

مایع آمنیوتیک آغشته به مکونیوم و عفونت پس از زایمان: یک مطالعه آینده‌نگر

چکیده

زمینه و هدف: این مطالعه جهت بررسی رابطه مایع آمنیوتیک مکونیومی با تب و عفونت پس از زایمان انجام شده است. روش بررسی: مطالعه کوهورت و آینده‌نگر روی ۵۷۳ خانم حامله ترم انجام شد؛ ۲۸۰ نفر با مایع آمنیوتیک آغشته به مکونیوم با ۲۹۳ نفر با مایع آمنیوتیک شفاف با شرایط یکسان که تحت عمل سزارین قرار گرفتند از نظر بروز تب و عفونت پس از زایمان با هم مقایسه شدند. خانم‌هایی که دارای بیماری میکال، زایمان طولانی، پاره شدن طولانی پرده‌های جنبی، عمل سزارین عارضه‌دار و عفونت قبل از عمل بودند از مطالعه حذف شدند. یافته‌ها: در میان ۵۷۳ خانم حامله ترم ۸۲ نفر (۱۴٪) تب داشتند؛ که ۴۲ نفر در گروه مکونیوم و ۴۰ نفر در گروه شفاف قرار داشت ($p=0.05$). تب طولانی تر از ۲۴ ساعت در (۳۳ نفر) گروه مکونیوم ۰.۶/۵ در مقابل ۰.۲/۷ در گروه شفاف ایجاد شد ($p<0.05$) و $1/98$ CI: ۹۵٪ ۱/۳-۳/۱ RR: آندومتریت در ۲۲ مورد (۴٪) دیده شد که ۱۴ نفر (۵٪) در گروه مکونیوم و هشت نفر (۲٪) در گروه شفاف وجود داشت ($p=0.05$). نتیجه‌گیری: آغشته بودن مایع آمنیوتیک به مکونیوم یک عامل خطر مستقل برای آندومتریت بعد از زایمان می‌باشد.

کلمات کلیدی: سزارین، مایع آمنیوتیک، مکونیوم، تب، عفونت بعد از زایمان، متیریت.

و با احتمال بالاتری از تب و عفونت بالینی بعد از زایمان همراه است اهمیت این مسئله با توجه به شیوع بالای دفع مکونیوم مشخص می‌شود.^۱ با توجه به اهمیت عفونت بعد از زایمان و شیوع بالای دفع مکونیوم، مطالعه‌ای آینده‌نگر جهت بررسی اثر مکونیوم مایع آمنیوتیک به عنوان یک عامل خطر مستقل در ایجاد عفونت بعد از زایمان در حاملگی‌های ترم مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه در فاصله سال‌های ۸۱-۸۰ در بیمارستان میرزا کوچک خان و بر روی خانم‌هایی که جهت زایمان مراجعت کرده بودند انجام شد. این یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر است که شامل ۲۸۰ نفر خانم حامله ترم سالم که مایع آمنیوتیک آنها آغشته به مکونیوم بوده و سزارین شده‌اند با ۲۹۳ نفر خانم حامله که مایع آمنیوتیک شفاف داشته و به علتی غیر از مکونیوم تحت عمل سزارین قرار گرفته‌اند با شرایط یکسان مقایسه شده‌اند. معیارهای ورود به طرح حاملگی ترم و

