مقایسه اثرات hCG و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر ناهید لرزاده✦ افسانه دهنوری✦✦ مرضیه مؤمن نسب✦✦✦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۸

چکیده

مقدمه : با توجه به شیوع بالای زایمان زودرس و عوارض شناخته شده آن و اینکه گیرنده های hCG در میومتر رحم انسان وجود دارد و hCG سبب مهار انقباضات میومتر در خارج از بدن می شود، در صدد برآمدیم تا اثرات درمان hCG را در زایمان زودرس بررسی کرده و همچنین با سولفات منیزیم که درمان متداول آن است نیز مقایسه کنیم

مواد و روشها: این کار آزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی زنان حامله بین ۳۵-۲۵ هفته ای مبتلا به انقباضات رحمی با کیسه آب سالم و دیلاتاسیون سرویکس کمتر از ۴ سانتی متر بستری در زایشگاههای شهرستان خرم آباد بین سالهای ۷۹ لغایت ۸۱ صورت پذیرفت.

در این بررسی ۱۰۱ زن حامله بستری در بیمارستانهای شهر خرم آباد به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه مورد (۵۰ نفر) که تحت درمان با hCG به صورت ۵۰۰۰ واحد در شروع و سپس ۱۰۰۰۰ واحد در ۵۰۰ سی سی سرم قندی ریخته و با سرعت ۲۰ قطره در دقیقه به بیماران داده شد و گروه شاهد (۵۱ نفر) تحت درمان متداول با سولفات منیزیم قرار گرفتند.

درمان تا قطع انقباضات رحمی ادامه پیدا می کرد و عوارض جنینی و مادری حین درمان نیز ثبت می شد. بیماران ۲۴ ساعت بعد از قطع درمان در بیمارستان و سپس بعد از ترخیص در مراجعاتی که به درمانگاه و مطب داشتند تا زمان زایمان پی گیری شدند.

یافته ها : گروهها به لحاظ سن مادر ، سن حاملگی و گراویدیتی تقریبا" مشابه بودند میزان تاخیر در گروه hCG ۲۲/۶۸ روز و در گروه سولفات منیزیم ۲۴/۵۷ روز بود. در گروه hCG ۹ نوزاد (۱۸ درصد) و در گروه سولفات منیزیم نیز ۹ نوزاد (۱۷/۸ درصد) در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) بستری شدند.

میانگین وزن در گروه hCG ۲۳۳۴ گرم و در گروه سولفات منیزیم ۲۲۸۷ گرم بود که اختلاف معنی دار نداشتند (p=NS). در هیچکدام از گروهها دارو قطع نشد؛ ولی میزان شکایت و عوارض در گروه سولفات منیزیم صد درصد بوده و در گروه hCG صفر بود (p<۰/۰۰۱)

نتیجه گیری: با توجه به مشابه بودن تاثیر هر دو دارو در تاخیر زایمانی و سرکوب انقباضات رحمی و میانگین وزن هنگام تولد و بدون عارضه بدون hCG، استفاده از این دارو در پیشگیری از زایمان زودرس به عنوان جانشین سولفات منیزیم منطقی به نظر می رسد و hCG یک کاندیدا مناسب درمان زایمان زودرس می باشد.

✦ متخصص زنان و زایمان – استادیار دانشگاه علوم پزشکی لرستان

✦✦ کارشناس مامایی

✦✦✦ کارشناس ارشد پرستاری، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

مقدمه

زایمان زودرس یکی از مسائل مهم طب زنان و مامایی و همچنین طب کودکان است. چون نوزادان نارس استعداد فراوان به دچار شدن عوارض سخت و مرگ دارند. حدود ۷۵٪ مرگ نوزادان فاقد ناهنجاریهای مادرزادی ناشی از زایمان زودرس است (۱).

زایمان زودرس زایمانی است که پیش از ۳۷ هفته کامل بعد از اولین روز آخرین قاعدگی رخ دهد. ا زجمله عوامل همراه با زایمان زودرس شروع زودرس انقباضات رحم است که بیشتر اوقات مادر آنها را احساس و گزارش می کند. درد پشت، احساس فشار در لگن ، احساس کرامپهای مشابه کرامپ قاعدگی نیز با زایمان زودرس همراه هستند.

در حال حاضر اساس درمان در زایمان زودرس اجتناب از زایمان می باشد و داروهایی که انقباض رحمی را کاهش داده و یا از بین می برد به طور شایع مورد استفاده قرار می گیرند. مهمترین این داروها سولفات منیزیم، مهار کننده های کانال کلسیمی، داروهای مقلد بتا و مهار کننده های پروستاگلاندین ها، اتانول دیازوکسید و اخیرا آنتاگونیست های اکسی توسین می باشد (۱،۲).

