

## تأثیر پروژسترون بر روی فاز نهفته بیماران با پارگی زودرس کیسه آب در سن حاملگی

۲۴-۳۴ هفته

فاطمه میرزایی<sup>۱\*</sup>، پروین مرادی<sup>۲</sup>

### خلاصه

مقدمه: پارگی زودرس کیسه آب یکی از علل زایمان زودرس، مرگ و میر و عوارض دوره قبل از تولد (جنینی) می باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر پروژسترون (شیاف رکتال، تزریق هفتگی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات) بر روی فاز نهفته بیماران با پارگی زودرس کیسه آب بود.

روش: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۷۱ زن باردار با پارگی زودرس کیسه آب در سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته انجام گردید. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. به گروه اول شیاف رکتال پروژسترون ۴۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دوم ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات هفته ای ۲۵۰ میلی گرم به صورت تزریقی و گروه سوم بدون تجویز دارو تا زمان ختم بارداری پیگیری شدند. در نهایت سه گروه از نظر طول فاز نهفته، وزن و سن زمان تولد، کوریوآمینونیت، عفونت نوزادی و مرگ و میر جنینی و نوزادی با هم مقایسه شدند. تحلیل داده ها توسط آزمون های آماری  $\chi^2$  و Kruskal-Wallis و با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد.

یافته ها: سن حاملگی زمان پارگی کیسه آب ( $P = 0/664$ ) و تعداد بارداری های قبلی (Parity) ( $P = 0/275$ ) در سه گروه مشابه بود. طول فاز نهفته در گروه های تحت درمان با پروژسترون ( $15/07 \pm 15/50$  و  $16/03 \pm 15/15$  روز) به طور معنی داری طولانی تر از گروه بدون درمان ( $11/49 \pm 10/05$  روز) بود ( $P = 0/006$ ). سن حاملگی زمان ختم بارداری ( $P = 0/378$ )، روش زایمان ( $P = 0/845$ )، وزن زمان تولد ( $P = 0/185$ )، بستری در واحد مراقبت های ویژه نوزادان ( $P = 0/336$ ) و همچنین شیوع کوریوآمینونیت ( $P = 0/915$ ) در سه گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: درمان با پروژسترون شاید موجب طولانی شدن فاز نهفته در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب شود، اما تأثیر آن بر روی پیامد بارداری نامشخص است. برای بررسی تأثیر پروژسترون بر روی پیامد بارداری، مطالعات کارآزمایی بیشتری لازم است.

واژه های کلیدی: پارگی زودرس کیسه آب، شیاف پروژسترون، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات، فاز نهفته

۱-دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۲-دستیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: mirzaie\_fatemeh@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۶ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۳/۴/۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۶/۲۲

## مقدمه

پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی در سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته در ۳-۱ درصد زایمان‌ها مشاهده می‌شود و عامل ۳۰ درصد زایمان‌های زودرس می‌باشد (۱). شاید دلیل وقوع پارگی زودرس کیسه آب چندعلتی باشد و عوامل مستعد کننده‌ای مانند افزایش فشار داخل آمنیون، حاملگی‌های متعدد، هیدروآمنیوس، جفت سرراهی، ضربه، کنده شدن جفت، کمبودهای تغذیه‌ای، نارسایی Cervix (دهانه رحم)، ناهنجاری‌های ژنتیکی و آنزیمی در آن دخیل می‌باشد (۲). به طور کلی ۷۵ درصد زنان بارداری یک هفته پس از پارگی خودبه‌خود پرده‌ها زایمان می‌کنند و در ۱۵ درصد موارد بارداری‌شان چند هفته بعد ادامه می‌یابد. در این موارد زنان بارداری در بیمارستان بستری شده و آنتی‌بیوتیک و استروئید دریافت می‌کنند و حدود هفته ۳۴ بارداری و یا در هر زمانی که به دلایل مادری و یا جنینی نیاز به مداخله باشد، ختم بارداری می‌شوند (۳).

پروژسترون عامل مهمی در نگهداری بارداری و پیشگیری از انقباضات هماهنگ رحم با پیشگیری از بیان ژن‌های پروتئینی رحم و پیشگیری از عوامل التهابی می‌باشد (۴). در دوران بارداری میزان پروژسترون پلاسمای مادر در سراسر طول حاملگی افزایش می‌یابد و به همین دلیل استفاده از پروژسترون برای تثبیت و حفظ آرامش رحم و مهار آغاز زایمان مهم تلقی می‌شود. همچنین با تجویز پروژسترون، ساخت سیتوکین‌های پیش‌التهابی در زنان دچار زایمان زودرس کم می‌شود. تزریق هفتگی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات یا استفاده از شیاف پروژسترون روزانه سبب کاهش تعداد زایمان‌های زودرس در زنان پرخطری که سابقه زایمان‌های زودرس دارند، می‌شود (۵، ۶).