فاطمه رحیمی شعبایف*

فاطمه داوری تنها، شیرین نیرومنش

نسترن صالح، مهرناز ولدان

نصرین نیرومند، مرضیه غفارنژاد

گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان

* نویسنده مسئول: تهران، پل کریم خان زند، خیابان استاد

نجات اللهی شمالی، بیمارستان میرزا کوچک خان

تلفن: ۰۲۶۹۰۰۰۰۲

email: f Rahimis@yahoo.com

مقدمه

آغشته شدن مایع آمنیوتیک به مکونیوم Meconium Stained Amniotic Fluid، یافته شایعی در حاملگی‌های ترم می‌باشد که در ۲۲-۷۷٪ موارد اتفاق می‌افتد. قبل از هفته سی و هشتم دفع مکونیوم معمول نیست ولی بعد از هفته چهلم شیوع آن افزایش می‌یابد. نوزادی که در معرض مکونیوم قرار می‌گیرد، در خطر آسپیراسیون مکونیوم، بیماری‌های ریوی، پنوموتوراکس و یا پایدار ماندن جریان خون جنبی قرار دارد.^۱ اگر چه مطالعات وسیعی در مورد اثر مکونیوم روی جنبین صورت گرفته؛ ولی در مورد اثر مکونیوم روی مادر به خصوص در سزارین مطالعه‌ای صورت نگرفته است. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد در مایع آمنیوتیک حاوی مکونیوم در مقایسه با مایع آمنیوتیک شفاف شرایط برای رشد باکتری‌ها مساعدتر است.^۲ اثرات اختصاصی مکونیوم روی مکانیسم‌های دفاعی میزان در *in vitro* نیز نشان داده شده است که مکونیوم در مایع آمنیوتیک به عنوان مستعد کننده کولونیزاسیون باکتریال حفره آمنیوتیک می‌باشد.

مصرفی در دو گروه مکونیوم و شفاف با هم هماهنگ بود. میزان تحصیلات در دو گروه مایع آمنیوتیک شفاف و مکونیومی اختلاف معنی دار نداشت ($\chi^2 = 0.7$, p=). مصرف آنتیبیوتیک در گروه شفاف در ۹۰/۱٪ موارد به مدت ۲۴ ساعت و در ۹/۹٪ موارد به مدت ۴۸ ساعت بود درحالی که در گروه مکونیوم ۹۲/۱۱٪ موارد به مدت ۲۴ ساعت و در ۷/۹٪ آنها به مدت ۴۸ ساعت بود که با توجه به $p = 0.73$ تفاوت معنی داری نداشت. جمعاً ۴۸ نفر از بیماران ما در طول اقامت خود در بیمارستان (سه روز اول بعد از سازارین) تب داشتند که در ۳۴ نفر از آنها غیر از تب علامت دیگری نداشتند و با هیدراته کردن و پاشویه تب بر طرف شد، و در روز بعد تب نداشتند و در ۱۴ نفر از آنها، همراه تب؛ تندرنیس رحمی و لوشیای بدبو و یا WBC بالا وجود داشت و با تشخیص آندومتریت تحت درمان آنتیبیوتیک قرار گرفتند. از بین کسانی که تشخیص شدند جمعاً ۵۲ بیمار علامت دار شدند و قبل از روز دهم برای ویزیت مراجعه کردند که بیشترین شکایات به این شرح بود: ۳۸ مورد تب، خونریزی ۲۵ مورد، ناراحتی پستان ۱۲ مورد، درد شکم ۱۲ مورد و عفونت زخم هشت مورد. البته بعضی از بیماران بیش از یک شکایت داشتند. از ۳۸ بیمار که با شکایت تب مراجعه کرده بودند، فقط ۳۲ نفر در معاینه تب داشتند، که در ۲۱ نفر از آنها تب در حد ۳۸-۳۸/۲ بوده، و CBC آنها نکته غیر طبیعی نداشت و با تشخیص تب ناشی از احتقان پستان مخصوص شدند. ۱۱ نفر با تشخیص آندومتریت تحت درمان آنتیبیوتیک قرار گرفتند و یک نفر مبتلا به پیلونفریت بود. از هشت نفری که با شکایت عفونت زخم مراجعه کرده بودند. فقط دو نفر عفونت زخم داشتند و بقیه مختصراً ترشح خونابهای داشتند. در میان بیمارانی که فقط برای برداشتن بخیه ها یا بنا به توصیه ما جهت تکمیل این طرح مراجعه کرده بودند، دو مورد تب و یک مورد عفونت زخم مشاهده شد و یکی از بیماران تب دار در واقع مبتلا به آندومتریت بود که بسترهای و درمان شد. بعد از کنترل متغیرها به کمک روش آماری رگرسیون نتایج این مطالعه به این شرح بود: تب در گروه مکونیوم ۱۵٪ در گروه شفاف ۱۳/۷٪، $p = 0.2$ ، تب طولانی تر از ۲۴ ساعت؛ در گروه مکونیوم ۶/۵٪ در گروه شفاف ۲/۷٪، $p < 0.05$ ، CI ۹۵٪-۳/۱٪، RR: ۱/۹۸ ۱/۳، آندومتریت در گروه مکونیوم ۵٪ در گروه شفاف ۲٪، $p < 0.05$ ، CI ۹۵٪-۴/۴٪، RR: ۲/۳ ۱/۳-۴/۴٪ بود. عفونت زخم ۱/۷٪ در گروه مکونیوم و ۰/۶۸٪ در گروه شفاف بوده است $p = 0.7$.

