

تأثیر دوزاژ مختلف شیاف پروژسترون بر مقاومت عروق رحمی - جنینی در زنان در معرض خطر زایمان زودرس و مقایسه آن با گروه شاهد

دکتر مژگان رحمانیان^{*}، دکتر پریسا امینی^۲، دکتر ساناز انصاری^۳، دکتر مجید میرمحمدخانی^۴

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۲. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۳. دانشیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.
۴. دانشیار گروه آمار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی اجتماعی، علوم پزشکی سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۸

خلاصه

مقدمه: علی‌رغم استفاده گسترده از پروژسترون در بارداری، اما اطلاعات محدودی از تأثیر آن بر گردش خون رحمی- جفتی و به‌خصوص بر سیستم گردش خون جنین در نیمه دوم بارداری موجود است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر دوزاژ مختلف شیاف پروژسترون بر شاخص‌های سونوگرافی داپلر شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین، و بروز زایمان پره‌ترم در زنان در معرض خطر زایمان زودرس انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در سال‌های ۹۹-۱۳۹۷ بر روی ۹۰ زن باردار با سن حاملگی ۲۴-۳۳ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر انجام شد. افراد به‌طور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. هر سه گروه در بدو بستری تحت سونوگرافی داپلر شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین قرار گرفتند، سپس در گروه اول پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم و در گروه دوم پروژسترون ۲۰۰ میلی‌گرم به‌صورت واژینال تجویز شد و گروه سوم هم به‌عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفت. هر سه گروه ۴۸ ساعت بعد مجدداً تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفتند. مقاومت عروق بر اساس پارامترهای داپلر RI (شاخص مقاومت) و PI (شاخص ضریب پذیرش) سنجیده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، کروسکال والیس، کای‌اسکوئر، دقیق فیشر، تی‌زوجی، ویلکاکسون، من‌ویتنی‌یو و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: سه گروه از لحاظ سن مادر، پاریته، سن حاملگی، طول سرویکس، سابقه زایمان پره‌ترم و RI و PI شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در بدو بستری تفاوت معناداری نداشتند ($p > 0/05$). در هر دو گروه پروژسترون، RI و PI در هر سه شریان رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در ۴۸ ساعت بعد از مداخله نسبت به بدو بستری به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد ($p < 0/05$). کاهش شاخص‌های PI و RI همه شریان‌ها به‌جز PI شریان رحمی ($p = 0/105$)، در ۴۸ ساعت بعد از مداخله در گروه‌های پروژسترون در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز تک‌دوز ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال در زنان با سن حاملگی ۲۴-۳۳ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر، موجب کاهش معنادار مقاومت عروق رحمی، نافی و جنینی بعد از ۴۸ ساعت می‌شود.

کلمات کلیدی: پروژسترون، زایمان زودرس، مقاومت عروقی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مژگان رحمانیان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران. تلفن: ۰۲۳-۱۳۳۵۴۳۵۹؛ پست الکترونیک: mozhganrahmanian201999@gmail.com

مقدمه

زایمان پره‌ترم که به‌عنوان زایمان قبل از ۳۷ هفته بارداری کامل تعریف می‌شود، یکی از شایع‌ترین عوارض بارداری است؛ به‌طوری‌که هر ساله تقریباً ۱۵ میلیون نوزاد را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱) و مرگ‌ومیر و عوارض نوزادی متعددی مانند سندرم زجر تنفسی، دیس‌پلازی برونکوپولمونری، سپسیس، هموراژی داخل بطنی، انتروکولیت نکرروزان و رتینوپاتی نوزادان نارس را به‌دنبال دارد. به علاوه ممکن است عوارض بلندمدتی مانند فلج مغزی و ناتوانی تکاملی را نیز به‌دنبال داشته باشد (۲). بنابراین، پیشگیری و درمان مؤثر از زایمان پره‌ترم برای کاهش عوارض مادر و نوزاد بسیار حائز اهمیت است؛ به‌طوری‌که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین حوزه‌های پژوهش در طب مادر-جنین به‌شمار می‌آید (۳). اتیولوژی زایمان پره‌ترم چندعاملی بوده و شامل واکنش‌های متقابل پیچیده‌ای بین عوامل جنینی، رحمی، و مادری می‌باشد و علل دقیق آن هنوز مشخص نشده است. اختلالات رحم و سرویکس، اختلالات جفت، عفونت، التهاب، فاکتورهای ژنتیکی، چندقلویی بودن بارداری و سبک زندگی مادر، از جمله عوامل تأثیرگذار در بروز آن مطرح شده‌اند (۴).

یکی دیگر از عواملی که ارتباط آن با زایمان پره‌ترم با پیشرفت در تکنیک‌های ارزیابی داپلر در دهه اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، اختلال در سیستم گردش خون رحمی جفتی است؛ به‌طوری‌که در سال‌های اخیر تعداد رو به رشدی از مطالعات این ارتباط را بررسی کرده و نشان داده‌اند که شاخص‌های داپلر شریان‌های رحمی جفتی با افزایش ریسک زایمان پره‌ترم مرتبط هستند (۵-۹). تغییرات ساختاری و عملکردی در سیستم عروقی رحم در بارداری بر مبنای الزامات تغذیه‌ای جنین رخ می‌دهد و خون‌رسانی مناسب، یک فاکتور حیاتی برای حفظ بارداری و رشد و نمو جنین است (۱۰)؛ نقص در این سیستم خون‌رسانی و ناتوانی آن برای حمایت کافی از رشد و تکامل جنین ممکن است منجر به برخی عوارض ناگوار از جمله زایمان پره‌ترم شود (۱۱، ۱۲).

