

مقاله اصیل پژوهشی

تأثیر مصرف آنتی‌بیوتیک، کورتیکو استروئید و توکولیتیک در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب در هفته ۲۸ تا ۳۴ بارداری بر پیامدهای نوزادی*

محبوبه زنگویی^۱، غلامرضا شریف‌زاده^۲، اقدس کریمی^۳، هدی قیطاسی^۴

چکیده

زمینه و هدف: پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها (Preterm Premature Rupture of Membrane: PPRM) یکی از شایعترین عوارض مامایی و از مهمترین مشکلات در طب نوزادان است که مادر و جنین را در معرض خطر قرار می‌دهد و از عوامل مهم مرگ و میر نوزادان است و با وجود شیوع بالای آن در حاملگی، در درمان آن اختلاف نظر وجود دارد؛ مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مصرف آنتی‌بیوتیک در مقابل مصرف آنتی‌بیوتیک به همراه کورتیکواستروئید و توکولیتیک در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب در هفته ۲۸-۳۴ بارداری بر برخی از پیامدهای کوتاه‌مدت نوزادی انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار، ۶۴ زن باردار با PPRM به صورت تصادفی به دو گروه درمانی مورد و شاهد تقسیم شدند. بیماران در گروه مورد، آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید و در گروه شاهد فقط درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت نمودند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های تی مستقل، کای اسکور، در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: بین دو گروه از نظر توزیع جنسی ($P=0.8$)، وزن زمان تولد نوزاد ($P=0.67$)، طول مدت بستری در بیمارستان ($P=0.07$)، میانگین نمره آپگار ($P=0.32$) و شیوع مرگ نوزادی (با وجود کمتر بودن در گروه مورد) ($P=0.67$) اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: از نظر میزان بروز پیامدهای نوزادی بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت اما میزان بروز پیامدها در گروه مورد کمتر از شاهد بود؛ در این زمینه انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری لازم است تا نتایج استفاده از درمان همزمان آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید بر پیامدهای نوزادی آشکارتر گردد.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌بیوتیک‌ها، هورمون‌های قشر آدرنال، مواد توکولیتیک، پارگی زودرس پرده‌های جنینی، عوارض زایمان، نوزادان مراقبت‌های نوین، فصلنامه علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۰؛ ۸(۱): ۱۹-۲۴

دریافت: ۱۳۸۹/۰۲/۰۸ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۱۲/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۲/۱۸

*کد ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201105226558N1

^۱ استادیار گروه آموزشی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۲ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۳ نویسنده مسؤول، عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: خیابان غفاری - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند - دانشکده پرستاری و مامایی

تلفن: ۰۵۶۱-۴۴۴۳۰۴۱ - نامبر: ۰۵۶۹ ۴۴۴۰۵۵۰ - پست الکترونیکی: karimi_midwife@yahoo.com

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

مقدمه

تنفسی و خونریزی داخل بطنی پیشنهاد شده است اما در مورد اثربخشی و بی‌خطری این نوع درمان نیز اختلاف نظر وجود دارد (۷،۳،۱). توکولیتیک‌ها نیز به منظور تلاش برای تداوم بارداری‌ها و مهار زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ اما با وجود این که بسیاری از متخصصان زنان و مامایی و نوزادان پس از وقوع پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها از توکولیتیک‌ها استفاده می‌کنند، مطالعات کمی به ارزیابی تأثیر این گونه درمان‌ها پرداخته‌اند و اطلاعات کافی در زمینه توصیه به استفاده قطعی از این درمان در پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها وجود ندارد (۹-۷).

