

مقایسه اثر دیدروژسترون و پروژسترون واژینال بر پیامد نهایی بارداری در موارد تهدید به سقط: کارآزمایی تصادفی شده بالینی

دکتر حمیده پاک‌نیت^۱،^۲ دکتر ایمان انصاری^{۳*}، دکتر نوشین کاشانی‌پور^۴،
دکتر فریده موحد^{۱،۲}

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲. واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۳. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویان پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۴. متخصص بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۰۷

خلاصه

مقدمه: علی‌رغم شواهد مثبت مبنی بر تأثیر پروژسترون بر تداوم بارداری در موارد تهدید به سقط، نتایج مطالعات انجام شده در رابطه با فرم دارویی آن با اختلاف نظر همراه بوده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دیدروژسترون و پروژسترون واژینال بر پیامد نهایی بارداری در موارد تهدید به سقط انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور، ۱۶۰ زن باردار دچار تهدید به سقط مراجعه کننده به بیمارستان کوثر قزوین در سال ۱۳۹۷ به صورت تصادفی ساده تحت درمان با دیدروژسترون (دوفاستون) ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز یا پروژسترون واژینال (سیکلوژست) روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم قرار گرفتند. در نهایت پیامدهای بارداری در میان دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های کای اسکور، تی مستقل و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: فراوانی زایمان سزارین در گروه دیدروژسترون، ۲۷ نفر (۳۳/۷٪) و در گروه پروژسترون واژینال، ۲۵ نفر (۳۱/۲٪) بود که تفاوت معنی‌داری میان دو گروه وجود نداشت ($p=0/736$). به‌طور کلی فراوانی وقوع زایمان زودرس ۹۷ نفر (۶۰/۶٪) بود و تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد ($p>0/05$). به‌علاوه وقوع پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، جفت سرراهی و IUGR و همچنین وزن نوزاد در میان دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($p>0/05$). در نهایت از نظر عوارض مادری و نوزادی نیز تفاوت آماری معنی‌داری میان دو گروه وجود نداشت ($p=0/675$).

نتیجه‌گیری: پیامدهای نهایی بارداری به‌دنبال تجویز دیدروژسترون تفاوتی در مقایسه با پروژسترون واژینال در درمان تهدید به سقط ندارد.

کلمات کلیدی: پروژسترون، پیامدهای بارداری، تهدید به سقط، دیدروژسترون

* نویسنده مسئول مکاتبات: ایمان انصاری؛ کمیته تحقیقات دانشجویان پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۸-۳۳۲۳۶۳۷۴؛ پست الکترونیک:

dransarieman@yahoo.com

مقدمه

وقوع هر مقدار خونریزی در نیمه اول حاملگی با یا بدون درد، تحت عنوان تهدید به سقط معرفی می‌شود که بروز آن در حدود یک پنجم موارد بارداری می‌باشد و در نیمی از موارد به از دست رفتن جنین منجر می‌گردد (۱، ۲). ناهنجاری‌های کروموزومی، اختلالات ترومبوفیلیک، اختلال در هورمون‌ها و سیستم ایمنی مادر، عفونت‌ها، مشکلات آناتومیک سرویکس و رحم، سن بالای مادر و شاخص توده بدنی پایین، از جمله فاکتورهای خطر سقط می‌باشد؛ درحالی‌که در برخی موارد علل ایدیوپاتیک مسبب این اختلال هستند (۳)، علاوه بر از دست رفتن جنین، سقط یک عامل خطر جدی در بروز مرگ مادران به‌شمار می‌رود. در طی سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۹۸ در ایالات متحده، بیش از ۱۶ میلیون سقط رخ داد و میزان مرگ مادران به‌دنبال سقط ۰/۷ در هر ۱۰۰ هزار تخمین زده شد؛ به‌طوری‌که با افزایش سن بارداری، احتمال مرگ‌ومیر مادران به‌دنبال سقط نیز افزایش می‌یابد (۵). تهدید به سقط در صورتی‌که بارداری تداوم داشته باشد نیز ممکن است با پیامدها و عوارض مادری و پری‌ناتال همراه باشد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد، تهدید به سقط در سه ماهه اول بارداری با زایمان زودرس، وزن پایین نوزاد، فشارخون یا پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، جفت سرراهی و جدانشدگی جفت، تهوع بارداری، خونریزی پیش از زایمان، پارگی زودرس پرده‌ها، افزایش میزان سزارین و بستری نوزاد در NICU و مورتالیتی جنین همراه است، اگرچه در بسیاری از مطالعات اختلاف نظر در رابطه با قطعیت بروز این عوارض وجود دارد. به‌علاوه این عارضه منجر به افزایش شانس سقط در بارداری‌های بعدی می‌گردد (۹-۶). همچنین این عارضه به‌طور مؤثری موجب ایجاد اضطراب و افسردگی در مادران می‌شود که خود ممکن است منجر به بروز اختلالات جدی روان‌شناختی و همچنین کاهش کیفیت زندگی شود (۱۰).