جنین منفرد بوده است، مشروط بر اینکه بیماری های زمینه ای مثل دیابت، بیماری قلبی و یا بیماری تضعیف کننده سیستم ایمنی نداشته و داروی تضعیف کننده سیستم ایمنی مصرف نکد، آنمیک نبوده و تب نداشته باشد (معیار تب $\geq 38^\circ\text{C}$ ، اندازه گیری با ترمومترهای دهانی و به روش استاندارد بوده است) و در نهایت سازارین شود. معیارهای خروج از طرح عبارتند از: ایجاد تب یا کوریبو آمنیونیت در جریان زایمان، فاز فعال طولانی (نولی پار پیش از هشت ساعت و مولتی پار بیش از پنج ساعت)، پارگی مامبران ها بیش از ۱۸ ساعت و مدت عمل سازارین بیش از ۹۰ دقیقه. معیار تشخیص مکونیوم و نیز غلیظ و رقیق بودن آن با نظر پزشک معالج بوده است. بعد از سازارین دمای بدن بیماران به طور روتین اندازه گیری می شد و روز سوم بعد از عمل در صورت نداشتن عارضه مخصوص می شدند. تعریف ما برای تب بعد از زایمان درجه حرارت $\geq 38^\circ\text{C}$ یا بیشتر و ادامه آن بیش از شش ساعت در نظر گرفته می شد. تعریف آندومتریت شامل تب $\geq 38^\circ\text{C}$ و بالاتر به علاوه دو علامت از علائم تندرنیس رحم، لوشیای بدبو و WBC بالاتر از ۱۵۰۰۰ بود. عفونت محل زخم عبارت از ترشح ناحیه زخم و جدا شدن لبه های آن بوده است. بیمارانی که در طول اقامت خود در بیمارستان (۲-۳ روز) تب نداشتند، بعد از معاینه کامل مخصوص می شدند و به آنها آموزش داده می شد که تا روز دهم بعد از زایمان هر روز دمای بدن خود را با ترمومتر دهانی اندازه گیری و در صورت تب بالاتر از $\geq 38^\circ\text{C}$ مراجعه کنند. (برای آسانی کار عدد ۳۸ روی دماسنج با علامت مشخص شده و به آنها تحويل داده می شد). ضمناً به بیماران توصیه می شد که در صورت داشتن درد، ترشح بدبو و یا هر مشکل دیگری مراجعه نمایند. در نهایت روز دهم همه بیماران جهت برداشتن بخیه ها مراجعه کرده و ویزیت می شدند. اطلاعات پس از گردآوری به کمک کامپیوتر و با روش student's t-test و χ^2 و رگرسیون آنالیز شد. سطح معنی داری آمار $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

۵۷۳ خانم حامله در فاز زایمانی وارد مطالعه شدند، از این تعداد ۲۸۰ نفر متعلق به گروه مایع آمنیوتیک مکونیومی و ۲۹۳ نفر متعلق به گروه مایع آمنیوتیک شفاف بودند اختصاصات دو گروه در جدول ۱ آمده است. میزان تحصیلات، مدت بسترهای و دوره ععم، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۷ قبل از شروع زایمان، مدت مصرف آنتیبیوتیک و نوع آنتیبیوتیک

