

عارضه شیاف واژینال پروژسترون در زنان باردار مبتلا به زایمان زودرس: دیابت بارداری

ندا خیری^۱، مریم انبارلوئی^۱، *نریا صالح گرگری^۲، فاطمه سادات صرفجو^۱

تاریخ اعلام وصول: ۹۲/۶/۲

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۲/۸/۲۶

چکیده

مقدمه: پروژسترون یکی از هورمونهای دیابتوزنیک شناخته شده است و در این مطالعه سعی شده است تا فراوانی دیابت بارداری و همچنین پیامدهای آن در مادرانی که به منظور پروفیلاکسی از زایمان زودرس تحت درمان با پروژسترون هستند بررسی شود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه به روش مورد شاهد تعداد ۲۴۵ مادر تحت درمان با شیاف واژینال پروژسترون به همراه ۸۰۸ مادر فاقد سابقه مصرف پروژسترون وارد مطالعه شدند. در پیگیری این مادران در ماههای بعدی بروز دیابت بارداری و همچنین پیامدهای مادری و نوزادی بررسی شد.

یافته‌ها: بروز دیابت بارداری در مادران گروه مورد ۹/۸٪ و در مادران گروه شاهد ۵/۲٪ بود ($P=0/039$). بر مبنای آنالیز رگرسیون یک نسبت مستقیم بین میزان روزهای مصرف شده پروژسترون و اختلال تست تحمل گلوکز وجود دارد ($r=0/43, P=0/002$). نسبت دیابت بارداری، قند خون ناشتا، قند خون ۲ ساعت بعد و میانگین وزن نوزادان و میانگین سن حاملگی در دو گروه مورد و شاهد با هم تفاوت معنی داری داشته است.

نتیجه‌گیری: استفاده از پروژسترون به منظور پروفیلاکسی زایمان زودرس می‌تواند با ریسک دیابت بارداری همراه باشد. انجام مطالعات بیشتر برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر ضروری است.

کلمات کلیدی: پروژسترون واژینال، زایمان زودرس، دیابت بارداری

مقدمه

درمانی کشور می‌شود و ممکن است باعث عوارض جدی جسمانی و روانی در نوزاد و در سنین بعدی گردد. سندرم دیسترس تنفسی، خونریزی داخل مغزی از عوارض زودرس و فلج مغزی، اپی لپسی، عقب افتادگی مغزی، کوری و ناشنوایی و مسائل نوروزنیک دائمی از عوارض دیررس در نوزادان نارس است (۳-۵). این عوارض و مرگ و میرها نه تنها فشار روحی روانی زیادی برای والدین و پزشک دارد بلکه بار سنگین اقتصادی، اجتماعی برای هر جامعه دارد. زایمان زودرس از نظر اتیولوژیک مولتی فاکتوریال است و

زایمان زودرس یکی از مهمترین مباحث در پزشکی است که متخصصین زنان و زایمان و کودکان را درگیر می‌سازد. زایمان زودرس (Preterm Labor) در حقیقت زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل حاملگی است. دوسوم موارد مرگ و میر در سال اول زندگی به علت زایمان زودرس می‌باشد (۱، ۲). این عارضه در نوزادان سبب افزایش طول مدت بستری در بیمارستان، افزایش هزینه بیمارستانی و تحمیل مخارج اضافی به بیمار، خانواده‌ها و سیستم بهداشتی و

۱- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مهدیه، بخش زنان و زایمان
۲- دانشیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه بیماری‌های زنان و پریناتولوژی (*نویسنده مسئول)
تلفن: ۰۹۱۲۸۲۴۹۹۷۱ آدرس الکترونیک: soraya_saleh2000@yahoo.co.uk