درمان این عارضه شامل درمان انتظاری، دارویی یا جراحی می‌باشد. استراحت در بستر و هیدراتاسیون همراه با تجویز مسکن به‌منظور کمک به تسکین درد

بیمار از جمله موارد درمان انتظاری است (۱۱). داروهای توکولیتیک و گنادوتروپین جفتی انسانی و طیف وسیعی از داروهای پروژسترونی خوراکی، واژینال، عضلانی در جهت جلوگیری از سقط جنین یا تلاش در جهت درمان بیماران تهدید به سقط به‌کار می‌روند، ولی اثربخشی درمان در این موارد همچنان مورد بحث است. در این میان دیدروژسترون، یک مشتق مصنوعی از هورمون پروژسترون است که از لحاظ فارماکولوژیک شبیه به پروژسترون طبیعی است، اما تحمل خوراکی خوبی دارد و به‌ویژه در موارد تهدید به سقط، اثرات آندروژنیک یا استروژنیک روی جنین نداشته و ترشحات نرمال آندومتر را تغییر نداده و تشکیل پروژسترون توسط جفت را مهار نمی‌کند (۱۲، ۱۳). برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که دیدروژسترون می‌تواند در موارد تهدید به سقط باعث کاهش از دست رفتن محصول حاملگی شود (۱). پروژسترون واژینال با نام تجاری سیکلوژست نیز نوعی از پروژسترون است که در درمان خونریزی‌های غیرطبیعی در بارداری کاربرد دارد. محلول روغنی پروژسترون بعد از تزریق به‌سرعت جذب می‌شود، ولی سرعت جذب آن برای تأثیر مطلوب کافی نیست و عمدتاً در کبد غیرفعال شده و از ادرار دفع می‌شود (۱۴). علی‌رغم شواهد مثبت مبنی بر تأثیر پروژسترون بر تداوم بارداری در موارد تهدید به سقط، نتایج مطالعات انجام شده در رابطه با فرم دارویی آن با اختلاف نظر همراه بوده است. نتایج مطالعه مرور سیستماتیک ونگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که به‌طور کلی درمان با پروژسترون در کاهش موارد تهدید به سقط تأثیر به‌سزایی دارد که از این میان استفاده از دیدروژسترون نسبت به پروژسترون خوراکی و واژینال موفقیت‌آمیزتر بوده است، اما در این مطالعه در نهایت بیان شد که با توجه به محدودیت مطالعات انجام شده همچنان نمی‌توان با قطعیت در رابطه با بهترین فرم دارویی برای درمان تهدید به سقط نتیجه‌گیری کرد (۱۳). همچنین کارپ (۲۰۱۶) در مطالعه مروری مشابه بیان کرد علی‌رغم این‌که دیدروژسترون در کاهش موارد سقط مؤثرتر از فرم‌های دیگر پروژسترون می‌باشد، اما تعداد کم مطالعات باعث محدودیت قدرت متاآنالیز شده

و برای شناسایی بهترین روش، مطالعات بیشتر در این زمینه مورد نیاز است (۱۵). با توجه به این که تهدید به سقط یکی از اورژانس‌های مامایی به‌شمار می‌رود و با توجه به اختلاف در نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دیدروژسترون و پروژسترون واژینال بر پیامد نهایی بارداری در موارد تهدید به سقط انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور با کد ثبت IRCT20120104008611N8 در سال ۱۳۹۷ بر روی ۱۶۰ زن باردار با سن حاملگی بالای ۶ هفته و کمتر یا مساوی ۲۰ هفته دچار تهدید به سقط با ترشح خونی یا خونریزی رحمی با یا بدون درد همراه با دهانه بسته رحم در معاینه واژینال، در مرکز آموزشی درمانی کوثر قزوین انجام شد.

