

مقایسه میزان افزایش طول مدت بارداری در تجویز شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون در بارداری‌های مبتلا به زایمان زودرس بعد از توقف روند زایمان

دکتر مرضیه لطفعلی زاده^۱، دکتر زینب خادمی^{۲*}، دکتر آسیه ملکی^۳، دکتر مونا نجف
نجفی^۴

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، واحد تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۷

خلاصه

مقدمه: میزان مرگ‌ومیر و عوارض در نوزادانی که زودرس به دنیا می‌آیند، بیشتر است، لذا بایستی از وقوع زایمان زودرس جلوگیری کرد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان افزایش طول مدت بارداری در تجویز شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون در بارداری‌های مبتلا به زایمان زودرس در صورت توقف روند زایمان انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۱۹۵ نفر از مادران باردار ۳۷-۱۸ سال که با حاملگی تک‌قلو و با تشخیص زایمان زودرس در سن بارداری ۳۴-۲۴ هفته با پرده‌های سالم در بیمارستان‌های دانشگاه مشهد بستری شدند، انجام شد. پس از درمان زایمان زودرس، در صورتی که روند زایمان متوقف شد، زنان باردار به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: (۶۴ نفر در گروه شیاف پروژسترون، ۶۵ نفر در گروه قرص دوفاستون و ۶۵ نفر در گروه کنترل). دوفاستون به صورت قرص ۱۰ میلی‌گرم، ۲ بار در روز هر ۱۲ ساعت و پروژسترون به صورت شیاف پروژسترون ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه تجویز شد. میزان افزایش طول مدت بارداری از شروع درمان تا زمان زایمان، سن حاملگی در زمان زایمان و نتایج نوزادی شامل: وزن موقع تولد، آپگار دقیقه اول و پنجم و بستری در NICU بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) و آزمون‌های آنووا، کروسکال والیس و کای اسکوئر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مقایسه نتایج شیاف پروژسترون نسبت به قرص دوفاستون، میانگین وزن نوزادان در گروه شیاف پروژسترون $293 \pm 115/9$ گرم بیشتر بود ($p=0/03$). میان گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون نسبت به کنترل به ترتیب، میانگین افزایش طول مدت بارداری $11/83 \pm 2/8$ روز ($p=0/01$) و $7/2 \pm 2/8$ روز ($p=0/03$)، میانگین وزن نوزادان $578/9 \pm 115/9$ گرم ($p=0/01$) و $285/9 \pm 115/9$ گرم ($p=0/03$)، میانه آپگار دقیقه اول ($p=0/003$) و پنجم ($p=0/01$) به طور معنی‌داری بیشتر بود؛ اما میانگین سن ختم بارداری فقط در گروه شیاف پروژسترون نسبت به کنترل، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p=0/01$) و در گروه قرص دوفاستون نسبت به کنترل، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/07$). نتیجه‌گیری: شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون باعث افزایش طول مدت و سن ختم بارداری، وزن نوزادان و میانه آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان شدند؛ اما شیاف پروژسترون در مقایسه با قرص دوفاستون در افزایش وزن نوزادان مؤثرتر بود.

کلمات کلیدی: پروژسترون، پیشگیری، زایمان زودرس

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زینب خادمی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۲۶۰۸؛ پست الکترونیک:

khademiz2@mums.ac.ir

مقدمه

زایمان زودرس به صورت بروز انقباضات منظم رحمی بیشتر از ۴ عدد هر ۲۰ دقیقه و یا بیشتر از ۸ عدد هر ۶۰ دقیقه به همراه دیلاتاسیون سرویکس بیشتر از ۳ سانتی متر و در سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته تعریف می شود (۱، ۲). زایمان زودرس ۱۲٪ کل زایمان ها را در برمی گیرد و احتمال عود آن در حاملگی های بعدی ۸-۶٪ می باشد. تولد پره ترم باعث افزایش عوارض جنینی مانند سندرم دیسترس تنفسی، خونریزی داخل بطنی، انتروکولیت نکروزان، سپسیس نوزادی، فلج مغزی و مورتالیتی نوزاد می شود (۳).

در حدود ۶۵٪ علت مرگ های جنین و نوزاد، طبیعی و ۳۶٪ مرگ شیرخواران به علت نارس بودن نوزاد می باشد و همچنین این امر به ۵۰-۲۵٪ موارد اختلال نورولوژی طولانی مدت در اطفال منجر می شود (۳). در نوزادان نرسی که زنده می مانند، شیوع عوارض حاد و طولانی مدت بیشتر است (۲). در زنانی که دارای نشانه ها و علائم زایمان زودرس می باشند و پرده های آمنیوتیک سالم هستند، زیربنای اصلی درمان این است که در صورت امکان قبل از هفته ۳۴ بارداری از زایمان جلوگیری شود (۴). روش های مختلفی تاکنون جهت کنترل زایمان زودرس پیشنهاد شده است که شامل استراحت در بستر، سولفات منیزوم، نیفیدپین و اندومتاسین و ... می باشد (۵). در صورتی که روند زایمان زودرس به هر روشی متوقف شود، بیمار همچنان در معرض خطر بالایی برای عود زایمان زودرس و وضع حمل زودهنگام قرار خواهد داشت. درمان توکولیتیک نگهدارنده ممکن است احتمال وضع حمل را در برخی موارد کاهش دهد (۶).

