

اثر ایندومتاسین در کاهش حجم مایع آمنیوتیک در پلی هیدر آمنیوس متوسط و شدید

نویسندگان:

مغری ربیعی*

متخصص زنان و زایمان، استادیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

لیلا رفایی

دکتری مرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ ارائه: ۸۶/۲/۳۱ تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۱۲

The Effect of Indomethacin Therapy on Reducing the Amniotic Fluid Index (AFI) in Moderate to Severe Polyhydramnios

Abstract

Introduction: Severe and intermediate polyhydramnios may cause various maternal and fetal complications. Indometacin therapy in moderate to severe polyhydramnios is recommended in some studies but, there no such study has been done in Iran. This study was done in order to investigate the effect of indomethacin in decreasing AFI and on enhancing duration of pregnancy.

Materials and Methods: This randomized clinical trial was carried out in the year 2006 at Hamadan Fatemeh Hospital on 40 women who were 22 to 30 weeks pregnant, suffering from moderate to sever polyhydramnios (diagnosed by sonographic examination). Patients divided randomly into two groups. Twenty patients (case group) were treated with 1/5mg/kg/day of indomethacin for two weeks and the control group were just observed and hospitalized only in case of respiratory distress or abdominal pain occurrence. patients in the case group were assessed for drug complications, then after intervention to evaluate the AFI, they were checked by sonography in the second and forth week. Both groups followed up to delivery time and neonates examined for PDA. Individual data, pregnancy duration, Apgar score, and complications were collected in the questionnaire and analyzed by SPSS software, using the descriptive statistics, frequency distribution tables and statistical tests. Statistical significance was $p < 0.05$.

Results: The mean duration of pregnancy in case and control group was 38 ± 1.33 and 34 ± 2.93 weeks respectively, with the statistically significant difference ($p = 0.0001$). After 4 weeks of treatment, AFI decreased from 24.2 ± 3.54 cm to 17.15 ± 2.36 cm. The neonates' APGAR scores were much higher for case group in comparison with controls. Indomethacin had no maternal or fetal complications.

Conclusion: This study showed that, the success rate in case group was 100%. The mean duration of pregnancy was longer in case group, AFI decreased and neonates' APGAR was better than the control group.

Keywords: Amniotic Fluid, Indomethacin, Polyhydramnios, Pregnancy

آدرس:

همدان، خیابان پاسداران، بیمارستان فاطمیه

تلفن: ۰۹۱۸۱۱۱۱۰۰۰

پست الکترونیک: rabieesogol@yahoo.com

مقدمه

پلی هیدرآمنیوس به تجمع مایع آمنیوتیک بیش از صدک ۹۵ یا ۹۷ برای هر سن حاملگی خاص و یا حداکثر پاکه عمودی بیش از ۸ سانتی متر گفته می شود که در حدود ۱-۴ درصد حاملگی را عارضه دار می کند (۱).

در نیمی از موارد پلی هیدرآمنیوس متوسط و شدید ناهنجاریهای جنینی وجود دارد و در عین حال پلی هیدرآمنیوس خود باعث عوارض جنینی و مادری بسیاری از جمله: تنگی نفس، ادم، الیگوری و حتی گاهی باعث یبوست، سوزش سر دل و سوء هاضمه شدید می گردد (۱).

هرچه پلی هیدرآمنیوس شدیدتر باشد مرگ و میر حول زایمان نیز بالاتر می رود. قسمتی از مرگ و میر به دلیل زایمان زودرس است. در ضمن احتمال پرولاپس بند ناف، پارگی کیسه آب و (جدا شدگی جفت) نیز افزایش می یابد. این بیماری باعث اختلال کارکرد رحمی (اینرسی) و در نتیجه خونریزی بعد از زایمان، به موقع و پیش از موقع می شود. به همین لحاظ کاهش حجم مایع آمنیوتیک برای کاهش دیسترس مادری و جنینی و عوارض ناشی از آن لازم است.

روشهای درمانی مانند آمنیوسنتز با عوارض متعددی همراه است. از طرفی حتی بعد از درناژ، مایع مجدداً جایگزین می شود و اثر آن موقتی است (۲،۳). در آمنیوتومی (پاره کردن کیسه های جنینی) نیز احتمال افتادگی بند ناف و جدا شدن جفت بالا است (۲،۱).