افراد به‌صورت تصادفی ساده وارد مطالعه شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمامی بیماران قبل از ورود به مطالعه تحت بررسی تشخیصی سونوگرافی قرار گرفتند و در صورت داشتن ناهنجاری جنینی یا رحمی، عدم رؤیت ضربان قلب جنین، چندقلویی، مول هیداتیفرم، عفونت‌های دستگاه تناسلی، بیماری‌های زمینه‌ای شناخته شده مانند اختلالات تیروئیدی، دیابت و ... و نیز بیماری‌هایی که پیش از این تحت درمان با داروی خاصی جهت درمان تهدید به سقط بوده یا حساسیت به پروژسترون داشتند و بیماری‌هایی که در ادامه بارداری دچار سقط شده یا رضایت به شرکت در مطالعه نداشتند، از مطالعه خارج شدند. با استناد به مطالعات انجام شده و با توجه به فرمول حجم نمونه و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/2$ ، $P=0/3$ و $P_2=0/05$ ، ۱۶۰ نفر در دو گروه ۸۰ نفری وارد مطالعه شدند (۱۶).

قبل از انجام مطالعه از بیماران درخواست شد در صورت تمایل به شرکت در این مطالعه، فرم رضایت‌نامه آگاهانه را تکمیل و امضاء نمایند. سپس افراد با استفاده از جدول اعداد تصادفی، در یکی از دو گروه دیدروژسترون (دوفاستون) ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز یا پروژسترون واژینال (سیکلوژست) روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم تخصیص

داده شدند. تمام بیماران در هر دو گروه تا پایان هفته ۲۰ بارداری تحت درمان قرار گرفتند و در این مدت به‌صورت هفتگی توسط متخصص بیماری‌های زنان و زایمان معاینه می‌شدند. به بیماران توصیه شده بود که در صورت وجود علائم هشدار همچون درد شکم، لکه‌بینی، خونریزی و ... در اسرع وقت مراجعه نمایند.

پس از ورود بیماران به مطالعه، چک‌لیستی تهیه شد و اطلاعات دموگرافیک شامل سن، قد، وزن، شاخص توده بدنی، گراوید و سن بارداری در زمان تهدید به سقط و مداخله در آن ثبت گردید. پس از آن از تمام بیماران خواسته شد که به‌منظور مراقبت‌های معمول بارداری به‌صورت منظم مراجعه نمایند. در نهایت سن نهایی بارداری، وزن نوزاد، نوع زایمان، بروز دیابت بارداری، پره‌اکلامپسی، جفت سرراهی، مرگ داخل رحمی جنین، زایمان زودرس و بروز پیامدهای مادری و نوزادی شامل خونریزی قبل و بعد از زایمان، دیسترس تنفسی نوزاد و مالفورماسیون مادرزادی به اطلاعات قبل چک‌لیست اضافه شد و متغیرها در هر دو گروه درمان مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند.

