

اثر پروژسترون در افزایش زمان نهفته بعد از کنترل زایمان زودرس

چکیده

فاطمه بهادری^۱

صدیقه برنا^{۲*}

صفورا شکویی نژاد^۱

نوشین صحابی^۱

۱- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش پرمانولوژی بیمارستان ولی عصر

مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری

ولی عصر

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان ولیعصر، بخش زنان و زایمان
تلفن: ۶۶۹۳۰۶۶۶
email: s_borna@hotmail.com

مقدمه

در حدود ۶۵٪ علت مرگ‌های جنین و نوزاد طبیعی به علت نارس بودن نوزاد می‌باشد.^۱ در کودکان نارس که زنده می‌مانند، شیوع عوارض حاد و طولانی مدت بیشتر می‌باشد.^۲ درمان حاد اولیه جهت زایمان زودرس شامل انواع داروها با گروه‌های مختلف دارویی می‌باشد.^۳ بیمارانی که زایمان زودرس آنها متوقف می‌شود در خطر بیشتری برای عود زایمان زودرس می‌باشند ولی ارزش درمان با توکولیتیک نگهدارنده بعد از توقف حاد زایمان زودرس در افزایش طول مدت بارداری یا بهتر کردن پیش‌آگهی مورد سوال می‌باشد.^{۳،۴} هنوز تاثیر توکولیتیک نگهدارنده بعد از مهار موفق زایمان زودرس مورد توافق همگانی نیست. این مسئله محدود به استفاده از داروی خاصی نمی‌باشد و اطلاعات موجود برای تربوتالین، سولفات منیزیم و مهارکننده‌های کانال کلسیم صادق می‌باشد. نتایج متا آنالیز انجام شده از درمان با توکولیتیک‌های نگهدارنده به دنبال درمان موفق زایمان

زمینه و هدف: زایمان زودرس یکی از مهمترین علل مرگ و میر نوزادی می‌باشد. مراقبت ویژه از این افراد سبب افزایش هزینه‌های درمانی مامایی و نوزادی می‌گردد. هدف این مطالعه بررسی اثر پروژسترون واژینال در افزایش زمان نهفته و کاهش خطر عود زایمان زودرس بعد از مهار اولیه زایمان زودرس می‌باشد. روش بررسی: این مطالعه روی زنان بارداری که با علائم تهدید به زایمان زودرس بستری شده بودند انجام شد. بعد از توقف انقباضات رحمی افراد به دو گروه تقسیم شدند. در گروه درمان شیاف پروژسترون ۴۰۰mg روزانه تا زمان زایمان تجویز شد و یک گروه به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند که هیچ دارویی دریافت نکردند. یافته‌ها: متوسط زمان نهفته تا زمان زایمان، سندرم زجر تنفسی، وزن کم تولد و وزن زمان تولد به طور معنی‌داری بین دو گروه متفاوت بودند (به ترتیب $p=0/037$ ، $p=0/021$ ، $p=0/04$ و $p=0/002$). هیچ تفاوت معنی‌داری بین عود زایمان زودرس $p=0/092$ بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادی $p=0/20$ و عفونت نوزادی $p=0/136$ در گروه پروژسترون و گروه کنترل وجود نداشت. نتیجه‌گیری: استفاده از شیاف پروژسترون بعد از مهار موفق زایمان زودرس سبب به تعویق انداختن زایمان زودرس می‌شود و عوارض نوزادی ناشی از زایمان زودرس را کاهش می‌یابد ولی عود مجدد زایمان زودرس را کاهش نمی‌دهد.

کلمات کلیدی: زایمان زودرس، زمان نهفته، عود زایمان زودرس، پروژسترون.