استراتژی‌های کنونی برای کاهش خطر زایمان پره‌ترم محدودند (۱۳) و با وجود مصرف توکولیتیک‌ها،

آنتی‌بیوتیک‌ها و یا اقداماتی مانند کاهش فعالیت‌های جسمانی زنان باردار، هنوز روش قطعی در جلوگیری از آن وجود ندارد (۱۴). در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در ارتباط با نقش پروژسترون به‌عنوان دارویی برای پیشگیری از زایمان پره‌ترم انجام شده و در حال حاضر استفاده از آن برای پیشگیری از زایمان پره‌ترم در زنانی که سابقه زایمان پره‌ترم خودبه‌خودی دارند (مانند پره‌ترم لیبر و پارگی پره‌ترم پرده‌های جنینی) و در زنان با سرویکس کوتاه در سه ماهه دوم، توسط انجمن متخصصین زنان و زایمان آمریکا (ACOG^۱) و انجمن طب مادر و جنین آمریکا (SMFM)^۲ توصیه می‌شود (۱۵، ۱۶). پروژسترون در اوایل بارداری برای حفظ حاملگی ضروری است و در نیمه دوم حاملگی، نقش مهمی در حفظ ریلکسیشن رحم دارد (۱۴). اگرچه مکانیسم اثر دقیق پروژسترون در پیشگیری از زایمان پره‌ترم هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، اما داشتن اثر ضدالتهابی، جلوگیری از شکل‌گیری اتصالات شکاف‌دار در میومتر و اثر مستقیم آن بر روی سرویکس از جمله علل احتمالی مطرح شده‌اند (۱۷). علاوه بر این، پروژسترون یک شل‌کننده عضله صاف بوده و نیز دارای اثر وازودیلاتوری بر شریان‌ها و وریدهای جفتی می‌باشد (۱۸). به‌نظر می‌رسد این اثرات پروژسترون توسط مکانیسم آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای (cAMP)^۳ میانجی‌گری می‌شود و به لحاظ فیزیولوژیک می‌تواند از لحاظ حفظ مقاومت پایین عروقی و تأمین جریان خون کافی در گردش خون جفتی حائز اهمیت باشد و از طریق این مکانیسم نیز در پیشگیری از زایمان پره‌ترم مؤثر باشد (۱۸، ۱۹).

با وجود مصرف گسترده پروژسترون در پیشگیری و درمان زایمان پره‌ترم و علی‌رغم یافته‌های فوق که به‌نظر می‌رسد ویژگی وازودیلاتوری پروژسترون، جزئی از مکانیسم اثر آن در پیشگیری از زایمان پره‌ترم باشد، مطالعات محدودی بر این موضوع تمرکز کرده‌اند. به‌ویژه آنکه شواهد موجود درباره اثرات وازودیلاتوری

¹ American College of Obstetricians and Gynecologists

² Society for Maternal-Fetal Medicine

³ Cyclic adenosine mono-phosphate

پروژسترون در اواخر بارداری، بر گردش خون جنینی و یا ارتباط این اثرات با پیشگیری از زایمان پره‌ترم، اندک است (۱۸، ۲۰، ۲۱). از این رو و با توجه به کارآمدی سونوگرافی داپلر در ارزیابی گردش خون مادری- جنینی (۲۲)، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر دوزهای مختلف شیاف پروژسترون بر شاخص‌های سونوگرافی داپلر شریان‌های رحمی، ناف و مغزی میانی جنین و بروز زایمان پره‌ترم در زنان در معرض خطر زایمان زودرس در سنین حاملگی ۳۳-۲۴ هفته انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه‌کور در سال ۹۹-۱۳۹۷ بر روی ۹۰ نفر از زنان باردار در معرض خطر پره‌ترم لیبر و بستری در بیمارستان امیرالمومنین سمنان انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری تک‌قلو، سن حاملگی ۳۳-۲۴ هفته، کیسه آب سالم و بستری در بیمارستان با تشخیص پره‌ترم لیبر (وجود انقباضات منظم رحمی شامل توکومتري مثبت و داشتن ۴ یا بیشتر از ۴ انقباض طی ۲۰ دقیقه یا تغییرات دیلاتاسیون و افسمان که با معاینه واژینال تشخیص داده شده است و یا بیماران دارای طول سرویکس کمتر از ۲۵ میلی‌متر که در سونوگرافی سه ماهه دوم مشخص شده باشد) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: وقوع زایمان قبل از انجام سونوگرافی دوم، پاره شدن کیسه آب حین مطالعه، خونریزی واژینال، سابقه مصرف ترکیبات پروژسترون در طی بارداری اخیر، سابقه IVF و IUI، ناهنجاری‌های رحمی، چندقلویی، پلی‌هیدروآمنیوس، اولیگوهیدروآمنیوس و پره‌اکلامپسی بود. حجم نمونه با توجه به نتایج مطالعه نیرومنش و همکاران (۲۰۱۸) (۲۲) و با در نظر گرفتن توان ۹۰٪ و تغییرات 0.06 ± 0.85 با اطمینان ۹۵٪، در هر گروه ۳۰ نفر برآورد شد. پس از ورود نمونه‌ها به مطالعه، اطلاعات اولیه شامل: سن مادر، سن حاملگی، پاریته و سابقه قبلی پره‌ترم لیبر برای آنها تکمیل و سپس افراد به صورت تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی) به سه گروه تقسیم شدند. هر سه گروه در بدو بستری