از آنجا که بیشتر عوارض نوزادی پارگی زودرس کیسه آب ناشی از زایمان پیش از موعد می‌باشد، طولانی

کردن مرحله نهفته بین پارگی پرده‌ها و وقوع زایمان با استفاده از یک نوع مداخله ممکن است موجب کاهش مرگ و میر و بیماری‌های قبل از تولد گردد (۷).

مطالعات کارآزمایی بالینی متعددی تأثیر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون واژینال را در بیماران با سابقه زایمان زودرس خودبه‌خودی و بیماران با کوتاهی دهانه رحم مورد بررسی قرار داده‌اند (۸-۱۰). Romero و همکاران در مطالعه‌ای تأثیر شیاف پروژسترون در جلوگیری از زایمان زودرس را در بیماران بدون علامت با کوتاهی دهانه رحم در سونوگرافی مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که پروژسترون با کاهش زایمان زودرس همراه بوده است (۱۱)؛ در حالی که O'Brien و همکاران در مطالعه خود استفاده از ژل پروژسترون نسبت به دارونما را در کاهش میزان زایمان زودرس در بیماران با سابقه زایمان زودرس مؤثر ندانستند (۱۲).

مطالعه در زمینه تأثیر پروژسترون روی فاز نهفته بیماران با پارگی کیسه آب محدود است. با توجه به این مطلب، تصمیم گرفته شد تا تأثیر پروژسترون به صورت شیاف یا تزریقی روی فاز نهفته بیماران با پارگی زودرس کیسه آب بررسی گردد.

## روش بررسی

مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر (با کد IRCT201402021653N1) طی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ در بیمارستان افضل‌پور کرمان انجام شد. بر اساس مطالعات قبلی مشابه (۱۳) و با استفاده از فرمول حجم نمونه مقایسه دو نسبت، تعداد ۱۷۱ خانم باردار با پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی قبل از شروع زایمان و در سنین حاملگی ۲۴-۳۴ هفته به عنوان نمونه انتخاب شدند.

قبل از ورود به مطالعه، هدف مطالعه و نحوه انجام آن برای شرکت کنندگان تشریح شد و از آنان رضایت‌نامه

(Erythrocyte sedimentation rate) ESR و (Complete blood count) صورت گرفت. در همه بیماران حداقل یک بار سونوگرافی جهت بررسی وضعیت جنین انجام شد.

متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه شامل سن مادر، تعداد بارداری‌های قبلی مادر، سن حاملگی در زمان پاره شدن کیسه آب و سن حاملگی زمان زایمان، روش زایمان، کوریوآمیونیت، وزن زمان تولد، آپگار (Apgar) دقیقه ۵ نوزاد، مرگ نوزاد و مرگ جنین بود. سن حاملگی در زمان پاره شدن پرده‌های جنینی بر اساس LMP (Last menstrual period) یا سونوگرافی زیر ۲۰ هفته حاملگی محاسبه شد.

تشخیص کوریوآمیونیت بر اساس وجود دو علامت از علامت‌های زیر صورت گرفت: تندتپشی (Tachycardia) جنین، تندتپشی مادر، تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد و تعداد زیاد گلبول‌های سفید (Leukocytosis) مادر.

فاز نهفته (Latency period) به فاصله زمانی بین پاره شدن پرده‌های جنینی و شروع زایمان گفته می‌شود که بر اساس روز محاسبه می‌گردد. برای هر فرد شرکت کننده در مطالعه، یک پرسش‌نامه شامل اطلاعات زمینه‌ای و تاریخچه پزشکی تکمیل شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$  و Kruskal-Wallis جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

### نتایج

۱۷۱ زن باردار با طیف سنی ۴۰-۱۵ سال و با پارگی زودرس پرده‌های جنینی بین سنین ۳۴-۲۴ هفته حاملگی در این مطالعه شرکت کردند. بین سن بارداری در شروع آبریزی در سه گروه (مصرف کننده شیاف پروژسترون، آمپول پروژسترون و گروه شاهد) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. همچنین از نظر تعداد بارداری‌های قبلی نیز بین سه گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). در مقایسه روش زایمان در سه گروه مورد مطالعه، ۴۳/۹ درصد از زنان