پیشگیری از زایمان زودرس، غیرقابل اجتناب است و هر کدام از روش های پیشگیری، یک سری معایب و عوارض جانبی دارند. در حال حاضر جهت درمان حاد اولیه زایمان زودرس، داروهای متعددی به عنوان داروی توکولیتیک برای سرکوب فعالیت رحم به کار رفته اند که از جمله آنها می توان به داروهای مقلد بتا، سولفات منیزیم، مسدود کننده های کانال کلسیم، ضد پروستاگلاندین ها (ایندومتاسین) و آنتی اکسی توسین ها

اشاره کرد (۷)، اما متاسفانه تأثیر هیچ یک از این داروها جهت درمان نگهدارنده زایمان زودرس تأیید نشده است (۴). شواهدی در حمایت از تأثیر درمان توکولیتیک نگهدارنده با داروهای موجود در دست نیست و استفاده از آنها نیز توصیه نمی شود (۸).

در بسیاری از حیوانات، محرومیت رحم از هورمون مهاری پروژسترون، نقش اساسی در شروع زایمان ایفا می کند. در انسان تجویز داروهای آنتی پروژسترون Ru486 یا میفپریستون^۱ و ZK98299 یا لاناپریستون^۲ پاسخ دهی رحم را افزایش داده و ظرف ۴۸-۱۲ ساعت موجب القای تغییرات سرویکس می شود (۹).

مکانیسم اثر پروژسترون در طولانی شدن حاملگی کاملاً شناخته شده نیست. ممکن است این دارو اضطراب مادر و علائم انقباضات رحمی را ثانویه به درمان توکولیز کاهش دهد. همچنین پروژسترون ممکن است در سطح میومتر اثر کند که منجر به شل شدن عضلات می شود. اثرات پروژسترون در میومتر شامل: شل شدن عضلات صاف میومتر، مهار اثر اکسی توسین و فعالیت مهارکننده ایمنی بر علیه عمل لنفوسیت T و مهار تشکیل اتصالات بین سلول های میومتر رحم (که برای هماهنگی عملکرد عضلات رحمی که منجر به زایمان شود، ضروری اند) می باشد (۹). در مطالعه ای حیوانی نشان داده شد که پروژسترون تولید پروستاگلاندین را توسط آمینون، کوریون و دسیدوا کاهش داده و باعث افزایش اتصال پروژسترون در غشاهای جنینی در ترم شده و بنابراین اثر غالب پروژسترون را در تسریع کاهش پروستاگلاندین و شروع زایمان نشان می دهد (۱۰).

مطالعات اخیر نشان داده اند که استفاده از پروژسترون در طول حاملگی خطر بسیار پایینی برای بروز عوارض تراتوژنیک دارد (۱۱). همچنین پیگیری طولانی مدت نوجوانانی که در دوره نوزادی در معرض پروژسترون قرار گرفته بودند؛ هیچ تفاوتی را از نظر رشد تکاملی، شروع بلوغ، نتیجه تست های کلامی و فضایی و رفتارهای نابهنجار جنسی در گروهی که در معرض پروژسترون

¹ mifepristone

² Lonapristone

و دلیل عمده این مسئله را ناکافی بودن اطلاعات موجود در مورد خطرهای بالقوه این روش می‌دانند (۲، ۴، ۶).

در مجموع مطالعات اندک و غیرشفافی در مورد بررسی استفاده از دیدروژسترون و پروژسترون برای حفظ حاملگی در زایمان زودرس انجام شده است و مطالعات اندکی اثر همزمان این دو را مورد بررسی قرار داده‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثر این دو دارو در افزایش مدت زمان بارداری بعد از زایمان زودرس در مقایسه با کنترل انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در فاصله زمانی بین فروردین ۱۳۹۷ تا فروردین ۱۳۹۸ بر روی ۲۴۰ نفر از زنان باردار ۳۷-۱۸ ساله با حاملگی تک‌قلو و تشخیص زایمان زودرس در سن بارداری ۳۴-۲۴ هفته حاملگی با پرده‌های سالم، مراجعه‌کننده به درمانگاه اورژانس مامایی بیمارستان‌های امام رضا (ع)، قائم (عج) و ام‌البنین (س) مشهد انجام شد.

حجم نمونه با توجه به مطالعه برنا و همکار (۲۰۰۸) (۱۹) که در مطالعه آنها طول مدت فاز نهفته (شروع انقباضات رحمی تا زمان زایمان) در گروه پروژسترون $17/9 \pm 36/11$ روز و طول مدت فاز نهفته در گروه کنترل $27/2 \pm 24/52$ روز بود و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/2$ و با استفاده از نرم‌افزار PASS، ۶۴ نفر در هر گروه به‌دست آمد که با توجه به سه گروه بودن مطالعه، تعداد کل نمونه‌ها ۱۹۲ نفر محاسبه شد که با توجه به احتمال ریزش بیماران در روند مطالعه، تعداد بیماران وارد شده به مطالعه ۸۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد.

در این مطالعه زایمان زودرس به‌صورت بروز انقباضات منظم رحمی بیشتر یا مساوی ۴ عدد هر ۲۰ دقیقه و یا بیشتر یا مساوی ۸ عدد هر ۶۰ دقیقه به همراه دیلاتاسیون سرویکس بزرگ‌تر یا مساوی ۳ سانتی‌متر و در سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته تعریف شد. انقباضات رحمی با استفاده از توکومتر و یا به‌صورت دستی اندازه‌گیری گردید. دیلاتاسیون دهانه رحم و افساسمان به‌وسیله معاینه واژینال اندازه‌گیری شد.

قرار گرفته بودند، در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (۱۲).