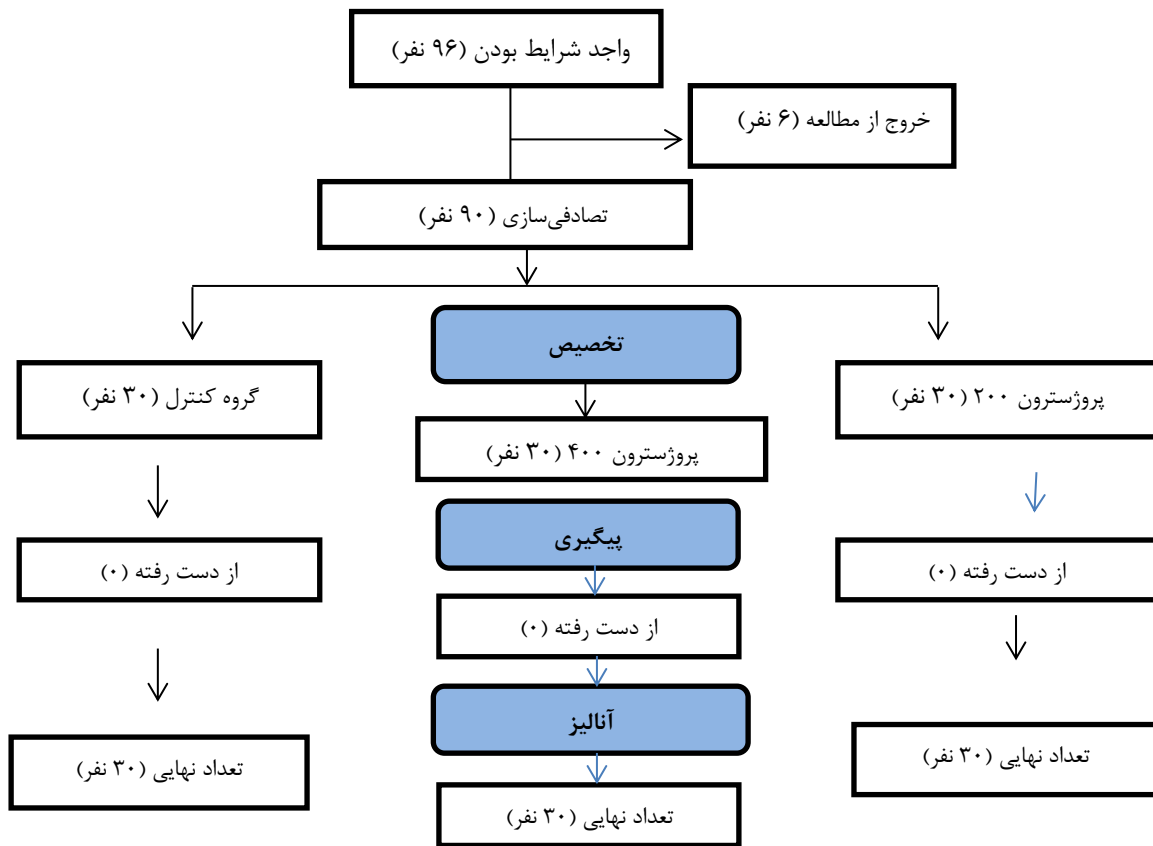
تحت سونوگرافی کالر داپلر عروق رحمی، شریان ناف و مغزی میانی جنین قرار گرفتند. مقاومت عروق بر اساس پارامترهای داپلر شاخص مقاومت (RI)^۱ و شاخص ضربان‌پذیری (PI)^۲ سنجیده شد. همچنان برای کنترل انقباضات، تا قبل از ۳۲ هفته، ایندومتاسین و بعد از آن آدالات تجویز شد.

علاوه بر این، در گروه اول و دوم به ترتیب شیاف پروژسترون ۴۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی به صورت واژینال تجویز و گروه سوم هم به عنوان گروه شاهد تحت مطالعه قرار گرفت. قابل توجه است که پروژسترون به صورت تک‌دوز تجویز شد. هر سه گروه ۴۸ ساعت بعد مجدداً تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفته و مقادیر RI و PI شریان‌های رحمی، ناف و مغزی میانی جنین مجدداً تعیین شد. سونوگرافی داپلر توسط یک متخصص انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام گرفت. برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک و برای تعیین روابط بین متغیرها برحسب نیاز از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، کروسکال والیس، کای اسکور، دقیق فیشر، تی‌زوجی، ویلکاکسون، من‌ویتنی‌یو و رگرسیون لجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. کد اخلاق مطالعه IR.Semums.rec.1398.187 و کد کارآزمایی بالینی آن IRCT20151228025732N48 بود. نمودار کانسورت در شکل ۱ نشان داده شده است.

¹ Resistance Index

² pulsatility index



شکل ۱- نمودار کانسورت

یافته‌ها

پارایته، سن حاملگی، طول سرویکس، سابقه زایمان پره‌ترم و PI و RI شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در بدو بستری تفاوت معنادار با یکدیگر نداشتند ($p > 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱ مشخصات دموگرافیک، سابقه پزشکی و مقادیر PI و RI در بدو بستری در گروه‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد. سه گروه از بیماران از لحاظ سن مادر،

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و سابقه پزشکی و مقادیر PI و RI در بدو بستری در گروه‌های مورد بررسی

سطح معنی‌داری	گروه			متغیر
	پروژسترون ۴۰۰	پروژسترون ۲۰۰	کنترل	
*.۰/۵۹۱	۲۷/۳±۵/۷	۲۸/۴±۶/۷	۲۶/۸±۶/۲	سن مادر (سال)
**./۰/۶۶۵	۱/۸۷±۰/۹۷	۱/۷۳±۱/۰۵	۱/۸۷±۱/۱۴	پارایته
**./۰/۳۱۲	۳۱/۱±۱/۷	۳۰/۲±۲/۲	۳۰/۴±۲/۶	سن حاملگی (هفته)
**./۰/۰۹۱	۳۲/۵±۲/۶	۲۹/۸±۲/۶	۳۰/۲±۲/۴	طول سرویکس (میلی‌متر)
***./۰/۰۷	(./۰/۹۳/۳) ۲۸	(./۰/۹۶/۷) ۲۹	(./۰/۷۶/۷) ۲۳	ندارد
	(./۰/۶/۷) ۲	(./۰/۳/۳) ۱	(./۰/۲۳/۳) ۷	دارد
**./۰/۲۲۵	۰/۸۱±۰/۱۶	۰/۹۴±۰/۴۷	۰/۷۸±۰/۳۴	PI رحمی
*./۰/۰۵۰	۰/۵۳±۰/۰۶	۰/۵۵±۰/۱۵	۰/۴۸±۰/۰۸	RI رحمی
**./۰/۱۳۵	۰/۹۶±۰/۱۷	۰/۸۸±۰/۲۰	۱/۰۴±۰/۳۸	PI نافی
*./۰/۱۵۰	۰/۶۳±۰/۰۶	۰/۵۹±۰/۰۸	۰/۶۲±۰/۰۹	RI نافی
*./۰/۳۳۷	۱/۹۲±۰/۴۴	۲/۰۵±۰/۵۷	۱/۸۸±۰/۳۸	PI مغزی میانی جنین
**./۰/۲۹۹	۰/۸۴±۰/۰۶	۰/۸۵±۰/۱۱	۰/۸۱±۰/۰۷	RI مغزی میانی جنین

*آزمون آنووا، **آزمون کروسکال-والیس، ***آزمون دقیق فیشر

جنین در ۴۸ ساعت بعد از مداخله به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد، درحالی که میزان تغییر در گروه کنترل ۴۸ ساعت بعد تفاوت معناداری نسبت به بدو بستری نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲ شاخص‌های PI و RI شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در گروه‌های مورد بررسی در بدو بستری و ۴۸ ساعت بعد را نشان می‌دهد. در گروه‌های پروژسترون ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم، PI و RI در هر سه شریان رحمی، نافی، و مغزی میانی

