

بررسی تاثیر مترونیدازول، اریترومايسين و ايندومتاسين بر روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک

دکتر ناهید مستقل^{۱*}، دکتر لطیف گچکار^۲، دکتر آذر زمانی^۳

^۱ گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ پزشک عمومی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به عدم پاسخ قابل قبول زایمان زودرس به درمان با توکولیتیک‌ها و احتمال عدم موفقیت آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل لیز شدن باکتری‌ها و آزاد شدن اندوتوکسین‌ها و به منظور تعیین تاثیر افزودن آنتی‌پروستاگلاندین (ايندومتاسين) به ترکیب آنتی‌بیوتیکی مناسب (مترونیدازول- اریترومايسين) و بررسی تاثیر آنها در مهار زایمان زودرس ایدیوپاتیک، این مطالعه انجام گرفت.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۴۹ خانم باردار با سن حاملگی ۳۴-۲۶ هفته با علایم زایمان زودرس ایدیوپاتیک بطور تصادفی به دو گروه مورد (۲۵ نفر) و شاهد (۲۴ نفر) تقسیم شده و از نظر سن حاملگی، تاخیر زایمان برای ۲۴ ساعت و ادامه حاملگی تا ۳۷ هفته، وزن تولد و میزان نیاز نوزاد به NICU ارزیابی شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای‌دو، آزمون دقیق فیشر و آزمون t تحلیل شدند.

یافته‌ها: تاخیر ۲۴ ساعته زایمان در ۸۴ درصد گروه مورد و ۷۹/۲ درصد گروه شاهد مشاهده شد (NS). میانگین وزن نوزادان در گروه مورد ۲۲۷۳±۸۶۳ گرم و در گروه شاهد ۲۰۱۱±۵۲۹ گرم بود (NS). فراوانی نرسیدن به ۳۷ هفته حاملگی در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳۲ و ۲۰/۸ درصد بود (NS). تعداد نوزادانی که به علت پره‌ماچوریتی مردند، در دو گروه یکسان بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد افزودن آنتی‌پروستاگلاندین (ايندومتاسين) به آنتی‌بیوتیک (مترونیدازول- اریترومايسين) تاثیری بر مهار روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک ندارد.

واژگان کلیدی: زایمان زودرس، آنتی‌بیوتیک، ایندومتاسين، پیامد پره‌ناتال.

مقدمه

پره‌ناتال است (۱،۲). شیوع زایمان زودرس در جوامع غربی ۸-۶ درصد و در ایران ۱۰-۳ درصد برآورد شده است (۳،۴). زایمان زودرس ایدیوپاتیک، عمده‌ترین سهم را در زایمان زودرس دارد (۲،۴،۵). در این گروه، نقش عفونت‌های تحت‌بالینی در بروز زایمان زودرس، قویا مطرح است (۷-۵). براساس تحقیقات انجام شده، واژینوز باکتریایی، کلامیدیا تراکوماتیس، مایکوپلاسما همی‌نیس، تریکومونا واژینالیس، استرپتوکوک همولیتیک و گنوکوک عوامل عفونی مطرح می‌باشند (۸،۷). بیماران با زایمان زودرس ایدیوپاتیک، معمولا تحت درمان با داروهای توکولیتیک به همراه

علی‌رغم سال‌ها تحقیق هنوز هم زایمان زودرس از مهم‌ترین علل مورتالیتی و موربیدیتی پره‌ناتال است و تحقیق در این زمینه از اولویت‌های بهداشتی همه جوامع است. زایمان زودرس که به زایمان قبل از هفته ۳۷ حاملگی اطلاق می‌شود، شایع‌ترین و مهم‌ترین علت مورتالیتی و موربیدیتی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه زنان و زایمان، دکتر ناهید مستقل (e-mail: n.mosy33@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۰/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۴/۱۵

