

## تأثیر درمان توکولیتیک در مقابل درمان انتظاری در بیماران پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب

ملیحه حسن زاده<sup>\*</sup> M.D.، زهره یوسفی<sup>\*</sup> M.D.، حسن ملکوتی<sup>\*\*</sup> M.D.

### چکیده

**هدف:** ارزیابی اثر سولفات منیزیم در طولانی کردن حاملگی و پیامد نوزادان در درمان پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه آینده‌نگر بیماران پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب اثبات شده بین ۲۶ و ۳۶ هفته حاملگی به صورت راندوم به دو گروه درمان توکولیتیک با سولفات منیزیم و یا گروه درمان انتظاری تقسیم شدند. هر دو گروه استروئید و آنتی‌بیوتیک دریافت کردند. گروه مورد مطالعه شامل ۸۰ بیمار بود.

**یافته‌ها:** سولفات منیزیم در مهار زایمان زودرس در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب موثر بود، بین درمان توکولیتیک و نحوه زایمان و همچنین سن حاملگی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. رخداد زایمان در طی ۴۸ ساعت (۴۰٪ در مقابل ۷۵٪) و در طی یک هفته (۹۲٪ در مقابل ۶۵٪) در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب که تحت درمان انتظاری قرار گرفتند، شایع‌تر بود. پیامد نوزادی در گروه درمان توکولیتیک بهبود واضحی نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج بدست آمده نشان داد که توکولیز در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب منجر به افزایش سن حاملگی شده اما منجر به بهبود پیامد نوزادی نمی‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** توکولیتیک، پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب، سولفات منیزیم

### مقدمه

است و هرچه سن حاملگی پائین‌تر باشد دوره نهفته یعنی فاصله زمانی پارگی کیسه آب تا شروع دردهای زایمان زیادتر می‌شود. (۲) علت پارگی کیسه آب اکثراً ناشناخته است ولی عوامل خطر ساز پارگی کیسه آب سابقه پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب، سابقه زایمان زودرس با یا بدون پارگی کیسه آب، خونریزی واژینال، اعمال جراحی (سرکلاژ،

پارگی زودرس کیسه آب، پارگی خود به خود پرده‌های جنینی است که قبل شروع زایمان در ۳٪ حاملگی‌ها رخ می‌دهد. (۱) در صورت بروز این مسئله قبل از هفته ۳۷ حاملگی به آن پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب اطلاق می‌شود. مهمترین عارضه پارگی کیسه آب، زایمان زودرس

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۲۲، پذیرش مقاله: ۸۴/۸/۱۱

کج نویسنده مسئول: استادیار بخش زنان و زایمان، بیمارستان قائم «عج»، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد-ایران  
\* بخش زنان و زایمان، بیمارستان قائم «عج»، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، \* پزشک عمومی

آدرس پست الکترونیکی [mlhasanzadeh@Yahoo.com](mailto:mlhasanzadeh@Yahoo.com)

مامایی بیمارستان قائم «عج» شهر مشهد در طی مدت ۶ ماه از دی ماه ۱۳۷۸ تا تیر ماه ۱۳۷۹ مراجعه نموده‌اند. ابتدا اطلاعات عمومی توسط پرسشنامه جمع‌آوری گردید و به کمک مشاهده و معاینه اطلاعات کامل شد. در بدو ورود سونوگرافی جهت کلیه بیماران انجام شد.

### شرایط خروج از مطالعه

۱. فاز فعال زایمان، ۲. ممنوعیت مادری مهار زایمان (انواع فشارخون در حاملگی، بیماری قلبی، هیپرتیروئیدی، بیماری تنفسی)، ۳. ممنوعیت جنینی (مرگ جنین، چندقلویی، اریتروبلاستوز، دیسترس جنینی، عقب ماندگی رشد داخل رحمی، کوریوآمینونیت، اولیگوهایدرآمینوس)، ۴. عوارض جفتی (دکولمان، جفت سرراهی)، ۵. مصرف داروهایی که باتوکولیتیک تداخل اثر دارند.