جدول ۲- شاخص‌های PI و RI شریان‌های رحمی، نافی، و مغزی میانی جنین در گروه‌های مورد بررسی در بدو بستری و ۴۸ ساعت بعد

متغیر	زمان اندازه‌گیری	پروژسترون ۲۰۰	سطح مغزی میانی	پروژسترون ۴۰۰	سطح مغزی میانی	کنترل	سطح مغزی میانی
PI رحمی	بدو بستری	۰/۹۴±۰/۴۷	* $p < 0.001$	۰/۸۱±۰/۱۶	** $p < 0.005$	۰/۷۸±۰/۳۴	** $p < 0.001$
	۴۸ ساعت بعد	۰/۸۴±۰/۴۲		۰/۷۳±۰/۱۳		۰/۸۶±۰/۵۹	
RI رحمی	بدو بستری	۰/۵۵±۰/۱۵	* $p < 0.001$	۰/۵۳±۰/۰۶	** $p < 0.001$	۰/۴۸±۰/۰۸	* $p < 0.05$
	۴۸ ساعت بعد	۰/۵۰±۰/۱۳		۰/۴۸±۰/۰۸		۰/۴۷±۰/۱۱	
PI نافی	بدو بستری	۰/۸۸±۰/۲۰	* $p < 0.002$	۰/۹۶±۰/۱۷	* $p < 0.001$	۱/۰۴±۰/۳۸	** $p < 0.001$
	۴۸ ساعت بعد	۰/۸۲±۰/۱۹		۰/۸۸±۰/۱۵		۱/۲۴±۰/۶۳	
RI نافی	بدو بستری	۰/۵۹±۰/۰۸	** $p < 0.001$	۰/۶۲±۰/۰۶	* $p < 0.001$	۰/۶۲±۰/۰۹	** $p < 0.001$
	۴۸ ساعت بعد	۰/۵۵±۰/۰۸		۰/۵۸±۰/۰۸		۰/۶۴±۰/۱۶	
PI مغزی میانی جنین	بدو بستری	۲/۰۵±۰/۵۷	* $p < 0.001$	۱/۹۲±۰/۴۴	** $p < 0.003$	۱/۸۸±۰/۳۸	** $p < 0.001$
	۴۸ ساعت بعد	۱/۷۶±۰/۴۰		۱/۷۷±۰/۴۶		۱/۹۹±۰/۴۴	
RI مغزی میانی جنین	بدو بستری	۰/۸۵±۰/۱۱	* $p < 0.001$	۰/۸۴±۰/۰۶	** $p < 0.001$	۰/۸۱±۰/۰۷	* $p < 0.05$
	۴۸ ساعت بعد	۰/۸۰±۰/۱۰		۰/۷۹±۰/۰۷		۰/۸۱±۰/۰۸	

*آزمون ویلکاکسون، **آزمون تی زوجی

نتایج آزمون تعقیبی بون فرونی در مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها، در همه موارد، میزان کاهش در گروه‌های پروژسترون نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود ($p < 0.05$)، در حالی که دو گروه پروژسترون تفاوت معناداری از این لحاظ با یکدیگر نداشتند ($p > 0.05$).

جدول ۳ تغییرات RI و PI شریان‌های رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در گروه‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد. سه گروه از لحاظ میزان تغییرات در RI شریان رحمی و PI و RI شریان‌های نافی و مغزی میانی جنین تفاوت معناداری داشتند ($p < 0.05$) (جدول ۳) که بر اساس

جدول ۳- تغییرات RI و PI شریان‌های رحمی، نافی، و مغزی میانی جنین در گروه‌های مورد بررسی

گروه	کنترل	پروژسترون ۲۰۰	پروژسترون ۴۰۰	سطح مغزی میانی
PI رحمی	۰/۰۸±۰/۴۶	-۰/۱۰±۰/۱۶	-۰/۰۸±۰/۱۵	* $p < 0.05$
RI رحمی	-۰/۰۱±۰/۱۱	-۰/۰۵±۰/۰۵	-۰/۰۵±۰/۰۸	* $p < 0.03$
PI نافی	۰/۲۰±۰/۵۰	-۰/۰۶±۰/۱۲	-۰/۰۸±۰/۱۰	* $p < 0.003$
RI نافی	۰/۰۳±۰/۱۱	-۰/۰۴±۰/۰۵	-۰/۰۴±۰/۰۶	* $p < 0.001$
PI مغزی میانی جنین	۰/۱۱±۰/۵۱	-۰/۲۹±۰/۴۵	-۰/۱۵±۰/۳۸	* $p < 0.001$
RI مغزی میانی جنین	-۰/۰۰۲±۰/۰۹	-۰/۰۵±۰/۰۶	-۰/۰۵±۰/۳۲	* $p < 0.01$

*آزمون کروسکال والیس

در زنانی که در ۴۸ ساعت بعد از مداخله، PI و RI شریان‌های رحمی، ناف‌ی و مغزی میانی جنین آنها در چارک بالایی قرار داشت، یعنی مقاومت عروقی بالاتری نسبت به دیگران داشتند، خطر زایمان پره‌ترم بیشتر بود (OR در همه موارد بیشتر از ۱) که این بالاتر بودن خطر زایمان در زنانی که شاخص مقاومت ناف‌ی آنها در چارک چهارم بود، از لحاظ آماری نیز معنادار بود ($p < 0.05$) (جدول ۴).

میانگین هفته ختم بارداری در گروه‌های پروژسترون بیشتر از گروه کنترل بود، اما اختلاف بین سه گروه معنادار نبود ($p > 0.05$). این میانگین در گروه کنترل $36/2 \pm 2/7$ ، در گروه پروژسترون ۲۰۰ برابر با $36/5 \pm 2/9$ و در گروه پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم برابر با $37/1 \pm 1/8$ بود ($p = 0.565$).

جدول ۴ خطر زایمان پره‌ترم برای زنانی که PI و RI شریان‌های رحمی، ناف‌ی و مغزی میانی آنها در ۴۸ ساعت بعد از مداخله در چارک بالایی بود را نشان می‌دهد.