جدول-۱: مقایسه متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	گروه شفاف (C)	گروه مکونیومی (M)	p**
سن مادر (سال)	۲۶/۲۴ ± ۵	۲۶/۳۹ ± ۵*	p=۰/۷۶
سن حاملگی (ماه)	۳۹ ± ۱	۳۹/۵ ± ۱	p<۰/۰۰۱
دفعات حاملگی (G)	۱/۹۲ ± ۱/۱۳	۱/۷۶ ± ۰/۹۸	p=۰/۳
دفعات زایمان (P)	۰/۷۳ ± ۰/۹۴	۰/۶۶ ± ۰/۹۱	p=۰/۹
مدت پارگی مامبرانها (ساعت)	۶/۱ ± ۳	۲/۷ ± ۳	p<۰/۰۲
مدت القای زایمان (ساعت)	۶/۷ ± ۲	۴/۷ ± ۲	p<۰/۰۰۱
مدت فاز فعال (ساعت)	۴/۱ ± ۱/۶	۱/۳ ± ۰/۷	p<۰/۰۰۱
تعداد معایبات واژینال	۶/۰ ± ۴	۲/۹ ± ۲	p<۰/۰۰۱
مدت انجام سزارین (دقیقه)	۴۷/۵ ± ۵	۴۷/۴ ± ۹	p=۰/۱
مدل Hb (mg/dl) روز بعد از عمل	۱۱/۹ ± ۰/۹	۱۱/۸ ± ۰/۹	p=۰/۳
تعداد	۲۹۳	۲۸۰	

* ارقام به صورت mean ± SD ذکر شده است. ** مقایسه با T-test انجام شده است.

زایمان، تب حین زایمان، کوریوآمنیونیت، زایمان به طریق سزارین، عفونت نفاسی، آندومتریت و باز شدن محل زخم مشاهده شد است.^{۸-۱۳} مطالعه حاضر، روی گروهی از خانم‌هایی که سزارین شده‌اند انجام شده است. این دو گروه از نظر سن مادر، پاریتی، گراویتی، سن حاملگی، سطح تحصیلات (به عنوان شاخصی از وضعیت فرهنگ و بهداشت) مدت القای زایمان و غیره و همانگ بوده و موارد تفاوت به کمک رگرسیون کنترل شده است، پس از اعمال روش‌های مناسب آماری تب طولانی‌تر از ۲۴ ساعت که نیاز به اقدام درمانی داشته و نیز آندومتریت در گروه آغشته به مکونیوم به صورت معنی‌دار بیشتر بود؛ که تایید کننده نتایج مطالعات قبلی است.^{۷-۱۳} در این میان چند نکته قابل توجه می‌باشد: یکی اینکه تعدادی از بیماران تب دار در واقع بدون آنکه اقدام خاصی برای آنها انجام دهیم بهبود یافته بودند، که در واقع تب به دلیل احتقان پستان و یا دهیدراتاسیون تلقی شد؛^{۱۴} و بهمین دلیل تب طولانی بعد از زایمان (پس از ۲۴ ساعت) جداگانه مقایسه شد. مسئله دیگر کم بودن نسبی موارد آندومتریت در مطالعه ما (۰-۵٪) بود؛ که می‌تواند به علت حذف بیماران دارای عوامل خطر عفونت در مطالعه باشد. (بیماری‌های طبی مادر، ضعف سیستم ایمنی مادر، آنمی و غیره فاز فعال طولانی، پارگی طولانی مدت مامبران‌ها، زمان عمل طولانی، عارضه دار شدن سزارین و چند قلویی و غیره). بنابراین در واقع مطالعه ما روی گروهی بسیار کم خطر از سزارین‌ها بوده است تا قادر باشیم مکونیوم را به عنوان عامل خطر مستقل مورد بررسی قرار دهیم؛