کتبی اخذ گردید. پروپوزال در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان به تصویب رسید. زنان باردار با جنین زنده و سالم وارد مطالعه شدند. بیماران با جنین‌های ناهنجار، حاملگی‌های چند قلو، علائم کوریوآمیونیت در بدو مراجعه، دیسترس جنینی در زمان پذیرش، موارد مشکوک به دکولمان یا کنده شدن جفت (Placental abruption)، موارد Placenta previa (جفت سرراهی)، جنین‌های با تشخیص محدودیت رشد داخل رحمی، بیماری پزشکی تأیید شده مادر مانند دیابت آشکار و (Preeclampsia) مسمومیت حاملگی شدید از مطالعه حذف شدند.

پارگی کیسه آب در هر بیمار با معاینه به وسیله اسپکولوم و مشاهده خروج مایع و انجام تست نیتراژین تأیید شد. پس از اثبات پارگی کیسه آب، بیماران بر اساس جدول تصادفی در سه گروه (شیاف رکتال پروژسترون و مدروکسی پروژسترون تزریقی شامل ۵۷ نفر و گروه بدون درمان شامل ۵۷ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند.

به گروه اول شیاف رکتال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه و به گروه دوم ۱۷-هیدروکسی پروژسترون هفته‌ای ۲۵۰ میلی‌گرم به صورت تزریق عضلانی و گروه سوم (شاهد) بدون تجویز دارو تا زمان ختم بارداری پیگیری شدند. برای همه بیمارانی که وارد مطالعه شدند، بتامتازون و آمپی‌سیلین تزریقی به مدت ۴۸ ساعت، ۵۰۰ میلی‌گرم آموکسی‌سیلین هر ۸ ساعت و ۴۰۰ میلی‌گرم اریتروماکسین خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۵ روز تجویز شد. در نهایت هر سه گروه تا هفته ۳۴ حاملگی پیگیری و در صورت نداشتن عوارض مادری و جنینی ختم بارداری قبل از آن، در ۳۴ هفته‌گی ختم بارداری شدند.

در طول مطالعه، سلامت مادر و جنین به وسیله NST (Non-Stress test) روزانه بررسی گردید و کنترل روزانه از نظر علائم کوریوآمیونیت شامل کنترل درجه حرارت مادر، ضربان قلب مادر و جنین، تندرست رحم و CBC

گروه شاهد، ۴۲/۱ درصد از زنان گروه مصرف کننده شیاف پروژسترون و ۳۸/۶ درصد از زنان گروه تزریق آمپول پروژسترون زایمان سزارین داشتند. سن زمان ختم بارداری در گروه‌های تحت درمان با پروژسترون نسبت به گروه بدون درمان بالاتر بود، اما از نظر آماری معنی‌دار

نبود. ۴۲ نفر (۲۴/۵۶ درصد) از زنان باردار دچار کوریوآمنیونیت شدند که بین سه گروه تفاوتی وجود نداشت. طول زمان نهفته در گروه‌های درمان به طور معنی‌داری طولانی‌تر از گروه بدون درمان بود (جدول ۱).

جدول ۱. پیامد مادری و جنینی در گروه‌های تحت درمان با پروژسترون (رکتال و تزریقی) در مقایسه با گروه بدون درمان

متغیرها	شیاف پروژسترون	آمپول پروژسترون	شاهد	P
تعداد بارداری‌های قبلی*	۱/۳۲ ± ۱/۱۹	۱ ± ۰/۹۴	۱/۰۳ ± ۰/۰۸	۰/۲۷۵
سن بارداری در شروع آبریزی (هفته)**	۲۹/۸۵ ± ۲/۷۹	۳۰/۰۱ ± ۲/۱۹	۳۰/۲۴ ± ۲/۴۷	۰/۶۶۴
سن بارداری در زمان ختم بارداری (هفته)**	۳۲/۰۵ ± ۲/۲۹	۳۲/۲۴ ± ۲/۶۸	۳۰/۹۱ ± ۵/۲۲	۰/۳۷۸
تعداد روزهای بستری (روز)**	۵/۸۲ ± ۵/۷۷	۷/۱۵ ± ۵/۱۹	۹/۱۷ ± ۷/۷	۰/۲۲۰
فاز تأخیری (روز)**	۱۵/۵۰ ± ۱۵/۰۷	۱۵/۱۵ ± ۱۶/۰۳	۱۱/۴۹ ± ۱۰/۰۵	۰/۰۰۶
کوریوآمنیونیت**	۱۴ (۲۴/۶)	۱۵ (۲۶/۳)	۱۳ (۲۲/۸)	۰/۹۱۰
نوع زایمان**				
طبیعی	۳۳ (۵۷/۹)	۳۵ (۶۱/۴)	۳۲ (۵۶/۱)	۰/۸۴۵
سزارین	۲۴ (۴۲/۱)	۲۲ (۳۸/۶)	۲۵ (۴۳/۹)	
وضعیت جنین**				
مرده	۲ (۳/۵)	۰ (۰/۰)	۳ (۵/۳)	۰/۲۳۶
زنده	۵۵ (۹۶/۵)	۵۷ (۱۰۰)	۵۴ (۹۴/۷)	