جدول ۴- خطر زایمان پره‌ترم برای زنانی که PI و RI شریان‌های رحمی، ناف‌ی، و مغزی میانی آنها در ۴۸ ساعت بعد از مداخله در چارک بالایی بود

متغیر	95% CI		OR
	Lower	Upper	
معنی‌داری	سطح		
PI رحمی	۰/۵۹۸	۷/۰۹۷	۲/۰۶۱
RI رحمی	۰/۶۷۹	۸/۳۸۶	۲/۳۸۶
PI ناف‌ی	۰/۴۷۴	۵/۳۰۹	۱/۵۸۷
RI ناف‌ی	۱/۰۰۹	۱۱/۱۸۱	۳/۳۵۸
PI MCA	۰/۳۹۰	۴/۸۵۰	۱/۳۷۵
RI MCA	۰/۳۴۸	۴/۲۲۳	۱/۲۱۲

نقاط cut-off برای PI رحمی ۰/۸۸۷، برای RI رحمی ۰/۵۳۷، برای PI ناف‌ی ۰/۹۷۵، برای RI ناف‌ی ۰/۶۱۵، برای PI مغزی میانی جنین ۰/۸۴۰ و برای RI مغزی میانی جنین ۰/۸۴۰.

در مطالعه حاضر گروه‌های مورد بررسی از لحاظ سن مادر، پاریته، سن حاملگی، سابقه پره‌ترم و طول سرویکس تفاوت معناداری نداشتند؛ به عبارت دیگر سه گروه مورد بررسی در ابتدای مطالعه از لحاظ این پارامترها در وضعیت یکسانی قرار داشتند که این باعث می‌شود تا پارامترهای مذکور بر نتایج مطالعه تأثیر نگذارند یا کمتر تأثیر داشته باشند.

در مطالعه حاضر ۴۸ ساعت بعد از تجویز واژینال هر یک از دو دوز پروژسترون ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم، PI و RI شریان‌های رحمی، ناف‌ی، و مغزی میانی جنین به‌طور معناداری نسبت به قبل از مداخله کاهش یافت. یکی از عواملی که ارتباط آن با زایمان پره‌ترم با پیشرفت در تکنیک‌های ارزیابی داپلر در دهه‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، اختلال در سیستم گردش خون رحمی جفتی است؛ به طوری که در سال‌های اخیر تعداد رو به رشدی از مطالعات این ارتباط را بررسی کرده و نشان داده‌اند که شاخص‌های داپلر شریان‌های رحمی

بحث

با توجه به مزایای تجویز پروژسترون از مسیر واژینال شامل: فراهم کردن غلظت‌های پلاسمایی پایدارتر و سطوح بافتی یکپارچه‌تر از دارو، رهايش هدفمند به درون آندومتر و اثر اولین عبور از رحم و همراهی با حداقل عوارض ناگوار (۲۰، ۲۳، ۲۴)، در مطالعه حاضر مسیر واژینال برای تجویز این دارو انتخاب شد.

با توجه به اینکه کاهش PI و RI شریان MCA در مواردی پاتولوژیک و مطرح کننده brain sparing می‌باشد که اختلال خون‌رسانی به جنین مطرح شده و قبل از آن RI و PI شریان ناف‌ی افزایش پیدا می‌کند که در پاسخ به این اتفاق مقاومت شریان مغزی میانی کاهش می‌یابد، در مطالعه حاضر مقاومت در شریان‌های ناف‌ی هم کاهش پیدا کرد و نسبت MCA PI به Umblical PI کاهش پاتولوژیک نداشته و این نسبت به زیر ۵٪ در بیماران مورد مطالعه نرسید و این نشان دهنده brain sparing نمی‌باشد.

جفتی با افزایش خطر زایمان پره‌ترم مرتبط هستند. تغییرات ساختاری و عملکردی در سیستم عروقی رحم در بارداری بر مبنای الزامات تغذیه‌ای جنین رخ می‌دهد و نقص در این سیستم و ناتوانی آن برای حمایت کافی از رشد و تکامل جنین، منجر به برخی حوادث مانند محدودیت رشد داخل رحمی، پره‌اکلامپسی و زایمان پره‌ترم می‌شود. پروژسترون در حفظ ریلکسیشن رحم در نیمه دوم حاملگی نقش مهمی دارد، اگرچه مکانیسم آن در پیشگیری از زایمان پره‌ترم هنوز کامل مشخص نشده است، اما اثر ضدالتهای، جلوگیری از تشکیل اتصالات شکاف دار در میومتر و اثر مستقیم بر سرویکس، از جمله علل احتمالی مطرح شده‌اند و علاوه بر این پروژسترون یک شل کننده عضله صاف است و دارای اثر وازودیلاتوری بر شریان‌ها و وریدهای جفتی می‌باشد و به لحاظ فیزیولوژیک می‌تواند از لحاظ حفظ مقاومت پایین عروقی و تأمین جریان خون کافی در گردش خون جفتی حائز اهمیت باشد و از طریق این مکانیسم در پیشگیری از زایمان پره‌ترم مؤثر باشد (۱۱، ۱۲، ۱۸).

از لحاظ تأثیر پروژسترون بر شریان رحمی، در مطالعه فرهان و همکاران (۲۰۱۸) تجویز پروژسترون رکتال ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت یک هفته در زنان با سن حاملگی ۲۸-۳۷ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر، باعث کاهش معنادار هر دو شاخص مقاومت و ضربان‌پذیری شریان رحمی نسبت به قبل از تجویز شد که علی‌رغم تفاوت سن حاملگی بیماران و مسیر و مدت تجویز دارو، نتایج آنها با مطالعه حاضر مطابقت داشت (۲۵). در مطالعه موحد و همکاران (۲۰۱۹) تجویز شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲ هفته در زنان مبتلا به تهدید به سقط با سن حاملگی ۱۲-۷ هفته، موجب کاهش معنادار هر دو شاخص مقاومت و ضربان‌پذیری شریان رحمی نسبت به قبل از مصرف این دارو می‌شد که باز هم علی‌رغم تفاوت شرایط بیماری و سن حاملگی بیماران و نیز مدت تجویز پروژسترون، نتایج آنها با مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۶). در مطالعه جمال و همکاران (۲۰۲۱) در زنان با سن حاملگی ۲۰-۱۶ هفته که در سونوگرافی داپلر شواهدی مبنی بر افزایش مقاومت شریان رحمی داشتند، درمان

با پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۴ هفته باعث کاهش معنادار شاخص ضربان‌پذیری شریان رحمی نسبت به قبل از مصرف آن شد. در این مورد نیز با وجود متفاوت بودن شرایط بیماران و طول مدت دریافت پروژسترون، یافته آنها نیز همسو با مطالعه حاضر نشان‌دهنده کاهش معنادار مقاومت عروق رحمی بعد از تجویز پروژسترون واژینال بود (۲۷).