زودرس حمایت نمی‌کند.^۴ در طی ۴۰ سال اخیر از پروژسترون برای موارد متعددی از جمله تهدید به سقط راجعه، پیشگیری از زایمان زودرس و حمایت از فاز لوتئال در درمان‌های IVF استفاده شده است.^{۵-۷} ترس از عضلانی شدن جنین مونث در مورد پروژسترون‌ها، به خصوص آنهایی که دارای اثرات اندروژنیک می‌باشند، وجود دارد. در مطالعات قبلی که در مورد اثرات ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در اوایل حاملگی انجام شده، هیچ اختلالی در سیستم عصبی، اندام، مفاصل، سیستم ادراری تناسلی و دستگاه گردش خون بین گروه درمان و گروه کنترل دیده نشده است.^{۸،۹} اثر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در کاهش زایمان زودرس اولین بار در سال ۱۹۷۰ نشان داده شد.^{۱۰} دو مطالعه دوسو کور چاپ شده در سال ۲۰۰۳ نیز نشان داد که درمان با شیاف پروژسترون واژینال و تزریق عضلانی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون به صورت هفتگی در خانم‌هایی که در خطر زایمان زودرس خود به خود می‌باشند، به طور موثری بروز

انقباضات در ۴۸ ساعت اول بعد از قطع درمان وریدی و توقف انقباضات رحمی در نظر گرفته شده است. توقف زایمان زودرس به عنوان دوره ۱۲ ساعته بدون انقباض بعد از قطع درمان وریدی در نظر گرفته شد. در همه بیماران در بدو بستری جهت تأیید سن حاملگی محاسبه شده، سونوگرافی انجام شد. ابتدا بیماران با ۵۰۰ ml رینگرلاکتات در عرض ۳۰ دقیقه هیدراته شدند. سپس همه بیماران سولفات منیزیم وریدی با دوز اولیه چهار تا شش گرم و انفوزیون دو گرم در ساعت، آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه شامل آمپی‌سیلین وریدی (دو گرم هر شش ساعت) برای ۴۸ ساعت و یک دوره بنامتازون وریدی (۱۲ میلی‌گرمی تزریق عضلانی دوبار در ۲۴ ساعت اول بستری) دریافت کردند. بعد از توقف زایمان زودرس به بیماران اطلاعات کاملی در مورد مطالعه داده شده و مشاوره انجام شد. در صورت تمایل رضایت آگاهانه گرفته شد. بیماران به صورت تصادفی بر اساس لیست اعداد کامپیوتری به دو گروه درمان و کنترل تقسیم شدند. این لیست توسط مامای مسئول بخش زایمان انجام شد. گروه درمان با شیاف پروژسترون واژینال ۴۰۰ میلی‌گرمی روزانه تحت درمان قرار گرفتند. گروه کنترل داروی توکولیتیک دریافت نکردند. بیماران در عرض ۴۸ ساعت پس از قطع توکولیز وریدی تحت نظر بودند. در صورت عدم زایمان تا ۴۸ ساعت به درمانگاه مامایی پرخطر ارجاع می‌شدند. سپس هر هفته در درمانگاه مامایی پرخطر معاینه شده و در صورت بروز علائمی از افزایش فعالیت رحمی توسط متخصص معاینه واژینال انجام شد. در طول مطالعه، افراد مورد مطالعه هیچگونه درمان توکولیز خوراکی دیگری دریافت نمی‌کردند. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی محاسبه شد.^۴ طول مدت نهفته (مدت زمان سپری شده تا زایمان) و عود زایمان زودرس در ۴۸ ساعت بعد از قطع درمان وریدی و توقف انقباضات به عنوان پیامد (outcome) اولیه در نظر گرفته شد. بروز وزن کم موقع تولد، وزن موقع تولد، عوارض پری‌ناتال مانند سندرم زجر تنفسی (RDS)، خونریزی داخل‌بطنی (IVH)، آنتروکولیت نکروران (NEC) و عفونت نوزادی و طول زمان بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادی (NICU) به عنوان نتیجه ثانویه در نظر گرفته شد. اطلاعات رتبه‌ای با تست‌های χ^2 و Fisher exact test ارزیابی شدند جهت مقایسه معیار Bishop سرویکس و دیلاتاسیون سرویکس از تست Cochran-Mantel-Haenzel و طول مدت نهفته از تست Mann-Whitney U استفاده شد. اطلاعات پیوسته جهت توزیع