در این مطالعه بر آن شده ایم تا تاثیر پروژسترون واژینال بر احتمال بروز دیابت بارداری در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مهدیه تهران را بررسی گردد. نتایج این مطالعه می توان در شناسایی ریسک فاکتورهای دیگر دیابت بارداری و همچنین توجه بیشتر به این گروه از بیماران تحت درمان با پروژسترون هستند، کمک کننده باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش مورد شاهد طراحی شد و در نحوه اجرا آن توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید گردید. این مطالعه در سال ۱۳۸۹-۱۳۹۰ در بیمارستان مهدیه تهران انجام شده است. گروه مورد عبارت اند از مادران بارداری که کاندید درمان با پروژسترون بوده اند و گروه شاهد کاندید درمان با پروژسترون نبوده اند که طبق معیارهای زیر انتخاب شدند:

معیارهای ورود به مطالعه در گروه مواجهه یافته:

- ۱- تمام حاملگی های بیمار تک قلوئی باشد
- ۲- شروع درمان با پروژسترون (سیکلوزست با دوز ۲۰۰ میلی گرم) در سن بارداری زیر ۱۸ هفته به طور منظم تا زمان وضع حمل زودرس یا هفته ۳۷ حاملگی
- ۳- داشتن رضایت مبنی بر ارزیابی دیابت بارداری در سن بارداری ۲۴-۲۸ هفته
- ۴- داشتن آزمایش سطح قند خون ناشتای زیر ۹۲ در طی ۱۲ هفته اول بارداری

معیارهای ورود به مطالعه در گروه مواجهه نیافته:

از آن جا که داده های مورد نیاز در محیط بیمارستان جمع آوری شده است نوعی مطالعه بیمارستان محور (Hospital Base) محسوب می گردد، تمامی نمونه های کنترل از همان بیمارستان جمع آوری گردید و به ازای هر نمونه کنترل سه نمونه شاهد وارد مطالعه گردید به طوری که:

- ۱- تمام حاملگی های تک قلوئی که تحت هیچ درمان دارویی به جز مکمل ها (آهن و اسید فولیک و مولتی ویتامین)
- ۲- داشتن رضایت مبنی بر ارزیابی دیابت بارداری در سن بارداری ۲۴-۲۸ هفته
- ۳- داشتن آزمایش سطح قند خون ناشتای زیر ۹۲ در طی ۱۲ هفته اول بارداری

در بیشتر موارد علت آن ناشناخته است. کوریو آمینویت، عفونت دستگاه ادراری و تناسلی، نواقص آناتومیکی رحم و سرویکس نواقص جنین، غیر طبیعی بودن جفت، چندقلویی، پرزانتاسیونهای غیر طبیعی بیماریهای طبی و جراحی مادر در طول حاملگی و وضع اجتماعی - اقتصادی جز علل شناخته شده هستند (۶، ۷).

با وجود تمام عوارض و مشکلات ناشی از زایمان زودرس، این عارضه سر دسته علل قابل پیشگیری مرگ و میر پری ناتال است. مهمترین عامل در تعیین پیامد نوزادی زایمان زودرس بلوغ زیه جنین است که ارتباط مستقیمی با پیامدهای مادری و جنینی دارد. برای این منظور از داروهای توکولیز مانند بتا آگونیستها، مهارکننده های پروستاگلاندین و سولفات منیزیم استفاده می شود (۸).

داروی پروژسترون یک هورمون استروئیدی است که با مهار پروستاگلاندین ها می تواند از زایمان زودرس پس از فاز حاد پیشگیری نماید (۹). مطالعات انجام شده در سالهای قبل در مورد تاثیر پروژسترون بر پیشگیری از زایمان زودرس نتایج متفاوتی را به دنبال داشته است (۳، ۴).

