

همایش تازه های بالین در پرستاری و مامایی

بررسی رابطه ی مصرف داروی مکنا(۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون کاپروات) در دوران بارداری بر پیشگیری از زایمان زودرس

صبیحه شکرانی (کارشناس ارشد آموزش مامایی، عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد)
مرجان ترابی ، ستاره درخشان پور ، مهسا علاف کهریایی (دانشجوی کارشناسی مامایی)

مقدمه: تولد پره ترم شایع ترین علت موربیدیتی و مورتالیتی در نوزادان بدون آنومالی است که هزینه اقتصادی و روانی بالایی را بر جامعه تحمیل می کند. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی به تولد قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری، تولد پره ترم یا زودرس گویند که در دهه اخیر میزان آن افزایش یافته است و اهمیت آن از جهت به بار آوردن زیان های بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی زیادی بر جوامع می باشد. امروزه تولد پره ترم به عنوان عامل بیش از ۷۵٪ از کل مرگ و میر نوزادی در کشورهای غربی معرفی شده که مشخص می کند بیش از سه چهارم مرگ و میر نوزادی را تولد پره ترم تشکیل می دهد و ناهنجاری های مادر زادی عامل کمتر از یک چهارم مرگ و میر نوزادی در جهان غرب است. در سال ۲۰۰۶ حدود ۱۲/۵ درصد از کل تولدها در ایالات متحده تولد زیر ۳۷ هفته بارداری بود. هزینه های مرتبط با مراقبت های کودکانی که به صورت نارس متولد شده بودند و یا وزن هنگام تولد کمی داشتند در سال ۲۰۰۳ مبلغی متجاوز از ۱۱ میلیارد دلار بود. (۵) میزان مرگ و میر نوزادی به طور عمده تحت تاثیر سن حاملگی و میزان بلوغ نوزاد و به میزان کمتری تحت تاثیر وزن هنگام تولد قرار میگیرد. نوزادانی که قبل از هفته ۲۴ به دنیا می آیند احتمالاً سالم نخواهند بود. ناتوانی در تکامل ذهنی و سایکوموتور، عملکرد عصبی و حرکتی یا عملکرد حسی و ارتباطی حدوداً در نیمی از نوزادان زنده مانده ایجاد می شود که باید به والدین در مورد این مسائل آگاهی داده شود. طیف وسیعی از علل و عوامل دموگرافیک (جمعیت شناختی) اعم از عوامل مادری، ژنتیک و عوامل مربوط به شیوه ی زندگی در بروز زایمان پره ترم نقش دارند. بررسی های انجام شده در خصوص علل زایمان قبل از ۳۷ هفته گزارش داده اند که حدود نیمی از این زایمان ها به دلیل فشار خون بالای حاملگی و حدود یک چهارم به دلیل دیسترس جنینی و یک چهارم به دلیل محدودیت رشد جنینی و کنده شدن جفت یا مرگ جنینی صورت گرفته بود. کوریو آمینیوتیت یا عفونت پردها و مایع آمنیون که در اثر انواع مختلفی از میکروارگانیسم ها ایجاد می شود به عنوان توجیه احتمالی برخی از موارد پارگی پردها و زایمان زودرس مطرح شده است. سابقه زایمان پره ترم یا زایمان زودرس در حاملگی بعدی به شدت در ارتباط است. خطر زایمان پره ترم مراجعه در زنانی که اولین زایمان آنها پیش از موعد بود در مقایسه با زنانی که اولین نوزادان آنان در هنگام ترم و یا موعد به دنیا آمده بودند سه برابر افزایش کرده بود. گرچه زنان دارای سابقه زایمان زودرس به طور بارز در معرض خطر ابتلا هستند اما این زنان فقط ۱۰ درصد از کل موارد زایمان های پره ترم را تشکیل می دهند. یعنی ۹۰ درصد زایمان های نارس بر اساس سابقه زایمان نارس قابل پیش بینی نیستند. ماهیت مراجعه خانوادگی و نژادی زایمان زودرس سبب شده تا ژنتیک به عنوان یکی از عوامل بروز زایمان زودرس مطرح شود. عوامل مربوط به شیوه ی زندگی نظیر مصرف سیگار، افزایش ناکافی وزن مادر طی حاملگی و مصرف داروهای غیر مجاز، در تولد نوزادانی با وزن کم نقش مهمی دارد. همچنین مادر به دلایل زیر میتواند مسبب زایمان زودرس شود: سن کم یا زیاد مادر، فقر، کوتاهی قد، کمبود ویتامین شش، شغل مادر، (اگر همراه با راه رفتن یا ایستادن زیاد باشد) بوضعیت های بد روحی و جسمی مادر مربوط به کارهای طاقت فرسا و ساعات