از لحاظ تأثیر پروژسترون بر سایر شریان‌ها علاوه بر شریان رحمی، نتایج مطالعه برنا و همکاران (۲۰۲۲) که بر روی زنان در معرض تهدید به زایمان زودرس با سن حاملگی ۳۷-۲۸ هفته انجام شد، نشان داد که تک‌دوز پروژسترون واژینال ۴۰۰ میلی‌گرم باعث کاهش معنادار شاخص ضربان‌پذیری و مقاومت شریان‌های رحمی و مغزی میانی جنین در ۲۴ ساعت بعد از مصرف نسبت به قبل از مصرف می‌شود. علی‌رغم تفاوت در زمان اندازه‌گیری پارامترهای داپلر بعد از درمان و تفاوت سن حاملگی بیماران در دو مطالعه، اما نتایج آن‌ها با مطالعه حاضر مشابهت داشت (۱۹). عبدالحامد (۲۰۱۲) (۲۸) در مطالعه‌ای بر روی زنان با سن حاملگی ۲۴-۲۰ هفته در معرض خطر زایمان پره‌ترم نشان داد که تجویز پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت یک هفته باعث کاهش معنادار PI و RI شریان‌های رحمی و مغزی میانی جنین نسبت به قبل از مصرف می‌شود که با مطالعه حاضر همخوانی داشت. از طرف دیگر، نتایج مطالعه ماگد و همکاران (۲۰۲۰) بر روی زنان باردار با سن حاملگی ۳۴-۱۸ هفته در معرض خطر بالای زایمان پره‌ترم نشان داد که تجویز پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه ۲ بار به مدت یک هفته تأثیر معناداری بر کاهش PI و RI شریان‌های رحمی، ناف، و مغزی میانی جنین ندارد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت (۱۸). این تناقض شاید به این دلیل باشد که جمعیت مورد بررسی آنها با مطالعه حاضر متفاوت بود؛ به طوری که بیماران آنها تشخیص پره‌ترم لیبر نداشتند، بلکه شامل زنانی بودند که به دلیل داشتن ریسک فاکتور جدی زایمان پره‌ترم (سابقه زایمان پره‌ترم و یا طول سرویکس کمتر از ۲۵ میلی‌متر) تحت پروفیلاکسی با پروژسترون قرار گرفته

بودند. نتایج مطالعه وفائی و همکاران (۲۰۱۶) بر روی زنان با سن حاملگی ۳۳-۱۸ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر نشان داد که تک‌دوز پروژسترون واژینال ۴۰۰ میلی‌گرم باعث کاهش قابل توجه شاخص ضریب‌پذیری شریان رحمی در ۷۲ ساعت پس از مداخله می‌شود که از این لحاظ مشابه با مطالعه حاضر بود، اما تأثیر معناداری بر پارامترهای داپلر شریان نافی و مغزی میانی جنین نداشت که از این لحاظ با مطالعه حاضر مطابقت نداشت (۲۰). در مطالعه نیرومنش و همکاران (۲۰۱۸) تک‌دوز پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم در زنان باردار با سن حاملگی ۳۲-۱۶ هفته که به منظور مدیریت پره‌ترم لیبر بدون علامت، تحت درمان با پروژسترون قرار داشتند، موجب کاهش PI و RI شریان‌های رحمی و مغزی میانی جنین در ۲۴ ساعت بعد از مداخله می‌شد که از این نظر مشابه با مطالعه حاضر بود، اما میزان این کاهش در مطالعه آنها معنادار نبود که از این نظر با مطالعه حاضر در تناقض بود (۲۲). در مطالعه بردا و همکاران (۲۰۱۰) که بر روی زنان با سن حاملگی ۳۳-۱۸ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر انجام شد، تک‌دوز پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم با کاهش قابل توجه شاخص ضریب‌پذیری شریان مغزی میانی جنین در ۲۴ ساعت بعد از مداخله همراه بود (۲۱) که همسو با نتایج مطالعه حاضر بود، اما برخلاف مطالعه حاضر، این مداخله تأثیر قابل توجهی بر مقاومت شریان‌های رحمی و نافی بعد از ۲۴ ساعت نشان نداد. در توضیح اختلافات مشاهده شده در بین مطالعات باید اشاره کرد که عوامل بسیار متعددی ممکن است در این تفاوت‌ها دخالت داشته باشند که از آن جمله می‌توان به تفاوت از لحاظ زمان شروع مصرف، دوز مصرفی و مدت مصرف پروژسترون؛ تفاوت از لحاظ مشخصات دموگرافیک و سابقه پزشکی بیماران؛ تفاوت از لحاظ زمان ارزیابی پارامترهای داپلر بعد از درمان؛ و تفاوت‌های متودولوژیک در بین مطالعات به‌عنوان مثال از لحاظ معیارهای انتخاب نمونه و حجم نمونه اشاره کرد.

علی‌رغم وجود برخی اختلافات در بین مطالعات، نتایج مطالعه حاضر همسو با یافته‌های اکثریت مطالعات،

نشان‌دهنده این بود که درمان با پروژسترون واژینال با کاهش قابل توجه مقاومت شریان‌های رحمی، جفتی و جنینی همراه است که این به نوبه خود منعکس کننده تأثیر واژودیلاتوری پروژسترون بر گردش خون مادر و جنین می‌باشد.

علاوه بر این، در مطالعه حاضر میزان کاهش مقاومت عروق رحمی، نافی و مغزی میانی جنین در گروه‌های پروژسترون ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم با گروه کنترل نیز مقایسه شد که نتایج نشان‌دهنده کاهش معنادار همه شاخص‌ها، به‌جز شاخص ضریب‌پذیری شریان رحمی در مقایسه با گروه کنترل بود.