به دلیل وضعیت هورمونی مادران باردار، این گروه از جمعیت در معرض اختلالات متابولیک و در راس آنها دیابت بارداری هستند. زمانی که فرد قادر به ترشح انسولین کافی جهت جبران افزایش نیازهای تغذیه ای در طی بارداری نباشد همچنین با افزایش تولید هورمون های ضد انسولین مانند هورمون جفتی انسان، پرولاکتین، کورتیزول و پروژسترون ریسک دیابت بارداری افزایش می یابد. در این میان باید توجه ویژه ای به نقش پروژسترون در افزایش احتمال بروز دیابت بارداری داشت چرا که این دارو به عنوان یکی از داروهای موثر بر درمان و پیشگیری زایمان زودرس مطرح است (۱۰-۱۲). با این حال در این خصوص نتایج ضد و نقیض در مطالعات قبلی مشاهده شده است. در مطالعه Gyamfi نشان داده شده است که مصرف هفتگی پروژسترون با دیابت بارداری همراه نیست (۱۳) در حالی که در مطالعه Rebarber رابطه میان مصرف پروژسترون با دیابت بارداری دیده شده است و مصرف پروژسترون ریسک فاکتور دیابت بارداری معرفی شده است (۱۴).

این مطالعات نشان می دهند که رابطه میان مصرف پروژسترون با دیابت بارداری هنوز نیازمند تحقیق بوده و بررسی بیشتر در این خصوص ضروری به نظر می رسد. با توجه به موارد پیش گفته شده

معیارهای خروج از مطالعه:

یافته‌ها

نتایج حاصل از داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که ۲۴۵ مادر باردار در گروه مورد وارد مطالعه شدند که میانگین سن این مادران $28/3 \pm 5/5$ سال بوده است و گروه شاهد با ۸۰۸ نمونه دارای میانگین سنی $26/4 \pm 4/1$ سال بودند ($p=0/15$). میانگین BMI قبل از بارداری در مادران بیمار $24/5 \pm 2/8$ بوده است و در ۴۴ نفر ($17/9\%$) BMI بیش از ۳۰ بوده است. بررسی توده بدنی در گروه شاهد نشان دهنده عدم تفاوت معنادار با گروه مورد بوده است ($p=0/23$, $23/7 \pm 1/9$). یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد در مجموع در ۲۴ مادر ($9/8\%$) در گروه مورد دیابت بارداری مشاهده شد ولی این عدد در گروه شاهد ۴۲ مورد ($5/2\%$) بوده است ($p=0/039$).

در ادامه نتایج متغیرهای مورد نظر در این مطالعه در گروه مورد و گروه، با یکدیگر مقایسه شده و نتایج آن در جدول شماره ۱ ارائه شده است. مندرجات این جدول نشان می‌دهد که قند خون ناشتا ($p=0/027$)، قند خون ۲ ساعته ($p=0/016$) و میانگین وزن نوزادان ($p=0/023$) و میانگین سن حاملگی ($p=0/013$) در دو گروه مورد و شاهد با هم تفاوت معنی داری داشته است.

در قسمت بعد نتایج تفاوت بین بیماران مبتلا به دیابت بارداری در گروه مورد را با افراد دیگر این گروه مقایسه کردیم. نتایج مطالعه ما نشان داده است که میانگین BMI قبل از بارداری در گروه فاقد دیابت بارداری $23/8 \pm 1/6$ گروه دارای دیابت بارداری $30/6 \pm 4/5$ بوده است ($P=0/013$).

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که در مادران مصرف کننده پروژسترون در گروه دارای دیابت بارداری زایمان زودرس در ۵ مورد ($20/8\%$) و در گروه فاقد دیابت بارداری در ۲۸ مورد ($10/4\%$) مشاهده شد که حاکی از تفاوت آماری معنی داری است ($P=0/043$). نتایج این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که در مادران مصرف کننده پروژسترون در گروه مبتلا به دیابت بارداری در ۳ نفر ($12/5\%$) و در گروه فاقد دیابت بارداری در ۱۸ نفر ($8/1\%$) سزارین انجام شد و مقایسه این نسبتها تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی‌دهد ($P=0/439$). در جدول شماره ۲ فراوانی و نسبت پیامدهای نوزادی در مادران گروه مورد در دو گروه دارا و فاقد دیابت بارداری نشان داده شده است.

