

## بررسی اثر درمانی ایندومتاسین در پلی‌هیدرآمنیوس شدید

### چکیده

پلی‌هیدرآمنیوس به افزایش بیش از حد طبیعی مایع آمنیوتیک اطلاق می‌گردد. با توجه به عوارض خطیر این بیماری نظیر دکولمان، تولد زودرس و پرولاپس بندناف و همچنین میزان بالای مرگ و میر دوره نوزادی (۳۰٪)، طی یک کارآزمایی بالینی ۱۲ خانم باردار با تشخیص پلی‌هیدرآمنیوس شدید ( $AFI > 24\text{cm}$ , Amniotic Fluid Index) که سن بارداری آنها در محدوده ۳۲-۲۴ هفته بود تحت درمان با ایندومتاسین خوراکی ( $100\text{mg/day}$  بمدت ۸ روز) قرار گرفتند. در کلیه بیماران حجم مایع آمنیوتیک پس از درمان کاهش یافت ( $P=0/000$ ). بعلاوه هیچ‌گونه عارضه مادری و جنینی - نوزادی نیز مشاهده نشد. سن متوسط زایمان در افراد تحت بررسی  $1 \pm 37/7$  هفته بود. براساس نتایج این بررسی تجویز یک دوره کوتاه مدت ایندومتاسین - بدون اینکه موجب افزایش بروز عوارض مادری و جنینی شود - روش درمانی مناسبی در موارد پلی‌هیدرآمنیوس شدید می‌باشد.

### \*دکتر لادن حقیقی I

### دکتر عفت رحمانی II

کلید واژه‌ها: ۱ - پلی‌هیدرآمنیوس شدید ۲ - زایمان زودرس ۳ - ایندومتاسین

### مقدمه

شدید بترتیب  $11\text{cm}-8\text{cm}$ ،  $15\text{cm}-12\text{cm}$  و  $16\text{cm}$  یا بیشتر می‌باشد (۱). تعریف دیگری نیز در مورد پلی‌هیدرآمنیوس شدید وجود دارد که عبارتست از شاخص مایع آمنیوتیک (Amniotic index, AFI) بمیزان بیش از ۲۴ سانتیمتر (۱ و ۲). اتیولوژی پلی‌هیدرآمنیوس در ۷۰-۶۰ درصد موارد ایدیوپاتیک و در سایر موارد ناشی از علل مادری و جنینی نظیر دیابت مادر، چندقلویی، ماکروزومی، ناهنجاریهای جنینی و عفونت داخل رحمی است (۱، ۲ و ۳). انواع متوسط و خصوصاً شدید با افزایش میزان بروز عوارضی نظیر دکولمان، اختلالات انقباضی رحم، خونریزی پس از زایمان، زایمان زودرس، پرولاپس بندناف و سزارین همراه است. میزان مرگ و میر دوران نوزادی در بارداریهای توأم با هیدرآمنیوس در حدود ۳۰٪ است (۴). همچنین در حدود ۲۵٪ موارد مرگ و میر حوالی تولد بعثت

پلی‌هیدرآمنیوس یا هیدرآمنیوس بمراد اطلاق می‌گردد که حجم مایع آمنیوتیک (Amniotic Fluid, AF) بیش از ۲۰۰۰ میلی‌لیتر باشد و به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می‌گردد (۱). نوع مزمن که شایعتر است غالباً بعد از هفته سی‌ام بارداری مشاهده می‌شود و با افزایش تدریجی حجم AF همراه است. نوع حاد با افزایش ناگهانی حجم AF در عرض چند روز همراه است و غالباً در فاصله هفته‌های ۲۰-۱۶ بارداری مشاهده می‌شود و می‌تواند قبل از هفته ۲۸ بارداری منجر به شروع دردهای زایمانی شود (۱). شیوع کلی پلی‌هیدرآمنیوس در حدود ۰/۹۳٪ است (۱ و ۲). از نظر شدت، پلی‌هیدرآمنیوس به سه درجه خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌گردد که شیوع آنها بترتیب ۸۰٪، ۱۵٪ و ۵٪ می‌باشد. مبنای درجه‌بندی، اندازه بزرگترین قطر عمودی پاکه‌های مایع آمنیوتیک است که در موارد خفیف، متوسط و

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر عفت رحمانی جهت دریافت دکترای تخصصی در رشته زنان و زایمان تحت راهنمایی دکتر لادن حقیقی، ۱۳۷۹.

