

# تأثیر سولفات منیزیم در به تأخیر انداختن زایمان با پارگی

## زودرس کیسه آب و عوارض جنینی آن

دکتر معصومه میرزامرادی<sup>۱</sup>، دکتر پریچهر کیمیایی<sup>۲</sup>، آسیه منصوری<sup>۳</sup>،

زینب بختیاری<sup>۴</sup>، محمود بختیاری<sup>۳، ۵\*</sup>

۱. استادیار گروه پریناتولوژی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشجوی دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۵. دانشجوی دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۴

### خلاصه

**مقدمه:** استفاده از توکولیتیک هایی مانند سولفات منیزیم، یکی از روش های درمانی معمول جلوگیری از زایمان زودرس ناشی از پارگی زودرس کیسه آب می باشد. هر چند شواهد اندکی از اثرات مفید این دارو در بهبود پیامدهای بارداری وجود دارد، اما در بسیاری از مراکز به عنوان خط اول درمان به کار برده می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر سولفات منیزیم در به تأخیر انداختن زایمان با پارگی زودرس کیسه آب و جلوگیری از عوارض جنینی آن انجام شد. **روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بین فروردین ماه سال ۱۳۸۹ تا آخر بهمن سال ۱۳۹۰ در مرکز آموزشی پزشکی مهدیه تهران انجام شد. افراد در دو گروه ۴۶ نفری مداخله (دریافت کننده داروی سولفات منیزیم) و کنترل (دریافت کننده پلاسیبو) قرار گرفتند. با در نظر گرفتن متغیرهای اثرگذار بر پیامد، از رگرسیون لجستیک با روش Backward Stepwise برای بررسی اثر متغیرهای مستقل بر پیامدهای مادری و نوزادی استفاده شده است. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ برای تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده شده است.

**یافته ها:** تجویز داروی سولفات منیزیم منجر به مشاهده شدن اثرات سوء در پیامد بارداری نشد. همچنین این دارو در جهت افزایش مدت زمان تأخیر در شروع زایمان ( $p < 0/001$ ) در زنان با پارگی زودرس کیسه آب و نیز کم کردن سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان آن ها تأثیرات مثبتی داشت ( $p = 0/002$ ). با در نظر گرفتن متغیرهای تأثیرگذار بر شروع فاز فعال زایمانی، تأخیر ایجاد شده در شروع فاز فعال زایمان به دلیل تجویز سولفات منیزیم در گروه مداخله برابر همین زمان برای گروه کنترل بود ( $OR = 7/2, CI: 2/45 - 10/1$ ). همچنین تجویز این دارو هیچگونه تأثیری بر رخداد عوارض جنینی مرگ، سپسیس، خونریزی داخل بطنی و نیاز به NICU در افراد مورد بررسی نداشت. **نتیجه گیری:** سولفات منیزیم باعث افزایش زمان تاخیر در رسیدن به فاز فعال در مادران با پارگی زودرس کیسه آب شده است و شواهدی دال بر اثر سوء این دارو بر جنین مشاهده نشد.

**کلمات کلیدی:** پیامدهای جنینی، سولفات منیزیم، فاز فعال زایمان، کارآزمایی بالینی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: محمود بختیاری؛ پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰؛ پست الکترونیک: M-Bakhtiyari@razi.tums.ac.ir

## مقدمه

پارگی زودرس کیسه آب (PROM)<sup>۱</sup>، به پارگی خودبخودی پرده های جنینی قبل از شروع فرآیند زایمان گفته می‌شود که در ۳٪ کل بارداری‌ها مشاهده می‌شود (۱). میزان بروز پارگی کیسه آب زودرس در کل بارداری‌ها بین ۱۰-۵ درصد برآورد شده است (۲). مهم ترین عارضه PROM، زایمان زودرس بوده که در سنین بارداری پایین تر، باعث افزایش فاصله زمانی پارگی کیسه آب تا شروع دردهای زایمانی می‌شود (۳). عوارض جنینی گزارش شده به طور مستقیم با سن بارداری در هنگام پارگی پرده ها رابطه دارد؛ به گونه ای که پارگی زودرس کیسه آب قبل از ترم با افزایش ۴ برابری خطر مرگ قبل از تولد و افزایش ۳ برابری خطر سندرم دیسترس تنفسی در ۴۰-۱۰ درصد زنان با پارگی زودرس کیسه آب گزارش شده است (۴). از نظر اتیولوژی، عوامل زیادی به عنوان عوامل خطر پارگی زودرس کیسه آب گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به سابقه پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب، خونریزی واژینال، اعمال جراحی، تغذیه نامناسب، سیگاری بودن و نارسایی سرویکس اشاره کرد (۵، ۶). زایمان پیش از موعد به شروع انقباضات رحمی با قدرت و توالی کافی برای ایجاد دیلاتاسیون و افسمان پیش رونده گردن رحم در هفته های ۳۷-۲۰ بارداری گفته می‌شود (۷). در صورتی که زایمان پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب همراه باشد، علاوه بر عوارض معمول، عفونت های مادری و نوزادی، دکولمان، فشرده شدن بندناف، پرولاپس بندناف و خروج ناگهانی مایع آمنیوتیک نیز به آن اضافه می‌شود (۸).