در چند مطالعه استفاده از مهارکننده های پروستاگلاندین سنتتاز در درمان بیماری پیشنهاد شده است که احتمالاً از طریق کاهش جریان خون کلیوی و افزایش مقاومت عروق کلیوی و افزایش وازوپرسیس کلیه جنین، باعث کاهش تولید ادرار توسط جنین می شود (۴، ۵).

بر اساس بررسی های به عمل آمده از سوی پژوهشگران، تاکنون مطالعه منسجمی در زمینه تأثیر ایندومتاسین در درمان پلی هیدرآمنیوس در کشور ما انجام نشده و استفاده از روشهای تهاجمی کاهش حجم مایع آمنیوتیک نیز با عوارض متعددی همراه

است، همچنین علی رغم اینکه در چند مطالعه در سایر کشورها استفاده از ایندومتاسین در درمان پلی هیدرآمنیوس متوسط و شدید پیشنهاد شده است و در برخی کتب مرجع نیز به استفاده از ایندومتاسین اشاره شده است (۱-۲)، به دلیل واهمه از PDA^۱ مقاوم در متولدین، استفاده از آن توسط متخصصین زنان و مامائی کشور به دست فراموشی سپرده شده است. به همین دلیل این مطالعه با هدف تعیین تأثیر ایندومتاسین در درمان پلی هیدرآمنیوس متوسط و شدید انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در زنان حامله مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان در سال ۱۳۸۵ انجام شده است. تعداد نمونه ها بر اساس فرمول آماری ۴۰ زن باردار، با سن حاملگی ۲۲-۳۰ هفته، که مبتلا به پلی هیدرآمنیوس متوسط و شدید بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. این زنان به بیماری دیابت مبتلا نبودند و هر گونه ناهنجاری جنینی آشکار توسط سونوگرافی در آنها رد شده بود.

پس از اخذ رضایت نامه کتبی، بیماران به طور تصادفی در دو گروه ۲۰ نفری کنترل و مورد تخصیص یافتند. به گروه مورد روزانه ۱/۵ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم ایندومتاسین به مدت ۲ هفته تجویز شد و برای گروه کنترل درمانی انجام نشد، فقط تحت نظر قرار گرفتند و در صورت بروز زجر تنفسی و درد شکم بستری می شدند. هر دو گروه تحت مطالعه، طی درمان از نظر عوارض جانبی تحت نظر بودند. ۲ هفته و ۴ هفته پس از درمان، سونوگرافی تکرار و شاخص مایع آمنیوتیک کنترل شد. بیماران هر دو گروه تا پایان دوره بارداری پیگیری شدند و بعد از زایمان هم نوزادان آنان از نظر PDA مقاوم توسط متخصصان نوزادان معاینه گردیدند. مشخصات فردی، طول مدت حاملگی، آپگار و سایر عوارض در پرسشنامه ثبت شد. داده های به

1-Patent Ductus Arteriosus (PDA)

آزمون آماری نشان داد که میانگین آپگار دقیقه اول (۷) و نیز دقیقه پنجم (۹) در گروه مورد به مراتب بیشتر از گروه کنترل (به ترتیب ۷،۴) بود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۳).

نوزادان گروه مورد در پیگیری حین زایمان و بعد از آن از نظر علائم تنفسی و سیانوز و اختلاف پالس اندامهای فوقانی با پالس اکسی متری و یا سمع قلب مشکلی نداشتند. رادیوگرافی قفسه سینه در تمام نوزادان، طبیعی بود و در پیگیری درازمدت هم هیچکدام علائمی از بیماری قلبی و ریوی نشان ندادند. در گروه کنترل آپگار پائین تر بود و زمان زایمان از ۲۸-۳۸ هفته متغیر بود. در گروه کنترل ۳ مورد مرگ نوزاد بلافاصله بعد از تولد و ۲ مورد مرگ هم در هفته اول تولد روی داده بود.

دست آمده از مطالعه، توسط نرم افزار SPSS با استفاده از آمار توصیفی، جداول توزیع فراوانی و آزمونهای تی، آنوا و من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معنی داری در آزمونهای مذکور $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین طول مدت حاملگی در گروه مورد $38 \pm 1/33$ هفته و در گروه کنترل $34 \pm 2/93$ هفته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۱).
روند تغییرات مشخصات مایع آمنیوتیک در گروه دریافت کننده ایندومتاسین متفاوت از گروه کنترل بود. این روند در گروه مورد به صورت کاهش و در گروه کنترل به صورت افزایشی بود (جدول ۲).

