

## The effect of vaginal progesterone suppository on prevention of preterm delivery

Lalooha F<sup>1</sup>, Movahed F<sup>2</sup>, Chegini V<sup>3</sup>, Pakniat H<sup>3</sup>, Takaloo F<sup>4</sup>

1. Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

2. Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (Corresponding Author), Tel: +98-2833236380, Email: drmovahed@yahoo.com

3. Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

4. Specialist of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Preterm labor (PTL) is considered as one of the main causes of fetal mortality worldwide. Therefore, prevention of PTL is one of the main goals of midwifery care. The present study was conducted to determine the effect of vaginal progesterone suppository on the prevention of PTL.

**Materials and Method:** In this randomized clinical trial, 200 singleton pregnant women at 24-34 weeks of gestation with diagnosis of PTL were treated with IV magnesium sulfate and corticosteroid. In the intervention group (n=100), in addition to the above mentioned drugs, progesterone suppository (200 mg) was administered at the start of treatment and every 12 hours until discontinuation of uterine contractions. After successful tocolysis, use of progesterone suppository continued until the end of the 34<sup>th</sup> week. Midwifery outcome including the interval between the onset of tocolysis and discontinuation of uterine contractions and the occurrence of labor, the gestational age at the time of delivery and neonatal outcome were recorded in the two groups.

**Results:** The mean intervals between the start of tocolysis and discontinuation of uterine contractions were  $6.33 \pm 3.78$  and  $6.72 \pm 3.07$  hours ( $p=0.432$ ) in the control and intervention groups respectively. Also, the intervals between successful tocolysis and delivery were  $35.1 \pm 21.9$  and  $36.7 \pm 25.1$  days respectively ( $p=0.634$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of gestational age at the time of delivery and neonatal outcome. Although neonatal mortality in the control group was twice that in the intervention group, the difference was not significant ( $p=0.194$ ).

**Conclusion:** The present study showed that vaginal progesterone suppository had no effect on the prevention of PTL.

**Keywords:** Progesterone, Vaginal Suppository, Preterm Labor, Gestational Age

**Received:** Jan 19, 2019

**Accepted:** Apr 24, 2019

## تأثیر شیاف پروژسترون واژینال در پیشگیری از زایمان زودرس

فاطمه لالوها<sup>۱</sup>، فریده موحد<sup>۲</sup>، ونوس چگینی<sup>۳</sup>، حمیده پاک نیت<sup>۴</sup>، فهیمه تکلو<sup>۴</sup>

۱. دانشیار زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۲. دانشیار زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۲۸-۳۳۲۳۶۳۸۰، پست الکترونیک: drmovahed@yahoo.com

۳. استادیار زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۴. متخصص زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** زایمان پیش از موعد از علل اصلی مرگ و میر نوزادی در سطح جهان محسوب می‌شود، لذا پیشگیری از زایمان زودرس از اهداف اصلی مراقبت‌های مامایی است. مطالعه حاضر به منظور بررسی تأثیر شیاف پروژسترون واژینال در پیشگیری از زایمان زودرس انجام شد.

**روش بررسی:** در این کار آزمایی بالینی تصادفی ۲۰۰ زن باردار تک‌قلو با سن حاملگی ۳۴-۲۴ هفته با تشخیص زایمان زودرس تحت درمان با سولفات منیزیم وریدی و کورتیکواستروئید قرار گرفتند. در گروه مداخله (۱۰۰ نفر) علاوه بر داروهای فوق، ۲۰۰ میلی گرم شیاف پروژسترون در شروع درمان و سپس هر ۱۲ ساعت تا از بین رفتن انقباضات رحمی تجویز گردید و پس از توکولیز موفق شیاف پروژسترون تا پایان ۳۴ هفتگی ادامه داده شد. نتایج مامایی شامل فاصله زمانی بین شروع توکولیز تا از بین رفتن انقباضات رحمی، فاصله زمانی تا وقوع زایمان، سن بارداری در زمان زایمان و پیامدهای نوزادی در دو گروه ثبت گردید.

**یافته‌ها:** میانگین فاصله زمانی بین شروع توکولیز تا از بین رفتن انقباضات رحمی در گروه کنترل  $6/33 \pm 3/78$  ساعت و در گروه مداخله  $6/72 \pm 3/07$  ساعت بود ( $p=0/432$ ). فاصله بین توکولیز موفق تا وقوع زایمان در دو گروه به ترتیب  $35/1 \pm 21/9$  و  $36/7 \pm 25/1$  روز بود ( $p=0/634$ ). از نظر سن بارداری در هنگام زایمان و پیامدهای نوزادی بین دو گروه اختلاف معنی داری دیده نشد. هر چند مورتالیتی نوزادی در گروه کنترل دو برابر گروه مداخله بود ولی این اختلاف معنی دار نبود ( $p=0/194$ ).