بحث

آغشته شدن مایع آمنیوتیک به مکونیوم یافته شایعی در حاملگی‌های ترم می‌باشد و در ۷-۲۵٪ موارد اتفاق می‌افتد.^۱ تب بعد از زایمان هم یافته شایعی است و در ۲-۳٪ زایمان‌های واژینال و ۵-۲۰٪ زایمان‌های سزارین مشاهده می‌شود.^۵ این مطالعه جهت بررسی رابطه مکونیوم بودن مایع آمنیوتیک و تب و عفونت پس از زایمان در طی سال‌های ۸۰-۸۱ در بیمارستان میرزا کوچک خان انجام شده است. رابطه مکونیوم با عفونت داخل آمنیون سال‌هاست که شناخته شده است. در دهه ۱۹۶۰ مطالعه‌ای انجام شد که نشان می‌داد مکونیوم در *in vitro* قادر است باعث افزایش رشد باکتری‌ها شود.^۳ همچنین تاثیر اختصاصی مکونیوم روی میزبان و یا فعالیت فاگوسیتی نوترووفیل‌ها در مطالعات مختلف نشان داده است.^۴ به علاوه مکونیوم یک فعال‌کننده پلی مورفونوکلرها و سیتوکین‌ها مثل IL-1, TNF-a IL-8 در *in vitro* می‌باشد.^۶ مطالعه دیگری به کمک آمنیوستتر در خانم‌هایی که دچار زایمان زودرس شده بودند نشان داد؛ در مواردی که مایع آمنیوتیک به مکونیوم آغشته بوده است توکولیز موفق نبوده است و کوریوآمنیونیت شیوع بالاتری داشته است.^۷ در دهه اخیر مطالعاتی انجام شد که اثر مکونیوم در عفونت حول و حوش زایمان و بعد از زایمان را مورد بررسی قرارداد؛ عفونت بین کسانی که مایع آمنیوتیک آنها شفاف بوده با کسانی که مایع آمنیوتیک آنها حاوی مکونیوم بوده است، مقایسه شده و در گروه مکونیوم احتمال بالاتری از تب بعد از

به طور معنی دار میزان عفونت مایع آمنیوتیک را کاهش داد.^{۱۶} در حالی که مصرف آنتی بیوتیک؛ داخل مایع آمنیوتیک اثربخش در کاهش عفونت مادر نداشت.^{۱۷} بهر حال مکونیومی بودن مایع آمنیوتیک علاوه بر تاثیری که به طور مستقیم می تواند روی افزایش موارد تب و عفونت داشته باشد، از آنجایی که باعث بالا رفتن موارد سازارین می شود، می تواند به طور غیر مستقیم نیز باعث عفونت شود، بنابراین اقدامات مناسب جهت پروفیلاکسی از عفونت شاید موثر باشد که البته مطالعات بیشتری را طلب می نماید.

این اولین مطالعه آینده نگر و با حجم نمونه کافی جهت بررسی اثر مکونیوم روی عفونت پس از زایمان در خانمهایی که تحت عمل سازارین قرار گرفته اند می باشد. سازارین خود مهمترین عامل شناخته شده خطر برای تب و متیرت بعد از زایمان است. از طرفی آگشته شدن مایع آمنیوتیک به مکونیوم باعث افزایش موارد سازارین می شود^{۱۸} که در واقع این عامل خطر ناشی از مکونیوم نادیده گرفته می شود. در مطالعه Adair CD مصرف داخل وریدی آمپس سیلین سولباتام به صورت پروفیلاکسی در مایع آمنیوتیک آگشته به مکونیوم؛