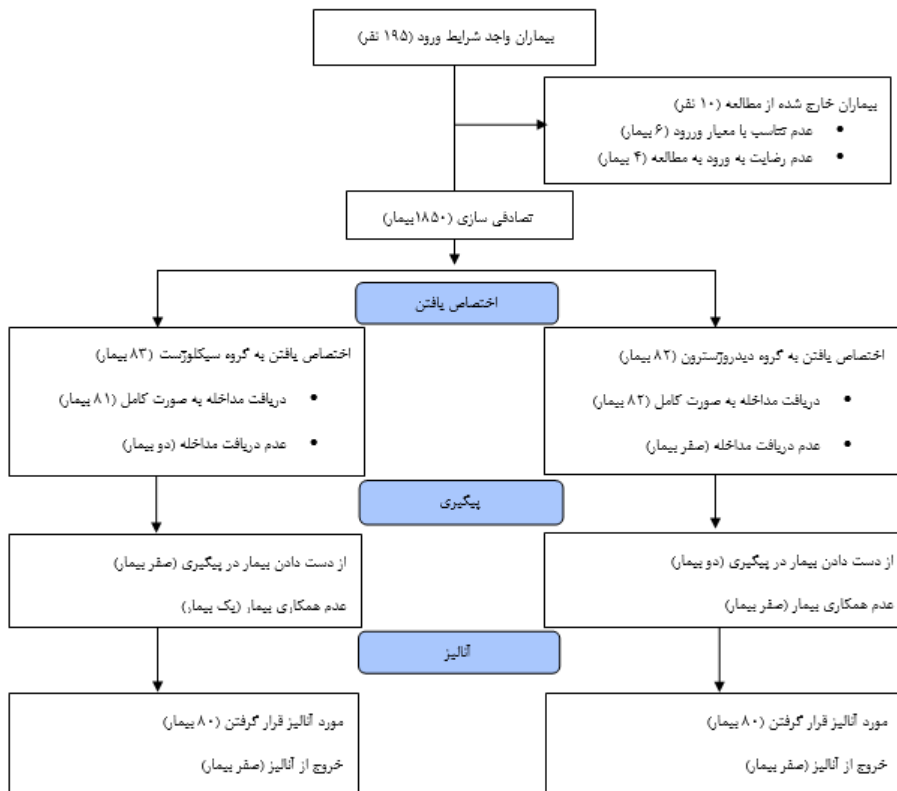
داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ابتدا توزیع نرمال داده‌ها در جامعه آماری با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف تعیین شد و در مرحله بعد شاخص‌های کمی به‌صورت انحراف معیار ضمیمه‌نگین و شاخص‌های کیفی به‌صورت فراوانی و درصد فراوانی بیان شدند. برای تحلیل داده‌های کیفی از آزمون کای اسکور و برای تحلیل داده‌های کمی با توجه به توزیع نمونه‌ها در جامعه آماری از آزمون پارامتریک تی مستقل و آزمون نان پارامتریک من‌ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. از نظر ملاحظات اخلاقی، مطالعه حاضر تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد اخلاق: IR.QUMS.REC.1397.018 انجام گردید و محققین به تمام اصول پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه شده توسط معاهده هلسینکی در مورد رعایت اخلاق در پژوهش پایبند بودند. پیش از ورود به مطالعه از تمامی شرکت‌کنندگان رضایت

تغییری در نحوه درمان و مراقبت از بیماریشان صورت نمی‌گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۶۰ زن باردار دارای شرایط ورود به مطالعه، به صورت ۸۰ بیمار در گروه دیدروژسترون و ۸۰ بیمار در گروه پروژسترون واژینال مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۱).

آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی اخذ گردید. به شرکت‌کنندگان در مطالعه این اطمینان داده شد که تمامی اطلاعات بیمار محرمانه نگهداری می‌شود و نتیجه طرح به صورت کلی بدون ذکر نام و مشخصات بیمار منتشر می‌شود. شرکت بیمار در این پژوهش کاملاً آزادانه بود و در هر مرحله از انجام طرح، حق خروج از مطالعه را بدون هیچ غرامتی داشته و هیچ‌گونه



شکل ۱- فلوچارت شرکت‌کنندگان مورد مطالعه

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در گروه دیدروژسترون و پروژسترون واژینال به ترتیب $28/05 \pm 6/06$ سال و $28/08 \pm 5/66$ سال بود و تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه مشاهده نشد ($p=0/968$). شاخص توده بدنی در گروه دیدروژسترون $27/83 \pm 4/71$ کیلوگرم بر مترمربع بود. دو گروه از نظر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. همچنین تفاوت میانگین گراوید مادران و سن بارداری در زمان شروع مداخله در این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (به ترتیب $p=0/854$ و $p=0/29$) (جدول ۱).

