرفتند که این میزان با اختلاف معنی داری در گروه اول بیشتر است (۷). Kutteh و همکاران نیز نشان دادند که حمایت فازلوتئال در خانم های مبتلا به سقط مکرر با تجویز پروژسترون منجر به کاهش قابل ملاحظه موارد سقط در حاملگی بعدی شده است که نتایج این دو مطالعه با نتایج مطالعه ما هم خوانی دارد (۸). در یک مطالعه کارآزمائی بالینی در بیماران تهدید به سقط با تجویز پروژسترون در مقایسه با پلاسبو موارد سقط جنین بیشتر بوده است (۴). البته نتیجه آن با مطالعه ما هم خوانی ندارد. در مطالعه دیگری که در خصوص مقایسه هپارین، پروژسترون و آسپرین در بیماران مبتلا به سقط مکرر انجام شد تفاوت معنی داری در سه گروه از نظر ممانعت از سقط مجدد جنینی مشاهده نشد ولی این داروها از نظر عوارض دارویی متفاوت بودند (۹). پروژسترون یک هورمون با اثر شل کنندگی عضلات صاف رحمی است که تجویز آن در اشکال ترکیبات آرایشی و ضد ریزش مو در حاملگی مجاز نیست ولی این دارو در اشکال دارویی از قبیل شیاف های واژینال Cyclogest و آمپولهای پروژسترونی توسط اغلب قریب به اتفاق مراکز کمک باروری بعد از بارداری های آزمایشگاهی (IVF)، بطور متداول تجویزمی شود و بسیاری از متخصصین زنان و زایمان نیز از آن برای درمان تهدید به سقط استفاده می نمایند. با توجه به خطر سقط فراموش شده بدلیل قطع خونریزی و احتمال عدم پی گیری حیات جنین توسط بیمار و پزشک و در برخی موارد ایجاد عوارض شبه آندروژنی، مصرف آن در حاملگی با احتیاط توصیه شده است (۱۲و۱۱و۱۰). در مطالعه دیگری که اثر سه داروی پروژسترون، مفنامیک اسید و ترانس امیک اسید را در کاهش خونریزی غیر طبیعی رحمی مقایسه کردند مشاهده نمودند که پروژسترون اثر بیشتری داشته است (۱۳).

در مطالعه ای که تأثیر پروژسترون و رژیم استاندارد (استراحت در بستر، مسکن، هیدراتاسیون) بر روی نتیجه حاملگی های تهدید به سقط همراه با هماتوم پشت جفت انجام شد نشان داد که گروه تجربه و کنترل تفاوتی از نظر سرعت کاهش اندازه هماتوم نشان ندادند. میزان موارد سقط جنین نیز در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشته است (۱۴). که این نتیجه با مطالعه ما هم خوانی ندارد. در یک مطالعه تجویز پروژسترون به بیماران تحت درمان با روش باروری آزمایشگاهی سبب بهبود خونرسانی به محصولات حاملگی با افزایش جریان خون آندومتریال و ساب آندومتریال در سونوگرافی داپلر سه بعدی شده است (۱۵). اخیرا"بدلیل اثرات قابل توجه پروژسترون در شل کردن عضلات صاف رحمی، کاربرد این دارو در تسکین انقباضات زودرس رحمی در خانم های مبتلا به زایمان پره ترم مورد توجه قرار گرفته است (۱۶).

با توجه به اثرات بالقوه پروژسترون در افزایش خونرسانی به رحم وایجاد شل شدگی درمیومتر (عضله صاف جدار رحم) ونیز مقادیر بالای تولید فیزیولوژیک این هورمون در طی حاملگی طبیعی، می توان گفت در مواردی که تهدید به سقط رخ می دهد، حداقل فایده تجویز این هورمون بهبود وضعیت تغذیه خونی و ایجاد یک محیط آرام و بدون انقباض برای جنین خواهد بود و می توان چنین استدلال نمود که شاید عدم هم خوانی برخی از مطالعات مشابه و بی نتیجه بودن تجویز این هورمون در برخی از موارد تهدید به سقط، بدلیل دخالت عوامل غیر مرتبط با خونرسانی و انقباض رحم در سقط جنین، از قبیل اختلالات کروموزومی و یا مسا ئل مربوط به خویشاوندی زوجین باشد (۱۹-۱۷). یافته های این مطالعه نشان می دهند که افزودن پروژسترون بصورت تزریق عضلانی به درمان متداول بیماران تهدید به سقط می تواند منجر به کاهش موارد سقط جنین و مدت خونریزی و بستری در این بیماران گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری آقای دکتر پور غلامی، آقای مهندس علی ابن ابیطالب (ع) در این پژوهش تشکر و قدردانی داشی پور، پرسنل بخش زنان و زایمان بیمارستان قدس و حضرت می گردد.