با وجود شیوع بالای پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها در حاملگی، تعداد مطالعات خوب طراحی‌شده در زمینه درمان ایده‌آل زنانی که دچار پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها می‌شوند، محدود است (۸). با توجه به وجود اختلاف نظر در درمان پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مصرف آنتی‌بیوتیک در مقابل مصرف آنتی‌بیوتیک به همراه کورتیکواستروئید و توکولیتیک در بیماران با پارگی زودرس کیسه آب در هفته ۲۸-۳۴ بارداری بر برخی از پیامدهای کوتاه مدت نوزادی انجام شد.

روش تحقیق

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تمامی زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان ولی‌عصر^(عج) شهر بیرجند که در سنین حاملگی ۲۸-۳۴ هفته بودند و دچار پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها بودند، مورد معاینه بالینی قرار گرفتند و فرم پرسشنامه شامل سابقه بیماری‌های قبلی و استفاده از داروها برای آنها تکمیل گردید. در صورت داشتن جنین زنده سالم و نداشتن معیارهای خروج از مطالعه پس از توضیح اهداف مطالعه و اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود عوارض طَبّی در مادر مانند دیابت، پره‌اکلامپسی، حساسیت به آنتی‌بیوتیک، دیلاتاسیون سرویکس، خونریزی واژینال، زایمان قریب‌الوقوع، قراردادن در مرحله فعال زایمانی، دریافت آنتی‌بیوتیک یک هفته قبل از پذیرش در بیمارستان و یا نیاز به تجویز آنتی‌بیوتیک پس از پذیرش، کوریوآمنیونیت، حاملگی چندقلویی، الگوی ضربان قلب غیرطبیعی جنین، ناهنجاری‌های جنینی و سایر

پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها^۱ (PPROM) به مواردی از پارگی خودبه‌خود پرده‌های جنینی که قبل از ۳۷ هفته کامل و قبل از شروع زایمان رخ می‌دهند، اطلاق می‌شود که در ۲-۳/۵٪ از بارداری‌ها و در ۲۰٪ از مرگ‌های حول و حوش تولّد دیده می‌شود و به عنوان شایعترین عامل در ۳۰-۴۰٪ از زایمان‌های پره‌ترم وجود دارد (۳-۱).

برخی از علل وقوع پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها شامل عفونت‌ها (سرویکس -واژن)، نارسایی سرویکس، اعمال تهاجمی بر روی سرویکس، جفت سرراهی، کنده‌شدن جفت، مصرف سیگار و افزایش فشار داخل رحمی (پلی‌هیدرامنیوس و حاملگی چندقلویی) است (۴).

PPROM با خطرهای مادری و جنینی متعدّدی همراه است. این خطرات ناشی از شروع زایمان زودرس پس از پارگی زودرس پرده‌های جنینی و عفونت رحم و سپسیس است. شایعترین عوارض نوزادی شامل سندرم زجر تنفسی^۲ (RDS)، خونریزی داخل بطنی^۳ (IVH)، انتروکولیت نکروزان^۴ (NEC)، بدشکلی‌های ناشی از فشردگی اندام‌ها و ناتوانی‌های درازمدت مانند فلج مغزی، نابینایی، ناشنوایی و مرگ نوزادی است (۶،۵،۱).

گزینه‌های درمانی متعدّدی در مواجهه با پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها وجود دارد که مهمترین آنها استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، کورتیکواستروئیدها و توکولیتیک‌هاست (۲).

آنتی‌بیوتیک درمانی با هدف کاهش مشکلات و عوارض نوزادی مرتبط با عفونت و ایجاد تأخیر در پیشرفت زایمان پیش از ترم به منظور بهبود سلامتی نوزاد و سلامتی درازمدت کودک مورد استفاده قرار می‌گیرد اما مطالعات کافی برای ارزیابی اثربخشی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها انجام نشده و نقش آن بر روی عوارض نوزادی چون انتروکولیت نکروزان، ناهنجاری مغزی، سندرم زجر تنفسی و مرگ نوزادی ناشناخته است (۷،۵،۱).

