

## مقایسه اثر سولفات منیزیوم و دارونما در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر نادر اسماعیل پور\* - دکتر رویا شکرپه\*\*

\*استادیار گروه زنان و زایمان- دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\*متخصص زنان و زایمان

### چکیده

پیشگیری از زایمان زودرس از مسایل مهم طب زنان و مامایی و نوزادان است. این مطالعه به منظور مقایسه اثر سولفات منیزیوم (توزیفی) و دارونما در پیشگیری از زایمان زودرس انجام شده است. در یک کارآزمایی بالینی در گروه درمان ۱۳ زن و در گروه شاهد ۱۹ زن واجد شرایط شرکت داشتند. گروه درمان سولفات منیزیوم (طبق پروتوکل) و گروه شاهد فقط سرم رینگر یا ۲/۳ دکستروز و یک سوم سالین دریافت داشتند و نتیجه برحسب تأخیر زایمان تا ۲۴ و ۴۸ ساعت و تا ۷ شبانه روز اندازه گیری شد. تأخیر زایمان تا ۲۴ ساعت در گروه درمانی اندکی بیش از گروه شاهد و پس از ۴۸ ساعت و ۷ شبانه روز در گروه شاهد اندکی بیش از گروه درمان بود؛ ولی در هیچکدام از این موارد تفاوت معنی دار نبود. این مطالعه نشان داد که تجویز سولفات منیزیوم در کاهش زایمان زودرس، پس از ۲۴ ساعت و در ۴۸ ساعت و ۷ شبانه روز در پیشگیری از زایمان زودرس تفاوتی ندارند. پیشنهاد می شود کارآزمایی دیگری با تجویز سولفات منیزیوم همراه با یک آنتی بیوتیک انجام شود.

**کلیدواژه ها:** پارگی زودرس پرده های جنین / داروهای توکولیتیک / زایمان زودرس

### مقدمه

گزارش می کند. درد پشت، احساس فشار در لگن، احساس کرامپهای مشابه کرامپ قاعدگی هم با زایمان زودرس همراهند.

پیشگیری از زایمان زودرس شامل حمایت روانی، استراحت به پهلو، دادن آنتی بیوتیک از هفته ۳۶-۲۰ به خاطر نقش احتمالی عفونت، و پرهیز از مقاربت در مدت تجویز داروهای مهارکننده ی انقباض رحم به صورت پیشگیرانه است. درمان زایمان زودرس شامل: درمان علل درمان کردنی، و درمان دارویی است که خود موارد منع قطعی و نسبی دارد.

درمان های دارویی زایمان زودرس عبارت اند از: پروژسترون، اتانول، مهارکننده های ساخت پروستاگلاندینها، محرکهای گیرنده های بتا آدرنرژیک (از جمله تربوتالین)، مهارکننده های مسیره ای

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

زایمان زودرس زایمانی است که پیش از ۳۷ هفته کامل بعد از اولین روز آخرین قاعدگی و به عبارت دقیقتر بین هفته های بیستم تا سی و هفتم حاملگی رخ دهد (۲). از جمله عوامل همراه با زایمان زودرس شروع زودرس انقباضات رحم است که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته است. تشخیص زایمان زودرس با شایع ترین علامت آن، یعنی انقباض های رحمی داده می شود. این انقباضات را بیشتر اوقات مادر آنها را احساس و

به مشخصات و معاینات بیمار انجام شده اتفاقی کردن بیماران بر حسب روز مراجعه انجام شد. گروهی که در روزهای زوج هر ماه مراجعه کردند در گروه تجربه و گروهی که در روزهای فرد هر ماه مراجعه کردند در گروه شاهد درمانی قرار گرفتند.

گروه تجربه شامل ۱۳ زن واجد شرایط بود که برای شان تزریق سولفات منیزیوم در نظر گرفته شد. گروه شاهد ۱۹ زن همسان شده (Matched) بود که برای شان مقدار مساوی فقط سرم رینگر (۲/۳ دکستروز ۱/۳ سالین) در نظر گرفته شد. برای کلیه بیماران که طبق فرم ارزیابی اولیه واجد شرایط برای بستری شدن بودند آزمایشات مرسوم (CBC)، قند خون ناشتا، کامل ادرار، نمودار درجه حرارت و... انجام شد.