References

1. Matthews TG, Warshaw JB. Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979; 64: 30-1.
2. Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ 3rd, Kelly MA, Sherman ML. Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 329-32.
3. Florman AL, Teubner D. Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *J Pediatr* 1969; 74: 111-4.
4. Clark P, Doff P. Inhibition of neutrophil Oxidative burst and phagocytosis by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 143: 1301-5.
5. Duff P. Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 269-76.
6. Yamada T, Minakami H, Matsubara S, Yatsuda T, Kohmura Y, Sato I. Meconium-stained amniotic fluid exhibits chemotactic activity for polymorphonuclear leukocytes in vitro. *J Reprod Immunol* 2000; 46: 21-30.
7. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanasiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 859-62.
8. Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 830-3.
9. Markovitch O, Mazor M, Shoham-Vardi I, Chaim W, Leiberman JR, Glezerman M. Meconium stained amniotic fluid is associated with maternal infectious morbidity in pre term delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 538-42.
10. Maymon E, Chaim W, Furman B, Ghezzi F, Shoham Vardi I, Mazor M. Meconium stained amniotic fluid in very low risk pregnancies at term gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 169-73.
11. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sahinler M, Sincich T. Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? *Obstet Gynecol* 2002; 99: 548-52.
12. Wen TS, Eriksen NL, Blanco JD, Graham JM, Oshiro BT, Prieto JA. Association of clinical intra-amniotic infection and meconium. *Am J Perinatol* 1993; 10: 438-40.
13. Tran SH, Caughey AB, Musci TJ. Meconium-stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 746-50.
14. Keski-Nisula L, Aalto ML, Katila ML, Kirkinen P. Intrauterine inflammation at term: a histopathologic study. *Hum Pathol* 2000; 31: 841-6.
15. Piper JM, Newton ER, Berkus MD, Peairs WA. Meconium: a marker for peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 741-5.
16. Adair CD, Ernest JM, Sanchez-Ramos L, Burrus DR, Boles ML, Veille JC. Meconium-stained amniotic fluid-associated infectious morbidity: a randomized, double-blind trial of ampicillin-sulbactam prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 216-20.
17. Edwards RK, Duff P. Prophylactic cefazolin in amnioinfusions administered for meconium-stained amniotic fluid. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 153-7.

Meconium-stained amniotic fluid as an independent risk factor for fever and postpartum infection in term pregnancy

Abstract

Rahimi Sharbaf F.*

Davari Tanha F.

Niromansh Sh.

Salehi N.

Valadan M.

Niromand N.

Ghafarnejad M.

Department of Obstetrics & Gynecology

Tehran University of Medical Sciences

Background: The aim of this study was to statistically evaluate the hypothesis that the presence of meconium-stained amniotic fluid is associated with postpartum maternal infection.

Methods: This prospective cohort study included 573 term pregnant women in labor, with no other medical problems, that underwent cesarean section for pregnancy termination. Women with prolonged active-phase labor, prolonged rupture of membranes, complicated cesarean section and pre-operative infections were excluded from this study. The subjects were divided into two groups: 280 women with meconium-stained amniotic fluid (M group), and 293 women with clear amniotic fluid (C group). A comparison was done regarding postpartum fever, endometritis and wound infection between the two groups. Student's t-test and chi square test were used for data analysis, along with linear regression, with $p<0.05$ indicating significance.

Results: Among the 573 women, a total of 82 women (14%) had fever after cesarean; 42 women from the M group, and 40 women from the C group ($p= 0.3$). Among the 82 women who had fever, 33 women had continuous fever, 6.5% in group M and 2.7% in group C ($p<0.05$, RR: 1.98, 95% CI 1.3-3.1). Among the 573 women, 4% developed endometritis 5% in group M and 2% in group C ($p<0.05$, RR: 2.3, 95%, CI 1.3-3.4). Similarly, among the 573 women, a total of 5 women (1%) developed wound infection, 1.7% in group M and 0.68% in group C ($p=0.7$).

Conclusion: Meconium-stained amniotic fluid is associated with increased postpartum infection independent of other risk factors for infection.

Keywords: Cesarean section, meconium, amniotic fluid, fever, post partum, infection, endometritis.

* Corresponding author: Mirza Kochak Chah Hospital, Nejatollahi St., Tehran, IRAN
Tel: +98-21-88900002
email: f_rahimis@yahoo.com