### شرایط ورود به مطالعه

۱. موارد پارگی زودرس کیسه آب که در سن حاملگی ۳۷-۲۶ هفته قرارداد شدند، ۲. میزان مایع آمنیوتیک طبیعی باشد، ۳. عدم وجود اندیکاسیون ختم حاملگی، ۴. رضایت داشته باشد. ۸۰ بیمار براساس جدول تصادفی در دو گروه درمان انتظاری (گروه کنترل) و تجویز سولفات منیزیم (گروه مورد) تقسیم‌بندی شدند. در گروه کنترل هیچ‌گونه درمان توکولیتیک استفاده نشد و فقط تجویز کورتن و آنتی‌بیوتیک صورت گرفت. در این تحقیق در گروه مورد جهت مهار انقباض‌ها از سولفات منیزیم ۲۰٪ به عنوان مهار کننده استفاده شد و در ابتدا دوز اولیه ۴gri وریدی تجویز و سپس با سرعت ۲ گرم در ساعت پرفوزیون شروع شد، در صورت ادامه انقباض‌ها پس از یک ساعت سرعت انفوزیون به ۳ گرم در ساعت افزایش یافت و پس از مهار انقباض‌ها، تجویز سولفات منیزیم برای ۱۲ ساعت ادامه یافت. در طی درمان کنترل ضربان قلب، فشارخون، تنفس و رفلاکس‌های تاندونی مادر و ضربان قلب جنین انجام می‌شد. پس از قطع درمان وریدی، تجویز سالبوتامول خوراکی تا هفته ۳۷ حاملگی صورت گرفت، ضمناً در این گروه نیز

آمینوستتر) ختم حاملگی الکتیو قلبی، نارسائی سرویکس، اتساع بیش از حد رحم، بیماری بافت همبند، سیگار، سوءتغذیه، عفونت واژینال، ضربه می‌باشد. (۳) خطر مرگ و میر و موربیدیت پره ناتال به علت پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب رابطه معکوس با سن حاملگی دارد. (۴) هنگام مواجهه با پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب از دو نوع درمان می‌توان استفاده کرد:

۱. **درمان انتظاری**. درمانی است که هدف آن ادامه حاملگی است و هیچ‌گونه تداخلی در سیر حاملگی صورت نمی‌گیرد. در این درمان بیماران تحت نظر گرفته می‌شوند و این نظارت شامل ارزیابی مادر و جنین از نظر شروع زایمان خودبخودی، کوریوآمینونیت، جداشدن زودرس جفت و دیسترس جنینی است. در صورت بروز هریک از این حالات انجام سریع زایمان الزامی است. حتی با درمان انتظاری ۶۰-۵۰٪ زایمان‌ها در عرض یک هفته از پارگی زودرس کیسه آب صورت می‌گیرد. (۵)

۲. **درمان توکولیز**. در این روش جهت مهار زایمان از توکولیزهای وریدی همانند سولفات منیزیم یا اگونیست‌های B، مهارکننده‌های PG، مهارکننده‌های کانال کلسیم استفاده می‌شود، اطلاعات در زمینه توصیه به استفاده قطعی این روش در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب وجود ندارد. سولفات منیزیم یکی از درمانهای توکولیتیک در دسترس است، مکانیسم اثر آن دقیقاً مشخص نمی‌باشد اما اعتقاد بر این است که از طریق رقابت با کلسیم داخل سلولی موجب کاهش انقباض رحمی می‌شود. (۶، ۷) عوارض جانبی این دارو ناشی از اتساع عروق محیطی به دنبال تجویز سریع وریدی دارو است که شامل اختلال تنفسی، گرگرفتگی، تهوع، استفراغ، طپش قلب، سردرد، خشکی دهان، اختلال دید می‌باشد.

### روش بررسی

مطالعه به روش آینده‌نگر و Randomized انجام گرفته است و جامعه پژوهش، بیماران حامله پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب با سن حاملگی ۳۷-۲۶ هفته می‌باشند که به بخش

درمان ارتباط معنی داری وجود نداشت.

هرچند شیوع اپگار دقیقه پنجم کمتر از ۷ در گروه توکولیز

جدول ۱. توزیع فراوانی مدت زمان پارگی کیسه آب تا زایمان در بیماران پره ترم با پارگی کیسه آب

مدت (ساعت)	درمان توکولیتیک	درمان انتظاری
۲۴ >	۸ (%۲۰)	۱۴ (%۳۵)
۲۴-۴۸	۸ (%۲۰)	۱۶ (%۴۰)
۴۹-۷۲	۸ (%۲۰)	۳ (%۷/۵)
۷۳-۹۶	۲ (%۵)	۰ (۰)
۹۷-۱۲۰	۰ (۰)	۳ (%۷/۵)
۱۲۱-۱۶۸	۰ (۰)	۱ (%۲/۵)
۱۶۸ <	۱۴ (%۳۵)	۳ (%۷/۵)
جمع	۴۰ (%۵۰)	۴۰ (%۵۰)