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در گروه دیدروژسترون و پروژسترون واژینال به ترتیب $28/05 \pm 6/06$ سال و $28/08 \pm 5/66$ سال بود و تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه مشاهده نشد ($p=0/968$). شاخص توده بدنی در گروه دیدروژسترون $27/83 \pm 4/71$ کیلوگرم بر مترمربع بود. دو گروه از نظر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. همچنین تفاوت میانگین گراوید مادران و سن بارداری در زمان شروع مداخله در این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (به ترتیب $p=0/854$ و $p=0/29$) (جدول ۱).

جدول ۱- متغیرهای زمینه‌ای در میان بیماران مورد مطالعه

متغیر	گروه	دیدروژسترون	پروژسترون واژینال	سطح معنی‌داری*
		میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن مادر (سال)		۲۸/۰۵ ± ۶/۰۶	۲۸/۰۸ ± ۵/۶۶	۰/۹۶۸
وزن مادر (کیلوگرم)		۷۳/۰۷ ± ۱۲/۲۸	۷۲/۹۳ ± ۱۳/۱۹	۰/۹۴۳
قد مادر (سانتی‌متر)		۱۶۱/۴۶ ± ۵/۴	۱۶۱/۷۸ ± ۵/۸۲	۰/۷۱۵
شاخص توده بدنی مادر (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۸/۰۳ ± ۴/۵۵	۲۷/۸۳ ± ۴/۷۱	۰/۷۷۷
تعداد بارداری		۱/۷۸ ± ۰/۸۳	۱/۸۱ ± ۰/۸۷	۰/۸۵۴
سن بارداری در شروع مداخله (هفته)		۵/۵۸ ± ۲/۰۷	۸/۹۱ ± ۱/۷۸	۰/۲۹

*آزمون تی مستقل

علاوه وقوع پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، جفت سرراهی و مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)^۱ و همچنین وزن نوزاد میان دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$). در نهایت در بررسی عوارض مادری و نوزادی، تفاوت مشاهده شده در میان دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0.675$) (جدول ۲).

در نهایت بررسی پیامد بارداری در میان شرکت‌کنندگان مطالعه نشان داد فراوانی زایمان سزارین در گروه دیدروژسترون ۲۷ نفر (۳۳/۷٪) و در گروه پروژسترون واژینال ۲۵ نفر (۳۱/۲٪) بود که تفاوت معنی‌داری میان دو گروه وجود نداشت ($p = 0.736$). به‌طورکلی فراوانی وقوع زایمان زودرس ۹۷ نفر (۶۰/۶٪) بود و تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد ($p > 0.05$). به

جدول ۲- پیامدهای بارداری در میان بیماران مورد مطالعه

وزن نوزاد	پروژسترون واژینال	دیدروژسترون	سطح معنی‌داری
	۲۷۳۵/۲۱ ± ۸۴۸/۳۷	۲۶۳۱/۷۹ ± ۹۲۷/۴۶	۰/۴۹۵*
نوع زایمان	طبیعی	۵۵ (۶۶/۲۵)	۰/۷۳۶*
	سزارین	۲۷ (۳۳/۷۵)	
دیابت بارداری	۶ (۷/۵)	۵ (۶/۲۵)	۰/۷۵۵***
پره‌اکلامپسی	۹ (۱۱/۲۵)	۹ (۱۱/۲۵)	-
مرگ داخل رحمی جنین	۲ (۲/۵)	۵ (۶/۲۵)	۰/۴۴۳***
جفت سرراهی	۰ (۰)	۱ (۱/۲۵)	۰/۱***
زایمان زودرس	۲۲ (۵۳/۷)	۱۹ (۴۶/۳)	۰/۸۷۴**
	زایمان زودرس ۳۴-۳۶ هفتگی	۲۷ (۴۸/۲)	۰/۳۸۴**
	هیچ‌کدام	۷۴ (۹۲/۵)	
عوارض جنینی و نوزادی	خونریزی قبل از زایمان	۲ (۲/۵)	۱ (۱/۲۵)
	خونریزی بعد از زایمان	۲ (۲/۵)	۲ (۲/۵)
	دیسترس تنفسی نوزاد	۱ (۱/۲۵)	۳ (۳/۷۵)
	مالفورماسیون مادرزادی	۱ (۱/۲۵)	۰ (۰)