کورتیکواستروئیدها قرار می‌گیرند. این درمان‌ها در ۶۱-۳۹ درصد موارد با شکست مواجه می‌شوند (۱،۹). برخی محققین علت این شکست را وجود نوعی روند عفونت تحت بالینی مایع آمنیون می‌دانند و به همین دلیل پیشنهاد می‌کنند که افزودن آنتی‌بیوتیک می‌تواند باعث افزایش میزان موفقیت درمان توکولیتیک شود (۳). مطالعات به منظور تایید نقش آنتی‌بیوتیک‌ها در مهار زایمان زودرس، با استفاده از رژیم‌های متفاوت آنتی‌بیوتیکی، نتایج ضد و نقیضی به همراه داشته است (۴-۸). از جمله علل مطرح در زمینه بی‌اثر بودن آنتی‌بیوتیک‌ها، آزاد شدن هم‌زمان و ناگهانی مقادیر قابل توجه آندوتوکسین به دنبال مرگ میکروب‌ها در مراحل اولیه تجویز آنتی‌بیوتیک‌هاست. آزاد شدن این آندوتوکسین‌ها، منجر به آزادسازی پروستاگلاندین‌ها و در نتیجه تحریک بیشتر پروسه زایمانی می‌شود (۶). براساس اطلاعات فوق، به نظر می‌رسد تجویز هم‌زمان یک آنتی‌بیوتیک پروستاگلاندین به‌همراه آنتی‌بیوتیک‌های مناسب، احتمالاً بتواند موفقیت کنترل انقباضات رحمی و توقف پروسه زایمانی را افزایش دهد. در این تحقیق، ما با توجه به سوابق تحقیقی و نوع عوامل عفونی که نقش آنها در بروز زایمان زودرس مطرح شده است، مترونیدازول و اریترومایسین را به عنوان ترکیبی با پوشش مناسب انتخاب کردیم و ایندومتاسین را به عنوان آنتی‌پروستاگلاندین برای کنترل اثراندوتوکسین‌ها، اضافه نمودیم و تاثیر این مجموعه را در توقف روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک در مرکز آموزشی درمانی مهدیه مورد بررسی قرار دادیم. بر اساس مطالعات قبلی، مصرف ایندومتاسین زیر ۷۲ ساعت عارضه‌ای بر جنین و نوزاد ایجاد نمی‌کند (۶) و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های انتخاب شده نیز در حاملگی مجاز می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی تاثیر مترونیدازول، اریترومایسین و ایندومتاسین بر زایمان زودرس ایدیوپاتیک در بیمارستان مهدیه انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور روی زنان حامله مراجعه کننده به بیمارستان مهدیه تهران انجام شد. معیار ورود به مطالعه شامل زنان حامله با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۳۴ هفته با تشخیص زایمان زودرس ایدیوپاتیک بود. زایمان زودرس ایدیوپاتیک به مواردی اطلاق شد که بارداری با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته دارای انقباضات منظم و دردناک با فواصل کمتر یا مساوی ۱۰ دقیقه همراه با

دیلاتاسیون پیشرونده ولی زیر ۳ سانتی‌متر، افاسمان پیشرونده و یا از ابتدا ۸۰ درصد و بیشتر و بدون هیچ علت مشخصی برای شروع زایمان باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل پارگی غشای آمنیون، وجود بیماری زمینه‌ای، دیسترس جنینی، خونریزی واژینال، جفت سرراهی، آنومالی جنین، کوریوآمنیونیت، محدودیت رشد داخل رحمی جنین، پره‌اکلامپسی، حساسیت دارویی به اریترومایسین، مترونیدازول و ایندومتاسین، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در هفته گذشته، مالفورماسیون رحمی، چندقلویی، هیدرآمنیوس، سابقه نارسایی سرویکس، سابقه سزارین، سابقه زایمان پره ترم، تروما و جراحی بود. در کل ۴۹ بیمار براساس محاسبات آماری انتخاب شدند. برای کلیه بیماران واجد شرایط، پرونده پزشکی و فرم رضایت اخلاقی تکمیل شد. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد تحت درمان با اریترومایسین خوراکی به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۷ روز، مترونیدازول وریدی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۴۸ ساعت و ایندومتاسین خوراکی با دوز اولیه ۵۰ میلی‌گرم و ادامه با ۲۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تا ۶ دوز قرار گرفتند. به گروه شاهد دارونما تجویز شد. هر دو گروه درمان‌های معمول زایمان زودرس (سولفات منیزیم، کورتیکواستروئید، استراحت، هیدراتاسیون) را دریافت می‌کردند و از نظر دیلاتاسیون و افاسمان همسان شدند. بیماران در مدت سه روز بستری در بیمارستان، از نظر وجود درد و انقباضات رحمی بررسی شدند. در صورت قطع انقباضات، بیماران در روز سوم ترخیص و در فواصل یک هفته‌ای مورد معاینه قرار می‌گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای‌دو، آزمون دقیق فیشر و آزمون t تحلیل شدند.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۴۹ نفر شامل ۲۴ زن حامله گروه مورد و ۲۵ زن گروه شاهد انجام گرفت. میانگین سن حاملگی در گروه مورد $31 \pm 2/3$ و در گروه شاهد $32 \pm 2/1$ هفته بود (NS). بدین ترتیب افراد دو گروه از لحاظ سن حاملگی مشابه بودند. ۸۴ درصد ($n=21$) از گروه مورد و ۷۹/۲ درصد ($n=19$) از گروه شاهد، زایمانشان بیشتر از ۲۴ ساعت به تاخیر افتاد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت (NS). و وضعیت اجتماعی-اقتصادی دو گروه نیز به دلیل اینکه همه به یک بیمارستان مراجعه کرده بودند، یکسان بود.