درمان با کورتیکواستروئیدها نیز به منظور افزایش بلوغ ریه جنین و دارا بودن اثرات حفاظتی بر مرگ نوزادان، سندرم زجر

^۱ Preterm Premature Rupture of Membrane (PPROM)

^۲ Respiratory Distress Syndrome (RDS)

^۳ Intraventricular Hemorrhage (IVH)

^۴ Necrotizing Enterocolitis (NEC)

در گروه مورد $8/4 \pm 1/5$ و در گروه شاهد $8 \pm 1/7$ بود ($P=0/32$)؛ همچنین میانگین طول مدت بستری در بیماران گروه مورد $6/4 \pm 8/9$ و در گروه شاهد $3/1 \pm 4/5$ روز بود و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشت ($P=0/07$). شیوع مرگ نوزادی در گروه مورد، $6/3\%$ و در گروه شاهد $12/5\%$ بود که با وجود کمتر بودن مرگ نوزادی در گروه مورد، از نظر آماری اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/67$)؛ همچنین در این مطالعه از بین نوزادان گروه شاهد که در NICU بستری شده بودند، یک مورد کشت خون مثبت از نظر سپسیس نوزادی وجود داشت.

بحث

PPROM یکی از شایعترین عوارض مامایی و از مهمترین مشکلات در طب نوزادان است که مادر و جنین را در معرض خطر قرار می‌دهد و از عوامل مهم مرگ و میر و نوزادان است و با وجود شیوع بالای آن، تعداد مطالعات خوب طراحی‌شده در زمینه درمان ایده‌آل زبانی که دچار این عارضه می‌شوند، محدود است (۸،۱).

در مطالعه حاضر نیز با وجود کمتر بودن پیامدهای نوزادی مانند مرگ نوزادی، طول مدت بستری، کاهش آپگار هنگام تولد و زجر تنفسی در گروه درمان‌شده با آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید (در مقایسه با گروه درمان‌شده با آنتی‌بیوتیک) اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد؛ همچنین از بین نوزادان گروه شاهد که در بخش NICU بستری شده بودند، یک مورد کشت خون مثبت از نظر سپسیس نوزادی وجود داشت.

جدول ۱ - مقایسه مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران در دو گروه مورد مطالعه

نتایج آزمون	گروه شاهد		گروه مورد		متغیر
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
$P=0/07$	28/1	9	31/2	10	سن بارداری
	12/5	4	18/8	6	
	59/4	19	50/0	16	
$P=0/8$	46/9	15	43/7	14	جنس نوزاد
	53/1	17	56/3	18	

عوامل نیازمند ختم بارداری و القای زایمان در مادر و جنین بود. به منظور تأیید پارگی کیسه آب در شرکت‌کنندگان از معاینه با اسپکولوم، تست نیترازین و در صورت عدم تشخیص پارگی کیسه آب با دو روش قبلی از سونوگرافی استفاده شد. تعداد ۶۴ نفر که به صورت فوق انتخاب شدند، به صورت تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. افراد گروه مورد آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید دریافت نمودند که شامل آمپی‌سیلین وریدی با دوز ۲ گرمی هر ۶ ساعت به مدت ۴۸ ساعت، دو نوبت ۱۲ میلی‌گرمی بتامتازون عضلانی در طی ۲۴ ساعت و سولفات منیزیم وریدی 20% با سرعت ۲ گرم در ساعت به مدت ۴۸ ساعت بود. افراد گروه شاهد فقط ۲ گرم آمپی‌سیلین وریدی هر ۶ ساعت به مدت ۴۸ ساعت دریافت نمودند.

استفاده از درمان آنتی‌بیوتیکی در گروه شاهد به منظور رعایت جنبه‌های قانونی و اخلاقی با استناد به راهنمای کشوری ارائه خدمات مامایی و زایمان بیمارستان‌های دوستدار مادر صورت گرفت که تنها داروی پیشنهادی در پارگی زودرس کیسه آب در هفته‌های ۲۵-۳۴ بارداری است.