به بیمارانی که موارد منع تجویز سولفات منیزیوم را نداشتند (احتمال بلوک قلبی، میاستنی گراویس آسیب میوکارد، اختلال کار کلیه، اختلال تنفسی) ۴ گرم سولفات منیزیوم (معادل ۲۰ میلی لیتر از محلول ۲۰ درصد) مخلوط با ۸۰ میلی لیتر سرم (رینگر ۲/۳ دکستروز ۱/۳ سالین) در مدت ۱۵ دقیقه، و به دنبال آن ۲ گرم سولفات منیزیوم (۱۰ میلی لیتر از محلول ۲۰ درصد) مخلوط با ۹۰ میلی لیتر از همان سرم با سرعت ۱۰۰ قطره در دقیقه در مدت یکساعت از راه میکروست تزریق، و این تزریق هر ساعت یکبار تکرار شد.

برای گروه شاهد، ابتدا ۱۰۰ میلی لیتر سرم رینگر با سرعت ۱۰۰ قطره در دقیقه در مدت ۱۵ دقیقه، و بدنبال آن هر یکساعت ۱۰۰ میلی لیتر دیگر از همان سرم با همان سرعت تزریق شد. در حین تزریق وضعیت رفلکس عضله‌ی چهار سران، تنفس مادر، حجم ادرار،

کلسیم، دیازوکسید، مایع رسانی، و سایر داروها که هر یک ساز و کار اثر بخشی خاص خود را دارند. از جمله موادی که برای درمان زایمان زودرس به کار می‌رود منیزیوم است. معلوم شده اگر تراز منیزیوم سرم مساوی یا کمتر از ۱/۴ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر باشد نشانه‌ای از زایمان زودرس حقیقی است.

غلظت سرمی لازم برای مهار انقباض‌های رحم ۸-۵ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر است، غلظت‌های بیش از ۱۴ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر باعث دپرسیون تنفسی و عوارض مختلف در مادر و جنین می‌شود. تزریق سولفات منیزیوم در دو مرحله انجام می‌شود، دوز اولیه ۶-۴ گرم و دوز نگهدارنده ۳-۱ گرم در هر ساعت به صورت انفوزیون مستمر.

پرسشی که هنوز پاسخ قطعی برای آن تعیین نشده است این است که آیا پرفیوژن سولفات منیزیوم در جلوگیری از زایمان زودرس موثر هست یا نه؟

### مواد و روش‌ها

این مطالعه در زایشگاه الزهرا «س» واقع در شهرستان رشت که یک مرکز ارجاعی بیماران زنان و مامایی است انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه زنانی بوده‌اند که عوامل مساعدکننده (شامل داشتن سابقه‌ی سقط و سن حاملگی در موقع سقط، سابقه زایمان زودرس و سن حاملگی در موقع زایمان زودرس، سابقه عفونت دستگاه ادراری و زمان آن، داشتن یا نداشتن کار خارج از خانه، داشتن یا نداشتن مسافرت راه دور، داشتن یا نداشتن ترشح واژینال و احساس درد در پرینه، سابقه مصرف سیگار، سن مادر و سن حاملگی، و نشانه‌های انقباض زودرس رحمی (مقدار دیلاتاسیون دهانه زهدان، افاسمان دهانه زهدان) را داشته‌اند. تشخیص این موارد با تکمیل فرم مربوط

- به تأخیر افتادن زایمان تا ۲۴ ساعت
- به تأخیر افتادن زایمان تا ۴۸ ساعت
- به تأخیر افتادن زایمان تا ۷ شبانه روز

#### یافته‌ها

در مدت مطالعه ۳۸ بیمار واجد شرایط به مرکز آموزشی درمانی الزهرا «س» رشت مراجعه کردند که ۱۶ نفر برای گروه تجربه و ۲۲ نفر برای گروه شاهد اتفاقی شده در نظر گرفته شدند. سه بیمار از گروه تجربی و سه بیمار از گروه شاهد به علت عدم همکاری و داشتن شرایط منع درمان، حذف شدند. و در نهایت ۱۳ بیمار در گروه تجربی و ۱۹ بیمار در گروه درمان باقی ماندند. جدول شماره ۱ مشخصات بیماران ۲ گروه را هنگام بستری شدن نشان می‌دهد.

میزان موفقیت در گروه شاهد اتفاقی شده بیشتر به نظر می‌آید ولی تفاوت حاصله از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. شاید معنی‌دار نبودن حاصله ناشی از کم بودن تعداد گروه درمان باشد.