زایمان زودرس را کاهش داده است.^{۱۳،۱۴} در مطالعه Eduardo در سال ۲۰۰۷، مصرف شیاف پروژسترون واژینال میزان زایمان زودرس را در خانم‌هایی که به علت کوتاهی دهانه‌رحم در خطر زایمان زودرس بودند، کاهش داد.^{۱۴} اخیراً DWIGHT نشان داد که ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون کاپر وات قادر به کاهش زایمان زودرس در خانم‌های دو قلو نمی‌باشد.^{۱۵} سالیان متمادی است که پروژسترون به عنوان عامل حفظ آرامش رحم در پیشگیری اولیه و ثانویه از زایمان زودرس استفاده شده است.^{۱۶،۱۷} این دارو به عنوان داروی فعال در مطالعه ما انتخاب شد. در این مطالعه پروژسترون طبیعی میکرونیزه واژینال به جای ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون عضلانی به علت قابلیت بیشتر در دسترس بودن بافتی (bioavailability) و عدم عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، خستگی و سردرد در مادر انتخاب شد.^{۱۷} احتمال زایمان زودرس در افرادی که یکبار سابقه زایمان زودرس مهار شده داشتند بیشتر است. بنابراین ما دوز ۴۰۰ mg شیاف پروژسترون را به جای دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی جهت مطالعه انتخاب کردیم. هدف این مطالعه ارزیابی اثر پروژسترون به عنوان یک داروی توکولیتیک نگهدارنده بعد از مهار زایمان زودرس می‌باشد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی تصادفی در اسفند ماه ۸۲ تا آذر ۸۳ در خانم‌های حامله ۲۴-۳۴ هفته و تک‌قلو که به علت تهدید به زایمان زودرس بستری بودند انجام شد. این مطالعه در واحد زنان و مامایی بیمارستان آموزشی ولیعصر تهران بعد از تصویب در کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل حاملگی تک‌قلو با سن حاملگی ۲۴-۳۴ هفته، کیسه آب سالم، عدم وجود سرکلاژ، دیلاتاسیون مساوی یا کمتر از دو سانتی‌متر و طول مدت حاملگی تأیید شده توسط سونوگرافی سه ماهه اول بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل مدارک بالینی دال بر عفونت داخل آمنیون یا پیلونفریت، عوارض طبی منع مصرف داروهای توکولیتیک، وجود تأخیر رشد داخل رحمی و سابقه سونوگرافیک اختلالات مادرزادی مغایر با حیات بود. وجود انقباضات رحمی بیشتر از شش عدد در ۳۰ دقیقه و تغییرات دهانه رحم (کوتاهی یا نرم شدن سرویکس) یا دیلاتاسیون سرویکس توسط معاینه بالینی به عنوان تهدید به زایمان زودرس در نظر گرفته شد. عود زایمان زودرس به عنوان عود

نرمال بررسی، سپس از تست student's t- test استفاده شدند. $p < 0.05$ جهت وجود اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۳۷ خانم حامله در بخش مامایی با شکایت و علائم زایمان زودرس بررسی شدند. ۴۲ خانم طی ۴۸ ساعت زایمان کردند. ۱۵ نفر به علت عدم وجود معیارهای ورود از مطالعه خارج شدند. ده نفر از شرکت در مطالعه امتناع کردند. ۷۰ نفر به طور تصادفی تقسیم شدند. ۳۷ نفر در گروه درمان و ۳۳ نفر در گروه کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه از نظر سن مادر، پاریتی، سن حاملگی، Bishop score و عوامل خطر زایمان زودرس مشابه بوده‌اند. (جدول ۱). گروه پروژسترون طول فاز نهفته طولانی‌تری تا زایمان $(36/1 \pm 17/8)$ در مقابل $(24/5 \pm 27/2)$ داشتند که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0.03$). همچنین در سن حاملگی و زمان تولد اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت. ($p = 0.04$) (جدول ۲). متغیرهای نوزادی مهم در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان داد. $10/8$ ٪ از گروه پروژسترون در مقابل $36/4$ ٪ نوزادان گروه کنترل مبتلا به RDS شدند. 27 ٪ نوزادان در گروه پروژسترون در مقابل $51/5$ ٪ نوزادان گروه کنترل با $p = 0.04$ دارای وزن کم موقع تولد (LBW) بودند. وزن موقع تولد در نوزادان گروه پروژسترون $587/9 \pm 3101/54$ و در گروه کنترل $2609/39 \pm 662/9$ بود که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود

جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی افراد مورد مطالعه

ویژگی	گروه پروژسترون (تعداد: ۳۷)	گروه کنترل (تعداد: ۳۳)
سابقه نازایی	۶ (۱۶/۲٪)	۷ (۲۱/۲٪)
* ART	۳ (۸٪)	۱ (۳٪)
سابقه زایمان زودرس	۵ (۱۳/۵٪)	۴ (۱۲/۱٪)
آنومالی رحمی	۳ (۸/۱٪)	۲ (۸/۶٪)
جراحی قبلی سرویکس	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
پلی هیدرامنیوس	۰ (۰٪)	۱ (۳٪)
اولین حاملگی	۲۰	۱۶
چند زایی	۱۷	۱۷
سن (میانگین \pm انحراف معیار)	۰/۹ \pm ۲۶/۱	۰/۹ \pm ۲۵/۵
Modified Bishop Score >3	۱۵	۲۱
سن حاملگی در زمان بستری	۲/۹ \pm ۳۱/۱ هفته	۲/۱ \pm ۳۲/۴ هفته

* ART= Assisted Reproductive Technique

داشت (جدول ۲). عود زایمان زودرس در گروه پروژسترون $35/1$ ٪ و در گروه کنترل $57/6$ ٪ ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0.092$). بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با $p = 0.205$ و عفونت نوزادی بین دو گروه با $p = 0.13$ اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. موردی از NEC، مالفورماسیون‌های مادرزادی در سیستم ژنتیکال و خونریزی داخل مغزی (IVH) وجود نداشت (جدول ۲). عوارض جانبی در مادر (سردرد، اضطراب، تحریک‌پذیری، تغییر خلق و افسردگی) در هر دو گروه دیده نشد.

جدول ۲- نتیجه اولیه و ثانویه در خانم‌های درمان‌شده با پروژسترون و گروه کنترل

پیامد اولیه	گروه پروژسترون (تعداد: ۳۷)	گروه کنترل (تعداد: ۳۳)	p *
طول مدت نهفته	(۳۶/۱ \pm ۱۷/۹)	(۲۴/۵ \pm ۲۷/۲)	۰/۳۷
سن حاملگی در زمان زایمان	(۳۶/۷ \pm ۱/۵)	۳۴/۵ \pm ۱/۲	۰/۰۴۱
عود زایمان زودرس	۱۳ (۳۵/۱٪)	۱۹ (۵۷/۶٪)	۰/۰۹۲
پیامد ثانویه			
نیاز به دستگاه مکانیکی	۲ (۵/۴٪)	۶ (۱۸/۲٪)	۰/۱۳۶
پذیرش در NICU	۳/۴ \pm ۷/۶	۳/۸ \pm ۸/۲	۰/۸۳
وزن کم موقع تولد (LBW)	۱۰ (۲۷٪)	۱۷ (۵۱/۵٪)	۰/۰۴۰
بستری در واحد NICU	۹ (۲۴/۳٪)	۱۳ (۳۹/۴٪)	۰/۲۰۵
Sepsis	۲ (۵/۴٪)	۶ (۱۸/۲٪)	۰/۱۳۶
** RDS	۴ (۱۰/۸٪)	۱۲ (۳۶/۴٪)	۰/۰۲۱
وزن موقع تولد	۳۱۰۱/۵۴ \pm ۵۸۷/۹	۲۶۰۹/۳۹ \pm ۶۶۲	۰/۰۰۲

* χ^2 and Fisher exact tests ** RDS= Respiratory Distress Syndrome p < 0.05 Significant