در این مطالعه مشخص شد که در مادران گروه مورد در گروه مبتلا

- ۱- خاتمه بارداری قبل از هفته ۲۴ بارداری
- ۲- سابقه قبلی دیابت، تولد نوزاد با وزن بالای ۴ کیلو، مرده زایی
- ۳- سابقه قبلی دیابت در یکی از اقوام درجه اول
- ۴- عدم امکان پیگیری مادر
- ۵- داشتن یکی از عوارض همراه مانند پلی هیدآمینوس، خونریزی واژینال، پارگی پرده آمینوتیک، آنومالی جنینی، شواهد تاخیر رشد داخل رحمی

در ابتدا از هر یک از مادران باردار واجد شرایط ورود به مطالعه رضایت نامه آگاهانه مبنی بر رضایت بر ورود به مطالعه اخذ گردید. سپس با استفاده از پرونده بالینی و همچنین شرح حال اطلاعات مورد نیاز شامل سن مادر، توده بدنی (BMI)، سن بارداری (بر مبنای سونوگرافی)، نوبت بارداری مشخص می‌شد. به هر یک از مادران با سن بارداری ۱۸-۱۲ هفته واجد معیارهای ورود به مطالعه به عنوان مورد، سیکلوژست با دوز ۲۰۰ میلی گرم روزانه به مدت حداقل ۶ هفته داده شده و از ایشان درخواست می‌شد تا مجدداً در ۲۴ الی ۲۸ هفتگی مراجعه کرده و تحت آزمایشات تشخیص دیابت بارداری قرار می‌گرفتند. در این مطالعه نتایج زیر به عنوان دیابت بارداری تلقی گردید:

- ۱- گلوکز ناشتای برابر یا بیش از ۹۲ میلی گرم در دسی لیتر
- ۲- در صورتیکه گلوکز ناشتای بیماران کمتر از ۹۲ میلی گرم بوده و در آزمایش گلوکز ۷۵ گرم اگر گلوکز ۱ ساعته بیش از ۱۸۰ و ۲ ساعته بیش از ۱۵۵ باشد

در این مطالعه متغیرهای مورد بررسی شامل پیامدهای نوزادی و مادری در دو گروه مورد و شاهد و در داخل گروه مورد در افراد مبتلا و غیر مبتلا به دیابت بارداری طبق اهداف مطالعه مقایسه گردید. در این مطالعه برای گزارش متغیرهای کیفی از فراوانی و نسبت و برای گزارش‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شده است. مقایسه نسبتها با استفاده از آزمون آماری χ^2 و برای مقایسه میانگین از آزمون T استفاده شده است. هم بستگی خطی برای بررسی ارتباط بین دو متغیر کمی استفاده شد. نرم افزار آماری مورد استفاده SPSS-۱۵ بوده است. حد آماری معنی دار در این مطالعه $P<0/05$ بوده است.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مادری و جنین مورد بررسی در دو گروه مورد (دریافت کننده شیاف واژینال پروژسترون) و گروه شاهد