شدند و بدین ترتیب، عوامل مداخله‌گر تا حد امکان، حذف شد.

ترکیب رژیم دارویی در این مطالعه، شامل دو آنتی‌بیوتیک به همراه یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی بود که طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌های مطرح در زمینه ایجاد و پیشبرد زایمان زودرس را پوشش می‌دهد. Svarه و همکاران، فواید ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک را در به تاخیر افتادن زایمان و کاهش مدت بستری نوزادان در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادی را گزارش کردند که با نتایج مطالعه ما فرق می‌کرد (۱۰). در مطالعه Hault، که آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده آنها مشابه مطالعه حاضر بود، زایمان زودرس در مبتلایان به واژینوز باکتریایی کاهش یافت. Hault به منظور بررسی اثر آنتی‌بیوتیک بر روند زایمان زودرس، مبتلایان به واژینوز باکتریایی را در دو گروه تحت درمان با رژیم آنتی‌بیوتیکی و دارونما قرار داد (۹) که با توجه به اینکه واژینیت با کتریال در ارتباط با اندومتريت بعد زایمان می‌باشد، عدم درمان گروه شاهد می‌تواند به لحاظ اخلاقی، محدودیت داشته باشد.

یک متاآنالیز وسیع که اخیراً توسط Simcox در Cochrane به ثبت رسید، نشان داد که درمان زنان در معرض زایمان زودرس ایدیوپاتیک، نمی‌تواند خطر پیشرفت زایمانی را تغییر دهد (۷). مطالعه Kenyon در سال ۲۰۰۸ میلادی، بر ۴۲۶۶ زن باردار نشان داد که تجویز اریترومایسین بر پیامد پره‌ناتال زایمان زودرس ایدیوپاتیک، بی‌تاثیر است (۱۱). در بیشتر مطالعات ذکر شده، گروه‌های تحت درمان از جمعیت‌های پرخطر یا در معرض خطر زایمان زودرس انتخاب شدند، در حالی که ما در این مطالعه، جمعیت عمومی را بررسی کرده و سایر عوامل خطر را حذف نمودیم. طول دوره درمان در مطالعه حاضر کوتاه و با کنترل عوارض دارویی بود. توجیه ما برای انتخاب طول مدت درمان، پذیرش بهتر از جانب زنان باردار تحت بررسی بود. هم‌چنین، افزودن ایندومتاسین به عنوان ضدالتهاب به رژیم آنتی‌بیوتیکی، که دامنه عملکرد متفاوتی دارد، رژیم درمانی ما را متمایز کرده است. چراکه آزاد شدن هم‌زمان و ناگهانی مقادیر قابل توجه اندوتوکسین‌ها و پروستاگلاندین‌ها، متعاقب اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها و مرگ میکروارگانیسم‌ها، می‌تواند دلیلی برای شکست درمان آنتی‌بیوتیکی باشد. نتایج متفاوت حاصل از مطالعات مختلف در ارتباط با تاثیر رژیم‌های آنتی‌بیوتیک بر روند زایمان زودرس می‌تواند ناشی از تفاوت در فلور دستگاه تناسلی در جمعیت‌ها و نژادها، نوع مطالعات و تعاریف مربوط به شروع زایمان، زمان شروع آنتی‌بیوتیک و طول مدت درمان، نوع و

میانگین وزن نوزادان در گروه مورد 2273 ± 863 گرم و در گروه شاهد 2011 ± 529 گرم بود (NS). تعداد نوزادانی که نیاز به NICU داشتند در گروه مورد ۴ نوزاد و در گروه شاهد ۸ نوزاد بود (NS). در نهایت ۲ نوزاد در هر گروه به علت پره‌ماچوریتی فوت کردند که در این مورد نیز اختلافی در دو گروه یافت نشد. میزان نرسیدن سن حاملگی به ۳۷ هفته حاملگی در گروه مورد ۸ نفر (۳۲ درصد) و در گروه شاهد ۵ نفر (۲۰/۸ درصد) بود (NS). به عبارتی افزودن آنتی‌پروستاگلاندین (ایندومتاسین) به درمان آنتی‌بیوتیکی تاثیری بر مهار روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک نداشت. جدول ۱ سرانجام حاملگی را در دو گروه مورد و شاهد مقایسه کرده است.