****

References

1.Berek JS. Novak's gynecology, 14th ed, Philadelphia, Williams and Wilkins 2007; pp: 1232-7.

2.Toth P, Li X, Rao ChV, et al. Experience of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 307-5.

3.Toth P, Gimes G, Paulin F, Rao Ch V. HCG and progesterone in early gestation: their impact on uterine blood flow and pregnancy outcome. Fertil Steril J 2006; 85(4): 545-6.

4.Bouk F, Murzetti L, Bonis T, et al. Progesterone therapy in the prevention of spontaneous abortion and in the treatment of threatened abortion. Italian Minerva Ginecol 2000; 26(12): 515-16.

5.Roodsari V, Ayati S, Heidari F. Comparison of serum level of progesterone in normal pregnancy and threatened abortion in gestational age before 12 w. The Iranian J Obstetr Gynecol Infertil 2002; 5(2): 16-20.

6.Gray FC, Norman FG, Kenneth JL, et al. Williams Obstetrics, 22nd ed, Texas, McGraw Hills 2005; pp: 76-7.

7.Berle P, Behnke K. The treatment of threatened abortion. Geburtshilfe Frauenheilkd 2002; 37(2): 139-42.

8.Kutteh WH, Pasquarette MM. Recurrent pregnancy loss. Adv Obstet Gynecol 1995; 2:147-77.

9.Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors. Panminerva Med 2000; 42(2): 105-8.

10. Akbarzadeh Pasha H. Pasha drug reference, 1st ed, Tehran, Golban Establishment 2007; pp: 510-11.

11.Beckman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatments. Am J Obstetric Gynecology 2003; 188(6): 1648-59.

12.Reid PC, Virtanen Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. BJOG 2005; 112(8): 1121-5.

13.Nelson DB, Ness RB, Grisso JA, Cushman M. Sex hormones, homeostasis and early pregnancy loss. Arch Gynecol Obstet 2002; 267(10): 7-10.

14.Braunwald E, Fauci A, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed, New York, McGraw Hill 2005; pp: 110-12.

15.Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three–dimensional power Doppler ultrasound in prediction of pregnancy during IVF treatment. Hum Repord 2006; 21(1): 164-70.

16.American College of Obstetrics & Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm labor birth. Committee Opinion No. 291, November 2003; pp: 75-8.

17.Stephenson MD, Awareti KA, Robinson WP. Recurrent miscarriage: a case control study. Hum Reprod 2002; 17(2): 445-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]

18.Hassanzadeh Nazarabadi M, Raoofian R, Abutorabi R. Balanced chromosomal translocation of parents in relation to spontaneous abortion. J Sci Islamic Rep Iran 2005; 16(3): 203-8.

19.Saadat M, Ansari Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. Reprod Biomed Online 2002; 5(2): 167-70.

*آدرس نویسنده مسئول: زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، گروه زنان و زایمان، تلفن: ۹-۳۴۱۱۲۶۰-۰۵۴۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]

EFFECTS OF PROGESTERONE IN THREATENED ABORTION

N. Sakhavar (MD) [1*], M. Mirteimoory (MD) [2], B. Teimoory (MD) [3]

1. Assisstant Professor of Gynecology & Obstetrics Department, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran, nsakhavar @ yahoo. Co. UK, 2. Assisstant Professor of Gynecology & Obstetrics Department, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran, 3. Assisstant Professor of Gynecology & Obstetrics Department, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran*

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Threatened abortion is defined as any bloody vaginal discharge or bleeding during the first half of pregnancy. It occurs in 30-40% of pregnant women and approximately 50% of them will abort. The aim of this study was to survey the therapeutic effects of progesterone in patients with threatened abortion.

METHODS: This double blind clinical trial study was performed on 300 patients with threatened abortion who hospitalized in Ghods and Ali Ebne Abitaleb hospitals of Zahedan in 2004-2006. The patients divided into two groups randomly, we prescribed usual treatment (bed rest, hydration and analgesic drugs) in control group (150 patients) and our collaborators, gynecologists that were blind to this study, prescribed usual treatment plus progesterone (50mg/12h/im/4-6dose) in case group (150 patients) empirically.

FINDINGS: In case group we have 3 cases of abortion (2%), while in control group there were 18 cases of abortion (12%) (p=0.001), while, average duration of hospitalization in case group was 1.89 days and in control group was 2.64 days and (p=0.0001). Average duration of uterine bleeding in case group was 1.78 days and in control group was 3.13 days (p=0.0001). So that the differences of two groups from these points were significant.

CONCLUSION: The results of this study showed that progesterone has significant results in reducing of abortion and time of hospitalization and bleeding in threatened abortion.

KEY WORDS: *Threatened abortion, Progesterone, Abortion.*

Journal of Babol University of Medical Sciences 2008; 10(4): 37-42

Received: January 21st 2008, Revised: May 7th 2008, Accepted: July 9th 2008

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.4.5.9]