جدول ۱- میانگین طول مدت حاملگی در دو گروه مورد مطالعه اثر ایندومتاسین در کاهش حجم مایع آمنیوتیک در پلی هیدرآمیونیوس متوسط و شدید

گروههای مورد مطالعه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار (هفته)	t	ارزش P
گروه مورد	۲۰	$38 \pm 1/33$		
گروه کنترل	۲۰	$34 \pm 2/93$	۴/۷۶	$P=0/000$

جدول ۲- میانگین تغییرات شاخص مایع آمنیوتیک (AFI) در دو گروه مورد مطالعه اثر ایندومتاسین در کاهش حجم مایع آمنیوتیک در پلی هیدرآمیونیوس متوسط و شدید

گروههای مورد مطالعه	تعداد	AFI اولیه (cm)	AFI در دو هفته بعد (cm)	AFI در چهار هفته بعد (cm)
گروه مورد	۲۰	$24/2 \pm 2/53$	$20/9 \pm 2/53$	$17/15 \pm 2/36$
گروه کنترل	۲۰	$21/94 \pm 4/02$	$23/94 \pm 3/67$	$26/42 \pm 5/16$

جدول ۳- میانگین آپگار دقیقه اول و پنجم در دو گروه مورد مطالعه اثر ایندومتاسین در کاهش حجم مایع آمنیوتیک در پلی هیدرآمیونیوس متوسط و شدید

گروه های مورد مطالعه	تعداد بیمار	میانگین آپگار دقیقه اول	میانگین آپگار دقیقه پنجم
گروه مورد	۲۰	۷	۹
گروه کنترل	۲۰	۴	۷
		$U=50$	$U=50$
		$Z=-4/6$	$Z=-4/6$
		$P=0/000$	$P=0/000$

P value

بحث

یافته های مطالعه حاضر بیانگر آن است که طول مدت حاملگی در گروه مورد نسبت به گروه کنترل بیشتر است. در مطالعه ای در سال ۱۹۹۰ که در پانزده زن مبتلا به پلی هیدرآمنیوس با سن حاملگی ۲۵-۳۲ هفته انجام گرفته بود، بیماران تحت درمان با ایندومتاسین به میزان ۲/۲-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم ۲ قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که حجم مایع آمنیوتیک در همه زنان کاهش داشته و متوسط سن ختم حاملگی ۳۸ هفته بوده است. در پیگیری های بعدی هم هر ۱۵ نوزاد پیش آگهی خوبی داشتند (۱).

عده ای از محققین در سال ۲۰۰۰ دوازده زن با علائم پلی هیدرآمنیوس را تحت درمان با ایندومتاسین با میزان ۲/۲-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم قرار دادند که یازده مورد به درمان پاسخ دادند و ۱/۳±۶/۴ هفته زایمان آنان به تعویق افتاد (متوسط ۱-۰/۱ هفته). در این مطالعه ایندومتاسین عارضه جانبی مهمی نداشت (۷).

دسته ای دیگر از محققین هشت زن مبتلا به پلی هیدرآمنیوس علامت دار در سن حاملگی ۲۸/۶±۳/۵ هفته را تحت درمان با ایندومتاسین قرار دارند که متوسط زمان ختم حاملگی در آنان ۳۹ هفته بود. تمام نوزادان آپگار خوب و تکامل طبیعی نوزادی در طی ۲ تا ۶ ماه پیگیری داشتند و عارضه جانبی مهمی هم دیده نشد (۶).

در مطالعه ای دیگر ۲۲ زن حامله در سن ۲۸/۲±۳/۸ هفته تحت درمان با ایندومتاسین بامیزان ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم قرار گرفتند. سن ختم حاملگی ۳۷/۵±۱/۶ هفته بود و عارضه جانبی مادری و جنینی هم نداشتند (۸).

در مطالعه دیگری هم حاملگی در گروه درمان ۱/۵ هفته طولانی تر شد. (۹). نتایج مطالعات فوق در زمینه متوسط طول حاملگی بعد از درمان با ایندومتاسین نشان می دهد که این زمان از ۳۵/۵ هفته تا ۳۹ هفته متغیر است و از زمان شروع

انقباضات رحمی می توان ۸-۰/۱ هفته زایمان را به تعویق انداخت. این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر که میانگین طول مدت حاملگی در گروه آزمایش آن ۳۳/۱±۳۸ هفته بود مطابقت دارد.