(I) استادیار بیماریهای زنان و زایمان، زایشگاه شهیداکبرآبادی، خیابان شهید مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسؤول)

(II) متخصص بیماریهای زنان و زایمان

### روش بررسی

این بررسی بصورت کارآزمایی بالینی وطی مدت ۱۵ ماه بر روی ۱۲ خانم باردار که در سونوگرافی دارای AFI بیشتر از ۲۴ سانتیمتر بودند و سن بارداری آنها نیز بین ۲۲-۲۴ هفته بود انجام گردید. روش نمونه‌گیری از نوع غیراحتمالی و بصورت تدریجی (sequential) بود.

معیارهای حذف نمونه (exclusion criteria) عبارت بودند از پارگی کیسه آب، دیسترس و یا اختلال رشد جنین، هر گونه خونریزی واژینال یا علائمی دال بر وجود دکولمان، انقباضات رحمی، وجود هر گونه علائمی دال بر کوریوآمینیونیت، منع مصرف ایندومتاسین (سابقه اولسرپپتیک، گاستریت، اختلالات انعقادی، اختلالات عملکرد کبد و کلیه). ابزار تحقیق شامل سونوگرافی (جهت تعیین AFI، سن حاملگی و آنومالیهای جنینی) و معاینه بالینی (جهت بررسی انقباضات رحمی، پارگی زودرس کیسه آب و خونریزی واژینال) بود.

برای هر بیمار فرم اطلاعاتی شامل سن تقویمی، سن بارداری در زمان مراجعه و زمان زایمان، تعداد زایمان، نتیجه درمان (جهت کاهش AFI)، علل احتمالی پلی‌هیدرآمنیوس و انواع ناهنجاریهای مادرزادی قابل مشاهده (gross) تکمیل شد. کلیه بیماران بمدت ۸ روز تحت درمان با کپسول ایندومتاسین با دوز معادل ۲۵mg هر ۶ ساعت قرار گرفتند. طی مدت درمان کنترل صدای قلب جنین بطور روزانه، و نیز در مواردی که سن بارداری بیش از ۲۶ هفته بود NST (Non Stress Test) بصورت روزانه انجام گردید.

بیماران از نظر بروز خونریزی واژینال، انقباضات رحمی و عوارض گوارشی تحت نظر بودند. در انتهای دوره درمان سونوگرافی کنترل جهت تعیین میزان AFI و اکوکاردیوگرافی جنین جهت بررسی وضعیت (باز بودن) مجرای شریانی انجام گردید. در ضمن بیماران تا زمان زایمان بصورت هفتگی تحت مراقبتهای رایج بارداری و سونوگرافی قرار گرفتند.

زایمان زودرس است. از نقطه نظر درمانی، درجات خفیف هیدرآمنیوس بندرت نیازمند درمان هستند. حتی می‌توان درجات متوسط هیدرآمنیوس همراه با احساس ناراحتی خفیف را تا فرارسیدن زمان زایمان یا پارگی خودبخود پرده‌های جنینی، بدون مداخله اداره نمود. اصولاً اقداماتی که در موارد علامتدار و شدید انجام می‌گردند عبارتند از (۱ و ۲):

- درمان مستقیم جنین: شامل ترانسفوزیون گلوبول قرمز فشرده (packed cell) در موارد هیدروپس فتالیس یا درمان دارویی در موارد تاکیکاردی فوق بطنی در مبتلایان به هیدروپس غیر ایمنی  
- استراحت در بستر (که بندرت اثر مفیدی دارد) و تجویز دیورتیکها و محدودیت آب و نمک (که آن نیز سودمند نمی‌باشد).

- آمینوسنتز: هدف اصلی از انجام این روش برطرف کردن احساس ناراحتی مادر است. مهمترین اندیکاسیون آمینوسنتز، پلی‌هیدرآمنیوس ثانویه به سندرم انتقال خون بین جنینی در حاملگی دوقلویی و آنومالیهای جنینی است. این روش علاوه بر اینکه موفقیت موقتی دارد گهگاه سبب زایمان، پارگی کیسه آب، کوریوآمینیونیت و دکولمان می‌شود.

- مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین: از این گروه دارویی ایندومتاسین در سالهای اخیر مورد توجه بسیاری قرار گرفته است.

براساس نتایج مطالعات متعدد، ایندومتاسین موجب اختلال در ترشح و نیز سبب افزایش جذب مایع از ریه‌های جنین، کاهش تولید ادرار جنین، و افزایش جابجایی مایعات از ورای غشاءهای جنینی می‌گردد (۱).

طی مطالعات محدودی که در مورد اثر درمانی ایندومتاسین در درمان پلی‌هیدرآمنیوس انجام شده نتایج موفقیت‌آمیزی گزارش شده است (۲).

به همین جهت طی یک تحقیق تجربی کارآیی و عوارض این دارو در بیماران مبتلا به پلی‌هیدرآمنیوس شدید مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج

براساس یافته‌های این پژوهش میانگین سن بیماران  $28/8 \pm 6/4$  سال و (محدوده سنی ۱۹-۳۸ سال) بود. حدود نیمی از بیماران کمتر از ۲۸ سال سن داشتند. دو مورد از بیماران نولی‌پار (Nullipara) و ۱۰ مورد دیگر مولتی‌پار (multipar) بودند. ۲ مورد از بیماران مولتی‌پار سابقه هیدرآمینوس را در بارداریهای گذشته نیز ذکر می‌کردند. میانگین سن بارداری بیماران در زمان مراجعه  $28/8 \pm 1/8$  هفته بود.

میانگین سن زایمان بیماران  $37/7 \pm 1$  هفته بود. فقط یک مورد زایمان زودرس در هفته ۳۵ رخ داد. در ۵ بیمار سابقه دیابت و در یک مورد نیز وجود هیدروپس غیرایمنی محرز شد. در سایر موارد علت خاصی برای هیدرآمینوس مشخص نشد. هفت نفر از بیماران (۵۸٪) بعلل مامایی نظیر پرزانتاسیون بریچ (Breech presentation) و یا دیسترس جنینی (fetal distress) تحت سزارین قرار گرفتند و ۵ بیمار دیگر نیز بطریق واژینال زایمان نمودند.

پس از اتمام دوره درمانی شاخص مایع آمنیوتیک (AFI) در کلیه بیماران کاهش یافت بطوریکه میانگین AFI قبل از درمان  $22/25 \pm 4/3$  سانتیمتر و در انتهای دوره درمان  $17 \pm 2/3$  سانتیمتر بود که براساس آزمون مقایسه میانگینها این اختلاف معنی‌دار بود ( $P=0/000$ ). این بدین معنی است که میزان موفقیت درمانی در این مطالعه ۱۰۰٪ بود. هیچ‌گونه اثر سوء جانبی ناشی از مصرف ایندومتاسین در بیماران مشاهده نشد.

در یک مورد مرگ نوزاد بعلت هیدروپس غیرایمنی بروز نمود، ولی ۱۱ نوزاد دیگر سالم متولد شدند. تنها در یک مورد تاخیر رشد جنینی (وزن هنگام تولد، ۲۰۰۰ گرم) وجود داشت. کلیه نوزادان در بدو تولد از نظر ناهنجاریهای سیستم گوارشی، عصبی و قلبی مورد بررسی قرار گرفتند که هیچ‌گونه مورد غیر طبیعی مشاهده نشد.

## بحث

در زمینه درمان پلی‌هیدرآمینوس با ایندومتاسین تاکنون مطالعات محدودی (۱۰ مطالعه) با حجم نمونه کل ۵۶ بیمار انجام گرفته است. کلیه این مطالعات فاقد گروه کنترل و محدود به بیماران علامت‌دار بودند. اگر چه در این بررسیها معیارهای کلینیکی تا حدودی متفاوت بودند ولی در تمام آنها سونوگرافی روش عمده تشخیص پلی‌هیدرآمینوس بود (۲ و ۴). علت محدود بودن حجم نمونه در مطالعات مختلف (بطور متوسط ۸ بیمار) و همچنین در بررسی حاضر، شیوع بسیار کم پلی‌هیدرآمینوس شدید و همچنین معیارهای ورودی خاص در هر مطالعه است.