جدول ۲. توزیع فراوانی نحوه پاسخ به درمان در بیماران پره ترم با پارگی کیسه آب

فراوانی ← پاسخ به درمان ↓	درمان توکولیتیک	درمان انتظاری
مهاریبیر	۱۴ (%۱۸)	۳ (%۴)
ادامه لیبر	۲۶ (%۳۲)	۳۷ (%۴۶)
جمع	۴۰ (%۵۰)	۴۰ (%۵۰)

بالتر از گروه درمان انتظاری بود (۴۲/۳٪ در مقابل ۲۱/۶٪)، اما از جهت آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت (P=۰/۰۷).

میزان مرگ و میر پری ناتال در گروه توکولیز بالاتر از گروه درمان انتظاری بود (۳۸/۵٪ در مقابل ۲۱/۶٪)، اما این اختلاف از جهت آماری معنی دار نبود (P=۰/۱).

عوارض جنینی شامل پره ماچوریتی، اسفیکسی، سپتی سمی، سندرم زجر تنفسی، خونریزی داخل بطنی و در بعضی موارد ترکیب آنها بود، اکثریت موارد عوارض ناشی از پره ماچوریتیه بود. ارتباط معنی داری بین عوارض جنینی و نوع درمان وجود نداشت..

## بحث

در مطالعه ما استفاده از توکولیتیک در تعویق زایمان موثر بود اما

تجویز انتی بیوتیک و استروئید صورت گرفت.

در موارد عدم پاسخ به درمان، اطلاعات راجع به نوزاد پس از زایمان جمع آوری شد و وضعیت نوزاد در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان پیگیری گردید و در نهایت نتایج حاصله با آزمون‌های کای دو در نرم افزار SPSS سنجیده شد و جداول و نمودارها تهیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

## یافته‌ها

۸۰ بیمار حامله با پارگی زودرس کیسه آب که در محدوده سن حاملگی ۲۶-۳۷ قرار داشتند، وارد مطالعه شدند که به دو گروه درمان انتظاری (کنترل) و تجویز مهارکننده (مورد) تقسیم‌بندی شدند.

میانگین سن (۱۵-۴۶)  $24/3 \pm 5$  سال بود. اکثریت موارد نخست‌زا بودند، میانگین تعداد حاملگی‌ها  $2 \pm 1/3$  می‌باشد، محدوده تعداد حاملگی ۱-۶ بود.

بیماران به سه دسته ۲۶-۲۹ و ۳۰-۳۴ و ۳۵-۳۷ هفته حاملگی تقسیم شدند. میانگین سن حاملگی (۲۶-۳۷)  $32/1 \pm 2/5$  هفته حاملگی بود. در همه موارد دیلاتاسیون کمتر از ۳ سانتی متر و افسمان کمتر از ۷۰٪ وجود داشت.

تعداد بیماران در سن حاملگی کمتر یا مساوی ۳۱ و بیشتر از ۳۱ برابر بود.

مدت درمان با سولفات منیزیم از ۱۷-۴۷ ساعت متغیر بود. میانگین مدت سولفات تراپی  $18/5 \pm 8/3$  ساعت بود.

در گروه درمان توکولیتیک زایمان برای ۴۸ ساعت، در ۶۰٪ موارد و برای ۷ روز در ۳۵٪ موارد به تعویق افتاد و در گروه درمان انتظاری در ۲۵٪ موارد برای ۴۸ ساعت و در ۷/۵٪ موارد برای ۷ روز زایمان به تاخیر افتاد، که ارتباط معنی داری بین مدت زمان پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب تا زایمان و نوع درمان وجود داشت (P=۰/۰۰۳). (جدول ۱ و ۲). نحوه زایمان در گروه درمان انتظاری در ۲۴/۳٪ موارد و در گروه درمان مهارکننده در ۵۳/۸٪ موارد سزارین بود. علل انجام سزارین در دو گروه شامل دیسترس جنینی، دوقلوبی، سزارین قبلی و پرزانتاسیون معیوب بود و بین علت سزارین و نوع

پیش آگهی نوزادان بهبود نیافت.

پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب در ۳٪ حاملگی‌ها رخ می‌دهد و شایع‌ترین علت زایمان زودرس می‌باشد. (۱۸) عوامل خطر شناخته شده برای پارگی زودرس پرده‌ها عبارتند از زایمان پره ترم قبلی، عفونت مخفی مایع آمنیون، چند قلبی، دکولمان جفت.