پروژسترون طبیعی تقریباً همیشه به‌صورت واژینال مصرف می‌شود و مقدار مصرف آن ۴۰۰-۹۰ میلی‌گرم به‌صورت روزانه است (۱۲). در مقایسه با تجویز خوراکی، پروژسترون واژینال چرخه اولیه کبدی را ندارد، بنابراین فراهم زیستی بهتری دارد. تجویز واژینال معمولاً بدون عوارض جانبی است که در صورت مصرف خوراکی اتفاق می‌افتد (مانند خواب آلودگی، خستگی و سردرد) (۱۳)، (۱۴). علی‌رغم سطح خونی پایین‌تر در مصرف واژینال، فراهم زیستی دارو در آندومتر بهتر از تجویز عضلانی است (۱۵، ۱۶). این امر ممکن است با انتقال مستقیم پروژسترون از واژن به رحم در ارتباط باشد (۱۵).

دیدروژسترون با نام تجاری Duphaston، یک ایزومر ساختاری از پروژسترون می‌باشد که به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود و به‌نظر می‌رسد یک پروژستین با تمایل بالا به گیرنده است که ناشی از ساختار آن می‌باشد و تقریباً به‌طور انحصاری به گیرنده پروژسترون متصل می‌شود. دیدروژسترون ایمنی^۱ و قابلیت تحمل خوبی دارد. از نظر ساختاری و فارماکولوژی بسیار شبیه به پروژسترون طبیعی می‌باشد. دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز آن مساوی با ۲۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال می‌باشد (۳).

پروژسترون، اصلی‌ترین پروژستین انسانی است که در طی سال‌های اخیر در درمان سندرم پیش از قاعدگی، افسردگی زایمانی، تهدید به سقط راجعه، پیشگیری از زایمان زودرس و حمایت از فاز لوتئال در درمان‌های IVF استفاده شده است (۱۷، ۱۸). با توجه به نتایج ضدونقیضی که در مورد کاربرد پروژسترون برای پیشگیری از زایمان زودرس وجود دارد، چندین متآنالیز بر روی مطالعات منتشر شده صورت گرفته است. تمام محققان به شواهدی دست یافته‌اند که به درجاتی، بر منافع پروژسترون در کاستن از زایمان زودرس در جمعیت‌های خاص دلالت دارد. در عین حال، همه محققان ضرورت مطالعات بیشتر را نیز یادآوری می‌کنند

¹ safety

انقباضات رحم و دیلاتاسیون و افاسمان دهانه رحم ثبت گردید. بررسی‌های پایه شامل: شمارش کامل سلول‌های خونی، آنالیز ادرار و همچنین ارزیابی و تخمین سن جنین بر اساس LMP و سونوگرافی‌های اوایل بارداری انجام شد. در صورت تأیید زایمان زودرس، همه زنان باردار ۱۲ میلی‌گرم بتامتازون داخل عضلانی هر ۲۴ ساعت برای ۲ دوز دریافت نمودند و همچنین ۴۸ ساعت توکولیتیک (سولفات منیزیم یا نیفیدپین) در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون، دریافت کردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت بیمار جهت ورود به مطالعه، داشتن سن ۱۸-۳۷ سال، سن بارداری در زمان مراجعه ۲۴-۳۴ هفته، حاملگی تک‌قلو، وجود انقباضات منظم، تغییر دیلاتاسیون کمتر از ۳ سانتی‌متر، افاسمان کمتر از ۸۰٪، پرده‌های آمنیوتیک سالم، عدم وجود سرکلژ و ساپرس شدن انقباضات با داروهای توکولیتیک بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: شرایط مادری یا جنینی که نیاز به زایمان فوری داشت (مانند دیسترس جنین، کوریوآمنیونیت، جفت سرراهی، جدا شدن جفت و پره‌اکلامپسی شدید)، ناهنجاری‌های جنینی، کنترااندیکاسیون داروهای توکولیتیک، آلرژی شناخته شده به پروژسترون، عدم پاسخ به توکولیتیک و ادامه یافتن انقباضات رحمی و وجود انقباضات کاذب و عدم تغییر دیلاتاسیون و افاسمان بعد از یک ساعت بود. بعد از از بین رفتن انقباضات، بیماران وارد مطالعه می‌شدند. در صورت ورود به مطالعه، جهت ادامه درمان، به‌عنوان درمان نگه‌دارنده، زنان باردار به بخش حاملگی پرخطر منتقل می‌شدند و پس از اخذ رضایت آگاهانه کتبی، به‌روش تصادفی ساده (لیست اعداد تصادفی تهیه شده توسط کامپیوتر) به سه گروه تحت درمان با قرص دوفاستون، با شیاف پروژسترون و کنترل تقسیم شدند. دیدروژسترون به‌صورت قرص ۱۰ میلی‌گرم (دوفاستون، قرص ۱۰ میلی‌گرم، شرکت بهستان دارو) بود که ۲ بار در روز، هر ۱۲ ساعت به بیماران داده شد و پروژسترون (شیاف واژینال سیکلوژست ۲۰۰ میلی‌گرم، شرکت داروسازی اکتورکو) به‌صورت شیاف پروژسترون ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه بود.

بیماران در صورت نداشتن مشکل، ترخیص می‌شدند و طی مطالعه هر هفته توسط تیم تحقیق، از نظر احتمال عود زایمان زودرس، صحت مصرف منظم دارو و عوارض دارویی از قبیل تهوع، خستگی، خارش، زردی، بی‌خوابی، ماستالژی، ترشحات واژینال، ادم و آمبولی ریه مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. درمان تا زمان زایمان یا هفته ۳۷ حاملگی ادامه داشت. نتایج اولیه شامل: طول مدت بارداری از شروع درمان تا زمان زایمان و نتایج ثانویه شامل: سن حاملگی در زمان زایمان و نتایج نوزادی شامل: وزن موقع تولد، آپگار دقیقه اول و پنجم و بستری در NICU بود که در هر مرکز یک رزیدنت زنان آموزش دیده، مسئول ارزیابی نتایج اولیه و ثانویه و همچنین پر کردن پرسشنامه‌ها بود. با توجه به عدم دریافت دارو توسط گروه کنترل و متفاوت بودن شکل و راه مصرف دارو در دو گروه دیگر، کورسازی انجام نشد.

