

بررسی اثر $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس

دکتر نفیسه ثقفی^۱، دکتر نیره خادم^{۲*}، دکتر ترانه مهاجری^۳، دکتر محمد تقی شاکری^۴، دکتر مرجان امینی^۵

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۶/۲۳

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۵/۲

خلاصه

مقدمه: زایمان زودرس به تولد قبل از هفته ۳۷ حاملگی اطلاق می‌شود که عامل دوسوم موارد مرگ‌ومیر پره‌ناتال و یکی از مشکلات علم مامایی است و یکی از عوامل مؤثر بر آن را عوامل هورمونی می‌دانند. پروژسترون یکی از هورمون‌های مترشحه از جفت و مؤثر در حفظ حاملگی است. هدف از این تحقیق بررسی اثر $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس بود.

روش کار: این کارآزمایی بالینی مداخله‌ای روی ۱۰۰ خانم باردار با سابقه زایمان زودرس مراجعه‌کننده به کلینیک مامایی بیمارستان قائم(عج) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۷ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و در گروه مورد آمپول ۲۵۰ میلی گرمی $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات از هفته ۱۶ تا ۳۷ بارداری به صورت هفتگی تزریق عضلانی شد و در گروه کنترل مراقبت پره‌ناتال به طور معمول انجام شد. سپس نتایج حاملگی اخیر در دو گروه مقایسه شد. داده‌ها به کمک آزمون t مستقل و مجذورکای با نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۱) تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سن حاملگی اخیر در گروه دریافت‌کننده پروژسترون ۳۶ هفته و در گروه کنترل ۳۲ هفته بود. وزن نوزاد به دنیا آمده در گروه کنترل ۲۲۹۹ گرم و در گروه دریافت‌کننده پروژسترون ۲۶۹۵ گرم بود که از نظر سن حاملگی و وزن زمان تولد بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تزریق هفتگی آمپول $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات به خانم‌های باردار دارای سابقه زایمان زودرس باعث کاهش میزان زایمان زودرس و بهبود وزن هنگام تولد می‌شود.

کلمات کلیدی: $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات؛ زایمان زودرس؛ سن حاملگی؛ وزن تولد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نیره خادم؛ مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛ تلفن: ۰۵۱۱۸۰۱۲۴۷۷؛
پست الکترونیک: khademn@mums.ac.ir

مقدمه

زایمان زودرس به تولد قبل از هفته ۳۷ حاملگی اطلاق می‌شود که شیوع آن در کشورهای توسعه یافته بین ۱۲-۶٪ متغیر است و در کشورهای در حال توسعه شیوع بیشتر دارد که یکی از دلایل اصلی مرگ و میر پره‌ناتال و نئوناتال به شمار می‌آید (۴-۱). شانس زنده ماندن جنین‌های زودرس با افزایش سن حاملگی افزایش می‌یابد. علاوه بر مسئله مرگ و میر، نوزاد نارس در معرض اختلالات فیزیکی و هوشی است و هزینه بسیاری جهت مراقبت و نگهداری از این نوزادان در مراکز مراقبت‌های ویژه نیاز است (۷-۵). اتیولوژی قطعی آن نامشخص است اما عوامل مستعد چون عوامل مادری، عفونت‌ها، نحوه زندگی مادر، بیماری‌های مزمن مادر، عوامل ارثی، و عوامل هورموناال را در آن موثر دانسته‌اند که یکی از عوامل خطر مهم سابقه زایمان زودرس قبلی است که با هر بار زایمان زودرس خطر زایمان زودرس بعدی افزایش می‌یابد (۸). پروژسترون به عنوان یکی از هورمون‌های مترشح‌ه از جفت برای حفظ بقا حاملگی ضروری است. درمان با $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات خطر زایمان زودرس را تا یک‌سوم در حاملگی‌های تک قلو کاهش می‌دهد، اگرچه این درمان در حاملگی‌های دو قلو و سه قلو موثر نیست (۹). برخی از مطالعات نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (۱۰، ۱۱). میس و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ گزارش کرده‌اند که میزان زایمان زودرس در گروه دریافت کننده $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (۱۰). به‌طور مشابه، در مطالعه انجام شده بر روی ۱۴۲ خانم باردار با ریسک زایمان زودرس به این نتیجه رسیدند که ریسک زایمان زودرس در افراد دریافت‌کننده روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم پروژسترون واژینال به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (۱۱). سپس کالج آمریکایی زنان و مامایی کمیته‌ای را تشکیل داد که در آن استفاده از $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات به‌منظور پیشگیری از زایمان زودرس مورد حمایت قرار گرفت (۱۲). اگرچه برخی از مطالعات قدیمی‌تر در جهت بررسی تاثیر $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس، نتایج مخالفی را ارائه کرده‌اند (۱۳ و ۱۴).