کمتر مطالعه‌ای چنین مقایسه‌ای را با گروه کنترل انجام داده است. در این راستا، در مطالعه سینتسان و همکاران (۲۰۲۱) که بر روی زنان با سن حاملگی ۱۴-۱۱ هفته در معرض تهدید به سقط انجام شد، در مقایسه با گروه کنترل، مصرف یک هفته‌ای پروژسترون واژینال اثر معناداری بر شاخص ضریب‌پذیری شریان رحمی نداشت که علی‌رغم تفاوت آن از لحاظ شرایط بیماری، سن حاملگی و مدت مصرف دارو، یافته آن با مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۴). شایان ذکر است که در مطالعه سینتسان به دوز پروژسترون اشاره نشده بود. از سوی دیگر، در مطالعه جمال و همکاران (۲۰۲۱) پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم (روزانه به‌مدت ۴ هفته) باعث کاهش معنادار شاخص ضریب‌پذیری شریان رحمی در مقایسه با گروه کنترل شد که با مطالعه حاضر مطابقت نداشت که شاید علت اصلی این تفاوت، مصرف طولانی مدت پروژسترون در مطالعه آنها باشد (۲۷).

یک یافته جالب توجه در مطالعه حاضر این بود در زنانی که میزان شاخص ضریب‌پذیری و مقاومت عروق آنها ۴۸ ساعت بعد از مداخله در چارک بالایی بود، خطر زایمان پره‌ترم نیز در آنها بیشتر بود (افزایش ریسک ۱/۲۱، ۱/۳۷، ۱/۵۸، ۲/۰۶، ۲/۳۸، ۳/۳۵ برابری به‌ترتیب برای RI مغزی میانی جنین، PI مغزی میانی جنین، PI نافی، PI رحمی، RI رحمی و RI نافی)

در این راستا، در مطالعه کارتر و همکاران (۲۰۱۵) زنان بارداری که شاخص ضریب‌پذیری و مقاومت شریان رحمی آنها در سه ماهه اول بارداری در چارک بالایی

قرار داشت، به ترتیب با افزایش ۱/۲۹ برابری (۱/۷۷-۰/۹۴؛ $OR=1/29$) و ۱/۰۶ برابری (۱/۴۹-۰/۷۶؛ $OR=1/06$) خطر زایمان پره‌ترم مواجه بودند (۵). در مطالعه وان‌زیجل و همکاران (۲۰۲۰) بالاتر بودن شاخص ضربان‌پذیری شریان رحمی در سه ماهه دوم بارداری از صدک ۹۰ام، با افزایش ۱/۹۴ برابری ریسک زایمان پره‌ترم همراه بود (۲/۷۱-۱/۳۹؛ $OR=1/94$) (۹). در مطالعه میسرا و همکاران (۲۰۰۹) بالاتر بودن شاخص مقاومت شریان رحمی و نافی زنان باردار به ترتیب با افزایش ۲/۴۷ برابری و ۲/۰۲ برابری خطر زایمان پره‌ترم همراه بود (۳۳). علی‌رغم اینکه مطالعات فوق از لحاظ سن حاملگی و شرایط افراد مورد بررسی با مطالعه حاضر تفاوت داشتند؛ به طوری که هر سه مطالعه بر روی زنان باردار مراجعه کننده برای غربالگری عمومی انجام گرفته بودند، اما نتایج آنها با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. بیشتر بودن مقدار عددی خطر زایمان پره‌ترم در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات فوق ممکن است به این دلیل باشد که مطالعه حاضر بر روی زنانی انجام گرفت که در معرض خطر زایمان زودرس بودند و نه جمعیت عمومی زنان باردار، از این رو بالاتر بودن این ریسک در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات فوق طبیعی به نظر می‌رسد. به طور کلی آنچه می‌توان از این یافته‌ها استنباط کرد آن است که به نظر می‌رسد بالا بودن مقاومت عروق رحمی- جفتی ممکن است یکی از عواملی باشد که در بروز زایمان پره‌ترم نقش دارد.

مکانیسم اثر وازودیلاتوری پروژسترون واژینال در جلوگیری از پره‌ترم لیبر هنوز ناشناخته است. برخی محققین هر دو مکانیسم ژنومیک (از طریق گیرنده‌های هسته‌ای) و غیرژنومیک (از طریق گیرنده‌های غشایی) را پیشنهاد می‌کنند (۲۹). نشان داده شده است که پروژسترون از طریق افزایش بیان و فعالیت سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، موجب افزایش پروستاگلندین که یک گشاد کننده عروق است، در سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها می‌شود (۳۰). علاوه بر این، پروژسترون از طریق مهار سریع تجمع پلاکتی در تنظیم تون عروقی نقش دارد (۱۴). پروژسترون همچنین از طریق

ممانعت از ورود کلسیم به میوسیت از طریق مسدود کردن کانال‌های غشایی، منجر به کاهش تون ماهیچه صاف عروق می‌شود (۳۱) که این نیز می‌تواند مقاومت شریان‌ها را کاهش دهد. در این راستا، تغییرات مشاهده شده در مقاومت شریان مغزی میانی جنین در مطالعه حاضر می‌تواند نشان‌دهنده همین تأثیر موضعی پروژسترون از طریق مسدود کردن کانال‌های کلسیم در تونیکا مدیای عروق (۲۲، ۳۱) و در نتیجه کاهش مقاومت آن باشد.

نتایج مطالعه حاضر تفاوتی بین دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال نشان نداد. در مطالعات قبلی نیز دوزهای مختلف پروژسترون از جمله ۹۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۲۵۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم استفاده شده بود (۱۵، ۲۰، ۳۵-۳۲)، اما نتایج مطالعات در مورد اثربخشی پروژسترون بر حسب دوز یکسان نبوده و توافق کامل بر روی دوز بهینه آن وجود ندارد، لذا نیاز به انجام مطالعات بیشتر برای تعیین دوز بهینه آن است. در هر صورت آنچه در مطالعه حاضر دوز ۴۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال، ارجحیت مشهودی بر دوز ۲۰۰ میلی‌گرم آن نداشت و به نظر می‌رسد استفاده از دوز پایین‌تر در عین حالی که ممکن است با عوارض مرتبط با مصرف داروی کمتری داشته باشد، به همان اندازه دوز بالاتر نیز مؤثر باشد.

همچنین پروژسترون خوراکی با عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، خستگی و سردرد همراه است که معمولاً در تجویز واژینال اتفاق نمی‌افتد (۳۶). همچنین پروژسترون عوارض جانبی نامطلوب دیگری مانند افسردگی عاطفی، ناراحتی پستان و سرطان‌زایی بالقوه ایجاد می‌کند (۳۷). از طرفی پروژسترون به‌عنوان یک عامل بروز دیابت در طول حاملگی شناخته شده است. مکانیسم بیان شده شامل افزایش مقاومت به انسولین به دلیل پاسخ تطابقی بتا در افزایش ترشح انسولین و کاهش بروز GLUT-4 است (۳۸).