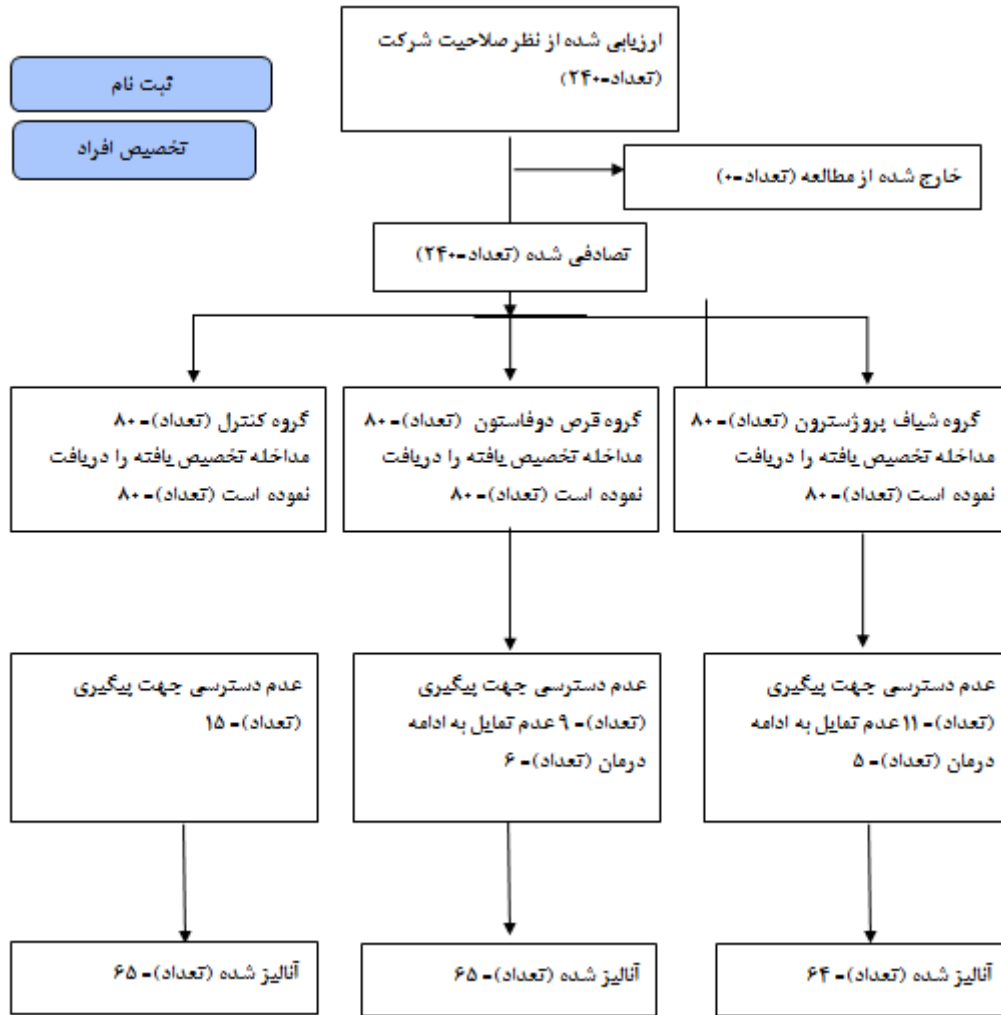
تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) انجام شد. ویژگی‌های افراد مورد بررسی توسط روش‌های آماری توصیفی شامل شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی در قالب جداول مناسب ارائه شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی بین سه گروه در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آزمون آنووا و در غیراین‌صورت از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین سه گروه از آزمون کای اسکور استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

این پژوهش در تاریخ ۱۳۹۶/۰۷/۱۹ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تحت عنوان "مقایسه طول مدت بارداری در تجویز شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون در بارداری‌های مبتلا به زایمان زودرس و شماره ۹۶۰۳۸۵ مطرح و با کد IR.MUMS.FM.REC.1396.416 مصوب و در تاریخ ۱۳۹۶/۱۲/۲۶ با شماره IRCT20180303038922N1 در سامانه IRCT ثبت گردیده است.

یافته‌ها

پیشگیری از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۹۴ نفر (۶۴ نفر در گروه شیاف پروژسترون، ۶۵ نفر در گروه قرص دوفاستون و ۶۵ نفر در گروه کنترل) وارد مطالعه شدند (نمودار ۱).

در این پژوهش ۲۴۰ نفر وارد مطالعه شدند و به سه گروه ۸۰ نفری (شیاف پروژسترون، قرص دوفاستون و کنترل) تقسیم شدند که در انتها ۴۶ نفر از بیماران به علل عدم تمایل به ادامه درمان و عدم دسترسی به بیماران جهت



نمودار ۱- نمودار فرآیند CONSORT

مشاهده نشد ($p=0/5$). همچنین بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس، میانگین سن بارداری در زمان شروع دارو در گروه های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری نداشت ($p=0/61$) (جدول ۱).