متغیر مورد بررسی	گروه مورد (n=۲۴۵)	گروه شاهد (n=۸۰۸)	P Value	Relative Risk (CI ۹۵٪)
سن مادر (سال)	۲۸/۳±۵/۵	۲۶/۴±۴/۱	۰/۱۵۲	-
سن بیش از ۳۵ سال	۴۴ (٪۱۸)	۱۵۴ (٪۱۹/۱)	۰/۸۶۲	-
نژاد ایرانی	۱۵۲ (٪۶۲)	۵۲۶ (٪۶۶)	۰/۹۰۴	-
نژاد افغانی	۹۳ (٪۳۸)	۲۸۲ (٪۴۴)	۰/۹۰۴	-
گراوید	۲±۱/۵	۲±۱	۰/۸۱۲	-
BMI	۲۴/۵±۲/۸	۲۳/۷±۱/۹	۰/۳۸۴	-
دیابت بارداری	۲۴ (٪۹/۸)	۴۲ (٪۵/۲)	۰/۰۳۹	۱/۹۸ (۱/۱۲-۲/۴۴)
قند خون ناشتا	۸۴/۱±۱۸/۲	۷۱/۸±۱۶/۳	۰/۰۲۷	-
قند خون ۲ ساعت بعد	۱۳۶/۸±۱۹/۳	۱۱۹/۶±۲۰/۷	۰/۰۱۶	-
زایمان زودرس	۳۳ (٪۱۳/۵)	۵۹ (٪۷/۳)	۰/۰۳۳	۱/۹۷ (۱/۰۸-۲/۶۲)
زایمان سزارین	۲۱ (٪۸/۶)	۶۲ (٪۷/۷)	۰/۷۲۹	۱/۱۲ (۰/۸۸-۱/۹۳)
میانگین آپگار	۹/۱±۰/۸	۹/۳±۰/۹	۰/۱۵۴	-
میانگین وزن نوزاد	۳۰۱۰±۲۹۵	۳۲۳۰±۳۰۵	۰/۰۲۳	-
میانگین مدت بستری در بیمارستان	۲/۵±۱/۵	۱/۸±۱/۲	۰/۲۰۸	-
میانگین سن حاملگی	۳۶/۸±۱/۴	۳۷/۹±۰/۹	۰/۰۱۳	-
بستری نوزاد در NICU	۱۷ (٪۶/۹)	۲۹ (٪۳/۶)	۰/۰۹۶	۲ (۰/۹۱-۳/۶۷)
آنومالی در نوزاد	۵ (٪۲)	۹ (٪۱/۱)	۰/۳۵۸	۱/۸۵ (۰/۶۱-۳/۰۸)

جدول ۲- فراوانی و نسبت پیامدهای نوزادی در مادران گروه مورد (دو گروه دارا و فاقد دیابت بارداری)

متغیر مورد بررسی	گروه مبتلا به دیابت بارداری	گروه غیر مبتلا به دیابت بارداری	کل بیمار	P Value
میانگین آپگار	۷/۷±۰/۵	۹/۳±۰/۶	۹/۱±۰/۸	۰/۰۴۳
میانگین وزن نوزاد	۳۴۲۰±۲۳۰	۲۹۸۰±۳۴۵	۳۰۱۰±۲۹۵	<۰/۰۰۱
میانگین مدت بستری در بیمارستان	۲/۸±۱/۵	۲/۴±۱/۲	۲/۵±۱/۵	۰/۳۲۶
میانگین سن حاملگی	۳۵/۲±۱/۷	۳۷/۸±۰/۹	۳۶/۸±۱/۴	۰/۰۴۲

در نهایت رابطه بین میزان مصرف پروژسترون و اختلال تست تحمل گلوکز معنادار می باشد ($r=0/43$, $P=0/002$).

بحث و نتیجه گیری

یکی از مسایل مهم مطرح شده در طب زنان و زایمان، زایمان زودرس یا پره ترم لیبر می باشد، زیرا مراقبت و درمان عوارض تولد یک نوزاد نارس، سالانه هزینه ی بسیار زیادی را به خود اختصاص داده

به دیابت بارداری در ۵ نوزاد (۲۰/۸٪) و در گروه غیر مبتلا به دیابت بارداری در ۱۲ (۵/۴٪) ضرورت بستری در بخش NICU وجود داشت. مقایسه این نسبتها تفاوت آماری داری را نشان می دهد ($P=0/039$). آنومالی نوزادی در هیچ موردی از نوزادان متولد شده از مادران گروه مورد در گروه مبتلا به دیابت بارداری دیده نشد و در گروه غیر مبتلا به دیابت بارداری در ۵ نفر (۲/۲٪) دیده شد که تفاوت معنی داری را نشان نمیدهد ($P=0/759$).