\* انحراف معیار ± میانگین؛ \*\* تعداد (درصد)

نمره آپگار و میانگین وزن زمان تولد نوزادان در گروه شاهد و گروه‌های درمان در جدول ۲ آمده است. ۶۶/۷ درصد از نوزادان گروه شاهد، ۵۹/۶ درصد از نوزادان گروه

دریافت کننده شیاف پروژسترون و ۵۴/۴ درصد از نوزادان گروه دریافت کننده ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بستری شدند (جدول ۲).

جدول ۲. پیامد نوزادی در گروه‌های تحت درمان با پروژسترون (رکتال و تزریقی) در مقایسه با گروه بدون درمان

متغیرها	گروه شیاف پروژسترون	گروه آمپول پروژسترون	گروه شاهد	P
وزن نوزاد (گرم)**	۱۹۱۳/۳۳ ± ۶۴/۲۲	۱۹۸۴/۵۶ ± ۷۵/۷۹	۱۷۹۲/۹۸ ± ۷۳/۸۵	۰/۱۸۵
آپگار دقیقه ۵**	۹/۱۷ ± ۱/۵۷	۹/۰۰ ± ۱/۶۹	۸/۹۰ ± ۲/۲۹	۰/۱۲۷
مرگ نوزاد**	۴ (۷/۰)	۷ (۱۲/۳)	۵ (۸/۸)	۰/۶۱۷
عفونت نوزادی**	۱۵ (۲۶/۳)	۱۴ (۲۴/۶)	۱۵ (۲۶/۳)	۰/۹۷۰
بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان**	۳۴ (۵۹/۶)	۳۱ (۵۴/۴)	۳۸ (۶۶/۷)	۰/۳۳۶

\* انحراف معیار ± میانگین؛ \*\* تعداد (درصد)

## بحث

زایمان زودرس یک مشکل بزرگ مامایی و یک سوم موارد آن ناشی از پارگی زودرس کیسه آب می‌باشد. پیش‌آگهی نوزادان نارس بستگی به سن حاملگی زمان زایمان دارد. طولانی کردن فاصله بین پارگی کیسه آب و زایمان با استفاده از یک مداخله ممکن است در کاهش مرگ و میر و عوارض نوزادی مؤثر باشد (۷).

مطالعات زیادی فواید بالقوه درمان آنتی‌بیوتیکی را برای طولانی کردن مرحله تأخیری بین پارگی پرده‌ها و زایمان و کاهش عوارض مادری و نوزادی مرتبط با عفونت نشان داده‌اند، اما فقط در ۵۴ درصد از مواردی که درمان فقط با استفاده از آنتی‌بیوتیک صورت گرفته، عوارض نوزادی کاهش یافته است. در مطالعاتی استفاده هم‌زمان از آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید با کاهش عوارض مادری و جنینی همراه بوده است (۱۴، ۱۵).

زایمان زودرس بعد از پارگی پرده‌ها به طور معمول به دلیل عفونت اتفاق می‌افتد. عفونت سبب تحریک ساخت سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود که به طور عادی با زایمان زودرس و پارگی زودرس پرده‌ها همراه می‌باشد. در مطالعات انسانی انجام گرفته گزارش شده است که ۱۷- هیدروکسی پروژسترون سیتوکین‌های ناشی از عفونت را

کاهش می‌دهد. در مطالعات حیوانی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون به صورت موفقیت‌آمیزی در کاهش عوامل التهابی و سیتوکین‌ها مؤثر بوده است (۴، ۵).