میانگین سنی بیماران در گروه پروژسترون $28/33 \pm 5/09$ سال، در گروه قرص دوفاستون $28/66 \pm 4/4$ سال و در گروه کنترل $29/3 \pm 4/94$ سال بود که بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس، اختلاف معنی داری میان گروه های مورد مطالعه از نظر سن

جدول ۱- بررسی میانگین سن بارداری در زمان شروع دارو در گروه های مورد بررسی

سن بارداری زمان شروع دارو (روز)	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار	سطح معنی داری
شیاف پروژسترون	۶۴	$220/37 \pm 16/06$	۰/۶۱
قرص دوفاستون	۶۵	$218/06 \pm 14/86$	
کنترل	۶۵	$218/84 \pm 15/21$	

*آزمون آنووا

بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، سابقه زایمان پیش از موعد در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($p=0/5$) (جدول ۲).

جدول ۲- تعیین سابقه زایمان پیش از موعد (PPTL) در بیماران بر اساس گروه‌های مورد بررسی

گروه‌ها	PPTL		
	سابقه دارند (درصد)	سابقه ندارند (درصد)	جمع کل فراوانی (درصد)
شیاف پروژسترون	۲۰ (۳۲/۳)	۴۴ (۶۷/۷)	۶۴ (۱۰۰/۰)
قرص دوفاستون	۱۶ (۲۴/۶)	۴۹ (۷۵/۴)	۶۵ (۱۰۰/۰)
کنترل	۱۷ (۲۶/۲)	۴۸ (۷۳/۸)	۶۵ (۱۰۰/۰)
جمع کل	۵۴ (۲۷/۷)	۱۴۱ (۷۲/۳)	۱۹۴ (۱۰۰/۰)

* آزمون کای اسکوئر

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس، میانگین افزایش طول مدت بارداری پس از درمان در گروه‌های مورد بررسی اختلاف آماری معنی‌داری داشت ($p=0/01$). بر اساس نتایج آزمون POST HOC در جدول ۳، میانگین افزایش طول مدت بارداری میان گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($p=0/2$)، اما میانگین افزایش طول مدت بارداری میان گروه کنترل با شیاف پروژسترون ($p=0/03$) اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که میانگین افزایش طول مدت بارداری در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه کنترل $11/83 \pm 2/8$ روز بیشتر و در گروه قرص دوفاستون نسبت به گروه کنترل $7/2 \pm 2/8$ روز بیشتر بود.

جدول ۳- بررسی و تعیین میانگین افزایش طول مدت بارداری در گروه‌های مورد بررسی

سطح معنی‌داری	Post HOC			میانگین \pm انحراف معیار	افزایش طول مدت بارداری (روز)
	سطح معنی‌داری	میانگین تفاوت	افزایش طول مدت بارداری		
0/01	0/2	4/63	دوفاستون	38/47 \pm 16/08	شیاف پروژسترون
	0/01	11/83	کنترل		
	0/2	-4/63	پروژسترون	33/84 \pm 15/05	قرص دوفاستون
	0/03	7/20	کنترل		
	0/01	-11/83	پروژسترون	26/64 \pm 16/82	کنترل
	0/03	-7/20	دوفاستون		

* آزمون آنووا

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس، میانگین سن ختم بارداری در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری داشت ($p=0/01$). میانگین سن ختم بارداری میان گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون و همچنین میان گروه‌های کنترل و قرص دوفاستون ($p=0/07$) اختلاف آماری معنی‌داری نداشت، اما میانگین سن ختم بارداری در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه کنترل $13/47 \pm 2/96$ روز بیشتر بود که این اختلاف معنی‌دار بود ($p=0/01$) (جدول ۴).

جدول ۴- بررسی و تعیین میانگین سن ختم بارداری در گروه‌های مورد بررسی

سطح معنی‌داری	Post HOC			میانگین \pm انحراف معیار	سن ختم بارداری گروه‌ها (روز)
	سطح معنی‌داری	میانگین تفاوت	سن ختم بارداری		
0/01	0/05	6/93	دوفاستون	258/85 \pm 15/45	شیاف پروژسترون
	0/01	13/47	کنترل		
	0/05	-6/93	پروژسترون	251/91 \pm 16/55	قرص دوفاستون
	0/07	6/53	کنترل		

کنترل	۲۴۵/۳۷±۱۸/۶۱	کنترل	پروژسترون	۱۳/۴۷-	۰/۰۱
کنترل		کنترل	دوفاستون	۶/۵۳-	۰/۰۷

*آزمون آنووا

شیاف پروژسترون و کنترل ($p=0/01$) و گروه‌های قرص دوفاستون و کنترل ($p=0/03$) اختلاف آماری معنی‌داری داشت؛ به طوری که میانگین وزن نوزادان در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه قرص دوفاستون $293 \pm 115/9$ گرم بیشتر، در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه کنترل $578/9 \pm 115/9$ گرم بیشتر و در گروه قرص دوفاستون نسبت به گروه کنترل $285/9 \pm 115/9$ گرم بیشتر بود (جدول ۵).

بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، نوع زایمان ($p=0/7$) و بستری نوزادان در NICU ($p=0/5$) در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس، میانگین وزن نوزادان در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری داشت ($p=0/01$)؛ به طوری که در گروه شیاف پروژسترون بهتر از دوفاستون و در دوفاستون بهتر از کنترل بود. میانگین وزن نوزادان میان گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون ($p=0/03$) و گروه‌های