جدول ۱- مقایسه سرانجام حاملگی در دو گروه مورد و شاهد.

P-value	مورد (۲۵ نفر)	شاهد (۲۴ نفر)	
NS [†]			تاخیر زایمان ۲۴ ساعته
	۴ (۱۶)	۵ (۲۰/۸) [*]	نداشته
	۲۱ (۸۴)	۱۹ (۷۹/۲)	داشته
NS	2273 ± 863	2112 ± 529	وزن نوزادان (گرم)
NS			نیاز به بستری در NICU
	۲۱ (۸۴)	۱۶ (۶۶/۷)	نداشته
	۴ (۱۶)	۸ (۳۳/۳)	داشته
NS			مرگ نوزاد بعثت ناریسی
	۲۳ (۹۲)	۲۲ (۹۱/۷)	نداشته
	۲ (۸)	۲ (۸/۳)	داشته
NS	$31 \pm 2/3$	$32 \pm 2/1$	سن حاملگی
NS	۸ (۳۲)	۵ (۲۰/۸)	نرسیدن به سن ۳۷ هفته

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

[†] Not significant

بحث

مطالعه ما نشان داد که استفاده از اریترومایسین خوراکی به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۷ روز، مترونیدازول وریدی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۴۸ ساعت و ایندومتاسین خوراکی با دوز اولیه ۵۰ میلی‌گرم و ادامه با ۲۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت بر روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک در مقایسه با دارونما تاثیر بیشتری ندارد. نتایج ما، یافته‌های حاصل از مطالعه Gordon و Newton را تأیید می‌کند (۶،۸). عمده مزیت این مطالعه، نسبت به مطالعات قبلی، این است که جمعیت مورد مطالعه، بطور تصادفی و غیرانتخابی و در یک مرکز و با روش مشابه بررسی

طیف پوشش آنتی‌بیوتیکی و میزان نفوذ آن در غشاهای و دسیدوا باشد (۱۲،۱۳).

در نهایت، همراهی عامل عفونی یا التهابی با شروع زودرس زایمان و پیشرفت آن، باید توجه خاصی را به این عامل، به عنوان عاملی برای پیشگویی سرنوشت نهایی بیماران و مداخلات درمانی جلب نماید. لیکن، تعیین نقش دقیق تجویز و تاثیر نوع رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی بر روند زایمان زودرس ایدیوپاتیک، نیاز به تعیین

نوع میکروارگانیسم موجود در مایع آمنیوتیک به همراه مطالعات گسترده‌تر و پیگیری طولانی‌مدت دارد.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر الهام نیسانی سامانی به جهت همکاری‌شان سپاسگزاری می‌شود.

REFERENCES

1. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis* 1995;4:196-211.
2. Cassell GH, Hauth JC, Andrews WW, Cutter G, Goldenberg RL. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:425-25.
3. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994;32:176-86.
4. Haghghi M. The survey of prevalence of preterm labor In Tabriz (Dissertation). Tabriz: Tabriz University of Medical Sciences; 1993. p.235. [In Persian]
5. Ovalle A, Romero R, Gómez R, Martínez MA, Nien JK, Ferrand P, et al. Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:453-64.
6. Newton ER, Shields L, Ridgway L, Berkus M, Elliott B. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gyn* 1991;165:1753-90.
7. Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:368-77
8. Gordon M, Samuels Ph, Shubert Ph, Shubert Ph, Jahnson F, Gebauer C, et al. A randomized prospective study of adjunctive ceftizoxim in preterm labor. *Am J Obstet Gyn* 1995;172:1546-52.
9. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;333:1732-36.
10. Svare J. ,J.L. Roos. ,L.Andersen , Ampicilin-Metronidazol,treatment in idiopathic preterm labor;a randomized controled multicenter trial.*British journal of obstetrics and Gynecology* August 1997,vol.104.pp.892-897.
11. Kenyon S, Brocklehurst P, Jones D, Marlow N, Salt A, Taylor D. MRC ORACLE Children Study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;24:14.
11. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Copper R, Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:617-23.
12. Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, Adeniyi-Jones S, Sinkala M, Msmanga G, et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:650-61.