به منظور جلوگیری از پیشرفت زایمان های زودرس ناشی از پارگی کیسه زودرس کیسه آب، روش های مختلف درمانی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که همگی در جهت به تأخیر انداختن زایمان های زودرس و کاهش عوارض جنینی بوده‌اند (۱۰). مهار دارویی انقباضات زودرس رحمی از گسترده ترین روش های موجود بوده، ولی هنوز در خصوص بهترین روش درمانی اختلاف نظر وجود دارد (۱۱-۱۳). سولفات منیزیم، مهار کننده های

پروستاگلاندین ها، داروهای مهار کننده کانال کلسیم و داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک، از جمله داروهایی هستند که اثرات مثبتی از خود نشان داده‌اند (۱۴). یکی از روش های درمانی جلوگیری از زایمان های زودرس ناشی از پارگی زودرس کیسه آب، استفاده از توکولیتیک هایی مانند سولفات منیزیم می باشد. هر چند شواهد کمی از اثرات مفید این دارو در بهبود پیامدهای بارداری در هر سنی از بارداری وجود دارد، اما با این حال در بسیاری از مراکز به عنوان خط اول درمانی به کار برده می‌شود (۱۵، ۱۶). هدف استفاده از توکولیتیک ها، تأخیر در ایجاد فاز فعال زایمان، حداقل به میزان ۴۸ ساعت از زمان تجویز دارو می‌باشد. به خوبی نشان داده شده است که سولفات منیزیم می‌تواند زایمان را برای حداقل ۴۸ ساعت به تأخیر اندازد (۱۷). با توجه به اینکه مطالعات مختلفی در خصوص به تأخیر انداختن زایمان در پارگی زودرس کیسه آب در نقاط مختلف دنیا انجام گرفته و اختلافات بین نتایج آن ها چشمگیر است، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر سولفات منیزیم در به تأخیر انداختن زایمان در پارگی زودرس کیسه آب و عوارض جنینی آن انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسورکور بین فروردین ماه سال ۱۳۸۹ تا آخر بهمن سال ۱۳۹۰ در مرکز آموزشی پزشکی مهدیه تهران انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل تمام زنان نخست زای مراجعه کننده به بیمارستان مهدیه تهران بودند که دچار پارگی زودرس کیسه آب شده بودند. مطالعه شامل دو گروه ۴۶ نفری مداخله (دریافت کننده داروی سولفات منیزیم) و کنترل (دریافت کننده دارونما) بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان باردار با سن بارداری بین ۳۲-۲۵ هفته که با شکایت از پارگی زودرس کیسه آب و درد های زایمانی در بیمارستان مهدیه بستری شده بودند، عدم بیماری همزمان مانند کوریوآمنیونیت یا سابقه حساسیت دارویی به سولفات منیزیم، عدم استفاده قبلی از گلوکوکورتیکوئیدها طی بارداری اخیر، عدم استفاده قبلی از سولفات منیزیم به منظور مهار درد

<sup>1</sup> Premature rupture of membranes

های زایمانی طی بارداری اخیر و عدم وجود بارداری های دو و چند قلوبی بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: پیشرفت سیر زایمان به صورت دیلاتاسیون ۴ سانتیمتری و بیش از آن، وقوع حساسیت یا ایجاد عوارض دارویی حین استفاده از سولفات منیزیم، ناهنجاری های کشنده جنینی، شرایط غیر مطمئن جنینی، محدودیت شدید رشد جنینی، پره اکلامپسی یا اکلامپسی شدید، خونریزی مادر و شرایط همودینامیک غیر پایدار بود. جهت تعیین حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای ۰.۵٪ و توان ۰.۸٪، از جدول گهان<sup>۱</sup> و مطالعات مشابه صورت گرفته استفاده شد (۲۰-۱۸). پس از تعیین حجم نمونه و جامعه آماری از بین افراد واجد شرایط، ۹۲ نفر با استفاده از نمونه گیری تصادفی از زنان نخست زای مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان مهدیه انتخاب و وارد مطالعه شدند. سپس با کمک تخصیص تصادفی، این ۹۲ نفر به دو گروه مداخله (دریافت کننده سولفات منیزیم) و کنترل (گیرنده دارونمای سولفات منیزیم) تقسیم شدند. برای تخصیص تصادفی افراد به دو گروه، رژیم های درمانی (رژیم درمانی گروه مداخله و کنترل) در پاکت هایی جداگانه بسته بندی شده و توسط کارشناس مامایی آموزش دیده از شماره ۱ تا ۹۲ کدهی شدند. از سوی دیگر با پذیرش هر بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه، مصاحبه توسط یک کارشناس دیگر انجام و بدون اطلاع از کدهی بسته های دارویی، به فرم های جمع آوری اطلاعات یک کد از عدد ۱ تا ۹۲ تعلق گرفت. در نهایت افرادی که کد مربوط به آن ها شماره ای فرد بود، به گروه مداخله و سایر افراد به گروه کنترل تخصیص داده شدند. در این مطالعه گولداروی مورد استفاده توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شد. تمام مراحل فوق با روش کورسازی انجام و هیچ کدام از اعضاء تیم تحقیق از نحوه تخصیص درمان به بیماران باخبر نبودند. به این ترتیب که از بین مادرانی که دچار پارگی زودرس پرده های جنینی (۲۵-۳۲ هفته بارداری) و درد های زایمانی بودند، تعدادی به طور تصادفی تحت دریافت انفوزیون سولفات منیزیم قرار