جدول ۵- بررسی و تعیین میانگین وزن نوزادان در گروه‌های مورد بررسی

سطح معنی‌داری	Post HOC			میانگین \pm انحراف معیار	وزن نوزادان (گرم)
	سطح معنی‌داری	میانگین تفاوت	وزن نوزادان		
۰/۰۱	۰/۰۳	۲۹۳/۰	دوفاستون	۲۹۵۸/۱ \pm ۶۲۶/۷	شیاف پروژسترون
	۰/۰۱	۵۷۸/۹	کنترل		
	۰/۰۳	-۲۹۳/۰	پروژسترون	۲۶۶۵/۱ \pm ۶۹۸/۱	قرص دوفاستون
	۰/۰۳	۲۸۵/۹	کنترل		
	۰/۰۱	-۵۷۸/۹	پروژسترون	۲۳۷۹/۲ \pm ۶۵۶/۵	کنترل
	۰/۰۳	-۲۸۵/۹	دوفاستون		

*آزمون آنووا

۶۰ دقیقه به همراه دیلاتاسیون سرویکس بیشتر از ۳ سانتی‌متر و در سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته تعریف می‌شود (۱، ۲). زایمان زودرس ۱۲٪ کل زایمان‌ها را در برمی‌گیرد و احتمال عود آن در حاملگی‌های بعدی ۸-۶٪ می‌باشد. تولد پره‌ترم باعث افزایش عوارض جنینی مانند سندرم دیسترس تنفسی، خونریزی داخل بطنی، انتروکولیت نکروزان، سپسیس نوزادی، فلج مغزی و مورتالیتی نوزاد می‌شود (۳).

در مطالعات قبلی سن مادر و سابقه زایمان زودرس، از عوامل شایع مؤثر در زایمان زودرس ذکر شده‌اند (۲۰). به همین دلیل در مطالعه حاضر این متغیرها به‌عنوان عوامل مخدوش‌کننده در نظر گرفته شد و اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن مادر، سن بارداری در زمان شروع دارو و سابقه زایمان پیش از موعد وجود نداشت.

بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، میانه آپگار دقیقه اول ($p=0/009$) و پنجم ($p=0/01$) نوزادان در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری داشت. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، میانه آپگار دقیقه اول ($p=0/4$) و پنجم ($p=0/6$) نوزادان در گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون، میانه آپگار دقیقه اول ($p=0/03$) و پنجم ($p=0/01$) نوزادان در گروه‌های شیاف پروژسترون و کنترل و میانه آپگار دقیقه اول ($p=0/03$) و پنجم ($p=0/01$) نوزادان در گروه‌های قرص دوفاستون و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری داشت. در پیگیری بیماران، هیچ عارضه جدی (مانند ترومبوآمبولی) مشاهده نشد.

بحث

زایمان زودرس به‌صورت بروز انقباضات منظم رحمی بیشتر از ۴ عدد هر ۲۰ دقیقه و یا بیشتر از ۸ عدد هر

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون به‌طور معناداری میانگین طول مدت بارداری را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد. سن ختم بارداری به‌طور معنی‌داری در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، اما میان گروه قرص دوفاستون و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری از نظر سن ختم بارداری مشاهده نداشت. بنابراین شیاف پروژسترون به‌عنوان یک توکولیز نگهدارنده، می‌تواند طول مدت و سن ختم بارداری را افزایش دهد. اسپونج و همکاران (۲۰۰۵) نیز در مطالعه خود در آمریکا که بر روی زنان با زایمان زودرس قبلی در کمتر از ۳۴ هفته حاملگی انجام دادند؛ به این نتیجه رسیدند که میانگین سن حاملگی در زمان زایمان در گروه درمانی با شیاف پروژسترون به‌طور واضحی بیشتر از گروه کنترل است (۲۱).

همچنین مطالعه برنا و همکار (۲۰۰۸) که با هدف بررسی اثر پروژسترون در افزایش زمان نهفته در کنترل زایمان زودرس در تهران انجام شد، نشان داد که درمان با شیاف پروژسترون، تناوب انقباضات رحمی را کاهش می‌دهد و به این وسیله موجب کاهش زایمان زودرس در زنان با عوامل خطر زایمان زودرس می‌شود (۱۹). در مطالعه شارمی و همکاران (۲۰۱۰) که با هدف بررسی درمان نگهدارنده با پروژسترون واژینال برای جلوگیری از زایمان زودرس انجام شد، میانگین افزایش طول مدت بارداری در گروه شیاف پروژسترون طولانی‌تر از گروه کنترل بود (۲۲). نتایج تمامی مطالعات فوق، کاهش میزان زایمان زودرس در گروه درمانی با شیاف پروژسترون را نشان می‌دهند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشتند.

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان‌دهنده تأثیر قرص دوفاستون بر افزایش میانگین طول مدت بارداری نسبت به گروه کنترل بود. بر اساس بررسی‌های انجام شده، متأسفانه تاکنون مطالعه‌ای که به بررسی و مقایسه همزمان شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون بر طول مدت بارداری برای جلوگیری از زایمان زودرس بپردازد؛ انجام نگرفته است، اما مطالعات متعددی به بررسی اثر هر یک از داروها به‌تنهایی در پیشگیری از زایمان

زودرس پرداخته‌اند. مطالعه هادیک و همکاران (۲۰۱۶) که به بررسی تأثیر دیدروژسترون بر زایمان زودرس پرداختند، نشان داد که درمان دیدروژسترون در زنانی که در خطر زایمان زودرس هستند، میزان تولید PIBE (فاکتور بلوک‌کننده القاء پروژسترون) و اینترلوکین ۱۰ را افزایش می‌دهد و میزان اینترفرون-گاما را کاهش می‌دهد و می‌تواند در پیشگیری یا درمان زایمان زودرس مؤثر باشد که با نتایج مطالعه حاضر مبنی بر افزایش طول مدت بارداری در اثر استفاده از قرص دوفاستون مطابقت داشت (۲۳).