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد تجویز شیاف پروژسترون واژینال تأثیری در پیشگیری از زایمان زودرس ندارد.

**کلید واژه‌ها:** پروژسترون، شیاف واژینال، زایمان زودرس، سن بارداری

وصول مقاله: ۹۷/۱۰/۲۴ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۱/۳۱ پذیرش: ۹۸/۲/۴

## مقدمه

زایمان زودرس به تولد نوزاد قبل از کامل شدن ۳۷ هفته بارداری گفته می‌شود (۱). زایمان زودرس در طی دهه‌های اخیر افزایش پیدا کرده است و از علل اصلی مرگ‌ومیر نوزادی (۳۵٪) و مرگ میر کودکی (۱۷٪) در سطح جهان است (۲). نوزاد نارس در معرض عوارض کوتاه مدت مانند نارسایی چند ارگان و عوارض درازمدت شامل ناتوانی‌های عصبی- حرکتی، مشکلات رفتاری، آسم دوران کودکی، بیماری قلبی- عروقی، دیابت و افسردگی در بزرگسالی است. علاوه بر این زایمان زودرس همراه با هزینه‌های بالای اجتماعی و اثر منفی روانی بر افراد خانواده همراه است (۳). علی‌رغم پیشرفت‌های به وجود آمده در مراقبت‌های نوزادی، زایمان زودرس همچنان علت اصلی ناتوانی در کودکان بدون ناهنجاری‌های مادرزادی است (۴). بنابراین جلوگیری از زایمان زودرس یکی از اهداف اصلی مراقبت‌های مامایی است (۵).

با وجود مصرف توکولیتیک‌ها، آنتی بیوتیک‌ها و کاهش فعالیت‌های جسمانی مادر باردار، هنوز روش قطعی در جلوگیری از زایمان زودرس وجود ندارد (۶). علل احتمالی مطرح‌شده در زایمان زودرس شامل سابقه قبلی، طول سرویکس کوتاه، نژاد سیاه، طبقه اجتماعی پایین، حاملگی چندقلویی، سن مادر (دو طیف بالا و پایین)، مصرف سیگار و مواد مخدر است (۷).

پروژسترون هورمون استروئیدی است که توسط کورپوس لوتئوم ساخته می‌شود. در اوایل حاملگی پروژسترون برای حفظ حاملگی ضروری است و بعد از هفته ۹-۷ حاملگی تولید پروژسترون توسط جفت انجام می‌شود (۸). نقش مهمی دارد (۹). اگر چه مکانیسم اثر توکولیتیک پروژسترون کاملاً مشخص نیست، ولی کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها و همچنین جلوگیری از فعالیت پروتئین‌های انقباضی از علل احتمالی آن مطرح شده است (۱۰). از طرف دیگر پروژسترون با جلوگیری از آپوپتوز

پرده‌های جنینی، مانع از پارگی زودرس پرده‌ها می‌شود که خود عامل شایع زایمان پره ترم است.

کاهش عملکرد پروژسترون در سطح رحم باعث شروع درد زایمان در حاملگی ترم و پره ترم می‌شود (۱۱).

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در ارتباط با نقش پروژسترون به عنوان داروی توکولیتیک نگهدارنده بعد از توقف موفقیت آمیز زایمان زودرس انجام شده ولی نتایج مطالعات با هم در تناقض است. یک مطالعه مرور سیستماتیک در سال ۲۰۱۵ نشان داد که تجویز ترکیبات پروژسترونی در سه ماهه دوم بارداری، ریسک زایمان زودرس را کاهش می‌دهد (۱۲). ولی نتایج حاصل از چندین کارآزمایی بالینی تصادفی نتوانست اثر مثبت استفاده از پروژسترون در کاهش زایمان زودرس را نشان دهد (۱۳-۱۵).

لذا به نظر می‌رسد برای اثبات اثربخشی پروژسترون در توقف زایمان زودرس نیاز به انجام مطالعات بیشتر باشد. با توجه به اینکه زایمان زودرس با مورتالیتی و موربیدیتی نوزادی و هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی بالایی همراه است، بر آن شدیم که تأثیر شفاف پروژسترون و ژینال به عنوان توکولیتیک نگهدارنده در پیشگیری از زایمان زودرس را مورد بررسی قرار دهیم.

## روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی پس از تأیید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین (IR.QUMS.REC.1394.2000) و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT2016112331046N1) در مرکز آموزشی درمانی کوثر قزوین در سال ۱۳۹۵ انجام شد.

حجم نمونه این مطالعه با در نظر گرفتن سطح اطمینان (۹۵٪) و توان آزمون (۸۰٪)، ۱۰۰ نفر در هر گروه محاسبه شد. جامعه مورد مطالعه تمام زنان بارداری که ۲۴-۳۴ هفته (سن دقیق حاملگی بر اساس LMP و سونوگرافی قبل از ۲۰ هفته‌گی

تائید شده بود) باعلائم زایمان زودرس (وجود حداقل ۴ انقباض و یا بیشتر طی ۱۰ دقیقه که با توکودیامتر ثبت گردید و به همراه دیلاتاسیون سرویکس بیشتر یا مساوی ۳ سانتی متر) مراجعه کننده به بیمارستان کوثر قزوین بودند. ۲۰۰ زن باردار به روش تصادفی با انتخاب کارت های رنگی به دو گروه کنترل (۱۰۰ نفر) و مورد (۱۰۰ نفر) تقسیم شدند که پس از تکمیل فرم رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. در صورت پارگی پرده های جنینی، آنومالی جنین، دیسترس جنینی، بروزعلائم کوریوآمینونیت، محدودیت رشد جنینی و وجود بیماری های زمینه ای مانند پرفشاری خون از مطالعه خارج شدند.

در ابتدا مشخصات دموگرافیک شامل سن، تعداد بارداری، تعداد زایمان، سن بارداری، سابقه زایمان زودرس ثبت گردید. سپس گروه کنترل (۱۰۰ نفر) تحت درمان با سولفات منیزیم وریدی (با دوز اولیه ۴ گرم و دوز نگهدارنده ۲ گرم در ساعت برای ۲۴ ساعت) و گلوکوکورتیکوئید (۲ دوز بتامتازون ۱۲ میلی گرم با فاصله ۲۴ ساعت) قرار گرفتند. در گروه مورد (۱۰۰ نفر) علاوه بر داروهای فوق، ۲۰۰ میلی گرم شیاف پروژسترون واژینال در شروع درمان و سپس هر ۱۲ ساعت تا از بین رفتن انقباضات رحمی تجویز شد. پس از توکولیز موفقیت آمیز (یک دوره ۱۲ ساعته بدون وجود انقباضات رحمی بعد از اتمام توکولیز وریدی) روزانه یک عدد شیاف واژینال پروژسترون ۲۰۰ میلی گرم تا پایان ۳۴ هفتگی داده شد. بیماران به صورت هفتگی جهت کنترل به درمانگاه پره ناتال مراجعه کردند. نتایج مامایی شامل فاصله زمانی بین شروع توکولیز تا از بین رفتن انقباضات رحم، فاصله زمانی توکولیز موفق تا وقوع زایمان (Latency)، سن بارداری در زمان زایمان و نیز پیامدهای نوزادی شامل آپگار دقیقه یک و پنج، وزن هنگام تولد، عوارض نوزادی تا پایان ۲۸ روزگی، مدت زمان بستری نوزاد در NICU و مرگ

نوزادی در دو گروه ثبت گردید. کلیه اطلاعات بیماران وارد نرم افزار SPSS شده و آنالیز های آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه شد. برای آنالیز یافته های کیفی از آزمون کای اسکویر و برای مقایسه داده های کمی از آزمون تی و من ویتنی استفاده شد. کلیه آزمون ها در سطح خطای ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

#### یافته ها

مشخصات دموگرافیک شامل سن مادر، تعداد بارداری، تعداد زایمان، سابقه زایمان زودرس در جدول شماره ۱ آورده شده است. میانگین و انحراف معیار سن حاملگی در زمان وقوع علائم زایمان زودرس در گروه مورد  $1/98 \pm$  ۳۰/۷۵ هفته و در گروه کنترل  $3/48 \pm 30/87$  هفته بود ( $p=0/765$ ).