گرفتند که هدف از این انفوزیون، ایجاد تأخیر ۴۸ ساعته در سیر زایمانی برای تجویز یک دوره کورتیکواستروئید (۲ دوز تجویز بتامتازون) بود. همچنین از بین مادرانی که همین شرایط را داشتند (دچار پارگی زودرس پرده های جنینی (۲۲-۲۵ هفته بارداری) و درد های زایمانی)، ولی سولفات منیزیم دریافت نکرده بودند، گروهی به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند و پس از همسان سازی از نظر سن بارداری، دو گروه از نظر عوارض نوزادی و عوارض زایمانی و میزان وقوع کوریوآمیونیوت مورد مقایسه قرار گرفتند. در گروه مداخله افراد ۴ گرم سولفات منیزیم حل شده در ۱۰۰ سی سی سرم نرمال سالین را در مدت ۲۰ دقیقه برای رسیدن به دوز بالای اولیه دریافت کردند. در مرحله بعد، افراد هر یک ساعت ۲ گرم سولفات منیزیم را در ۱۰۰ سی سی سرم نرمال سالین به صورت انفوزیون دریافت کردند. دریافت این انفوزیون تا حداکثر ۴۸ ساعت بعد از شروع توکولیز ادامه داشت (۲۱). تمام مراحل ذکر شده با حفظ اصول کورسازی برای گروه کنترل نیز انجام گرفت. دو گروه مداخله و کنترل علاوه بر رژیم های درمانی تخصیص داده شده دو دوز بتامتازون (بر اساس دستورالعمل)، ۱ گرم آزیترومايسين خوراکی و آمپی سیلین به صورت چهار بار در روز دریافت می کردند. در طول مدت درمان، معاینات منظم ۱۲ ساعته از نظر تعداد تنفس، حجم ادراری، مقیاس کمای گلاسکو، رفلکس عمیق تاندونی، تاکی کاردی جنین و مادر، افزایش دمای بدن به ۳۸ درجه یا بیشتر و ترشحات بدبوی واژن جهت جلوگیری از عوارض و پیامد های جنینی و مادری توسط رزیدنت های زنان و زایمان انجام می گرفت. برای تأیید وجود عوارض مادری و جنینی، ابتدا معاینه بالینی توسط پزشک صورت می گرفت و در صورت شک به وجود یک عارضه، اقدامات تشخیصی متعاقب انجام می گرفت. ابزار گردآوری داده ها، فرم های جمع آوری اطلاعاتی بودند که توسط ۲ نفر از ماما های آموزش دیده تکمیل می شد. این فرم حاوی اطلاعاتی از جمله سن مادر، هفته بارداری، نوبت بارداری، طول مدت زایمان، عوارض جنینی و مادری، وزن تولد و غیره بود. قبل از ورود افراد به مطالعه، از آن ها رضایت نامه آگاهانه گرفته شد و به

<sup>1</sup> Gehan

آن‌ها اجازه داده شد که هر زمانی تمایل به ادامه همکاری نداشتند، از مطالعه خارج شوند. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت توصیف داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، واریانس و جداول توزیع فراوانی) و در مرحله بعد جهت تعیین اثرات دارو بر مدت زمان تأخیر ایجاد شده از روش‌های آماری تحلیلی (آزمون تی، من ویتنی و آنالیز رگرسیون) استفاده شد. این مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به اجرا درآمده است.