در مطالعه اونسیل (۲۰۰۷)، ۱۰۰ زن با خونریزی و شواهد سونوگرافی هماتوم ساب کوریونیک با ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دیدروژسترون تحت درمان قرار گرفتند. مطالعه مذکور نشان داد که اثر تنظیم‌کننده سیستم ایمنی دیدروژسترون در حفظ تعادل سایتوکاین T-helper 2 به این معنی است که انتخاب خوبی برای پیشگیری از سقط در زنانی می‌باشد که از خونریزی پشت جفتی رنج می‌برند (۲۴).

در مطالعه حاضر برخی عوارض زایمان زودرس مانند نوع زایمان، بستری نوزادان در NICU، وزن و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان نیز مورد بررسی قرار گرفت که بر اساس نتایج، نوع زایمان و بستری نوزادان در NICU در گروه‌های مورد بررسی اختلاف آماری معنی‌داری نداشت، اما میانگین وزن نوزادان در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه قرص دوفاستون $293 \pm 115/9$ گرم بیشتر، در گروه شیاف پروژسترون نسبت به گروه قرص دوفاستون $578/9 \pm 115/9$ گرم بیشتر و در گروه قرص دوفاستون نسبت به گروه کنترل $285/9 \pm 115/9$ گرم بیشتر بود. در مطالعه پترینی و همکاران (۲۰۰۵) در آمریکا که با هدف بررسی تأثیر پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس انجام شد، نوزادانی که از مادران تحت درمان با پروژسترون متولد شده بودند؛ افزایش وزن‌گیری بیشتری داشتند (۲۵). این مسئله می‌تواند به این علت باشد که یک حاملگی طولانی‌تر، فرصت بیشتری به نوزاد برای رشد و وزن‌گیری می‌دهد.

در مطالعه حاضر، میانه آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان در مقایسه بین گروه‌های شیاف پروژسترون و قرص

دیدروژسترون خوراکی ۲۰ میلی‌گرم در روز، میزان بروز انقباضات رحمی نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (۳). همچنین در مطالعه پاستینا و همکاران (۲۰۱۷) که به بررسی و مقایسه اثر دیدروژسترون، OH-۱۷ پروژسترون و پروژسترون خوراکی یا واژینال میکرونیزه^۱ با سرکلاژ برای پیشگیری از زایمان زودرس در زنان با سرویکس کوتاه پرداختند؛ اگرچه دیدروژسترون، OH-۱۷ پروژسترون و پروژسترون خوراکی میکرونیزه، در جلوگیری از زایمان زودرس مؤثر نبودند، اما با توجه به این‌که مطالعه آنها در افراد با طول سرویکس کوتاه (طول سرویکس کمتر مساوی ۲۵ میلی‌متر) انجام شده بود، می‌تواند توجیحی برای تفاوت نتایج با مطالعه حاضر باشد و از طرفی در مطالعه پاستینا تجویز پروژسترون واژینال در جلوگیری از زایمان زودرس، مؤثر عنوان شد (۲۸). بنابراین همچنان یافته‌های ضدونقیض بسیاری در خصوص استفاده از پروژسترون و دوفاستون در جلوگیری از زایمان زودرس وجود دارد. در توجیه این تناقض می‌توان گفت از آنجا که مکانیسم‌های متعددی در زایمان زودرس دخیل هستند؛ ممکن است درمان با پروژسترون یا دوفاستون در تمام افرادی که در معرض زایمان زودرس می‌باشند؛ مؤثر نباشد. برخی مطالعات در توجیه اینکه چرا پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس فقط روی برخی زنان باردار تأثیرگذار است، عنوان کرده‌اند که اثر پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس ممکن است با زمینه ژنتیکی فرد ارتباط داشته باشد. تنوع زمینه ژنتیکی در گیرنده‌های پروژسترون انسانی، نقش مهمی در ارزیابی اثر پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس ایفا می‌کند. همچنین زنان با سابقه زایمان خودبه‌خودی زودرس قبلی در خطر بالایی برای بروز مجدد زایمان زودرس قرار دارند که این موضوع می‌تواند یکی از دلایل عدم هماهنگی نتایج مطالعه حاضر با برخی مطالعات باشد (۲۹).

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به ارزیابی همزمان دیدروژسترون و شیاف پروژسترون برای حفظ حاملگی در زایمان زودرس اشاره کرد. از جمله محدودیت‌های این

دوفاستون اختلاف آماری معنی‌داری نداشت، اما در بین گروه‌های شیاف پروژسترون و کنترل و همچنین در بین گروه‌های قرص دوفاستون و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری داشت. در راستای تأیید نتایج مطالعه حاضر، می‌توان به مطالعه برنا و همکار (۲۰۰۸) اشاره کرد که در مطالعه آنها سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد، وزن زمان تولد، نیاز به دستگاه مکانیکی، نیاز به اکسیژن حمایتی و آپگار نوزاد هنگام تولد بین دو گروه پروژسترون و کنترل به‌طور معناداری متفاوت بود (۱۹). مطالعه کومار و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان داد که استفاده از دیدروژسترون در زنان با سقط‌های مکرر جهت بهبود نتایج حاملگی مانند کاهش سقط، افزایش سن حاملگی و وزن جنین در هنگام تولد، مؤثر بوده است که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت داشت (۲۶).