*آزمون تی مستقل، **آزمون کای اسکور، ***آزمون دقیق فیشر

بحث

برنامه‌های کمک باروری و در موارد تهدید به زایمان زودرس می‌باشد. پروژسترون هم باعث سهولت لانه‌گزینی در ابتدای حاملگی می‌گردد و هم پاسخ ایمنی مادر را تنظیم و انقباضات رحمی را کم می‌کند تا باعث حفظ جنین در رحم گردد. پس از ۶-۷ هفته اول بارداری پروژسترون بسیار کمی از منشأ تخمدانی تولید

پروژسترون یک هورمون با تأثیر غیرقابل انکار در تخمک‌گذاری، لانه‌گزینی و حمایت فازلوتئال است که نقشی اساسی در پیشبرد حاملگی دارد. در مامایی، بیشترین کاربرد پروژسترون، درمان موارد تهدید به سقط، پیشگیری از سقط مکرر، حمایت فاز لوتئال در

¹ Intrauterine Fetal Death

وزن پایین نوزاد در میان دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (۲۲). در مقایسه با نتایج مطالعه فوق اگرچه گروه مقایسه شونده متفاوت بود، می‌توان گفت که صرف‌نظر از تأثیر دیدروژسترون بر حفظ بارداری و پیشگیری از سقط، تفاوت معنی‌داری در بروز پیامدهای نهایی بارداری بین گروه‌های مورد بررسی وجود ندارد که همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

در رابطه با پروژسترون واژینال نیز در مطالعه پالایانو و همکاران (۲۰۰۴) مشخص گردید که زنان دچار تهدید به سقط در موارد کاهش درد، انقباضات رحمی و همچنین بهبود پیامدهای بارداری از پروژسترون واژینال سود می‌برند (۲۳). به‌علاوه در مطالعه علی‌محمدی و همکاران (۲۰۱۳) اگرچه پیامدهای بارداری در میان دو گروه دریافت‌کننده پروژسترون واژینال و پلاسبو از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما درمان با پروژسترون واژینال به‌طور معنی‌داری باعث کاهش و بالانس سیتوکائین‌های التهابی نظیر اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۰ گردید (۲۴). در این رابطه نتایج مطالعات نشان داده است پروژسترون بر لانه‌گزینی، فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی، تنظیم سیتوکائین‌های التهابی و آراشیدونیک اسید و همچنین انقباضات میومتر رحم مؤثر است (۱۵). از طرف دیگر نتایج مطالعه راگوپاتی و همکاران (۲۰۱۵) بیانگر آن بود که پروژسترون موجب بالانس سیتوکائین‌های التهابی شده و به این واسطه می‌تواند در افزایش موفقیت بارداری نقش داشته باشد (۲۵)؛ لذا می‌توان اثرات سودمند پروژسترون و مشتقات آن نظیر دیدروژسترون و پروژسترون واژینال را به آن نسبت داد.

در مقایسه دیدروژسترون با پروژسترون واژینال نیز، در مطالعه خسروی و همکاران (۲۰۱۵) با مقایسه این دو فرم دارویی جهت حمایت فاز لوتئال در کمک باروری، پیامد بارداری در میان دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما میزان رضایت در گروه دریافت‌کننده دیدروژسترون به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۲۶). در مطالعه حاضر نیز پیامد بارداری تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت که با یافته‌های مطالعه فوق از این نظر مشابهت دارد. به‌علاوه در مطالعه بیگی و همکاران (۲۰۱۶) فراوانی موارد زایمان زودرس در گروه