### یافته‌ها

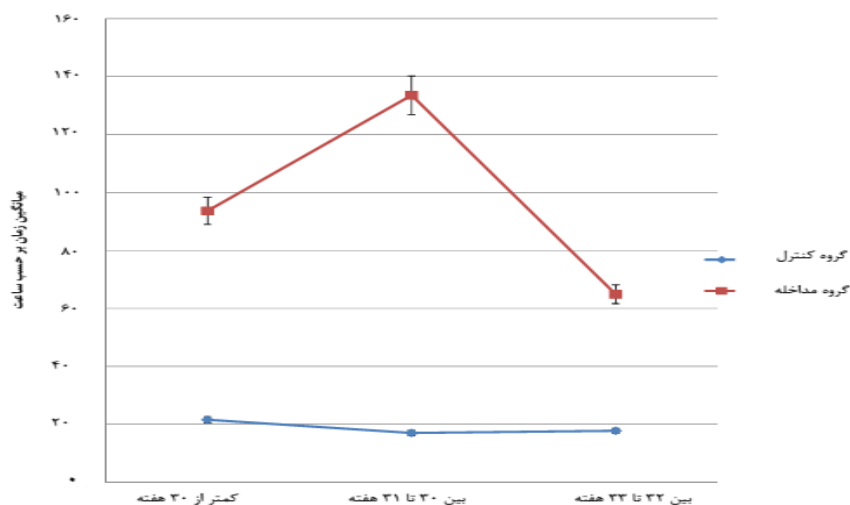
در این مطالعه از اطلاعات دو گروه ۴۶ نفری مداخله (دریافت کننده سولفات منیزیم) و کنترل (دریافت کننده دارونما) استفاده شده است. میانگین سن افراد مورد مطالعه  $26/9 \pm 5/37$  سال بود. دو گروه از نظر میزان تحصیلات در ابتدای مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ( $p=0/76$ ). همچنین از نظر شغلی، ۱۳ نفر (۱۴٪) افراد مورد مطالعه کارمندان دفتری، ۲۲ نفر (۲۴٪) پرسنل خدماتی و فروشندگان، ۱۰ نفر (۱۱٪) جزء مشاغل حرفه‌ای، ۱۷ نفر (۱۹٪) جزء مشاغل ابتدایی و بقیه خانه‌دار (۳۲٪) بودند. خصوصیات پایه دو گروه قبل از مداخله در جدول ۱ نشان داده شده است. بر اساس نتایج ارائه شده در این جدول، افراد مورد

مطالعه از نظر خصوصیات پایه در ابتدای مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

جدول ۱- خصوصیات پایه دو گروه مداخله و شاهد در ابتدای مطالعه

| متغیر     | طبقه       | گروه  | سطح معنی داری |
|-----------|------------|---|---------------|
| سن        | سال        | مداخله ( $26/85 \pm 5/1$ )<br>شاهد ( $26/96 \pm 5/7$ )  | ۰/۹۲          |
|           | سن بارداری | مداخله ( $28/5 \pm 1/67$ )<br>شاهد ( $29/14 \pm 1/58$ ) |               |
| سابقه سقط | بله        | مداخله ( $26/1$ )<br>شاهد ( $17/4$ )                    | ۰/۳۱          |
|           | خیر        | مداخله ( $73/9$ )<br>شاهد ( $82/6$ )                    |               |

بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لجستیک، با در نظر گرفتن متغیرهای تأثیرگذار بر شروع فاز فعال زایمانی، تأخیر ایجاد شده در شروع فاز فعال زایمان به دلیل تجویز سولفات منیزیم در گروه مداخله  $7/2$  برابر همین زمان برای گروه کنترل بود ( $OR=7/2, CI: 2/45-10/1$ ). تغییرات میانگین زمان تأخیر در شروع فاز فعال زایمانی در دو گروه مداخله و شاهد در نمودار ۱ نشان داده شده است. بر اساس این نمودار می‌توان گفت در زنان با سن بارداری کمتر از ۳۰ هفته، استفاده از سولفات منیزیم منجر به افزایش ۷۷٪ زمان شروع فاز فعال زایمانی شد. این تغییرات زمانی در زنان با سن بارداری ۳۰-۳۱ هفته برابر با ۸۷٪ بود.



نمودار ۱- تغییرات میانگین زمان تأخیر در شروع فاز فعال زایمانی در دو گروه مداخله و کنترل

پیامد بارداری نشد، اما این دارو در جهت افزایش مدت زمان تأخیر در شروع زایمان ( $p < 0.001$ ) در زنان با پارگی زودرس کیسه آب و نیز کم کردن سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان آن‌ها اثرات مثبتی داشت ( $p = 0.002$ ).

بر اساس نتایج جدول ۲، دو گروه مداخله و کنترل از نظر متغیرهای مدت زمان تأخیر ایجاد شده و به وجود آمدن دیسترس تنفسی در نوزاد اختلاف آماری معنی‌داری داشتند. به عبارت دیگر تجویز داروی سولفات منیزیم منجر به مشاهده شدن اثرات سوء در