از بین این داروها در حال حاضر سولفات منیزیم یکی از پر مصرف ترین داروها در ایران می باشد که غلظت سرمی لازم آن برای مهار انقباض های رحم ۸-۵ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر است. غلظت های بیش از ۱۴ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر باعث ایجاد عوارض مختلف در مادر و جنین می شود عوارض شامل سطوح سمی آن است، که باعث آپنه، ایست قلبی ، بلوک هدایت عصبی عضلانی می شود (۲).

از طرفی گیرنده های hCG/LH در میومتر رحم انسان وجود دارد و سبب مهار انقباضات میومتر درانسان می شود. میزان گیرنده hCG/LH در میومتر در طی حاملگی بیش از میزان آن در مرحله قبل از زایمان است.

hCG[1] از طریق نوعی سیستم متصل به گیرنده Gas غشای پلاسمایی آدنیلیل سیکلاز را فعال می کند. این امر سبب کاهش اتصالات شکاف دار اختصاصی سلول های میومتری می شود و میومتر را در فاز صفر زایمانی باقی نگه می دارد و شل شدن رحم را ایجاد می کند (۳).

با توجه به این امر در صدد بر آمدیم که از hCG به عنوان یک توکولیز در درمان زایمان زودرس استفاده کنیم و اثرات درمانی و عوارض آن را با سولفات منیزیم که درمان متداول است مقایسه کنیم .

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی بر روی زنان حامله با سن حاملگی ۳۵-۲۵ هفته حاملگی مراجعه کننده به زایشگاههای سطح شهرستان خرم آباد از بهمن ماه ۷۹ لغایت بهمن ماه ۸۱ صورت پذیرفت. بیماران با کیسه آب سالم و دیلاتاسیون سرویکس کمتر از ۴ سانتی متر که دچار عوارض طبی از جمله دیابت ، بیماری ریوی ، قلبی و عروقی و همچنین در صورتی که دچار کنده شدن زودرس جفت ، عفونت تائید شده داخل رحمی نبودند، مورد پذیرش قرار گرفتند . چنانچه پس از زایمان ناهنجاری های مادرزادی وجود داشت یا ناهنجاری رحمی تائید می شد، مورد از مطالعه حذف می گردید. آزمایش کامل ادراری از نظر رد عفونت ادراری نیز انجام می شد. این بیماران بر اساس تصمیم خود در دو گروه مورد (درمان با hCG) و گروه شاهد (درمان با سولفات منیزیم) قرار گرفتند و ۲ گروه از نظر سن ، تعداد بارداری تقریبا همسان شدند.

در گروه مورد به بیماران آمپول hCG با دوز ۵۰۰۰ واحد در شروع و سپس ۱۰۰۰۰ واحد را در ۵۰۰ سی سی سرم قندی ریخته و به صورت ۲۰ قطره در دقیقه تزریق می شد. درمان تا قطع انقباض ها ادامه پیدا می کرد و در گروه شاهد (سولفات منیزیم) ابتدا ۴ گرم به صورت وریدی یک جا با سرعت ۱ گرم

1. Human Chorionic Gonadotropin
2. Luteinizing Hormon

در دقیقه تجویز و ادامه آن به صورت تزریق وریدی با دوز ۲ گرم در ساعت تا ۱۲ ساعت پس از قطع انقباض ها ادامه یافت و طی مدت درمان تعداد تنفس ، رفلکس های تاندونی عمقی (DTR)[1]، فشار خون برون ده ادراری و ضربان قلب جنین هر یک ساعت ثبت گردید.

بیماران تا ۲۴ ساعت پس از قطع دارو در بیمارستان تحت نظر و سپس ترخیص می شدند. در هر دو گروه جهت بلوغ ریوی دگزامتازون ۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا ۴ روز تجویز می شد. در صورتیکه انقباض ها تا یک ساعت از شروع تجویز دارو با همان شدت یا شدتی بیشتر (از نظر قدرت ، فاصله ، مدت) ادامه می یافت، داروی تجویزی قطع و بیمار تحت درمان با داروی دیگر قرار می گرفت. یا اگر در این مدت اتساع دهانه رحم پیشرفت داشته یا دیلاتاسیون[2] مشاهده می شد دارو قطع و اجازه زایمان داده می شد؛ ولی در نهایت از مطالعه حذف می شدند.

پی گیری بعدی بیمار در مراجعاتی که به درمانگاه یا مطب داشتند تا زمان زایمان ادامه می یافت و سپس اطلاعات مربوط به سن حاملگی ، وزن نوزاد ، تعداد بارداری و تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان از پرونده موقع زایمان این بیماران استخراج و جهت مقایسه میانگین ها از آزمون t مستقل و همچنین مقایسه عوارض بین دو گروه از آزمون کای اسکوئر استفاده شد.