دو بیمار گروه تجربی دچار خونریزی واژینال و جداشدن زودرس جفت شدند و در ۲۴ ساعت اول و پس از قطع درمان زایمان کردند. که چون این حالات را نمی‌توان جزء عوارض درمان با سولفات منیزیم دانست حتی در صورت حذف آنها از محاسبه‌های مطالعه هم تفاوت در میزان موفقیت دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نخواهد بود.

ضربان قلب جنین هر یک ساعت یکبار اندازه‌گیری شد و فاصله‌ی بین انقباض‌های رحم و مدت آنها نیز ثبت شد. این دو درمان تا ۲۴ ساعت پس از قطع انقباض یا در مجموع تا ۴۸ ساعت ادامه داشت. اگر در این مدت اتساع دهانه زهدان پیشرفت داشته یا افاسمان آن مشاهده می‌شد اجازه‌زایمان داده می‌شد و اگر انقباض‌ها پس از ۴۸ ساعت باز هم ادامه داشت تزریق سرم (دارای منیزیم یا بدون آن) قطع و بیمار ۲۴ ساعت زیر نظر گرفته می‌شد.

به گروه تجربه پس از قطع سولفات منیزیم هر شش ساعت ۵ میلی‌گرم تربوتالین داده شد ولی به گروه شاهد داروی متوقف کننده‌ی انقباض (تربوتالین) داده نشد.

بیماران تا مدت ۷ روز زیر نظر قرار گرفتند و نتیجه بشرح ذیل گزارش شد :

عدم موفقیت با این تعریف‌ها :

- پاره شدن کیسه‌ی آب

- افزایش اتساع دهانه‌ی زهدان دستکم بیش از دو سانتی‌متر از شروع درمان، و قطع نشدن انقباض‌های رحم

- بروز عوارض جانبی مصرف سولفات منیزیم (تعداد تنفس کمتر از ۱۲ در دقیقه)

- با از بین رفتن رفلکس عضله چهار سر ران یک نوبت تزریق سولفات منیزیم قطع می‌شد، و در صورت ادامه این عارضه چون به هر حال در مدت معین پیامد مورد نظر به دست نیامد عدم موفقیت بشمار می‌آمد.

موفقیت به شرح ذیل تعریف شد :

جدول شماره ۱: مقایسه اثر سولفات منیزوم و سرم رینگر در پیشگیری از زایمان زودرس زایشگاه الزهرا دس

رشت ۱۳۷۵

مشخصات	سولفات منیزوم N=۱۳	شاهد (سرم) N=۱۹
سن بیمار (سال)	۲۱/۵۴ (±) ۵/۵۸	۲۴/۶۸ (±) ۶/۵۴
سن این بارداری (هفته)	۳۱/۷۷ (±) ۲/۰۹	۳۱/۸۹ (±) ۱/۴۵
موارد نخستین بارداری (تعداد)	۹ (۶۹/۲٪)	۷ (۳۶/۸٪)
اتساع دهانه رحم (سانتی متر)	۲/۲۳ (±) ۰/۹۳	۲/۰۵ (±) ۰/۷۸
افاسمان (درصد)	۳۶/۹۲ (±) ۲۷/۵	۲۱/۲۳ (±) ۲۲/۳۵
طول مدت هر انقباض (ثانیه)	۳۰/۷۷ (±) ۴/۴۹	۳۲/۳۷ (±) ۱/۰۵۹
فاصله بین دو انقباض (دقیقه)	۴/۲۱ (±) ۲/۰۹	۲/۹۳ (±) ۱/۲۴
فاصله شروع انقباض تا شروع انکازمان (ساعت)	۱۸/۴۶ (±) ۱۸/۷۳	۱۷/۷۸ (±) ۱/۶۵

تفاوت هیچ یک از این مشخصات با آزمون t از لحاظ آماری در سطح  $\alpha = 0.05$  معنی دار نیست

جدول شماره ۲: فراوانی مطلق و نسبی عوامل مساعدکننده زایمان زودرس در دو گروه تجربی و شاهد