محدودیت‌ها و پیشنهادات

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که ترخیص برخی از بیماران قبل از ۴۸ ساعت و عدم مراجعه آنها برای انجام سونوگرافی دوم و عدم حضور همیشگی

حاملگی ۳۳-۲۴ هفته با تشخیص پره‌ترم لیبر، موجب کاهش معنادار مقاومت عروق رحمی، نافی و جنینی بعد از ۴۸ ساعت می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل بیمارستان امیرالمومنین سمنان که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

رادیولوژیست در بیمارستان باعث شد که تعداد زیادی از بیماران از دسترس خارج شوند و زمان انجام مطالعه طولانی شود. علاوه بر این، عدم پیگیری طولانی‌مدت مادران و نوزادان از لحاظ عوارض احتمالی مرتبط با پروژسترون، دیگر محدودیت این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز تک‌دوز ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال در زنان با سن

منابع

1. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2020; 69:40-9.
2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2020; 150(1):31-3.
3. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *In Seminars in fetal and neonatal medicine* 2016; 21(2):80-88.
4. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *In Seminars in fetal and neonatal medicine* 2016; 21(2):68-73.
5. Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, et al. Evaluating the optimal definition of abnormal first-trimester uterine artery doppler parameters to predict adverse pregnancy outcomes. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2015; 34(7):1265-9.
6. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(1):75-83.
7. Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta* 2013; 34(1):14-9.
8. Babacan A, Dündar Ö, Muhcu M, Müngen E, Atay V, Kızılaslan C, et al. Early predictors of preterm labor and preeclampsia: A prospective study. *Gülhane Tıp Dergisi* 2017; 59(2):33.
9. van Zijl MD, Koullali B, Mol BW, Snijders RJ, Kazemier BM, Pajkrt E. The predictive capacity of uterine artery Doppler for preterm birth—A cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2020; 99(4):494-502.
10. Varughese EE, Brar PS, Dhindsa SS. Uterine blood flow during various stages of pregnancy in dairy buffaloes using transrectal Doppler ultrasonography. *Animal Reproduction Science* 2013; 140(1-2):34-9.
11. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2011; 25(3):313-27.
12. Kovo M, Schreiber L, Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. *Thrombosis research* 2013; 131:S18-21.
13. Van Zijl MD, Koullali B, Mol BW, Pajkrt E, Oudijk MA. Prevention of preterm delivery: current challenges and future prospects. *International journal of women's health* 2016; 633-45.
14. Lalooha F, Movahed F, Chegini V, Pakniat H, Takaloo F. The effect of vaginal progesterone suppository on prevention of preterm delivery. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2019; 24(2):111-8.
15. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 206(5):376-86.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):964-73.
17. Schmouder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 47(4):527-36.
18. Maged AM, Shoab AY, Hussein EA, Alsawaf AH, Mahmoud DS, AbdAllah AA, et al. The effect of antenatal vaginal progesterone administration on uterine, umbilical, and fetal middle cerebral artery doppler flow: a cohort study. *American Journal of Perinatology* 2020; 37(05):491-6.

19. Borna S, Borna H, Gotbizadeh F, Jahani M. Evaluation of Progesterone Effects on Fetal Doppler Velocimetry. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2022; 1(3).
20. Vafaei H, Zamanpour T, Shahraki HR. Preterm birth prevention: effects of vaginal progesterone administration on blood flow impedance in uterine-fetal circulation by Doppler sonography. *Global Journal of Health Science* 2016; 8(7):172-8.
21. Barda G, Ben-Haroush A, Barkat J, Malinger G, Luria O, Golan A, et al. Effect of vaginal progesterone, administered to prevent preterm birth, on impedance to blood flow in fetal and uterine circulation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2010; 36(6):743-8.
22. Niromanesh S, Moghadam SF, Sherbaf FR. Maternal and Fetal Doppler Blood Flow Velocimetry Changes in the Management of Asymptomatic Preterm Labor With Vaginal Progesterone Tablet. *Acta Medica Iranica* 2018: 398-404.
23. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2009; 88(11):1180-9.
24. Çintesun E, Çintesun FN, Mammadova N, Çelik Ç. The influence of vaginal progesterone on Uterine Artery Pulsatility Index. *Ginekologia Polska* 2021; 92(6):436-9.
25. Farhan FS, Hameed BH, Zghair MA. The effect of rectal progesterone on Doppler parameters of the uterine arteries for the prevention of preterm delivery in Iraqi population. *Asian J Pharm Clin Res* 2018; 11(10):1-4.
26. Movahed F, Abotorabi S, Pakniat H, Abbasi S. Effects of vaginal progesterone suppository on uterine artery resistance in women with threatened abortion. *Koomesh* 2019; 21(3):444-8.
27. Jamal A, Moshfeghi M, Molaei B, Moradi Y, Hashemi N. The effect of vaginal progesterone on Doppler findings in increased uterine artery resistance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2021; 34(16):2630-3.
28. Abd El Hameed AA. Vaginal versus intramuscular progesterone in the prevention of preterm labor and their effect on uterine and fetal blood flow. *Middle East Fertility Society Journal* 2012; 17(3):163-9.
29. Bomba-Opon DA, Kosinska-Kaczynska K, Kosinski P, Wegrzyn P, Kaczynski B, Wielgos M. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25(7):1156-9.
30. Akbari S, Birjandi M, Mohtasham N. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2009; 14(3):11-9.
31. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2015; 122(1):80-91.
32. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *The lancet* 2016; 387(10033):2106-16.
33. Misra VK, Hobel CJ, Sing CF. Placental blood flow and the risk of preterm delivery. *Placenta* 2009; 30(7):619-24.
34. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; 30(5):675-86.
35. Hermenegildo C, Oviedo PJ, Garcia-Martinez MC, Garcia-Perez MA, Tarin JJ, Cano A. Progestogens stimulate prostacyclin production by human endothelial cells. *Human Reproduction* 2005; 20(6):1554-61.
36. Bar J, Lahav J, Hod M, Ben-Rafael Z, Weinberger I, Brosens J. Regulation of platelet aggregation and adenosine triphosphate release in vitro by 17 β -estradiol and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 84(10):695-700.
37. Economy KE, Abuhamad AZ. Calcium channel blockers as tocolytics. *In Seminars in Perinatology* 2001; 25(5):264-271.
38. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013(7).