در مجموع نتایج مطالعه حاضر، نشان‌دهنده افزایش طول مدت بارداری در اثر تجویز شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون در بارداری‌های مبتلا به زایمان زودرس بود. مطالعات بسیاری نیز تأییدکننده نتایج حاصل از مطالعه حاضر بودند، اما در این میان مطالعاتی نیز انجام شده‌اند که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر مطابقت نداشتند. مثلاً مارتینز و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای که با هدف پیشگیری از زایمان زودرس با پروژسترون واژینال در زنان با زایمان زودرس انجام دادند، بیان نمودند هیچ مدرکی وجود ندارد که تجویز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال منجر به کاهش تولد زودرس یا بهبود پیامدهای نوزادان در زنان با زایمان زودرس گردد (۲۷). برخلاف مطالعه حاضر، مطالعه مارتینز و همکاران، چند ملیتی و حداکثر سن مادران باردار ۴۳ سال بود. مکانیسم متفاوت پروژسترون در افراد مختلف و نیز اثر مخدوش‌کنندگی سن بالا به‌ویژه در سنین بیشتر از ۴۰ سال (بالا تر بودن خطر زایمان زودرس)، می‌تواند توجیه‌کننده عدم اثر مثبت شیاف پروژسترون در کاهش تولد زودرس در مطالعه مارتینز و تفاوت با مطالعه حاضر باشد.

در مطالعه آریروک و همکاران (۲۰۱۶) که به بررسی تأثیر مکمل دیدروژسترون خوراکی و پلاسبو در مدیریت زایمان زودرس پرداختند، اگرچه در استفاده از

¹ micronized

نتیجه گیری

شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون باعث افزایش طول مدت و سن ختم بارداری، وزن نوزادان و میانه آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان شدند؛ اما شیاف پروژسترون در مقایسه با قرص دوفاستون در افزایش وزن نوزادان مؤثرتر بود. از این جهت در ابتدا، شیاف پروژسترون و پس از آن قرص دوفاستون در بیمارانی که تمایل به استفاده از شیاف ندارند، جهت افزایش طول مدت بارداری، پس از تأیید توسط مطالعات بیشتر، پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر بخشی از طرح تحقیقاتی (پایان نامه) مصوب در دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد طرح ۹۶۰۳۸۵ می باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی از این طرح را بر عهده داشتند، تشکر و قدردانی می شود.

مطالعه پایین بودن تعداد حجم نمونه، عدم اطلاع از تمام نتایج، عدم استفاده برخی از بیماران از دارو با توجه به طولانی بودن زمان مطالعه و وجود عواملی مانند اختلافات ژنتیکی و تفاوت در رژیم غذایی افراد بود که باعث ایجاد برخی تفاوتها در نتایج نسبت به مطالعات مشابه شده است.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که استفاده از شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون به عنوان درمان توکولیتیک نگهدارنده در بارداری های مبتلا به زایمان زودرس می تواند باعث افزایش طول مدت بارداری شود. با توجه به مشخص نبودن تأثیر سایر توکولیتیک ها و همچنین نتایج مطالعه حاضر، استفاده از شیاف پروژسترون و قرص دوفاستون در بارداری های مبتلا به زایمان زودرس توصیه می شود تا بتوان طول مدت بارداری را به طور معنی داری افزایش داد و با برنامه ریزی های لازم، به دنبال بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض در فرآیند زایمان و همچنین نوزادان متولد شده بود.

منابع

1. Lockwood CJ. Preterm labor: clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate. Available at: URL: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment>. last updated; 2019.
2. Danforth DN. Danforth's obstetrics and gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Areeruk W, Phupong V. A randomized, double blinded, placebo controlled trial of oral dydrogesterone supplementation in the management of preterm labor. *Sci Rep* 2016; 6:20638.
4. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
5. Lotfalizadeh M, Teymoori M. Comparison of Nifedipine and Magnesium Sulfate in the Treatment of Preterm. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2010; 13(2):7-12.
6. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD003927.
7. Saghafi N, Khadem N, Mohajeri T, Shakeri MT. Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in prevention of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(10):1342-5.
8. Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
9. Borna H, Borna S, Khazardoust S, Hantoushzadeh S, Sahabi N. Effect of progesterone as maintenance tocolytic therapy on the prevention of recurrent preterm labor. *J Fam Reprod Health* 2007; 1:12-7.
10. Challis JR. Sharp increases in free circulating estrogens immediately before parturition in sheep. *Nature* 1971; 229(5281):208-10.
11. Dudás I, Gidai J, Czeizel AE. Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy. *Congenit Anom* 2006; 46(4):194-8.
12. Tita ATN, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3):219-24.
13. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *New Engl J Med* 2007; 357(5):462-9.
14. O'Brien J, Adair C, Lewis D, Hall D, Defranco E, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5):687-96.

15. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3):403-6.
16. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62(3):485-90.
17. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75(3):229-34.
18. Lamont RF, Jaggat AN. Emerging drug therapies for preventing spontaneous preterm labor and preterm birth. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(3):337-45.
19. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(1):58-63.
20. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *PloS One* 2018; 13(1):e0191002.
21. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, et al. Progesterone for prevention of recurrent birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2):1127-31.
22. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010; 4(2):45-50.
23. Hudic I, Schindler AE, Szekeres-Bartho J, Stray-Pedersen B. Dydrogesterone and pre-term birth. *Horm Mol Biol Clin Investigation* 2016; 27(3):81-3.
24. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(Suppl 1):77-81.
25. Petrini J, Callaghan W, Klebanoff M, Green N, Lackritz E, Howse J, et al. Estimated effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2):267-72.
26. 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. *Fertil Steril* 2014; 102(5):1357-63.
27. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo M, Latorra C, Hösli I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122(1):80-91.
28. Pustotina OA. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 31(14):1830-8.
29. March of Dimes Foundation. Effectiveness of progesterone in reducing preterm births may be altered by genetic predisposition. *ScienceDaily*. Available at: URL: www.sciencedaily.com/releases/2009/01/090130084153.htm; 2009.