متغیر	سولفات منیزوم N=۱۳		شاهد (فقط سرم) N=۱۹	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سابقه سقط	۲	۱۵/۴	۲	۱۰/۵
سابقه زایمان زودرس	-	-	۲	۱۰/۵
پیلونفریت حاملگی اخیر	۱	۷/۷	۲	۱۰/۵
هیپرتانسیون حاملگی اخیر	-	-	۱	۵/۲۶
بیماری تب دار حاملگی اخیر	۳	۲۳/۰۷	۱	۵/۲۶
باکتریوری حاملگی اخیر	۲	۱۵/۴	۲	۱۰/۵
خونریزی در ۱۲ هفته اول	۲	۱۵/۴	-	-
سابقه زایمان کمتر از ۵/۲ کیلوگرم	-	-	۱	۵/۲۶
سابقه مصرف سیگار	-	-	۱	۵/۲۶
سابقه مسافرت راه دور	۶	۴۶/۱	۵	۲۶/۳
شغل خارج از منزل	۱	۷/۷	۲	۱۰/۵

با آزمون  $\chi^2$  مقایسه دو نسبت هیچیک از این تفاوتها از لحاظ آماری در سطح  $\alpha = 0.05$  معنی دار نیست

جدول شماره ۳: میزان موفقیت در پیشگیری از زایمان زودرس در دو گروه تجربی و شاهد

پیشگیری از زایمان زودرس	گروه		شاهد (فقط سرم) N=19	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تا ۲۴ ساعت	۷	۵۳/۸	۱۵	۷۸/۹
تا ۴۸ ساعت	۷	۵۳/۸	۱۳	۶۸/۴
تا ۷ شبانه روز	۶	۴۶/۱	۱۲	۶۳/۱

با آزمون  $\chi^2$  مقایسه دو نسبت هیچیک از این تفاوت‌ها از لحاظ آماری در سطح  $\alpha = 5\%$  معنی دار نیست

### بحث و نتیجه گیری

پاره شدن زود هنگام پرده‌های جنینی (PROM) تقریباً همیشه به زایمان زود هنگام منجر می‌شود. این حالت در ۱۰-۵ درصد همه بارداریها روی می‌دهد و نزدیک به ۶۰٪ موارد (PROM) در بیماران ترم (Term) است.

در ۱۰-۵ درصد مواردی که پاره شدن زود هنگام پرده‌های جنینی (PROM) رخ می‌دهد و منجر به زایمان زودرس می‌شود درمان پیچیده و پرعارضه می‌باشد (۱).

برای بتأخیر انداختن زایمان زود هنگام (PROM) درمان های مختلف از جمله داروهای توکولیتیک یا سیاست صبر و انتظار به کار می‌رود. در مطالعه ما از تنها داروی در دسترس برای پیشگیری از زایمان زود هنگام سولفات منیزیم استفاده و اثر آن با مصرف دارونما مقایسه شده است.

در مطالعه‌ای که کریستین و همکاران (۳) انجام داده‌اند اثر دارونما باریتودرین (Ritodrine) مقایسه شده است. در آن مطالعه زنان گروه درمان در ۲۴ ساعت اول کمتر (۱۴ درصد) از گروه دارونما (۳۷/۵ درصد) زایمان داشتند ( $P < 0.05$ ) ولی پس از ۴۸ ساعت نسبت زایمان در گروه درمان و دارونما تقریباً مشابه (گروه درمان ۵۰ درصد و دارونما ۵۶٪) و پس از ۶ روز این دو نسبت به ترتیب ۷۸

درصد و ۹۴ درصد بوده که نشان می‌دهد گروه درمان با گروه دارونما تفاوت معنی دار نداشته‌اند نتایج بدست آمده از مطالعه‌ی ما در هر ۳ مقطع زمانی تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بدست نیامده است. (جدول شماره ۳)

تفاوت نتایج مطالعه‌ی ما با مطالعه کریستین و همکاران در ۲۴ ساعت اول و در نوع داروی مصرف شده است.

در یک مطالعه‌ی دیگر (۳) میانگین مدت (Latency) پس از تجویز ریتودرین و سولفات منیزیم بترتیب ۱۷ و ۵۸ ساعت، و در بیمارانی که پارگی پرده‌ها پیش از هفته بیست و هشتم بارداری بوده ۲۳۲ ساعت و ۵۳ ساعت ( $P = 0.05$ ) بوده است. نتایج این مطالعه نیز تفاوت معنی دار بالینی و آماری بین سولفات منیزیم و ریتودرین (Ritodrine) نشان نداده، و با نتایج مطالعه ماتوافاق دارد.