یافته ها

در مدت مطالعه ۱۰۱ بیمار واجد شرایط مراجعه کردند که در دو گروه ۵۰ نفر (مورد) و گروه شاهد ۵۱ نفری قرار گرفتند.

میانگین سنی در گروه hCG ۲۴/۳ سال و در گروه سولفات منیزیم ۲۴/۵ سال بود. از لحاظ گراویدیتی در گروه hCG میانگین ۱/۹۸ و در گروه شاهد ($MgSo_4$) ۲/۱۲ بود.

میانگین سن حاملگی هنگام مراجعه در گروه hCG، ۳۱/۵۹ هفته و در گروه سولفات منیزیم ۳۱/۳۴ هفته بود که اختلاف معنی دار نبود (p=NS).

در بررسی میانگین روزهای تاخیر در زایمان در گروه hCG ۲۲/۶۸ روز و در گروه سولفات منیزیم ۲۴/۵۷ روز بود که اختلاف معنی دار نبود (p=NS).

در گروه hCG ۹ نوزاد (۱۸ درصد) و در گروه سولفات منیزیم ۹ نوزاد (۱۷/۸ درصد) در NICU بستری شدند.

میانگین وزن هنگام تولد در گروه hCG ۲۳۳۴ گرم و در گروه سولفات منیزیم ۲۲۸۷ گرم بود که اختلاف معنی دار آماری ملاحظه نگردید (p=NS).

در هیچ یک از دو گروه عارضه جدی مادری که منجر به قطع درمان گردد مشاهده نگردید.

وضعیت شکایت بیماران دو گروه در جدول (۳) ارائه گردیده و نشان می دهد که تمام بیماران (۱۰۰ درصد)گروه سولفات حداقل یک شکایت از جمله احساس عطش، سرخی صورت، سردرد، سرگیجه، تهوع و استفراغ را ذکر می کردند ولی در گروهhCG هیچگونه عارضه جانبی مشاهده نشد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (p<۰/۰۰۰۱)

جدول شماره ۱: توزیع زنان مبتلا به زایمان زودرس برحسب شکایت و به تفکیک نوع درمان

شکایت / گروه	سولفات منیزیم (شاهد) n=۵۱	گروه hCG (مورد) n=۵۰
عطش	۵۱	-
سرگیجه	۴	-
تهوع یا استفراغ	۳۲	-
فلاشنیک	۵۱	-
تهوع + سردرد	۲۴	-
فلاشنیک+ سردرد+ تهوع	۲۰	-
نفرات	۵۱ (٪۱۰۰)	۵۰ (٪۱۰۰)

بحث

این تحقیق نشان داد که میزان تاثیر hCG و سولفات منیزیم در پیش گیری از زایمان زودرس مشابه می باشد و hCG نیز می تواند به عنوان یک توکولیز[3] مشابه سولفات منیزیم و بدون عارضه عمل کند.

این یافته ها مشابه با تحقیق علی فرید[1] و همکاران در سال ۲۰۰۰ می باشد که به مقایسه اثرات hCG و دارونما در پیش گیری از زایمان زودرس پرداخته است و میزان توقف دردهای زایمانی با hCG، ۲۸/۸ روز بوده و با دارونما ۱۵ روز که اختلاف واضح بین دو گروه وجود داشت (۴). در مطالعه ما میزان توقف درد با hCG، ۲۲/۶۸ روز بود. ازنظر میانگین وزن نوزاد نیز در مطالعه ما با hCG، ۲۳۳۴ گرم بوده و در مطالعه علی فرید ۲۵۰۰ گرم که تقریبا" مشابه می باشد.

از طرفی در مطالعه علی فرید و همکاران ۱/۲٪ نوزادان تا ۱۸ ماهگی تحت نظر بوده که یک پیشرفت واضح در تکامل عصبی حرکتی نوزادان متولد شده که تحت درمان با hCG بودند دیده شد. این پی گیری در مطالعه ما صورت نپذیرفت ولی این مزیت دیگری نیز برای hCG می باشد.

در پیشینه تحقیق مقاله دیگری که تاثیر hCG را در جلوگیری از زایمان زودرس بررسی کرده باشد یافت نگردید و این مطالعه تنها مطالعه ای است که مقایسه hCG و سولفات منیزیم را در بر می گیرد.

در مطالعه مک هورت و همکاران در سال ۲۰۰۲ داروی جدید را با سولفات منیزیم مقایسه کرده است که مدت توقف درد زایمانی با آن ۲۶±۳۵ روز و در گروه سولفات منیزیم ۲۴±۲۸ روز بوده است (۵).

در مطالعه ما تعداد نوزادان بستری شده در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) در هردوگروه فاقد اختلاف معنی دار بود ولی در مطالعه مک هورت در گروه Rofecoxib ۱۳٪ و در گروه سولفات منیزیم ۲۲٪ بوده است که در گروه با hCG در مطالعه ما ۱۸٪ بوده است.