میانگین و انحراف معیار فاصله زمانی بین شروع توکولیز تا از بین رفتن انقباضات رحمی در گروه مورد  $3/07 \pm 6/72$  ساعت و در گروه کنترل  $3/78 \pm 6/33$  ساعت بود ( $p=0/432$ ). میانگین و انحراف معیار فاز latency در گروه مورد  $25/15 \pm 36/78$  روز و در گروه کنترل  $21/94 \pm 35/19$  روز بود ( $p=0/634$ ). میانگین و انحراف معیار سن بارداری در هنگام زایمان در گروه مورد  $3/64 \pm 35/95$  هفته و در گروه کنترل  $4/59 \pm 35/86$  هفته بود ( $p=0/878$ ) (جدول ۲).

سایر متغیرهای مورد مطالعه شامل نمره آپگار، وزن نوزاد و مدت زمان بستری نوزاد در NICU و نیز پیامدهای نوزادی به تفکیک دو گروه در جدول شماره ۳ آورده شده است. میزان مرگ و میر نوزاد در گروه مورد ۳ نفر (۳٪) و در گروه کنترل ۷ نفر (۷٪) گزارش گردید. هر چند فراوانی مرگ و میر در گروه کنترل دو برابر گروه مورد بود اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p=0/194$ ).

جدول ۱: مقایسه متغیرهای زمینه‌ای و پیامدهای اولیه در بیماران دو گروه

P-value	کنترل انحراف معیار $\pm$ میانگین	مورد انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه
			متغیر
۰/۳۶۱	۲۷/۶۴ $\pm$ ۵/۴۷	۲۶/۸۸ $\pm$ ۶/۲۳	سن مادر (سال)
۰/۷۶۵	۳۰/۸۷ $\pm$ ۳/۴۸	۳۰/۷۵ $\pm$ ۱/۹۸	سن بارداری (هفته)
۱/۰۰۰	۲/۱۲ $\pm$ ۱/۱۶	۲/۱۲ $\pm$ ۱/۱۳	تعداد بارداری
۰/۸۱۸	۰/۷۹ $\pm$ ۰/۸۹	۰/۸۲ $\pm$ ۰/۹۴	تعداد زایمان
۰/۱۲۱	۸ (%۸)	۳ (%۳)	سابقه زایمان زودرس (تعداد و درصد)

جدول ۲: مقایسه پیامدهای مایمی در بیماران دو گروه

P-value	کنترل انحراف معیار $\pm$ میانگین	مورد انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه
			متغیر
۰/۴۳۲	۶/۳۳ $\pm$ ۳/۷۸	۶/۷۲ $\pm$ ۳/۰۷	بین شروع توکولیز و قطع شدن درد (ساعت)
۰/۸۷۸	۳۵/۸۶ $\pm$ ۴/۵۹	۳۵/۹۵ $\pm$ ۳/۶۴	سن بارداری در هنگام تولد (هفته)
۰/۶۳۴	۳۵/۱۹ $\pm$ ۲۱/۹۴	۳۶/۷۸ $\pm$ ۲۵/۱۵	مدت به تأخیر افتادن زایمان (روز) (latency phase)

جدول ۳: مقایسه پیامدهای نوزادی در بیماران دو گروه

P-value	کنترل انحراف معیار $\pm$ میانگین	مورد انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه
			متغیر
۰/۹۲۱	۸/۴ $\pm$ ۱/۶	۸/۴۲ $\pm$ ۱/۲۱	آپگار دقیقه یک
۰/۲۹۰	۱۰/۴۵ $\pm$ ۹/۳۳	۹/۴۵ $\pm$ ۱/۲۴	آپگار دقیقه پنج
۰/۵۹۴	۲۷۴۰ $\pm$ ۶۹۵/۴۸	۲۶۸۲/۳۵ $\pm$ ۸۲۷/۳۴	وزن نوزاد هنگام تولد (گرم)
۰/۷۹۶	۳/۴۲ $\pm$ ۳/۹۷	۳/۶۶ $\pm$ ۸/۳۵	مدت زمان بستری در NICU (روز)
۰/۲۵۹	۱۸ (%۱۸)	۱۴ (%۱۴)	ایکتر
	۱۲ (%۱۲)	۸ (%۸)	RDS
	۳ (%۳)	۰	TTN
۰/۷۸۸	۷ (%۷)	۸ (%۸)	نیاز به ونتیلاسیون (تعداد و درصد)
۰/۱۹۴	۷ (%۷)	۳ (%۳)	مرگ و میر (تعداد و درصد)

## بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز شیاف پروژسترون واژینال به عنوان توکولیتیک نگه‌دارنده بعد از سرکوب انقباضات رحمی، در پیشگیری از زایمان زودرس تأثیری ندارد. هرچند مرگ‌ومیر نوزادان در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. تاکنون مطالعات زیادی در رابطه با مصرف پروژسترون به عنوان توکولیتیک نگهدارنده در پیشگیری از زایمان زودرس انجام شده است که نتایج ضد و نقیضی در پی داشته است.