می‌شود و جفت وظیفه تولید پروژسترون را بر عهده گرفته و میزان تولید این هورمون به‌طور تدریجی در طی حاملگی افزایش می‌یابد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که سطح سرمی پروژسترون در بیماران تهدید به سقط کمتر از بارداری‌های نرمال است (۱۳، ۱۷). همچنین مقادیر سرمی کمتر از ۳۵ نانومول بر لیتر پروژسترون به‌عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده برای سقط در موارد تهدید به سقط به‌شمار می‌رود (۱۸). اشکال مختلف پروژسترون در درمان تهدید به سقط مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳). مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مصرف دیدروژسترون و پروژسترون واژینال بر پیامد نهایی بارداری در موارد تهدید به سقط انجام گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد پیامدهای بارداری شامل فراوانی زایمان سزارین، فراوانی وقوع زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، جفت سرراهی و IUGR و همچنین وزن نوزاد در میان دو گروه دریافت‌کننده دیدروژسترون و پروژسترون واژینال اختلاف معنی‌داری نداشت.

در این راستا در مطالعه ال‌زبیده و همکار (۲۰۰۹) بروز سقط در گروه تحت درمان با دیدروژسترون به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بود، اما تفاوت معنی‌داری از نظر پیامدهای بارداری و ناهنجاری‌های مادرزادی میان دو گروه مشاهده نشد (۱۹). نتایج مطالعه کومار و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که درمان با دیدروژسترون موجب بهبود پیامدهای بارداری نظیر سن نهایی بارداری و وزن نوزاد می‌گردد (۲۰). در مطالعه مروری کارپ (۲۰۱۲) که به بررسی تأثیر مصرف دیدروژسترون در درمان تهدید به سقط با بررسی ۱۳۸۰ زن باردار دچار تهدید به سقط به‌صورت مرور سیستماتیک پرداختند، فراوانی بروز سقط در گروه دیدروژسترون ۱۳٪ و در گروه دارونما ۲۴٪ بود که تفاوت معناداری داشت (۲۱). به‌علاوه اگرچه در مطالعه پاندیان (۲۰۰۹) بروز سقط در بیماران تحت درمان با دیدروژسترون (۱۲/۵٪) نسبت به گروه درمان انتظاری (۲۸/۴٪) به‌طور معنی‌داری کمتر بود، اما تفاوت در پیامدهای بارداری شامل بروز سزارین، زایمان زودرس، جفت سرراهی، پره‌اکلامپسی، خونریزی پیش از زایمان و

پروژسترون واژینال ۶/۵٪ و در گروه پرولوتون که یک پروژسترون تزریقی است، ۸/۶٪ بود که تفاوت معناداری نداشت (۱۴). در مطالعه حاضر نیز تفاوت معناداری میان پروژسترون واژینال و فرم دیگر پروژسترون در خصوص بروز موارد زایمان زودرس مشاهده نشد که مشابه با نتایج مطالعه مذکور می‌باشد. همچنین نتایج مطالعه مرور سیستماتیک لی و همکاران (۲۰۱۷) نیز بیانگر آن بود که اگرچه دیدروژسترون و پروژسترون واژینال هر دو در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش بروز سقط می‌شوند، اما تفاوت معنی‌داری میان این دو دارو وجود نداشت که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت داشت (۱).

عدم بررسی سطوح پروژسترون و سیتوکائین‌های التهابی که فاکتور مهمی در پیش‌بینی موارد سقط و پیامدهای بارداری است، از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین مقایسه همزمان دو فرم دارویی از پروژسترون و همچنین بررسی پیامدهای بارداری ناشی از مصرف این دو دارو در موارد تهدید به سقط از نقاط قوت این مطالعه به‌شمار می‌رود. امید است نتایج حاصله از مطالعه حاضر بتواند در کنترل و درمان موارد تهدید به

سقط برای متخصصین و دستیاران بیماری‌های زنان و زایمان مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

تجویز دیدروژسترون در مقایسه با پروژسترون واژینال تفاوت معناداری در بروز نوع زایمان، دیابت، پره‌اکلامپسی، IUD و جفت سرراهی، زایمان زودرس، بروز عوارض مادری و نوزادی ندارد. بنابراین با توجه به تأثیر یکسان دو دارو بر پیامدهای بارداری به‌دنبال تهدید به سقط، می‌توان بر اساس فاکتورهایی نظیر صرفه اقتصادی، حساسیت بیمار به دارو، در دسترس بودن دارو و ... از درمان دیدروژسترون و یا پروژسترون واژینال برای بیماران مبتلا به تهدید سقط استفاده کرد. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه برای مشخص نمودن بهترین شیوه درمان پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر دانشگاه علوم پزشکی قزوین تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین تعارض منافع خاصی در مطالعه حاضر وجود نداشت.