و گاه ضربات روحی و روانی جبران ناپذیری را برای خانواده‌ها به بار می‌آورد. در واقع تولد نوزاد سالم و فاقد عارضه، هدف اصلی بارداری را تشکیل می‌دهد. بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت و نیز بر اساس نظریه ی کالج آمریکایی متخصصین زنان و مامایی در سال ۱۹۹۵، زایمان زودرس شامل مواردی است که نوزاد قبل از ۳۷ هفته متولد شود و اهمیت آن در افزایش شیوع مرگ و میر نوزادی در ۲۸ روز اول زندگی می‌باشد. در واقع ۷۵ تا ۸۵ درصد تمام موارد مرگ و میر نوزادان را نوزادان نارس تشکیل می‌دهند متأسفانه میزان بروز این نوع زایمان، تغییرات کمی در چهل سال گذشته داشته و محققین به دنبال یافتن بهترین رویکرد برای مواجهه با آن هستند (۱۵). زایمان زودرس را نمی‌توان متوقف نمود، لیکن می‌توان آن را به مدت چند روز به تأخیر انداخت. با این تأخیر، می‌توان تأثیر زیادی را در پیامدهای زایمان زودرس از جمله مرگ و میر و ناتوانی نوزاد نارس از نظر جسمی، ذهنی و تکاملی، بار اقتصادی و عوارض آن که گاه در تمام طول زندگی ادامه می‌یابد ایجاد کرد (۱۵، ۱۶). روش‌های مرسوم درمان جهت به تعویق انداختن زایمان زودرس شامل استراحت در بستر، مایع درمانی و تسکین بخشی، آگونیست‌های گیرنده بتا آدرنژیک، سولفات منیزیم، مهارکننده‌های پروستاگلاندین و مهارکننده‌های کانال کلسیمی می‌باشد که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. هر چند در مورد مؤثر بودن استراحت در بستر و هیدراتاسیون شواهد قانع کننده‌ای به دست نیامده است. با توجه به این موضوعات به نظر می‌رسد توجه به عوارض داروهای تجویز شده خصوصاً عارضه دیابت بارداری ناشی از مصرف پروژسترون می‌بایست توجه کرد.

دیابت بارداری یک عارضه شایع بارداری می‌باشد که حدود ۲-۵٪ افراد را درگیر می‌کند. این بیماری همراه عوارض مادری، جنینی و نوزادی می‌باشد. در این مطالعه سعی شده است تا رابطه مصرف سیکلوژست با دیابت بارداری بررسی گردد.

این مطالعه کوهورت نشان می‌دهد که میانگین قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعت بعد از غذا و در نتیجه فراوانی بروز دیابت بارداری، در گروه مصرف کننده سیکلوژست به طور معنی داری از گروه غیر مصرف کننده بیشتر بوده است. بعد از اثبات عدم تفاوت معنی دار در سن مادران، BMI قبل بارداری، پاریته و نژاد این اختلاف همچنان باقی بود. این ابتلا می‌تواند هم دارای عوارض مادری و

هم عوارض نوزادی باشد. این یافته‌ها را می‌توان به تاثیر مصرف پروژسترون نسبت داد. میزان خطر بروز دیابت بارداری به دنبال مصرف پروژسترون در این مطالعه حدود ۲ برابر بیشتر از مادرانی بود که با پروژسترون در تماس نبودند.

دلیل این یافته را می‌توان به تاثیر هورمون پروژسترون به عنوان یکی از هورمون‌های ضدانسولین نسبت داد. در طی بارداری با افزایش تولید هورمون‌های ضدانسولین مانند هورمون جفتی انسان، پرولاکتین، کورتیزول و پروژسترون ریسک دیابت بارداری افزایش می‌یابد (۱۷). در واقع پروژسترون باعث از بین رفتن حساسیت به انسولین می‌شود. این تغییرات می‌تواند منجر به کاهش بروز GLUT-۴ در ماهیچه‌های اسکلتی و بافت چربی شده و آزاد سازی انسولین را مختل کند (۱۸). پروژسترون به عنوان یک عامل بروز دیابت در طول حاملگی شناخته شده است. مکانسیم بیان شده شامل افزایش مقاومت به انسولین از طریق کاهش بروز GLUT-۴ یا مختل شدن پاسخ تطابقی بتا در افزایش ترشح انسولین می‌شود (۱۹).