در یک کارآزمایی بالینی که توسط Tejada در سال ۲۰۱۴ انجام شد، زنان باردار با سن حاملگی ۲۴ تا ۳۴ هفته که با علائم زایمان زودرس مراجعه کرده بودند تحت توکولیز موفق با داروهای بتا آگونیست، آنتاگونیست های گیرنده اکسی توسین یا مسدود کننده های کانال کلسیم قرار گرفتند و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه روزانه ۲۰۰ میلی گرم شیاف پروژسترون واژینال و گروه دیگر پلاسیبو دریافت کردند و درمان تا زمان بروز زایمان زودرس و یا حداکثر ۳۷ هفتگی ادامه یافت. نتایج مطالعه نشان داد که مصرف شیاف پروژسترون نتوانست میزان زایمان زودرس و نیز پیامدهای پری ناتال را بهبود بخشد. هرچند نوع داروی توکولیتیک استفاده شده در این مطالعه با مطالعه ما متفاوت بود ولی نتایج حاصله از دو مطالعه با هم همخوانی دارد (۱۳).

در مطالعه دوسوکور که توسط Sharami در سال ۲۰۱۰ انجام شد، تأثیر درمان نگهدارنده با پروژسترون واژینال در ۱۷۲ زن با سن حاملگی ۲۸-۳۶ هفته که با علائم زایمان زودرس مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. در گروه مداخله ۲۰۰ میلی گرم شیاف پروژسترون واژینال تا ۳۶ هفته و در گروه کنترل پلاسیبو داده شد و میزان بروز زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفتگی و عوارض مادری و جنینی در ۲ گروه با هم مقایسه شد. نتایج نشان داد که پروژسترون واژینال میزان زایمان زودرس را قبل از ۳۷ هفته کاهش

نمی‌دهد که با مطالعه ما همسو بود. ولی زمان متوسط Latency تا زایمان در گروه مداخله به طور معنی‌داری افزایش یافت. ( $p=0/004$ ) در حالی که در مطالعه ما این زمان در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. این اختلاف می‌تواند ناشی از ادامه مصرف پروژسترون تا سن حاملگی ۳۶ هفته در مطالعه فوق باشد ( $p=0/63$ ) (۱۴).

در مطالعه دو سوکور و چند مرکزی که توسط Norman بین سال های ۲۰۰۹-۲۰۱۳ انجام شد، زنان با سن بارداری ۲۴-۳۴ هفته که در ریسک بالای زایمان زودرس بودند (سابقه زایمان زودرس قبلی، طول سرویکس کمتر از ۲۵ میلی‌متر) در دو گروه دریافت کننده پروژسترون واژینال ۲۰۰ میلی گرم و پلاسیبو مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که مصرف پروژسترون واژینال باعث کاهش میزان زایمان زودرس و عوارض نامطلوب نوزادی نمی‌شود. علی رغم اینکه طراحی مطالعه فوق با مطالعه حاضر متفاوت بود و زنان باردار بدون علائم زایمان زودرس و تنها به علت داشتن فاکتورهای خطر به صورت پروفیلاکسی پروژسترون دریافت کردند ولی نتایج آن با نتایج مطالعه ما همخوانی داشت (۱۵).

در مورد فرمولاسیون، دوز، مدت مصرف و روش ایده آل مصرف پروژسترون هنوز هم اتفاق نظر وجود ندارد. در مطالعه Saleh Gargari در سال ۲۰۱۲، ۷۲ خانم باردار مبتلا به پره ترم لیبر با سن بارداری ۲۴-۳۴ هفته، ابتدا تحت درمان با سولفات منیزیم قرار گرفتند سپس در یک گروه پروژسترون واژینال ۴۰۰ میلی گرم تا زمان زایمان یا هفته ۳۷ بارداری تجویز شد. سن حاملگی هنگام زایمان و زمان Latency در گروه مداخله به صورت معنی‌دار بالاتر بود ( $p\text{-value}=0/03$ ) و همچنین پیامدهای بد نوزادی (وزن کم هنگام تولد و زمان بستری در NICU) در گروه مداخله کاهش نشان داد که با نتیجه مطالعه ما متفاوت بود. این تفاوت می‌تواند ناشی از اختلاف در دوز مصرفی پروژسترون و نیز مدت مصرف آن باشد (۱۶).