جدول ۲- آنالیز تک متغیره متغیرهای پایه و عوارض نوزادی بین دو گروه مداخله و کنترل

| متغیر             | گروه مداخله | گروه شاهد    | سطح معنی داری |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|
| سن مادر*          | ۲۶/۸۵±۵/۱۳  | ۲۶/۹۹±۵/۶    | ۰/۹۲          |
| سن بارداری*       | (۲۸/۵±۱/۶۷) | (۲۹/۱۴±۱/۵۸) | ۰/۶۳          |
| مدت زمان تأخیر*   | ۱۱۴/۱±۳۹/۲  | ۲۰/۹±۱۸/۵    | <۰/۰۰۱        |
| آپگار دقیقه اول*  | ۱۸/۱۷±۱/۳۹  | ۸/۰۴±۱/۳۵    | ۰/۶۴          |
| آپگار دقیقه پنجم* | ۹/۲۲±۱/۶    | ۹/۲۲±۱       | ۰/۹۸          |
| وزن نوزاد*        | ۱۶۸۸/۷±۵۶۰  | ۱۸۲۸±۵۴۱     | ۰/۲۳          |
| سابقه سقط**       | ۱۲(۲۶/۱)    | ۸(۱۷/۴)      | ۰/۳۱          |
|                   | ۳۴(۷۳/۹)    | ۳۸(۸۲/۶)     |               |
| سندرم زجر تنفس    | ۳۲(۶۹/۶)    | ۱۷(۳۷)       | ۰/۰۰۲         |
|                   | ۱۴(۳۰/۴)    | ۲۹(۶۳)       |               |
| نیاز به NICU**    | ۳۲(۶۹/۶)    | ۳۴(۷۳/۹)     | ۰/۶۴          |
|                   | ۱۴(۳۰/۴)    | ۱۲(۲۶/۱)     |               |
| خونریزی داخل بطنی | ۲(۴/۳)      | ۳(۶/۵)       | ۰/۶۴          |
|                   | ۴۴(۹۵/۷)    | ۴۳(۹۳/۵)     |               |
| مرگ نوزاد**       | ۱(۲/۲)      | ۳(۶/۵)       | ۰/۳۰          |
|                   | ۴۵(۹۷/۸)    | ۴۳(۹۳/۵)     |               |
| سپسیس**           | ۵(۱۰/۹)     | ۸(۱۷/۴)      | ۰/۳۷          |
|                   | ۴۱(۸۹/۱)    | ۳۸(۸۲/۶)     |               |
| آتونی رحم**       | ۲(۴/۳)      | ۰(۰)         | ۰/۱۱          |
|                   | ۴۴(۹۵/۷)    | ۴۶(۱۰۰)      |               |
| کوریوآمینونیوت**  | ۰(۰)        | ۰(۰)         | -             |
|                   | ۴۶(۱۰۰)     | ۴۶(۱۰۰)      |               |

\* میانگین ± انحراف معیار، \*\* تعداد (درصد)

وزن هنگام تولد اثر حفاظتی برای جلوگیری از سپسیس داشت؛ به طوری که با هر واحد افزایش در متغیر وزن، احتمال ابتلاء به عفونت ۳/۰٪ کاهش داشت. نتایج نشان داد که در هیچ یک از موارد کوریوآمینونیوت مشاهده نشد و شواهدی دال بر اثر سوء سولفات منیزیم در این زمینه وجود نداشت. سن بارداری نیز تأثیر معنی‌داری بر نیاز به مراقبت از نوزادان در NICU داشت؛ به گونه‌ای که هر چه سن بارداری افزایش می‌یافت (با افزایش هر یک واحد)، ۳۳٪ احتمال نیاز به مراقبت از نوزاد در NICU کاهش می‌یافت.

نتایج آزمون رگرسیون چند متغیره (با حضور متغیرهای همراه) جهت بررسی تأثیر تجویز سولفات منیزیم در افراد با پارگی زودرس کیسه آب بر روی عوارض جنینی در جدول ۳ نمایش داده شده است. نتایج مطالعه نشان داد که تجویز سولفات منیزیم باعث کاهش ۷۹ درصدی بروز سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان گروه مداخله نسبت به گروه کنترل شد. همچنین تجویز این دارو هیچگونه تأثیری بر رخداد عوارض جنینی مرگ، سپسیس، خونریزی داخل بطنی و نیاز به NICU در افراد مورد بررسی نداشت. از بین متغیرهای همراه، متغیر