بحث

۱۷- هیدروکسی پروژسترون بعد از مهار زایمان زودرس روی طول سرویکس و عود زایمان زودرس بررسی و نشان داده شد که طول سرویکس در اثر درمان کمتر کوتاه شده و این اثر همراه با کاهش میزان زایمان زودرس می‌باشد.^{۱۷} همچنین طول مدت نهفته به‌طور واضح در گروه ۱۷ پروژسترون طولانی‌تر از گروه کنترل بود ($p=0/003$) و $35/3 \pm 19/1$ و $25/5 \pm 15/1$ روز.^{۱۷} مطالعه ما نیز بعد از مهار زایمان زودرس انجام شد و طول مدت نهفته تا زایمان به‌طور واضح در گروه درمان با پروژسترون واژینال طولانی‌تر بود (به‌ترتیب $36/1 \pm 17/9$ ، $24/5 \pm 27/2$)^{۱۷}. محدودیت‌هایی در مطالعه ما وجود داشت. اولاً "این مطالعه دوسو کور نبود. ثانیاً حجم نمونه و قدرت آن جهت نشان دادن پیامد اولیه و ثانویه مهم کلینیکی کم بود. در ضمن، متوسط سن حاملگی در زمان ورود مطالعه بالا بود (۳۲ هفته). این مطالعه نشان داد که پروژسترون به‌طور واضحی طول مدت حاملگی را طولانی می‌کند. مکانیسم اثر پروژسترون در طولانی شدن حاملگی کاملاً شناخته شده نیست. ممکن است این دارو اضطراب مادر و علائم انقباضات رحمی را ثانویه به درمان توکولیز کاهش بدهد. همچنین پروژسترون ممکن است در سطح میومتر تاثیر کند که منجر به شل شدن عضلات می‌شود. اثرات پروژسترون در میومتر حامله شامل شل شدن عضلات صاف میومتر، مهار اثر اکسی توسین و مهار تشکیل Gap junction می‌باشد،^{۱۸-۲۱} غلظت کافی پروژسترون در میومتر قادر به مقابله با عمل تحریکی پروستاگلاندین و اکسی توسین می‌باشد و باعث افزایش اثر آگونیست‌های بتا می‌شود. ۱۷- پروژسترون با اثر استروژن‌ها با کاهش غلظت گیرنده‌های اکسی توسین مقابله می‌کند. این موضوع در مورد تعداد و مشخصات Gap junction نیز صدق می‌کند. پروژسترون همچنین تولید پروستاگلاندین را توسط آمینو، کوریون و دسیدوا کاهش داده و باعث افزایش اتصال پروژسترون در غشاهای جنینی در ترم شده بنابراین اثر غالب استروژن را در تسریع کاهش پروستاگلاندین و شروع زایمان نشان می‌دهد.^{۲۰،۲۱} ما توانستیم اثر پروژسترون را به‌عنوان یک توکولیتیک نگهدارنده بعد از مهار زایمان زودرس نشان دهیم ولی از آنجا که مکانیسم‌های متعددی در زایمان زودرس دخیل می‌باشد ممکن است پروژسترون در تمام افرادی که در معرض زایمان زودرس می‌باشند موثر نباشد. کارآزمایی‌های بالینی دوسوکور با حجم نمونه زیاد برای تعیین اثرات مطلوب کلینیکی شیاف پروژسترون مورد نیاز می‌باشد.

در این کارآزمایی بالینی تصادفی تاثیر درمان با پروژسترون واژینال نگهدارنده، در بیمارانی که به‌طور موفقیت‌آمیزی با سولفات منیزیم جهت زایمان زودرس درمان شده بودند بررسی شد. این مطالعه نشان داد که پروژسترون به‌عنوان یک توکولیز نگهدارنده طول مدت حاملگی را طولانی می‌کند. به‌نظر می‌آید درمان نگهدارنده با پروژسترون باعث حفظ آرامش رحم بعد از درمان موفق حاد زایمان زودرس می‌شود. قدرت این مطالعه کم بود ولی قادر به نشان دادن اختلاف ۲۲٪ در بروز عود زایمان زودرس بود. عوارض متعدد زایمان زودرس مانند LBW - RDS در نوزادان گروه درمان کاهش یافت، گرچه کاهش عوارض نوزادی در گروه درمان با پروژسترون واضح بود ولی این مطالعه قدرت کافی جهت نشان دادن این نتیجه نهایی را نداشت. نتایج تحقیقات اخیر اثر پروژسترون تزریقی را جهت پیشگیری از Fetal loss یا زایمان زودرس متفاوت نشان داده است. در خانم‌های پرخطر (افرادی که قبل از ۳۷ هفته خودبه‌خود زایمان می‌کنند) درمان با پروژسترون تعداد انقباضات رحم و میزان زایمان زودرس را به‌طور واضحی کاهش داده است. با وجود زایمان زودرس در بعضی از خانم‌ها، درمان با پروژسترون به خانم‌های حامله پرخطر کمک کرده است که حاملگی آنها بیشتر از گروه دارونما ادامه یابد. در خانم‌هایی که خطر زایمان زودرس در آنها افزایش دارد شیاف پروژسترون نیز میزان زایمان زودرس را کاهش داده است.^{۱۱-۱۴} به‌علت طراحی متفاوت، نوع داروی استفاده شده، راه تجویز و زمان مداخله مقایسه مطالعه ما با مطالعات قبلی مشکل می‌باشد. این اختلاف به جهت استفاده از مشتقات پروژسترون در پیشگیری زایمان زودرس توسط دیگران و استفاده از شیاف پروژسترون در مطالعه ما می‌باشد. مطالعات قبلی نشان داد که تجویز پروژسترون جهت پیشگیری از زایمان زودرس در اواسط حاملگی در خانم‌هایی که سابقه زایمان زودرس دارند، میزان عود را نصف کرده است. مطالعات قبلی اثرات مثبت کلینیکی شیاف پروژسترون و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون را در خانم‌هایی که به‌علت سابقه بد مامایی، چند قلوبی و سرویکس کوتاه در خطر زایمان زودرس بودند نشان دادند، درحالی‌که این مطالعه اثرات مثبت کلینیکی شیاف پروژسترون بعد از مهار زایمان زودرس نشان داد. در مطالعه Facchinetti، اثر