منابع

1. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international* 2017; 2017.
2. Moghadas Inanloo E, Keshavarz Z, Naeiji Z, Asgari M. Comparison of serum vitamin D levels in threatened abortion patients and women with normal pregnancy. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(10):49-57.
3. Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG* 2014; 121(11):1375-85.
4. Pakniat H, Bahman A, Ansari I. The Relationship of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Human Chorionic Gonadotropin with Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2019; 69(5):412-9.
5. Zane S, Creanga AA, Berg CJ, Pazol K, Suchdev DB, Jamieson DJ, et al. Abortion-related mortality in the United States 1998–2010. *Obstetrics and gynecology* 2015; 126(2):258-65.
6. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, Budak A. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. *Ginekologia Polska* 2019; 90(4):195-200.
7. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010; 117(3):245-57.
8. Ozdemirci S, Karahanoglu E, Esinler D, Gelisen O, Kayıkcıoğlu F. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015; 28(10):1186-9.
9. Cho GJ, Choi SJ, Lee KM, Han SW, Kim HY, Ahn KH, et al. Women with threatened preterm labour followed by term delivery have an increased risk of spontaneous preterm birth in subsequent pregnancies: a population-based cohort study. *BJOG* 2019; 126(7):901-5.
10. Zhu CS, Tan TC, Chen HY, Malhotra R, Allen JC, Østbye T. Threatened miscarriage and depressive and anxiety symptoms among women and partners in early pregnancy. *Journal of affective disorders* 2018; 237:1-9.
11. Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First trimester bleeding: evaluation and management. *American Family Physician* 2019; 99(3):166-74.

12. Lotfalizadeh M, Khademi Z, Maleki A, Najaf Najafi M. Comparison of the duration of pregnancy in administration of progesterone suppository and Duphaston tablet in pregnant women with preterm labor after stopping delivery process. . Iran J Obstet Gynecol Infertil 2019; 22(10):1-11.
13. Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2019; 45(4):794-802.
14. Beigi A, Esmailzadeh A, Pirjani R. Comparison of risk of preterm labor between vaginal progesterone and 17-alpha-hydroxy-progesterone Caproate in women with threatened abortion: A randomized clinical trial. International journal of fertility & sterility 2016; 10(2):162-68.
15. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation 2016; 27(2):55-62.
16. Yassae F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. Journal of reproduction & infertility 2014; 15(3):147-51.
17. Al Mohamady M, Fattah GA, Elkattan E, Bayoumy R, Hamed DA. Correlation of serum CA-125 and progesterone levels with ultrasound markers in the prediction of pregnancy outcome in threatened miscarriage. International Journal of Fertility & Sterility 2016; 9(4):506-11.
18. Lek SM, Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R, Tan NS, Østbye T, et al. Validation of serum progesterone < 35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17(1):78.
19. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. Maturitas 2009; 65:S43-6.
20. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2014; 102(5):1357-63.
21. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecological Endocrinology 2012; 28(12):983-90.
22. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas 2009; 65:S47-50.
23. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, De Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Annals of the New York Academy of Sciences 2004; 1034(1):200-10.
24. Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, Javadian N, Alinia H, Khazardoust S, et al. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations. Journal of reproductive immunology 2013; 98(1-2):52-60.
25. Raghupathy R, Al-Azemi M. Modulation of cytokine production by the dydrogesterone metabolite dihydrodydrogesterone. American Journal of Reproductive Immunology 2015; 74(5):419-26.
26. Khosravi D, Taheripanah R, Taheripanah A, Monfared VT, Hosseini-Zijoud SM. Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial. Iran J Reprod Med 2015; 13(7):433-38.