جدول ۳- اثرات متغیرهای مورد بررسی بر عوارض نوزادی در افراد مورد بررسی

| پیامد نوزادی     |                   |                  |                  |                  | طبقه | متغیر         |
|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------|---------------|
| ان آی سی یو      | خونریزی داخل بطنی | زجر تنفسی        | سپسیس            | مرگ              |      |               |
| OR (CI, 95%)     | OR (CI, 95%)      | OR (CI, 95%)     | OR (CI, 95%)     | OR (CI, 95%)     |      |               |
| ۱/۰۷ (۰/۹۳-۱/۲)  | ۰/۸۷ (۰/۶۸-۱/۱۱)  | ۱/۰۳ (۰/۹۴-۱/۱۲) | ۰/۹ (۰/۷۵-۱/۱)   | ۱/۴۱ (۰/۷-۲/۲)   | سال  | سن مادر       |
| ۰/۶۷ (۰/۵۳-۰/۸۴) | ۰/۹ (۰/۸-۱/۳)     | ۱ (۰/۹۵-۱/۰۶)    | ۱/۰۲ (۰/۹۲-۱/۱۳) | ۰/۸ (۰/۴-۱/۶)    | روز  | سن بارداری    |
| ۰/۹۹ (۰/۹۸-۱)    | ۱/۰۰۴ (۰/۹۹-۱/۰۲) | ۰/۹۸ (۰/۷-۱/۲)   | ۰/۹۹ (۰/۹۷-۱/۰۱) | ۱/۱۸ (۰/۹-۱/۳۲)  | ساعت | زمان تأخیر    |
| ۰/۸ (۰/۶۷-۱/۲)   | ۱/۱۸ (۰/۵-۲/۱)    | ۰/۴۱ (۰/۱۴-۱/۱۶) | ۱/۱۴ (۰/۱۸-۶/۹)  | ۰/۷ (۰/۴-۱/۴)    | -    | آپگار دقیقه ۱ |
| ۰/۷۸ (۰/۵۴-۱/۰۵) | ۱/۱۸ (۰/۱۱-۱/۹۱)  | ۲/۶۷ (۰/۸۷-۳/۲۴) | ۱/۶۵ (۰/۲-۴)     | ۰/۹ (۰/۶-۱/۸)    | -    | آپگار دقیقه ۵ |
| ۱ (۰/۹۹-۱/۰۲)    | ۰/۹۹ (۰/۹۸-۱/۰۲)  | ۰/۹۹ (۰/۹۸-۱/۱)  | ۰/۹۷ (۰/۹۵-۰/۹۹) | ۰/۹ (۰/۶۲-۱/۱۷)  | گرم  | وزن نوزاد     |
| ۰/۶۴ (۰/۲-۳/۹)   | ۱/۰۲ (۰/۳-۱/۴۱)   | ۰/۷۹ (۰/۲۵-۲/۵)  | ۰/۲۶ (۰/۰۴-۱/۱)  | ۱/۰۰۸ (۰/۷-۱/۴۶) | بله  | سابقه سقط     |
| طبقه مرجع        | طبقه مرجع         | طبقه مرجع        | طبقه مرجع        | طبقه مرجع        | خیر  | تجویز سولفات  |
| ۲/۶۹ (۰/۵۴-۵/۲۱) | ۳/۲ (۰/۴-۴/۸)     | ۰/۲۱ (۰/۰۸-۰/۶)  | ۴/۵۴ (۰/۸-۶/۷)   | ۲/۲۳ (۰/۸-۳/۲۶)  | بله  | منیزیم        |
| طبقه مرجع        | طبقه مرجع         | طبقه مرجع        | طبقه مرجع        | طبقه مرجع        | خیر  |               |

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از سولفات منیزیم به عنوان یک داروی توکولیز کننده در زنان با پارگی زودرس کیسه آب، برای تأخیر در رسیدن به فاز فعال زایمان مؤثر است. همچنین با در نظر گرفتن عوامل مخدوش کننده و کنترل شرایط محیطی بیماران، این دارو منجر به بروز عوارض جانبی در نوزادان متولد شده نشد. در این مطالعه افراد مورد مطالعه از نظر خصوصیات پایه از جمله سن، سن بارداری، سابقه سقط و سطح تحصیلات همسان بوده و نتایج به دست آمده کمتر تحت تأثیر خصوصیات افراد مورد بررسی بود. پارگی پیش از موعد کیسه آب جنینی از مهم ترین مشکلات در طب نوزادان و از عوارض شایع مامایی بوده که مادر و جنین را در معرض خطر قرار می دهد. با وجود اهمیت این موضوع، تعداد مطالعات موجود در زمینه بررسی درمان ایده آل زانی که دچار این عارضه شده اند، اندک است (۷، ۲۲).

در سال های اخیر تلاش جهت ارائه راهکارهای درمانی بهتر به طور روز افزونی افزایش داشته و منجر به کسب اطلاعات مفیدی در این زمینه شده است. نتایج حاصل از آنالیزهای رگرسیونی با در نظر گرفتن سن مادر، سن بارداری و سابقه سقط نشان دادند که تنها تجویز سولفات منیزیم (OR=۷/۲، CI=۲/۴۵-۱۰/۱) منجر به ایجاد حداقل ۴۸ ساعت تأخیر در شروع فاز فعال

زایمان شده است. نتایج سایر مطالعات نیز استفاده از سولفات منیزیم را برای تأخیر در رسیدن به فاز فعال زایمان مؤثر نشان دادند (۱۷، ۲۳، ۲۴). در مطالعه حاضر استفاده از سولفات منیزیم در مادران با پارگی کیسه آب و سن بارداری ۳۱-۳۰ هفته، منجر به افزایش حداقل ۷۷ درصدی در زمان شروع فاز فعال زایمانی شد (نمودار ۱). در مطالعه وینر و همکاران (۱۹۸۸) نیز استفاده از مهار کننده در گروهی که قبل از هفته ۲۸ بارداری دچار پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب شده بودند، مؤثرتر بود و تأخیر ایجاد شده در فاز فعال زایمان بیشتر گزارش شده است (۲۵).