از آنجایی که در مورد تاثیر $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس نتایج متفاوتی ارائه شده است و در کشور ایران نیز مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است، بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی اثر $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس بپردازیم.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی مداخله‌ای بر روی خانم‌های باردار با سابقه زایمان زودرس مراجعه‌کننده به درمانگاه مامایی بیمارستان قائم (عج) وابسته به دانشکده پزشکی مشهد طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۷ انجام شد. تعداد ۱۰۰ خانم باردار به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند که همگی آنها سابقه زایمان زودرس داشتند.

معیارهای ورود شامل زنان باردار با سابقه زایمان زودرس بود که هیچگونه کنتراندیکاسیون برای ادامه حاملگی نداشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل زنانی که وارد فاز فعال زایمان می‌شدند، موارد پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی، پره اکلامپسی، خونریزی واژینال، بیماری‌های مادری - جنینی که ادامه حاملگی خطرناک باشد، علائم دیسترس جنینی و آنومالی جنینی بود.

در این مطالعه پس از تصویب کمیته اخلاق دانشکده پزشکی مشهد، ابتدا شرایط مطالعه به‌طور کامل برای تمامی شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و در صورت رضایت بیمار، از آنان رضایت کتبی گرفته شد.

سپس بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه مساوی قرار گرفتند (۵۰ بیمار در گروه مورد و ۵۰ بیمار در گروه کنترل). دو گروه از نظر سن مادر، پاریته و سابقه زایمان زودرس یکسان بودند. برای هر یک از بیماران پرسش‌نامه‌ای شامل سن، گراویته، سابقه سقط، سابقه زایمان زودرس، علت زایمان زودرس قبلی، نوع زایمان قبلی (طبیعی یا سزارین) و وزن نوزاد قبلی تکمیل شد. سپس در گروه مورد تزریق هفتگی آمپول $\alpha 17$ -هیدروکسی پروژسترون کاپروات ۲۵۰ میلی‌گرمی به‌صورت عضلانی از هفته ۱۶ بارداری تا حداکثر هفته ۳۷

بارداری انجام شد و در مورد گروه کنترل مراقبت معمول پره ناتال انجام شد. سپس نتایج بارداری در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.
اطلاعات حاصل توسط نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱) آنالیز شد. جداول فراوانی برای توصیف داده‌ها و آزمون مجذور کای و آزمون t دانشجویی برای مقایسه بین دو گروه مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

میانگین سن مادر در گروه دریافت‌کننده پروژسترون $28/98 \pm 5/362$ سال و در گروه کنترل $29/32 \pm 5/678$ سال بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن وجود نداشت ($p < 0/05$). همچنین تعداد حاملگی‌ها در گروه دریافت‌کننده پروژسترون $3/66$ و در گروه کنترل $3/70$ بود ($p = 0/52$). و دو گروه از نظر گراویته با هم مشابه بودند. میانگین تعداد سقط در حاملگی‌های قبلی در گروه مورد $0/8$ و در گروه کنترل نیز $1/2$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p = 0/285$). میانگین سن حاملگی قبلی در گروه مورد $30/67$ هفته و در گروه کنترل $32/76$ هفته بود. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن حاملگی قبلی مشاهده نشد ($p = 0/099$). میانگین تعداد زایمان‌های زودرس قبلی در گروه مورد $1/22$ و در گروه کنترل $1/33$ بود که اختلاف باز هم معنی‌دار نبود ($p = 0/211$). از نظر بررسی عوامل خطر زایمان زودرس و بیماری سیستمیک احتمالی هیچ از افراد دو گروه دارای بیماری مزمن مادری یا سیستمیک نبودند و طی سونوگرافی انجام شده در هر دو گروه نیز هیچ گونه آنومالی جنینی و یافته غیر طبیعی گزارش نشد. در گروه دریافت‌کننده پروژسترون متوسط سن حاملگی اخیر $36/94$ هفته و در گروه کنترل $32/10$ هفته بود. آزمون t دانشجویی نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین دو گروه از نظر سن حاملگی اخیر بود ($p = 0/011$) همچنین میزان زایمان زودرس در گروه مورد 32% و در گروه کنترل 60% بود که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($p < 0/05$).