در این مطالعه مشخصات زمینه‌ای، مامایی و پزشکی واحدهای پژوهش ثبت شد و دو گروه پس از زایمان برای بررسی برخی از پیامدهای نوزادی مانند آپگار هنگام تولد، سندرم زجر تنفسی، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) و مرگ نوزادی پس از تولد مورد پیگیری قرار گرفتند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی مستقل و کای اسکور (و در صورت نداشتن شرایط استفاده از آزمون کای اسکور آزمون دقیق فیشر) در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

این مطالعه با کد IRCT201105226558N1 در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۶۴ زن باردار با PPRM در سنین حاملگی بین ۲۸-۳۴ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند. بین دو گروه از نظر سن مادر، تعداد بارداری ($P=0/56$) و وزن نوزاد ($P=0/67$)، جنس نوزاد ($P=0/8$) و سن بارداری ($P=0/07$) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). میانگین نمره آپگار

غشای هیالن، مرگ نوزادی و زجر تنفسی در مقایسه با گروه کنترل شده بود و نتایج به نفع استفاده از درمان با توکولیتیک و آنتی‌بیوتیک در پارگی کیسه آب گزارش شد (۱۳) اما در مطالعه دیگری استفاده از درمان توأم توکولیتیک و آنتی‌بیوتیک منجر به افزایش شیوع آپگار پایین هنگام تولد و مرگ و میر نوزادی شده بود (۱۴)؛ همچنین در مطالعه دیگری شیوع نیاز به ونتیلاسیون و دیسترس تنفسی در گروه درمان‌شده با آنتی‌بیوتیک و توکولیتیک بیشتر از گروه شاهد گزارش شد؛ به عقیده محققان این پژوهش استفاده از آنتی‌بیوتیک و توکولیتیک در پارگی کیسه آب بر روی پیامدهای نوزادی تأثیری ندارد (۱۵).

نتیجه‌گیری

هرچند در این مطالعه از نظر میزان بروز پیامدهای نوزادی بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت اما میزان بروز پیامدها در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود؛ انجام مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بیشتر پیشنهاد می‌شود تا نتایج استفاده از درمان همزمان آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید بر پیامدهای نوزادی بیشتر آشکار گردد.

آکادمی متخصصان زنان و مامایی آمریکا در سال ۱۹۹۸ پیشنهاد کرده است که در PPRM قبل از هفته ۳۴ بارداری کورتیکواستروئیدها جهت تسریع بلوغ ریه جنین و تأثیر بر پیامدهای حول و حوش تولد مورد استفاده قرار گیرند؛ همچنین استفاده همزمان از توکولیتیک‌ها همراه با کورتیکواستروئیدها ممکن است منجر به تأخیر زایمان و فراهم کردن فرصتی برای تأثیر کورتیکواستروئیدها باشد (۸، ۱۰-۱۲).

مطالعات زیادی نیز بر روی فواید بالقوه درمان آنتی‌بیوتیکی برای طولانی‌کردن مرحله تأخیری بین پارگی پرده‌ها و وقوع زایمان و کاهش عوارض مادری و نوزادی مرتبط با عفونت تأکید کرده‌اند؛ اما فقط در ۵۴٪ از مواردی که درمان فقط با استفاده از آنتی‌بیوتیک صورت گرفته، عوارض نوزادی کاهش یافته است و این مطالعات برای ارزیابی اثربخشی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها کافی نیستند (۸)؛ همچنین بیان شده است که استفاده از درمان همزمان آنتی‌بیوتیک، توکولیتیک و کورتیکواستروئید ممکن است فوایدی برای مادر و نوزاد داشته باشد (۸).