References

- Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414-43.
- Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003927.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-90.
- Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG* 2005; 112: 118-21.
- Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004830.
- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003511.
- Friedler S, Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944-8.
- Dudás I, Gidai J, Czeizel AE. Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 194-8.
- El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 431-4.
- Yemini M, Borenstein R, Drazan E, Apelman Z, Mogilner BM, Kessler I. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 574-7.
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004947.
- 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: 419-24.
- 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: 2379-85.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-9.
- 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; 357: 454-61.
- Noblot G, Audra P, Dargent D, Faguer B, Mellier G. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203-9.
- Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 453.
- Siiteri PK, Seron-Ferre M. Some new thoughts on the fetoplacental unit and parturition in primates. In: Novy MJ, Resko JA, editors. *Fetal endocrinology*. New York: Academic Press; 1981. p. 1-34.
- Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238: C81-9.
- Challis JRG. Sharp increases in free circulating oestrogens immediately before parturition in sheep. *Nature* 1971; 229: 208-10.
- Mitchell B, Cruickshank B, McLean D, Challis J. Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1237-9.

Progesterone and the latency period: threatened preterm labor

Bahadori F.¹
Borna S.^{2*}
Shakouie nejad S.¹
Sahabi N.¹

1- Department of Gynecology &
Obstetrics, Uromieh University
of Medical Sciences

2- Department of Perinatology

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Preterm labor is a major contributor to neonatal morbidity and mortality and results in increased obstetric and pediatric care costs. The purpose of this study was to evaluate the effects of vaginal progesterone for maintenance therapy following treatment of threatened preterm labor for preventing preterm birth.

Abstract
Methods: The study included 70 singleton pregnant women with preterm labor with intact membranes. Patients were randomized to receive either maintenance vaginal progesterone therapy (n=37) administered (400 mg) daily or no treatment (controls, n=33) after discontinuation of acute intravenous tocolysis.

Results: The two groups were similar with at respect to maternal age, race, parity, gestational age at admission, bishop score, and preterm delivery risk factors. Compared to the control group, the mean \pm SD time gained from initiation of maintenance therapy to delivery (36/11 \pm 17/9 versus 24/52 \pm 27/2) (mean \pm SD) days, p=0.037) and the gestational age at delivery (36.07 \pm 1.56 vs. 34.5 \pm 1.3 weeks, p=0.041) were higher in the vaginal progesterone maintenance therapy group. No significant differences were found with recurrent preterm labor 13 (35.1%) versus 19 (57.6%), p=0.092. Respiratory distress syndrome 4 (10.8%) versus 12 (36.4%) p=0.021, Low birth weight 10 (27%) versus, 17 (51.5%) p=0.04, birth weight (3101.54 \pm 587.9gr versus r 2609.39 \pm 662.9gr, p=0.002) were significantly different between the two groups.

Conclusion: The gestational age and time gained from initiation of maintenance therapy to delivery were longer in women receiving vaginal maintenance tocolysis with progesterone and improve perinatal outcomes. However, maintenance therapy did not decrease the recurrence of preterm labor episodes.

Keywords: preterm labor, latency period, preterm labor, recurrence.

* Corresponding author: Vali-e-Asr
Reproductive health research center,
Vali-e-Asr Hospital, Keshavarz Blvd.,
Tehran 14194, IRAN
Tel: +98-21-66930666
email: s_borna@hotmail.com