در مطالعه لوی و وارسوف (۴) نیز اثر ریتودرین (Ritodrine) که یک داروی توکولیتیک و دارونما مقایسه شده است.

پیش از ۴۸ ساعت ۲/۲۱ در مقابل ۹/۲۱ (۹/۵ درصد) در برابر ۴۳ درصد) ولی پس از ۷ روز ۵۲ درصد در مقابل ۸۶ درصد ( $P = 0.045$ ) بوده و در نهایت نتیجه‌ای مشابه مطالعه ما داشته است.

رحمی (در ۲۴ ساعت اول) با احتمال بیشتر تأخیر در شروع انقباضات همراه است ولی پس از این مدت تأثیری در کاهش شروع انقباضات و زایمان زودرس ندارد. با توجه باینکه افزایش تأخیر در شروع زایمان به شرط پاره شدن کیسه آب فرصت کافی برای تأثیر بیشتر آنتی بیوتیکها فراهم می آورد می تواند موجب تأثیر بیشتر آنتی بیوتیکها شود. پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی تجویز توکولی تیک (سولفات منیزیوم) همراه با آنتی بیوتیک مورد کار آزمایی قرار گیرد.

در یک مطالعه دیگر که بر ۸۱ زن انجام شده سولفات منیزیوم (بعنوان توکولی تیک) همراه با آمپوسلین و عدم مداخله (صبر و انتظار بدون دارو یا دارونما) مقایسه شده، نتیجه پس از ۴۸ ساعت در گروه درمان ۵/۳۹ در برابر ۲۱/۴۲ (۱۳٪) در برابر ۵۰٪) و ( $P < 0.01$ ) ولی پس از ۷ روز این دو نسبت به ترتیب ۶۱٪ و ۸۸٪ بوده است (۶). بطور کلی در مطالعه ما نیز مانند مطالعات قبلی (۷ و ۸) نشان داده شده که تجویز سولفات منیزیوم (بعنوان توکولی تیک) پیش از شروع انقباضات

## منابع

- Hopkins J. Manual of Gynecology and obstetrics; Preterm Labour. Philadelphia: Lippincott, 1999:51-6.
- Sabile I. Clinical Obstetrics and Gynecology Premature Labor. London: Springer, 2000:59-61.
- Christensen KK, et al. Effect of Ritodrine on Labor Premature Rupture of Membranes. Obstet and Gynecol 1980; 55: 187-90.
- Levy DL, Warsof SL. Oral Ritodrine and Preterm Premature of Membranes; Obstet. and Gynecol. 1985;66: 621-623.
- Mastuday et al. premature Rupture of the Membranes-Aggressive Versus conservative Approach: Effect of Tocolysis and Antibiotic Therapy. Gynecol. and obstet. invest 1993; 36: 102-107.
- Weiner Cpp, Renk K, Klugman M. the Therapeutic Efficacy And cost- Effectivness of Aggressive Tocolysis for Premature effect membrans. Obstet. and Gynecol. 1980; 55: 187-90.
- Garite TJ, et al. A Randomized Trial of Ritodrine Tocolysis with Premature of Membrans at 25-30 Week of Gestation. Am. J. Obstet. and Gynecol. 1987; 157: 388-393.
- How H, Cook C, Spinnatoy J. Preterm-Premature Rupture of Membrans: Aggressive Tocolysis Versus Expectant Management (Abstract). Am. J. Obstet. and Gynecol 1996; 174: 306.

## Magnesium Sulfat Versus Placebo in Preterm Delivery Prevention

Esmailpour N, Shokrieh R.

### Abstract

Preterm delivery is an important problem in gynecology and neonatology. To compare magnesium sulfat (Injection) and placebo effects in prevention of preterm delivery, in a Clinical trial, 13 women in treatment group and 19 women in control group were participated. Magnesium Sulfate (according to Protocol) and Ringer Solution or 2/3 Dextrose, 1/3 Salin Solution was given to treatment group and control group , respectively. delayed delivery as outcome in 24 hours, 48 hours, and 7 days later was measured.

Delayed delivery in 24 hours in treatment group was slightly increased, but in 48 hours and 7 days follow up it was slightly increased in control group (Statistically). There was no difference between Magnesium Sulfate and Placebo perfusion in prevention of preterm delivery. Another trial with Magnesium sulfate +Antibiotic is suggested.

**Keyword:** Fetal Membranes, Premature Rupture/ Labor, Premature/ Tocolytic Agents