مطالعات اخیر نشان داده اند که استفاده از داروی سولفات منیزیم باعث ایجاد تأخیر در فاز فعال زایمان حداقل برای مدت ۴۸ ساعت پس از مصرف شده اند، اما در خصوص بروز عوارض جنینی هنوز به نتیجه واحدی دست نیافته اند. برای مثال در مطالعه مروری آگادلو و همکاران (۲۰۰۹) که بر روی ۶ مطالعه کارآزمایی بالینی انجام شد، نتایج حاکی از کاهش معنی دار (OR=۰/۶۹، CI: ۰/۵۵-۰/۸۸) خطر فلج مغزی نوزادان زودرس متعاقب استفاده از سولفات منیزیم بود (۲۶)، ولی در مطالعه میتن دورف و همکاران (۲۰۰۲) تجویز این دارو به عنوان یک عامل خطر قوی شناخته شد، همچنین این مطالعه گزارش کرد که استفاده از این دارو در مجموع، منجر به افزایش بروز پیامدهای جنینی

می‌شود (۱۱). به هر حال مطالعات نشان داده‌اند که پارگی زودرس کیسه آب به خودی خود یک عامل خطر به شمار رفته و با نوع درمان انتخابی، سن بارداری و سن مادر ارتباط بیشتری دارد (۲۷). در خصوص سایر پیامدهای مرتبط با زایمان زودرس در حضور یا عدم حضور پارگی زودرس کیسه آب، مطالعات زیادی انجام شده است، برای مثال در مطالعه گِرِزِر (۱۹۹۸) استفاده از سولفات منیزیم باعث کاهش خطر مرگ در نوزادان نارس متولد شد و در مطالعه کادیرو (۲۰۰۰) باعث افزایش خطر مرگ آنان شد (۲۸، ۲۹). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که رخداد عوارض جنینی مانند کوریوآمینیوت، وزن تولد، تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، نیاز به دستگاه تنفس مصنوعی، سپسیس نوزادی، مورتالیت، میزان بیماری غشاء هیالن، انتروکولیت نکرزانت و خونریزی مغزی داخل بطنی در نوزادان مادران با پارگی زودرس کیسه آب درمان شده با سولفات منیزیم در مقایسه با گروه درمان انتظاری اختلافی نداشته و در پیش آگهی پره ناتال نیز بهبودی رخ نداده است (۳۰، ۳۱). به هر حال در نظر گرفتن نوع مطالعه و روش انجام آن برای تصمیم‌گیری صحیح در خصوص استفاده یا عدم استفاده از این دارو به محقق این اجازه را می‌دهد که مطالعات مروری که نتایج چندین مطالعه را با هم درآمیخته است را در اولویت قرار دهد. در این مطالعه سندرم دیسترس تنفسی جنین، نیاز به مراقبت در NICU، خونریزی داخل بطنی مغز، مرگ نوزاد و سپسیس به عنوان پیامدهای جنینی در نظر گرفته شدند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از سولفات منیزیم تأثیر بر پیامدهای گفته شده به جز کاهش سندرم زجر تنفسی نداشت. در مطالعه آگودلوا و همکاران (۲۰۰۹) ارتباطی بین استفاده از سولفات منیزیم در مادران با پارگی کیسه آب زودرس و مرگ جنین مشاهده نشد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۶). با در نظر گرفتن سن مادر، سن بارداری، زمان تأخیر ایجاد شده، آپگار دقیقه اول و پنجم، وزن نوزاد و سابقه سقط، نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد که متغیر وزن نوزاد، اثر

حفاظتی برای جلوگیری از سپسیس داشته است؛ به گونه ای که با هر واحد افزایش در متغیر وزن، احتمال ابتلاء به عفونت ۰/۳ درصد کاهش داشته است. در مطالعه دی‌یو و همکاران (۲۰۱۴) نیز میانگین وزن هنگام تولد و سن بارداری در نوزادان مشکوک به سپسیس به طور معنی داری کمتر از نوزادان سالم بود. بر اساس این مطالعه، این ارتباط ناشی از بیان بیشتر ژن nCD64 که یکی از مارکرهای مهم سپسیس نوزادی است، در نوزادان با وزن تولد پایین و بسیار پایین می باشد (۳۲). در مطالعه حاضر از بین پیامدهای نوزادی مختلف مورد بررسی، فقط سندرم دیسترس تنفسی با بهبود ۸۰٪ در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم نسبت به گروه کنترل، استفاده از این دارو را توجیه می‌کرد و این در حالی است که نتایج مطالعه حسن‌زاده و همکاران (۲۰۰۵) نشان داد که توکولیز در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب منجر به افزایش سن بارداری شده اما منجر به بهبود پیامد نوزادی نمی شود (۳۳). در مطالعه جزایری و همکاران که در زمینه استفاده از سولفات منیزیم به عنوان داروی توکولیتیک کننده در زنان با پارگی زودرس کیسه آب انجام گرفت، زایمان در عرض ۴۸ ساعت بعد از دریافت دارو و برای یک هفته در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم شایع تر بود. همچنین پیش آگهی مادری و نوزادی در دو گروه یکسان بود و محققین نتیجه گرفتند که استفاده از سولفات منیزیم نه تنها باعث بهبود عوارض مادری و نوزادی نمی‌شود، بلکه فاصله زمانی بین پارگی کیسه آب و زایمان را نیز کوتاه می‌کند (۳۴).