Fonseca و همکاران نشان دادند که تجویز شیاف پروژسترون در بیماران با سابقه زایمان زودرس خودبه‌خودی احتمال عود را به نصف می‌رساند (۱۰). همچنین در مطالعه دیگری توسط Defranco و همکاران تأثیر پروژسترون واژینال در کاهش زایمان زودرس در بیماران با کوتاهی طولی دهانه رحم نشان داده شد (۱۶).

Fonseca و همکاران در مطالعه خود اثر ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون را در پیشگیری از زایمان زودرس زنان باردار با سابقه زایمان زودرس خودبه‌خودی با دارونما مقایسه کردند. ۱۷-هیدروکسی پروژسترون سبب کاهش زایمان پیش از موعد (۳۶/۳ درصد) در مقایسه با دارونما (۵۴/۹ درصد) شده بود (۱۰). Spong و همکاران نشان دادند که ۱۷-هیدروکسی پروژسترون تزریقی در کاهش زایمان زودرس زنان باردار دارای سابقه قبلی زایمان زودرس خودبه‌خودی نسبت به دارونما مؤثر بوده است (۱۷).

تأثیر انواع پروژسترون (شیاف پروژسترون و تزریق ۱۷-هیدروکسی پروژسترون) در مطالعات متعددی بر روی بیماران با سابقه زایمان زودرس ناشی از شروع خودبه‌خودی

نوزاد و کوریو آمینو نیت تفاوتی بین گروه‌ها وجود نداشت که مشابه مطالعه Briery و همکاران (۱۳) بود. در متآنالیز انجام شده توسط Sotiriadis و همکاران، پیامدهای پیش از تولد در بیماران درمان شده با پروژسترون برای جلوگیری از زایمان زودرس مورد بررسی قرار گرفت که میزان مرگ نوزادان و پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان در گروه تحت درمان با پروژسترون کمتر بود (۲۰). همچنین در مطالعه Romero و همکاران تأثیر شیاف پروژسترون در کاهش زایمان زودرس در بیماران با کوتاهی دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر کاهش زایمان زودرس، مرگ و میر نوزادی و پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه کمتر بود (۱۱).

با وجود مطالعات متعدد در زمینه تأثیر پروژسترون برای جلوگیری از زایمان زودرس (۲۲، ۲۱)، تأثیر آن بر روی مرگ و میر و عوارض پیش از تولد متناقض و به مطالعه بیشتری در این زمینه نیاز است (۲۵-۲۳).

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، استفاده از شیاف پروژسترون و پروژسترون تزریقی ممکن است موجب طولانی‌تر شدن مرحله تأخیری زایمان در بیماران با پارگی پیش از موعد کیسه آب شود، اما تأثیر آن بر روی پیامد بارداری نامشخص است و به مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری در این زمینه نیاز می‌باشد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان برای تأمین مالی این پروژه تحقیقاتی قدردانی می‌شود (۹۱/۲۵۵/کا).

زایمان بررسی شده است، اما مطالعات کمتری در مورد تأثیر پروژسترون در بیماران با سابقه زایمان زودرس ناشی از پارگی کیسه آب وجود دارد (۱۸). Gonzalez-Quintero و همکاران در مطالعه‌ای تأثیر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در کاهش زایمان زودرس در دو گروه با سابقه زایمان زودرس خودبه‌خودی را با زایمان زودرس ناشی از پارگی کیسه آب مقایسه کردند که میزان عود زایمان زودرس در گروه دارای زایمان زودرس خودبه‌خودی بالاتر بود (۲۹/۷) در مقابل ۲۲/۹ درصد و  $P = ۰/۰۰۴$  (۱۹).

در مورد تأثیر پروژسترون بر روی فاز نهفته و پیامد بارداری در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب مطالعات محدودی وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط Briery و همکاران بر روی ۳۳ بیمار با پارگی زودرس کیسه آب در سن حاملگی ۳۰-۲۰ هفته انجام شد، اثر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون تزریقی با دارونما مقایسه گردید. نتایج نشان داد که پروژسترون تأثیری روی فاز نهفته و پیامد مادری و جنینی نداشته است (۱۳).