روش تجویز و دوز ایندومتاسین در مطالعات مختلف، متفاوت است. این دارو بصورت کپسول، قرص خوراکی و شیاف واژینال با مقادیر  $1/5-3\text{mg/kg/day}$  تجویز می‌گردد (۱ و ۲). در حال حاضر بنظر می‌رسد مقادیر  $20\text{mg}$  هر ۶ ساعت (تقریباً  $1/4\text{mg/kg/day}$ ) جهت درمان کافی باشد و دوزهای بالاتر در مهار تولید ادرار جنین تاثیر بیشتری ندارد (۲). در مطالعه اخیر نیز ایندومتاسین با دوز فوق بکار رفت.

عوارض مادری غالباً محدود به عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ، درد اپی‌گاستر و تحریک رکتوم (در موارد مصرف طولانی مدت شیاف رکتال) می‌باشد (۲ و ۴). در برخی گزارشات اولیگوری و اختلال موقت عملکرد کلیه (افزایش میزان کراتینین سرم) - که با قطع درمان از بین رفته است - مشاهده شده است (۲ و ۴). بعضی از عوارض جنینی گزارش شده عبارتند از نارسایی کلیه، اولیگوری و آنوری (جمعاً ۷٪ موارد). لذا طی دوره درمان بایستی سونوگرافی مکرر (از نظر بررسی حجم AF و میزان ترشح ادرار جنین) بعمل آید. توصیه می‌گردد در صورتیکه میزان AFI بمقدار بیش از  $2/3$  میزان اولیه کاهش یابد درمان قطع گردد (۲).

عارضه جنینی دیگر بروز سندرم گردش خون مقاوم جنینی بعلت تنگی مجرای شریانی است (۲ و ۵). میزان بروز این عارضه (تنگی) قبل از هفته ۲۷ بارداری ۵٪ است ولی تا هفته ۳۲ بارداری حدود ۵۰٪ افزایش می‌یابد. لذا

4- Cabrol D., Jannet D., Pannier E., Treatment of symptomatic polyhydramnios with indomethacin. Eur-J-obstet-Gynecol-Reprod-Biol. 1996, 66(1): 11-5.

5- Leal SD., Cavalle T., Ryan G., Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. Am-J-perinatol. 1997; 14(4): 205-10.

اکوکاردیوگرافی طی درمان ضروری است. همچنین توصیه شده است که درمان حداکثر تا هفته ۳۴ بارداری ادامه یابد (۲۰۱).

یرقان کلاستاتیک، پرفوراسیون ایلئوم، و آنتروکولیت نکروزان نیز از دیگر عوارض جنینی است که در برخی مطالعات گزارش شده اند. بطور کلی عوارض جنینی غالباً در مواردی مشاهده می شود که دارو بمدت طولانی و خصوصاً در حوالی دوران زایمان تجویز شده باشد. لذا فواید افزایش طول مدت درمان در مقابل عوارض دارویی باید سنجیده شود (۴). در این مطالعه بر خلاف مطالعات قبلی، طول مدت درمان بسیار کوتاه بود. این مسأله و همچنین زمان تجویز دارو توجیه کننده عدم بروز هر گونه عارضه جنینی یا مادری (علی رغم میزان موفقیت ۱۰۰٪) می باشد. بررسی مقالات نیز نمایانگر موفقیت درمان پلی هیدرآمینوس با ایندومتاسین در اغلب موارد می باشد و در موارد نادری که شکست درمانی گزارش شده است، این شکست ناشی از وجود آنومالیهای در جنین نظیر آترزی مری یا دیستروفی عصبی عضلانی بود که عدم پاسخ در این موارد نیز با توجه به مکانیسم اثر ایندومتاسین قابل توجیه است.

با توجه به نتایجی که در حال حاضر وجود دارد ایندومتاسین را می توان با موفقیت در درمان پلی هیدرآمینوس بکار برد ولی آنچه که حائز اهمیت است انتخاب صحیح بیماران و پیگیری دقیق آنها در حین درمان است.

#### منابع

1- Cuningham FG., Macdonald PC., Gant NF., Williams obstetrics; 20 th ed USA, Appleton&Lange. 1997, 569-64; 954.

2- Kenneth J., Moise JR., Polyhydramnios. Clin-obstet-Gynecol. 1997; 40(2): 266-79.

3- Scott JR., Daforth's obstetric & Gynecology. 8 th ed, USA, Williams & Wilkins, 1999; 227.