میانگین شاخص مایع آمنیوتیک در مطالعه حاضر ۲۴/۲±۳/۵۴ سانتیمتر در شروع مطالعه بود که بعد از ۴ هفته به ۱۷/۱۵±۲/۳۶ سانتیمتر کاهش یافت. این یافته با نتایج مطالعه ابها یانگار^۱ و مطالعه کارمونا^۲ که شاخص مایع آمنیوتیک از میانگین ۴۷ سانتیمتر در شروع درمان به ۱۵ سانتیمتر در پایان درمان کاهش نشان می داد، مطابقت دارد (۷، ۹). در مطالعه ویجیل^۳ و همکاران هم، شاخص از ۳۳/۶ سانتیمتر به حدود ۱۸ سانتیمتر در پایان درمان تنزل یافت که در تائید نتایج مطالعه حاضر می باشد (۱۰). بررسی سیر تغییرات مایع آمنیوتیک در مطالعه حاضر و سایر گزارشات در گروه کنترل و آزمایش، فرضیه کاهش خود بخودی مایع آمنیوتیک را رد می کند و سیر نزولی مایع در گروه آزمایش و سیر صعودی آن در گروه کنترل تأثیر درمان با ایندومتاسین را ثابت می کند (۱۱، ۱۲).

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که آپگار دقیقه اول و دقیقه پنجم نوزادان در گروه دریافت کننده ایندومتاسین بهتر از گروه کنترل است و عارضه جانبی مادری یا نوزادی در پیگیری طولانی مدت به دست نیامد. این یافته ها با نتایج مطالعه کرشون^۴ و سایر مطالعات فوق الذکر همخوانی دارد (۶، ۱۳، ۱۴).

نگرانی مراکز علمی از کاربرد ایندومتاسین در درمان پلی هیدرآمنیوس، تأثیر آن بر مجرای شریانی و احتمال بستن مجرای شریانی و یا PDA مقاوم در نوزادان است (۳). در این مطالعه نوزادان توسط متخصصان نوزادان ویزیت و رادیو گرافی قفسه سینه برای آنها انجام شد و از نظر علائم PDA مقاوم معاینه و بررسی شدند. در هیچ یک از نوزادان مورد مطالعه علامتی از PDA مشاهده نگردید و

1- Abhankar
2- Carmona
3- Vigil
4- Kirshon

طولانی کردن مدت حاملگی و نهایتاً "آپگار بهتر نوزادان در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

جهت اطمینان خاطر توصیه به انجام اکوکاردیوگرافی شد که در بیشتر موارد نتایج اکو طبیعی بود.

تشکر و قدردانی

نگارندگان بر خود لازم می دانند از زحمات جناب آقای خسرو مانی کاشانی مشاور آماری طرح سپاسگزاری نمایند.

نتیجه گیری

میزان موفقیت در گروه آزمایش مطالعه حاضر ۱۰۰ درصد بود و هیچ مورد از عدم پاسخ به درمان دیده نشد. این مطالعه نشان دهنده مؤثر بودن ایندومتاسین در کاهش شاخص مایع آمنیوتیک و