با توجه به اینکه عوامل خطر زایمان زودرس ناشی از پارگی زودرس کیسه آب و همچنین نحوه پاسخ به درمان و عوارض و مرگ و میر مادران و نوزادان در هر منطقه با توجه به نژاد، قومیت متفاوت است، بایستی در هر منطقه جغرافیایی با توجه به نژاد، قومیت، امکانات دارویی، مراقبت از نوزادان و تجهیزات مراکز مراقبت‌های ویژه نوزادان در مورد نیاز به درمان و پیشگیری از زایمان زودرس به دلیل پارگی کیسه آب، به طور

نتایج متعدد و مختلف مطالعات دیگر، نمی توان تصمیمی قاطع بر استفاده یا عدم استفاده از این دارو برای جلوگیری از پیامد های ناگوار جنینی گرفت.

جداگانه تصمیم گیری شود. پیشنهاد می شود مطالعات بزرگتر با تمرکز بر رخداد عوارض جنینی در مادران با پارگی زودرس کیسه آب انجام گیرد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر حمایت مالی این پژوهش تشکر و قدردانی می شود.

## نتیجه گیری

هر چند در این مطالعه سولفات منیزیم باعث افزایش زمان تاخیر در رسیدن به فاز فعال در مادران با پارگی زودرس کیسه آب شده است و شواهدی دال بر اثر سوء این دارو بر جنین مشاهده نشد، اما هنوز هم به علت

## منابع

- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(1):178-93.
- Danforth DN, Gibbs RS. *Danforth's obstetrics and gynecology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2008.
- Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh S-Y, Kim JC, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001; 184(3):459-62.
- Sanginabadi M, Seifrabie MA. A Comparative evaluation of maternal & Neonatal complications in women between outpatients & Inpatients with Preterm Premature Rupture of the membranes. *Scientific Journal of Hamadan Nursing & Midwifery Faculty* 2014; 22(2):26-32.
- Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstetrics & Gynecology* 2004;104(1):71-7.
- Guinn DA, Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW, Thom E, Romero R. Risk factors for the development of preterm premature rupture of the membranes after arrest of preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173(4):1310-5.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams Obstetrics 24/E. 24<sup>th</sup> ed.* New York: McGraw Hill Professional; 2014.
- Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-fetal medicine: principles and practice.* Toronto: Saunders; 1984.
- Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (< 37+ 0 weeks) and early preterm birth (< 32+ 0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1998; 80(2):183-9.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107(1):e1.
- Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002; 186(6):1111-8.
- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(9):895-905.
- Katz VL, Farmer RM. Controversies in tocolytic therapy. *Clinical obstetrics and gynecology* 1999; 42(4):802.
- Allen SR. Tocolytic therapy in preterm PROM. *Clinical obstetrics and gynecology* 1998; 41(4):842-8.
- Berkman ND, Thorp Jr JM, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1648-59.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999; 181(2):484-90.
- Tan T, Devendra K, Tan L, Tan H. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore medical journal* 2006; 47(5):361-66.
- Hasanzadeh M, Yousefi Z, Malakoti H. Preterm Premature Rupture of Membranes: Aggressive Tocolysis Versus Expectant Management. *Kowsar Medical Journal* 2005; 10(3):217-22.
- Gehan EA. Clinical trials in cancer research. *Environmental health perspectives* 1979;32:۳۱-8.





- ◆
20. Garite T, Keegan K, Freeman R, Nageotte M. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1987; 157(2):388-93.
  21. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality?. *The Lancet* 1997; 350(9090):1517-18.
  22. Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(4):1497-502.
  23. Nikbakht R, Moghadam MT, Ghane'ee H. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor :A randomized clinical trial. *Iranian journal of reproductive medicine* 2014; 12(2):145.
  24. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3(6).
  25. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988; 159(1):216-22.
  26. Conde-Agudelo A, Romero R .Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 200(6):595-609.
  27. Pasquier JC, Picaud JC, Rabilloud M, Claris O, Ecochard R, Moret S, et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 143(1):18-23.
  28. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998; 178(1):1-6.
  29. Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96(2):178-82.
  30. Zangoeei M, Sharifzadeh GR, Karimi A, Gheyta H. The effect of Antibiotic, Corticosteroid and Tocolytic in patient with PPRM on neonatal outcomes. *Modern Care Journal* 2011; 8(1):19-24.
  31. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1998; 7(1):8-12.
  32. Du J, Li L ,Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic Utility of Neutrophil CD64 as a Marker for Early-Onset Sepsis in Preterm Neonates. *PloS one* 2014; 9(7):e102647.
  33. Hassan Zadeh M YZ, Malakouti H. Preterm premature rupture of membranes: Aggressive Tocolysis versus expectant management. *Kowsar Medical Journal* 2005; 10(3):217-22.
  34. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *American journal of perinatology* 2003; 20(04):189-94.