در مطالعه Rebarber و همکاران در دانشکده پزشکی Mount Sinai در نیویورک در سال ۲۰۰۷ رابطه میان مصرف پروژسترون با بروز دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه مادران دارای سابقه زایمان زودرس از هفته ۲۷ تحت درمان با پروژسترون هفتگی به صورت تزریقی قرار گرفتند و با مادران با شرایط مشابه دریافت کننده پلاسبو مقایسه شد. در این مطالعه مشخص شد که پس از هفته ۲۸ بارداری در گروه پروژسترون بروز دیابت بارداری ۹/۱۲٪ و در گروه پلاسبو ۹/۴٪ بود که تفاوت آماری معنی داری را نشان می‌داد ($P < 0.001$; odds ratio ۲/۹ (۹۵٪ CI ۱/۴-۱۱)). که مشابه مطالعه ما بوده است. اگر چه در این مطالعه فقط مادران دچار زایمان زودرس وارد مطالعه شده‌اند و از این نظر با جمعیت تحت مطالعه ما که علاوه بر زایمان زودرس به دلایل دیگری نیز تحت درمان با پروژسترون بودند متفاوت بوده است، لیکن به نظر نمی‌رسد این تفاوت تأثیری در نتایج داشته باشد (۱۴).

در مطالعه دیگری که توسط Waters و همکاران در سال ۲۰۰۹ در Metro Health Medical Center در اوهایو در ایالات متحده در امریکا انجام شده است مادران باردار تحت درمان با پروژسترون تزریقی به صورت هفتگی با گروه کنترل مقایسه شدند. مادران دو گروه به لحاظ سن و BMI با هم جور شدند. نتایج این مطالعه

باردار یک قلو که hydroxyprogesterone دریافت کرده بودند ۸/۵٪ و در مادران گروه پلاسبو ۷/۴٪ بود که تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی داد ($P=0/64$, $2/89$, $CI: 0/52$, 95% , $RR 1/23$). محققین در این مطالعه نتیجه گیری کرده اند که میان مصرف پروژسترون با بروز دیابت بارداری رابطه معنی داری وجود ندارد. علت تفاوت نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه ما ممکن است مربوط به طول مدت کمتر درمان (شروع درمان با پروژسترون در ۱۶ تا ۲۱ هفته) و روش تشخیص GDM (که تنها در بیماران دارای GCT مختل GTT تشخیصی انجام شده است) باشد. این مغایرت این فرضیه را مطرح می سازد که طول مدت تماس با پروژسترون، دوز و روش مصرف آن ممکن است خطر دیابت بارداری را به مقادیر متفاوتی افزایش دهد که برای بررسی آن انجام مطالعات بیشتر ضروری است (۱۳). مجموع یافته های این مطالعه نشان می دهد که مصرف پروژسترون می تواند با دیابت بارداری همراه بوده و خود آن می تواند سبب بروز پیامدهای نامطلوب نوزادی گردد.

نشان داد که GCT مختل در گروه پروژسترون ۲/۶٪ و در گروه شاهد ۱/۲٪ بوده است که به لحاظ آماری تفاوت معنی داری را نشان می دهد ($P<0/001$) که مشابه مطالعه ما بوده است (۲۰). این یافته و یافته مطالعه Rebarber که هر دو همانند یافته های مطالعه ما مصرف پروژسترون را به عنوان ریسک فاکتور دیابت بارداری مطرح کرده اند، این فرضیه را مطرح می سازد که در نژادهای مختلف می توان پروژسترون را ریسک فاکتور دیابت بارداری دانست لیکن بررسی این که در کدام نژاد مصرف پروژسترون خطر بالاتری برای ابتلا به دیابت بارداری است نیازمند تحقیق بیشتر است. البته باید توجه نمود که ارتباط میان مصرف پروژسترون با دیابت بارداری در برخی از مطالعات اثبات نشده است