خلاصه

مقدمه: پلی هیدر آمنیوس متوسط و شدید با عوارض متعدد جنینی و مادری همراه است. در چند مطالعه در سایر کشورها استفاده از ایندومتاسین در درمان پلی هیدر آمنیوس متوسط و شدید پیشنهاد شده است، لیکن تاکنون مطالعه ای در این زمینه در کشور ما انجام نشده است. به همین دلیل این مطالعه با هدف تعیین تأثیر داروی ایندومتاسین در درمان پلی هیدر آمنیوس متوسط و شدید انجام گرفت. روش کار: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۵ بر ۴۰ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان با سن حاملگی بین ۲۲-۳۰ هفته با پلی هیدر آمنیوس متوسط و شدید که طبق بررسی های انجام شده مبتلا به دیابت نبودند و وجود هر گونه ناهنجاری آشکار جنینی با سونوگرافی در آنان رد شده بود، انجام گرفت. بیماران به طور تصادفی در دو گروه کنترل و مورد تخصیص یافتند. گروه آزمایش تحت درمان با ایندومتاسین با میزان ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به مدت ۲ هفته قرار گرفته و گروه کنترل فقط تحت نظر قرار گرفتند و در صورت بروز زجر تنفسی یا درد شکم بستری شدند. بیماران گروه مورد در طی استفاده از دارو از نظر عوارض جانبی بررسی شدند. ۲ هفته و ۴ هفته بعد از درمان، سونوگرافی از نظر شاخص مایع آمنیوتیک تکرار شد. بیماران هر دو گروه تا پایان بارداری پیگیری شدند و نوزادان بعد از تولد هم از نظر PDA مقاوم بررسی گردیدند. مشخصات فردی، طول مدت حاملگی، آپگار و سایر عوارض در پرسشنامه ثبت و داده های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS با استفاده از آمار توصیفی، جداول توزیع فراوانی و آزمونهای تی، آنوا و من ویتنی پردازش شد. سطح معنی داری در آزمونهای مذکور $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین طول مدت حاملگی در گروه آزمایش $38 \pm 1/33$ و در گروه کنترل $34 \pm 2/93$ هفته بود که از نظر آماری این اختلاف معنی دار بود ($P = 0/000$). اندکس مایع آمنیوتیک سیر نزولی از $24/2 \pm 3/54$ سانتی متر به $17/15 \pm 2/36$ سانتی متر در چهار هفته بعد از درمان داشت. آپگار نوزادان بالاتر از گروه کنترل بود و ایندومتاسین عارضه جانبی مادری و جنینی نداشت.

نتیجه گیری: این بررسی نشان داد که میزان موفقیت در گروه درمان ۱۰۰ درصد بود. میانگین طول مدت حاملگی در گروه آزمایش طولانی تر، اندکس مایع آمنیوتیک سیر نزولی و آپگار نوزادان بهتر از گروه کنترل بود.

کلمات کلیدی: آبستنی، ایندومتاسین، پلی هیدر آمنیوس، مایع آمنیوتیک

References

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. Williams Obstetrics. Twenty-second editions, New York: McGraw-Hill; 2005. 527-533.
2. Bennett V, Brown L. Myles textbook for midwives. 12th ed. 1993, Churchill-Livingstone, London: Disorders of the amniotic fluid; P: 331-334.
3. Achiron R, Lipitz S, Kidron D, Hegesh J, Rotestein Z. In utero congestive heart failure due to maternal indomethacin treatment for polyhydramnios and premature labor in a fetus with antenatal closure of the foramen ovale. *Prenat Diagn* 1996; 16(7): 652-6.
4. Cabrol D, Jannet D, Panneir E. Treatment of symptomatic polyhydramnios with indomethacin. *Eur J obstet Gynecol Repro Bil* 1996; 66(1): 11-15.
5. Kramer WB, Van den Veyver IB, Krishon B. Treatment of polyhydramnios with indomethacin. *Clin Prinatol* 1994; 21(3): 615-30.
6. Kirshon B, Mari G, Moise KJ Jr. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhdramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 202.
7. Abhyankar S, Salvi VS. Indomethacin therapy in polyhdramnios. *J Postgrad Med* 2000 Jul-Sep; 46(3): 179-8
8. Carbröl D, Jannet D, Pannier E. Treatment of polyhydramnios with indomethacin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 May; 66(1): 11-5.
9. Carmona F, Martinez-Roman S, Mortera C, Puerto B, Cararoch V, Iglesias X. Efficacy and safety of indomethacin therapy for polyhydramnios. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52: 175-180.
10. Vigil - de Garcia PE , Campos -Rivera P, Lasso -de La Vega J. Pregnancy complicated with symptomatic polyhydramnios: treatment with indemethacin. *Gynecol Obstet Med* 1997 Jan; 65:21-6
11. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Rennet PR. A double –blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*; 2003. 188(4): 1046-51.
12. Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1443-5.
13. Kriplani A, Abbi M, Banerjee N, Roy KK, Takkar D. Indomethacin therapy in the treatment of polyhydramnios due to placental chorioangioma. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27(5): 245-8.
14. Hill LM, Lazebnik N, Many A. Effect of indomethacin on individual amniotic fluid indices in multiple gestations. *J Ultrasound Med* 1996; 15(5): 395-9.