در مطالعه حاضر فاز نهفته در دو گروه مصرف کننده شیاف پروژسترون و مصرف کننده ۱۷-هیدروکسی پروژسترون نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = ۰/۰۰۶$ ) که با مطالعه Briery و همکاران (۱۳) همخوانی ندارد. در مطالعه حاضر سن حاملگی در زمان پارگی کیسه آب در سه گروه شاهد، مصرف کننده شیاف و مصرف کننده پروژسترون تزریقی نسبت به مطالعه Briery و همکاران (۱۳) بالاتر بود ( $۲۷/۸ \pm ۲/۷$  در گروه دارونما و  $۲۶ \pm ۶/۵$  در گروه درمان). وزن زمان تولد و سن حاملگی زمان زایمان در گروه‌های دریافت کننده پروژسترون در مطالعه حاضر بالاتر بود، اما از نظر بالینی معنی‌دار نبود. از نظر سایر پیامدهای بارداری مانند عفونت نوزادی، مرگ جنین، مرگ

## References

- Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(11): 1051-6.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists [Online]. [cited 2014 Oct]; Available from: URL: <http://www.acog.org/-/media/List%20of%20Titles/PBListOfTitles.pdf>
- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 12-7.
- Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(12): 763-72.
- Peltier MR, Tee SC, Smulian JC. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60(4): 346-53.
- Norman JE, Shennan A, Bennett P, Thornton S, Robson S, et al. Trial protocol OPPTIMUM- does progesterone prophylaxis for the prevention of preterm labour improve outcome? *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 6(12): 79.
- Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A, et al. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(4): 707-10.
- da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2): 419-24.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2379-85.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 462-9.
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2): 124-19.
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5): 687-96.
- Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1): 54-5.

14. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(1): 8-12.
15. Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261(4): 173-81.
16. Defranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5): 697-705.
17. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1127-31.
18. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 219-24.
19. Gonzalez-Quintero VH, Cordova YC, Istwan NB, Tudela F, Rhea DJ, Romary LM, et al. Influence of gestational age and reason for prior preterm birth on rates of recurrent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3): 275.
20. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(3): 257-66.
21. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Review). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2007.
22. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(6): 526-33.
23. Lotfalizadeh M, Ghomian N, Reyhani A. The effects of progesterone therapy on the gestation length and reduction of neonatal complications in patients who had received tocolytic therapy for acute phase of preterm labor. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15(10): e7947.
24. Ngai I, Marji M, Neto N, Garretto D, Sheen JJ, Garry DJ. The effectiveness of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in obese women for prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2014; 123(Suppl 1): 161S-2S.
25. Ngai I, Sheen JJ, Garretto D, Govindappagari S, Bernstein P, Garry DJ. Progesterone (17alpha-hydroxyprogesterone caproate) for prevention of preterm birth and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 123(Suppl 1): 162S.



## Effects of Progesterone on Latency Period in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes during 24-34 Weeks of Pregnancy

Fatemeh Mirzaei, M.D.<sup>1\*</sup>, Parvin Moradi, M.D.<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Resident of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

\* Corresponding author; e-mail: mirzaie\_fatemeh@yahoo.com

(Received: 25 Feb. 2014      Accepted: 13 Sep. 2014)

### Abstract

**Background & Aims:** Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is the leading cause of preterm birth and perinatal mortality and morbidity, and complications. The objective of the present study was to assess the effect of progesterone agents (rectal suppositories and weekly injection of 17-hydroxyprogesterone caproate) on latency period in women with PPRM.

**Methods:** This randomized, double-blind study included 171 pregnant women with PPRM between 24 and 34 weeks of gestation. The participants were randomized into 3 groups; 17-hydroxyprogesterone caproate (n = 57), rectal progesterone (n = 57), no treatment (n = 102). The first group was administered rectal progesterone 400 mg daily, second group 17-hydroxyprogesterone caproate 250 mg weekly, and the third group was not administered any medicine. The 3 groups were followed until delivery. All groups were compared in terms of latency period duration, gestational age and weight at delivery, chorioamnionitis, neonatal infections, neonatal and fetal mortality, and sepsis. Data analysis was performed using SPSS, chi-square and Kruskal-Wallis tests.

**Results:** Gestational age at the time of rupture of membranes (P = 0.664) and parity (P = 0.275) were similar in the 3 groups. The duration of the latency period was significantly longer among the progesterone groups (P = 0.006) compared with the no treatment group. The 3 groups were significantly different in terms of gestational age at delivery (P = 0.378), mode of delivery (P = 0.845), birth weight (P = 0.185), admission at neonatal intensive-care unit (NICU) (P = 0.336), and chorioamnionitis prevalence (P = 0.915).

**Conclusion:** Progesterone agents may prolong the latency period in women with PPRM, but its effect on pregnancy outcome is uncertain. Further randomized trials are required to determine the effect of this treatment on pregnancy outcome.

**Keywords:** Preterm premature rupture of membrane (PPROM), Progesterone suppository, 17-hydroxyprogesterone caproate, Latency period