در مطالعه ای که Gyamfi و همکاران در دانشگاه های کلمبیا و آلاباما در ایالات متحده در سال ۲۰۰۹ انجام داده اند رابطه میان مصرف پروژسترون با بروز دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه ۱۷ alpha hydroxyprogesterone caproate به صورت هفتگی با پلاسبو مقایسه شده است. بروز دیابت بارداری در مادران

References

- Henderson ZT, Power ML, Berghella V, Lackritz EM, Schulkin J. Attitudes and practices regarding use of progesterone to prevent preterm births. *Am J Perinatol* 2009; 26 (7): 529-36. PubMed PMID: 19301227.
- Watanabe H, Lau DC, Guyn HL, Wong NL. Effect of progesterone therapy on arginine vasopressin and atrial natriuretic factor in premenstrual syndrome. *Clin Invest Med* 1997; 20 (4): 211-23. PubMed PMID: 9258576.
- 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. PubMed PMID: 12592250.
- 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. PubMed PMID: 12802023.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Gaudier F, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-90.
- Gabbe SG. Definition, detection, and management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (1): 121-5. PubMed PMID: 3510012.
- Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 (24): 15644-8. PubMed PMID: 12438645.
- Dodd J, Crowther C, Dare M, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
- Berkowitz G, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414-43.
- Franz MJ, Horton ES, Sr., Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17 (5): 490-518. PubMed PMID: 8062628.
- Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EP, Pettitt DJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 766-75. PubMed PMID: 18490689.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S251-60. PubMed PMID: 17596481.

- 13- Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (4): 392 e1-5. PubMed PMID: 19716543.
- 14- Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30 (9): 2277-80. PubMed PMID: 17563346.
- 15- Chandrachan E, Arulkumaran S. Recent advances in management of preterm labor. *J Obstet Gynecol India* 2005; 55 (2): 118-24.
- 16- Moore M. Preterm labor and birth: what have we learned in the past two decades? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32 (5): 638-49.
- 17- Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Periviable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3): 1175-80.
- 18- Simhan H, Canavan T. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 (1): 32-7.
- 19- Aagaard-Tillery K, Nuthalapaty F, Ramsey P, Ramin K. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005; 22 (6): 287-97.
- 20- Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (1): 45-9. PubMed PMID: 19546757.

Side Effects of Sustained-Release Vaginal Suppository Progesterone in Pregnant Women: Gestational Diabetes Mellitus

Neda Kheyri¹, Maryam Anbarloo¹, *Soraya SalehGargari², Fatemeh Sadat Sarfjoo¹

Received: 24 Aug 2013

Accepted: 17 Nov 2013

Abstract

Background: Evaluation of the potential impact of vaginal progesterone on both mother and fetus is necessary before expanding the indication of this drug especially throughout pregnancy. To evaluate the potential impact of vaginal progesterone on both mother and fetus.

Materials and Methods: This case-control study was designed to collect data on the potential gestational diabetes mellitus complication associated with progesterone use comparing maternal and neonatal outcomes between 245 pregnant women receiving vaginal suppository of Cyclogest (200mg) and 808 controls without progesterone.

Results: The incidence of gestational diabetes was 9.8% and 5.2% in case and control groups, respectively ($p=0.039$). According to linear regression analysis, there was a direct association between duration of progesterone usage and impairment of glucose tolerance test in group of cases ($r=0.43$; $p=0.002$).

Conclusions: The use of progesterone for the prevention of recurrent preterm delivery could associate with an increased risk of developing gestational diabetes.

Keywords: Drug Administration, Vaginal; Progesterone; Premature Birth; Diabetes, Gestational

1- Researcher, Department of obstetrics and gynecology, Mahdیه Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- (*Corresponding Author) Associated Professor, Department of obstetrics and gynecology, Mahdیه Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Tell: +98 912 824 9971 E-mail: soraya_saleh2000@yahoo.co.uk