میانگین وزن زمان تولد در گروه دریافت‌کننده پروژسترون 2695 گرم و در گروه کنترل 2299 گرم بود. آزمون آماری t دانشجویی رابطه معنی‌داری بین استفاده از 0.17α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات و وزن نوزاد هنگام تولد نشان داد ($p < 0/05$). میانگین آپگار دقیقه اول در گروه مورد $7/48$ و در گروه کنترل $7/36$ بود و آپگار دقیقه پنجم در گروه مورد $8/02$ و در گروه کنترل $7/98$ بود. اختلاف معنی‌دار بین دو گروه از نظر آپگار دقیقه اول و آپگار دقیقه پنجم وجود نداشت (به ترتیب $p = 0/64$ و $p = 0/81$). از نظر نوع زایمان انجام شده در گروه دریافت‌کننده پروژسترون 46 نفر زایمان واژینال و بقیه سزارین داشتند و در گروه کنترل نیز 43 نفر زایمان واژینال و بقیه سزارین داشتند. درصد فراوانی وزن پایین هنگام تولد (وزن کمتر از 2500 گرم) در گروه کنترل 52% و در گروه مورد 28% بود که اختلاف معنی‌دار داشت ($p < 0/05$).

بحث

باوجود انجام مطالعات بالینی گسترده در زمینه زایمان زودرس و پیشرفت‌های زیادی که در علم مامایی ایجاد شده، هنوز ارائه بهترین درمان مورد بحث است. متأسفانه طی دو دهه اخیر هیچ‌گونه پیشرفتی در جهت کاهش میزان زایمان زودرس رخ نداده است (16). ترکیب 0.17α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات که پروژسترون طبیعی مترشحه از جفت است برخلاف سایر پروژسترون‌ها صناعی دارای هیچ گونه اثر تراژوژن شناخته شده نیست و عوارض خاص مادری و جفتی به دنبال ندارد. در مطالعه حاضر تزریق هفتگی 250 میلی‌گرم 0.17α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات از هفته 16 بارداری نشان‌دهنده بهبود وزن هنگام تولد و بیشتر شدن سن حاملگی در گروه دریافت‌کننده پروژسترون نسبت به گروه کنترل بود (به ترتیب، $p = 0/011$ و $p = 0/02$). سانچز راموس و همکارانش نیز در یک متآنالیز نشان دادند که استفاده از 0.17α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات باعث کاهش میزان زایمان زودرس و بهبود وزن هنگام تولد می‌شود (24).
پاپیرنیک و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی در سال 1970 برای اولین بار گزارش کردند که خطر

در یک مقاله مروری در سال ۲۰۰۶ گزارش شد که شروع تجویز پروژسترون از سه‌ماهه دوم حاملگی ممکن است باعث کاهش میزان خطر زایمان زودرس قبل از هفته ۳۷ حاملگی شود (۲۷).

همچنین برخی از مطالعات قدیمی تر نیز نشان‌دهنده عدم تاثیر پروژسترون در کاهش خطر زایمان زودرس هستند (۲۸، ۲۹). یکی از این مطالعات، متآنالیز انجام شده گلداشتاین و همکارانش است که گزارش کردند درمان با پروژسترون تاثیری بر میزان زایمان زودرس، مرگ و میر نئوناتال، و سقط جنین ندارد (۲۸). به علاوه، در مطالعه دیگری گزارش شد که درمان با پروژسترون در کاهش میزان زایمان زودرس در حاملگی های دو قلو موثر نبوده است (۲۹). این نتایج متفاوت می تواند به دلیل تفاوت در تعداد جمعیت مورد مطالعه، نوع تزریق ۵۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات، میزان دوز آن و زمان تزریق باشد.

نتیجه گیری

استفاده از ۵۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات در کاهش میزان زایمان زودرس موثر است و نیز باعث بهبود وزن نوزاد هنگام تولد و سن حاملگی می‌شود. با این وجود انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر جهت بررسی بهتر نقش ۵۱۷-هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه رزیدنتی می باشد و در پایان از خانم توران مخدومی که ویرایش این مقاله را بر عهده داشتند تشکر و قدردانی می‌شود.