نتایج ضدّ و نقیض از مطالعات در زمینه درمان پارگی پیش از موعد و پره‌ترم پرده‌ها در دسترس است. در مطالعه‌ای استفاده توأم از توکولیتیک و آنتی‌بیوتیک منجر به کاهش بروز بیماری

منابع:

- 1- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Gillstrap L, Wenstrom K. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- 2- Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, Boucher M, Castillo E, Cormier B, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2009; 31 (9):863-867.
- 3- Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, Kaider A, Berghammer P. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (5): 899-908.
- 4- Gjoni M, Villar J. Preterm premature of the membranes. [Monograph on the internet] 8th Postgraduate Course for Training in Reproductive Medicine and Reproductive Biology. [cited 2009] Available From: http://www.gfmer.ch/Endo/PGC_network/Preterm_premature_rupture_Gjoni.htm
- 5- Kenyon SL, Taylor DJ, Tamow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001; 31; 357 (9261):979-988.
- 6- Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189 (3):799-802.
- 7- Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(6):1723-1728.
- 8- Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. Am J Obstet Gynecol 2004; 191 (4): 1497-1502.

- 9- Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin perinatol* 2001; 28: 861-875.
- 10- Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1581-1587.
- 11- Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 274-281.
- 12- Wapner RJ. A randomized trail of single vs weekly courses of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(6): Suppl: S56.
- 13- Theunissen I, Van ML. Preterm premature rupture of membranes: Neonatal outcome in 215 cases of an active conservative management. *JPM*. 1989; 17 (6): 423-432.
- 14- Matsuda Y, Ikenoue T, Hokanishi H. Premature rupture of the membranes-aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. *Gynecol Obstet Invest*. 1993; 36 (2): 102-107.
- 15- Matsuda Y, Ikenoue T, Ibara S, Sameshima H, Kuraya K, Hokanishi H. The efficacy of prophylactic antibiotic and tocolytic therapy for premature rupture of the membranes--a prospective randomized study. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1993; 45 (10): 1109-1114.

The effect of Antibiotic, Corticosteroid and Tocolytic in patient with PPROM on neonatal outcomes

M. Zangoeei¹, Gh.R. Sharifzadeh², A. Karimi³, H. Gheyta⁴

Background and Aim: Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) is one of the most common obstetric complications and the most difficult problem in neonatal medicine, which makes mother and her fetus at risk. It is also the main cause of mortality and morbidity in infants. Despite its frequent occurrence, there are some controversies how to treat it. This study was performed to determine the effect of antibiotic versus corticosteroid, antibiotic and tocolytic consumption for patients with PPROM (in 28-32nd week of conception) on short term neonatal outcomes.

Materials and Methods: This study was a randomized controlled clinical trial in which a total number of 64 women with PPROM were divided into two groups of case and control. In the case group, mothers received corticosteroid, antibiotic and tocolytic and the Control group just received antibiotic. By using SPSS software data were analyzed in independent t tests and chi square in $P < 0.05$.

Results: There were not any significant difference in the mean upgar scores ($P=0.32$), sex distribution ($P=0.8$), birth weight of neonates ($P=0.67$), the mean length of hospitalization ($P=0.07$), and prevalence of infant death (despite being less in case group) ($P=0.67$) in the two groups.

Conclusion: Results showed that the incidence of neonatal outcomes was not significant in the two groups but though they were less in control group. We suggest more clinical trial studies to clarify the results of corticosteroid antibiotic and tocolytic treatment on neonatal outcomes.

Key Words: Anti-Bacterial agents, Adrenal cortex hormones, Tocolytic agents, Fetal membranes, Premature rupture, Obstetric labor complications, Infant

Modern Care, Scientific Quarterly of Birjand Nursing and Midwifery Faculty. 2011; 8 (1): 19-24

Received: April 28, 2010 Last Revised: February 4, 2011 Accepted: May 8, 2011

¹ Assistant Professor, Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Instructor, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Corresponding Author, Instructor, Faculty of Nursing and Midwifery, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
karimi_midwife@yahoo.com

⁴ Student of Medicine, Birjand University of Medical Sciences. Birjand, Iran