در مطالعه ما فاصله زمانی پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب تا زایمان در گروه درمان توکولیتیک مشخصاً بیشتر از گروه درمان انتظاری بود. فاصله پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب تا زایمان در عرض ۴۸ ساعت، کمتر از ۷ روز، بیشتر از ۷ (۰/۶۵؛۰/۳۵٪) در گروه توکولیتیک، در مقابل (۰/۷۵؛۰/۹۲/۵٪) در گروه درمان انتظاری بود، اما در نهایت با وجود تفاوت معنی‌دار و موثر بودن توکولیتیک در افزایش سن حاملگی، پیش آگهی نوزاد بهبودی نداشت و هیچ‌گونه کاهش در میزان اپگار دقیقه پنجم یا کاهش مورتالیتته جنینی در گروه درمان توکولیتیک مشاهده نشد.

نتایج ضدونقیض از مطالعات در زمینه تجویز توکولیتیک در موارد پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب در دسترس می‌باشد. در دو مطالعه توسط Christensen, Levy در زمینه تجویز پروفیلاکتیک B سمپاتومیمتیک و سولفات منیزیوم برای مهار لیبر در پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب، مختصری افزایش طول مدت حاملگی مشاهده شد. (۹،۱۰) اما در مطالعه‌ای که توسط Garite و همکاران در زمینه تجویز توکولیتیک انجام شد، در اکثریت بیماران استفاده از توکولیتیک منجر به طولانی شدن حاملگی نشد. (۱۱)

Matsuda و همکاران گزارش کردند که زایمان برای ۴۸ ساعت، ۷ روز و بعد ۳۵ هفته حاملگی در ۱۸،۳۹،۸۷٪ بیماران درمان شده به تاخیر افتاد، در مقایسه با ۱۷،۱۲،۴۰٪ در گروهی که هیچ درمان توکولیتیک دریافت نکردند. با وجود موثر بودن درمان توکولیتیک، اپگار دقیقه پنجم کمتر از هفت، استفاده از ونتیلاتور، عفونت، در گروه درمان شده بیشتر از گروه درمان انتظاری بود. (۳۹ در مقابل ۱۷٪) و در نهایت نتیجه گرفتند که استفاده از توکولیتیک علیرغم تحمیل

هزینه مالی بالا تأثیری مثبت در موربیدیتته نوزادان دنیا آمده نداشته و *cost effective* نمی‌باشد. در مطالعه ما نیز هرچند توکولیتیک منجر به افزایش سن حاملگی شد اما هیچ تأثیر مثبتی در موربیدیتته و مورتالیتته نوزادی نداشت. (۱۲)

در مطالعه‌ای دیگر توسط Jazayeri و همکاران در زمینه استفاده از درمان توکولیتیک با سولفات منیزیوم گزارش کردند که زایمان در عرض ۴۸ ساعت (۴۷ در مقابل ۲۲٪) و برای یک هفته (۹۲ در مقابل ۴۴٪) در گروه درمان توکولیتیک شایع‌تر بود. هیچ تفاوت در میزان زایمان در عرض ۲۴ ساعت در گروهی که زایمان کردند وجود نداشت (۳۶ در مقابل ۲۲٪)، پیش‌آگهی مادری و جنینی در دو گروه مشابه بود و نتیجه گرفتند که سولفات منیزیوم منجر به بهبود پیش‌آگهی مادری و جنینی نمی‌شود و ممکن است تأثیر معکوسی داشته و فاصله پارگی زودرس کیسه آب تا زایمان را کوتاه کند. (۱۳)

در بررسی‌های انجام شده در زمینه تجویز توکولیتیک در پره ترم با پارگی کیسه آب هیچ مطالعه راندومایز وجود ندارد که بهبود پیش‌آگهی نوزاد را در زمینه مصرف توکولیز نشان دهد. در مطالعه How و همکاران که تجویز توکولیتیک در سن ۲۴-۳۴ هفته صورت گرفت، هیچ تفاوت مشخصی از جهت کوریوآمنیونیت، وزن تولد، تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، تعداد روزهایی که تحت حمایت ونتیلاتور قرار داشتند، سپسیس نوزادی و مورتالیتته و میزان بیماری غشاءهیالین، انتروکولیت نکروزانت و هموراژی اینتراونتریکیولار، با گروه درمان انتظاری مشاهده نشد و در پیش‌آگهی پره ناتال بهبودی ایجاد نشد. (۱۴)