در مطالعه ای که بهنام فر و همکاران در سال ۸۰ در کاشان انجام دادند و به مقایسه اثرات نیفیدیپین و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس پرداخته نتیجه گرفتند که هر دو دارو در توقف دردهای زایمانی مشابه عمل می کنند و تعداد نوزادان بستری شده در (NICU) در هر دو گروه فاقد اختلاف معنی دار بود (۶) که تقریبا" مشابه مطالعه ما می باشد و نشان می دهد که نیفیدیپین نیز می تواند به جای سولفات منیزیم کاربرد داشته باشد.

از طرفی در مطالعه ای که اسماعیل پور و همکارانش در سال ۸۰ در گیلان انجام دادند، به بررسی سولفات منیزیم و دارونما در جلوگیری از زایمان زودرس پرداخته و نتیجه گرفتند که سولفات منیزیم و دارونما تفاوت چندانی در پیشگیری از زایمان زودرس پس از ۲۴ ساعت و در ۴۸ ساعت و ۷ شبانه روز بعد از آن ندارند (۷).

از طرفی عوارض مادری و جنینی از جنبه های مهم درمانی می باشد که در مطالعه ما عوارض در گروه سولفات منیزیم ۱۰۰ درصد بوده و در گروه hCG هیچگونه عارضه جانبی مشاهده نشد که مشابه مطالعه علی فرید و همکاران در سال ۲۰۰۰ می باشد که آنها نیز هیچگونه عارضه ای از hCG گزارش نکردند.

درمطالعه بهنام فر و همکاران نیز عوارض درمان با سولفات منیزیم صددرصد و بیشتر از گروه نیفیدیپین (۴۰٪) بوده است و همچنین در مطالعه گلوکل[2] در سال ۱۹۹۳ نیز ذکر شد که گروه تحت درمان با سولفات منیزیم به میزان بیشتری دچار درد قفسه سینه گردیدند و مجبور به قطع دارو شدند شاید علت عوارض منجر به قطع دارو در گروه سولفات منیزیم در تحقیق مذکور مصرف دوز بالای دارو (۶ گرم ابتدا و سپس ۳ گرم در ساعت) بوده است (۸).

1. Deep Tandon Reflex 2. Dilatation 3. Tokolysis

1. Ali-Farid 2 . Gloclc

نتیجه نهایی اینکه hCG مانند سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس مفید بوده و در توقف درد زایمانی مشابه سولفات منیزیم ولی بدون عارضه جانبی عمل می کند و از طرفی سبب یک پیشرفت واضح در تکامل عصبی ـ حرکتی نوزاد تحت درمان با آن می شود و می تواند یک کاندیدا برای درمان توکولتیک در زایمان زودرس باشد. با توجه به اینکه این مطالعه تنها مطالعه ای است که مقایسه بین این دو دارو چه در داخل و چه در خارج از کشور را در بر می گیرد و با توجه به استفاده شایع سولفات منیزیم در درمان زایمان زودرس در بیمارستانهای کشور و پر عارضه بودن آن انجام مطالعات وسیع تر را در جایگزینی نمودن آن با hCG می طلبد.

References

1. Cunningham FD, Macdondid PC Gant NP, et al , Preterm Birth Williams obstetrics 21th Ed, U.S.A Appleton and lunge, 2001; pp: 689-727
2. Parson MT, Spellacy WN. Preterm lubor Dunfrth's obstetrics and Gynecology 8th Ed newyork, lippincoft Williams, 1999; pp: 257-266
3. Cunningham FD, Macdonald PC,Gant NF, et al. Parturition Williams obstetrics. 21th Ed, V.S.A Appleton and lange, 2001; pp: 272
4. Farid A, Ali M, Baha FE. A treatment of preterm labor with hCG: A new modality. Am J Obstet- Gynecol, 2000; Apr; pp: 615
5. Mcwhorter J, Carlan SJ. Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor, Am J Obstet- Gynecol, 2002 may; p:25

۶- بهنام فر، ف؛ بهرشی، م؛ مقایسه اثرات نیفیدپیین و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس، مجله فیض، شماره ۱۸، تابستان ۸۰ ـ صص: ۷-۱

۷- اسماعیل پور، ن؛ شکریه، ر. مقایسه اثرات سولفات منیزیم و دارونما در پیشگیری از زایمان زودرس. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، (سال دهم) شماره ۳۹ و ۴۰ ـ (پائیز و زمستان ۸۰) ـ صص: ۷۷-۷۲

8. Glocl Jl, Morales WJ. Efficacy and safety of nifidipine versus magnesium sulfate in the management of preterm lubor a randomized study. Am J Obstet Gynecol, 1993;169(4): 863-872