زایمان زودرس در خانم‌های دریافت کننده ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در تریمستر سوم کاهش می‌یابد (۱۷). پس از آن جانسون و همکارانش مطالعه دیگری را انجام دادند و دریافتند که میزان زایمان زودرس در صورت تزریق ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات از سه‌ماهه دوم حاملگی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (۱۸). سپس بسیاری از مطالعات دیگر نیز انجام شد و نتایج متفاوتی به‌دست آمد (۱۹-۲۲).

فونسکا و همکارانش در سال ۲۰۰۷ مطالعه‌ای روی ۱۲۵ خانم حامله با سابقه زایمان زودرس انجام دادند و دریافتند که تزریق هفتگی ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات باعث کاهش میزان زایمان زودرس می‌شود (۲۹٪ گروه دریافت‌کننده پروژسترون و ۳۴/۴٪ گروه کنترل، زایمان زیر ۳۴ هفته داشتند) (۲۳). در مطالعه حاضر نیز ۱۶/۹٪ گروه مورد و ۳۶٪ گروه کنترل زایمان زودرس قبل از ۳۴ هفته داشتند.

اودیو و همکارانش طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ گزارش کردند که تزریق ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات در زنان با سابقه قبلی زایمان زودرس قبل از ۳۲ هفته و بین ۳۲-۳۷ هفته در پیشگیری از زایمان زودرس موثر و نیز از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است (۸). به علاوه پترینی و همکارانش نیز تایید کردند که تزریق هفتگی ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات از هفته ۱۶ تا ۲۰ حاملگی در زنان با سابقه زایمان زودرس قبلی باعث کاهش ۳۳ درصدی میزان زایمان زودرس می‌شود (۲۵).

از طرفی مطالعه انجام شده بر روی حاملگی‌های دو قلو در سال ۲۰۰۷ نشان داد که تزریق ۲۵۰ میلی گرم ۱۷- α -هیدروکسی پروژسترون کاپروات از سه‌ماهه دوم حاملگی تا هفته ۳۵ حاملگی موجب کاهش معنی‌دار میزان زایمان زودرس در حاملگی‌های دو قلو نشد (۲۶).

منابع

1. Gonzalez R. Parental Administration of Progesterone for Preventing Preterm Birth: RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization; 2008
2. Cunningham FG, Leveno KG, Bloom SL, Has JC, Gillstrap LC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 855-60, 151-60.

3. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):843-9
4. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000 Aug 10;343(6):378-84.
5. 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 Sep;193(3 Pt 2):1127-31.
6. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003 Sep;102(3):488-92.
7. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1290-7.
8. Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA, Polsky D. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm delivery: A cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 2006 Sep;108(3 Pt 1):492-9.
9. Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong C, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 α -hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009 Feb;113(2 Pt 1):285-92.
10. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003 Jun 12;348(24):2379-85.
11. 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 Feb;188(2):419-24.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003 Nov;102(5 Pt 1):1115-6.
13. Keirse MJ. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1990 Feb;97(2):149-54.
14. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1989 Mar;96(3):275-80.
15. Magowan BA, Bain M, Juszczak E, McInnery K. Neonatal mortality amongst Scottish preterm singleton births (1985-1994). *Br J Obstet Gynecol* 1998 Sep;105(9):1005-10.
16. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Births: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002 Feb 12;50(5):1-101.
17. Papiernik, Double blind study of an agent to prevent preterm delivery among women at increased risk [in French]. *Edition Schering* 1970;4(3):65-68.
18. Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis DH, King TM. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975 Oct 2;293(4):675-80.
19. Funai EF, Lockwood CJ, Barss VA. Preterm Birth. Available at: <http://www.uptodate.com/> . Accessed Jan 10, 2010.
20. 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 Oct;30(5):687-96.
21. Facchinetti F, Dante G, Venturini P, Paganelli S, Volpe A. 17alpha-hydroxy-progesterone effects on cervical proinflammatory agents in women at risk for preterm delivery. *Am J Perinatol* 2008 Sep;25(8):503-6.
22. How HY, Sibai BM. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Feb;5(1):55-64.

23. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007 Aug 2;357(5):462-9.
24. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):273-9.
25. Petrini JR, Callaghan WM, Klebanoff M, Green NS, Lackritz EM, Howse JL, et al. Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):267-72.
26. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007 Aug 2;357(5):454-61.
27. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006 May;194(5):1234-42.
28. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989 Mar;96(3):265-74.
29. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980 Dec;56(6):692-5.