در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین سن حاملگی و نتیجه درمان وجود نداشت اما در مطالعه Weiner و همکاران استفاده از مهارکننده در گروهی که در زیر ۲۸ هفته حاملگی دچار پره ترم با پارگی زودرس کیسه آب شده بودند، موثرتر بود و سن حاملگی را بیشتر افزایش داد. (۱۵) در بیماران هیچ‌گونه عوارض مادری در گروه توکولیتیک مشاهده نشد، اما در تحقیقات مشابه توسط Lewis استفاده از توکولیتیک احتمال کوریوآمنیونیت و اندومتريت افزایش داشت. (۱۶)

۷. Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. Clin perinatol ۲۰۰۱; ۲۸: ۸۶۱-۷۵.
۸. Sara K, Michel B, Jim N. Antibiotic for premature rupture of membranes: A Systematic Review. Obstet Gynecol ۲۰۰۴; ۱۰۴(۵, Part ۱): ۱۰۵۱-۵۷.
۹. Christensen KK, Ingemarsson I, Leidman T, Solum T, Svenningsen N. Effect of ritodrin on labor after premature rupture of membranes. Obstet Gynecol ۱۹۸۰; ۵۵: ۱۸۷-۹۰.
۱۰. Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrin and Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol ۱۹۸۵; ۶۶: ۶۲۱-۳.
۱۱. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrin tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at ۲۵ to ۳۰ weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol ۱۹۸۷; ۱۵۷: ۳۸۸-۹۳.
۱۲. Matsuda Y, Ikenoue T, Hokanishi H. Premature rupture of membranes-aggressive versus conservative approach effect of tocolytic and antibiotic therapy. Gynecol Obstet Invest ۱۹۹۳; ۳۶(۲): ۱۰۲-۷.
۱۳. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with premature rupture of membranes. Am J Perinatol ۲۰۰۳; ۲۰(۴): ۱۸۹-۹۳.
۱۴. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. J Maternal Fetal Med ۱۹۹۸; ۷(۱): ۸-۱۲.
۱۵. Weiner CP, Rank K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of

در مطالعه Combs استفاده از توکولیتیک بعد از پارگی زودرس کیسه آب همراه با افزایش موربیدیتة مادری بود در حالی که هیچگونه کاهش در موربیدیتة جنینی ایجاد نشد. (۱۷)

**نتیجہ گیری:** هرچند در این مطالعه تجویز توکولیتیک اثر مثبتی بر پیش آگهی نوزادی نداشت اما لازم است در این زمینه مطالعات راندومایز و وسیعتری صورت گیرد، تا آن زمان در زنانی که در معرض خطر بالای از موربیدیتة جنینی قرار دارند باید درمان پیشگیری کننده عفونت و کورتن جهت فراهم کردن ماچوریتة ریه جنین صورت گیرد.

## References

۱. Kwoe E, Gosse CA, Woolson R. Risk for premature rupture of amniotic membrane. Int J Epidemic ۱۹۹۳; ۲۲: ۴۹۵-۵۰۳.
۲. Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC. The relationship between oligohydraminos and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. Am J obstet Gynecol ۲۰۰۱; ۱۸۴: ۵۴۹-۶۲.
۳. Carlyte JR. Preterm premature rupture of membranes. Am J obstet Gynecol ۱۹۸۶; ۲۹: ۴.
۴. Cox SM, Williams ML, Leveno KJ. The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management. Obstet Gynecol ۱۹۸۸; ۷۱: ۵۵۸-۵۶۲.
۵. Brain M. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol ۲۰۰۳; ۱۰۱(۱): ۱۷۸-۱۹۳.
۶. Kwo EE, Gosse CA, Woulson R. Risk for premature rupture of amniotic membranes. Int J Epidemic ۱۹۹۳; ۲۲: ۲۹۵-۵۰۳.

membranes. Am J Obstet Gynecol ۱۹۸۸; ۱۵۹: ۲۱۶-۲۲۲.

۱۶. Lewis R, Mercer B, Salama M. Oral terbutalin after parenteral tocolysis: A randomised Double-blind placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol ۱۹۹۶; ۱۴۷: ۳۱۵.

۱۷. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A.

Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. Am J obstet Gynecol ۲۰۰۴; ۱۹۰(۶). ۱۷۲۳-۸.