در نهایت به نظر می‌رسد که تناقض بین کارایی مصرف پروژسترون واژینال ممکن است به علت تفاوت در زمان شروع مصرف پروژسترون، دوز مصرفی پروژسترون واژینال یا نحوه انتخاب نمونه و حجم نمونه باشد.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه نشان داد که تجویز شیاف پروژسترون واژینال (۲۰۰ میلی گرم) روزانه به عنوان توکولیتیک نگهدارنده در پیشگیری از زایمان زودرس تأثیری ندارد اگرچه مرگ و میر نوزادان در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود که ممکن است با انجام مطالعه‌ای با حجم نمونه بالاتر و کنترل دقیق عوامل مخدوش‌کننده مثل شاخص‌های دموگرافیک مادران باردار، سن بارداری و سابقه بیماری در مادران سبب مشخص شدن تأثیر شیاف پروژسترون واژینال شود. لذا انجام مطالعه‌ای مشابه با حجم نمونه بالاتر پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی پزشکی با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1394.200 مورخ ۹۴/۸/۱۳ می باشد. بدین وسیله از همکاری مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر تشکر و قدردانی می‌گردد.

در مطالعه انجام شده توسط Bomba در سال ۲۰۱۲، ۱۹۰ خانم باردار با علائم زایمان زودرس تحت درمان با توکولیتیک و استروئید قرار گرفتند. پس از توکولیز موفق در گروه مداخله (۹۶ نفر) ۲۰۰ میلی گرم شیاف پروژسترون واژینال تا ۳۴ هفتگی حاملگی تجویز شد. نتایج مطالعه حاکی از طولانی تر شدن مدت حاملگی در مصرف‌کنندگان شیاف پروژسترون بود ( $p=0/039$ ) و همچنین زایمان قبل از ۳۴ هفته به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ( $p=0/002$ ) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد، گرچه روش تجویز و دوز مصرفی پروژسترون در دو مطالعه مشابه بوده است ولی تفاوت در نتایج حاصل می‌تواند ناشی از پاسخ‌دهی متفاوت گیرنده‌های عضلات صاف رحم به اثر آرام بخشی پروژسترون باشد (۱۷).

در مطالعه مرور سیستماتیک که توسط Suhag در سال ۲۰۱۵ انجام شد، اثر توکولیتیک نگهدارنده پروژسترون واژینال با گروه کنترل (درمان با پلاسبو یا بدون درمان) مقایسه شد. نتایج نشان داد که میزان زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته) به طور معنی داری در افراد تحت درمان با پروژسترون واژینال کمتر بود و مصرف توکولیتیک نگهدارنده با جلوگیری از زایمان زودرس سبب افزایش طول مدت حاملگی و کاهش سپسیس نوزادی شد (۱۲).

### References

- Gibb W, Challis JR: Mechanisms of term and preterm birth. J Obstet Gynaecol Can 2002;24: 874-82.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75-84.
- Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. Nutr Rev 2002;60:19-25.
- Cunningham FG, Bloom SL, Leveno KJ, Bloom S, Spong C, Dashe J. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2014.
- Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:731-44.
- Rust OA, Bofill JA, Arriola RM, Andrew ME, Morrison JC. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. Am J Obstet Gynecol 1996;175:838-42.

7. Thornton JG. Maintenance tocolysis. BJOG 2005;112:118-21.
8. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetallung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:44-54.
9. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calciumchannel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD004071.
10. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD004830.
11. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. Semin Cell Dev Biol 2007;18:321-31.
12. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015;213:479-87.
13. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double blind placebo controlled trial. BJOG 2015;122:80-91.
14. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. Int J fertil steril 2010;4:45-50.
15. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016;387:2106-16.
16. Saleh Gargari S, Habibolah M, Zonobi Z, Khani Z, Sarfjoo FS, Kazemi Robati A, et al. Outcome of vaginal progesterone as a tocolytic agent: randomized clinical trial. ISRN Obstet Gynecol 2012;2012:23.
17. Bomba-Opon DA, Kosinska-Kaczynska K, Kosinski P, Wegrzyn P, Kaczynski B, Wielgos M. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1156-9.