همایش تازه های بالین در پرستاری و مامایی

طولانی کار . گفته شده است که استرس و میزان زیاد کورتیزول سرم مادر با زایمان پره ترم خود به خودی ارتباط دارد. استعمال دخانیات (سیگار) با افزایش خطر پارگی پیش از موعد پرده های جنینی (دو تا پنج برابر) و افزایش خطر زایمان زودرس (۲-۲/۱ برابر) و افزایش خطر محدودیت جنین (۳/۵-۱/۵ برابر) همراه است. نقش عوامل هورمونی از جمله هورمون پروژسترون بر حاملگی سبب شده است که مطالعات زیادی جهت استفاده از هورمون در کاهش بروز زایمان زودرس انجام شود. هورمون استروئیدی پروژسترون یکی از هورمون های اصلی در چرخه ی قاعدگی زنان است که در حاملگی نقش حیاتی ایفا می کند. پروژسترون به طور طبیعی توسط تخمدان ها و غدد ادرنال تولید میشود ولی در اوایل حاملگی از جسم زردترشح می شود که اساس نقشان حفظ حاملگی است. پس از هفته های ۷الی ۹ بارداری جفت به آن مقدار تکامل یافته است که مسئولیت ترشح پروژسترون را متقبل شود. اگرچه پروژسترون موجب مهار وقایع مربوط به وضع حمل می شود ولی هنوز نقش آن در اواخر بارداری به طور واضح مشخص نیست با این حال در انسان ها چنین به نظر می رسد که پروژسترون جزئیک سیستم بیومولکولی محافظ و وسیع است که موجب حفظ مرحله ۱ وضع حمل انسانی و لذا ثبات بارداری میشود. در اغلب گونه ها حذف پروژسترون یا افت پروژسترون مستقیماً موجب پیشرفت مرحله ۱ به مرحله ۲ وضع حمل میشود علاوه بر این افزایش پروژسترون در برخی از گونه ها موجب به تأخیر افتادن وضع حمل و کاهش فعالیت میومتری میگردد. در تمام گونه های مطالعه شده از جمله انسان تجویز انتاگونیست های گیرنده پروژسترون (مانند میفپریستون یا اوناپریستون) با ظهور تمام یا بخشی از خصوصیات وضع حمل (بلوغ سرویکس، افزایش اتساع پذیری سرویکس ، افزایش حساسیت رحم به اوتروتوتین ها) همراه بوده است. پروژسترون از طریق تاثیرات مستقیم و غیر مستقیم خود، موجب کاهش بیان پروتئین های مربوط به انقباض CAPS میشود هم چنین مهار فعالیت پروژسترون در اواسط بارداری با استفاده از انتاگونیست گیرنده پروژسترونی به نام RU486، موجب القای زودرس تولید کانسین ۴۳ در رحم و لذا تحریک زایمان میشود. (۱) علاوه بر این تحقیقات نشان داده است که به طور کل پروژسترون با محدود کردن تولید و تحریک پروستاگلاندین و مهار بیان ژن هایی که عامل تولید اکسی توسین ،گیرنده های پروستاگلاندین و gap junctionها هستند شروع زایمان را به تاخیر می اندازد . یکی از مشتقات پروژسترون تحت عنوان 17_alpha hidroxy progesterone caproat با نام تجاری makena در تحقیقاتی مبنی بر پیشگیری از وقوع زایمان زودرس مورد بررسی قرار گرفته است. Makena یک پروژستین برای کاهش خطر زایمان زودرس تک قلو در زنانی است که حداقل یکبار سابقه آن را داشته باشند. در واقع با وجود این که ریسک فاکتورهای زیادی برای زایمان پره ترم وجود دارد اما تاثیرات makena فقط در زنان با سابقه ی تولد پره ترم تک قلو خود به خودی شناخته شده است و در حاملگی چند قلو یا سایر ریسک فاکتورها موثر نیست. Makena به صورت ویال های ۵میلی لیتری موجود است که تزریق ۱میلی لیتر آن هر هفته به صورت داخل عضلانی کافی است. مابقی دارو اگر تا پنج هفته پس از اولین استفاده مصرف نشد باید دور ریخته شود.

درمان از شروع هفته ۱۶الی پایان هفته ۲۰ شروع شده و تا پایان هفته ۳۶ اگر زایمان رخ نداد ادامه می یابد. هر ۵میلی لیتر makena شامل ۱۲۵۰ میلی گرم هیدروکسی پروژسترون کاپروآت است. makena محلولی زرد و شفاف است. در صورت تیره شدن محلول یا پدیدار شدن ذرات جامد نباید استفاده گردد. ممکن است متابولیسم makena با داروهای متابولیسم شده ی CYP1A2، CYP2A6، CYP2B6 تداخل داشته باشد. مطالعات کنترلی نشان داده اند که با مصرف makena ناهنجاری های مادر زادی از جمله ناهنجاری های دستگاه ژنیتال (مذکر و مونث) افزایش نمی یابد. بیشترین واکنش های جانبی گزارش شده بر اثر مصرف makena واکنش های محل تزریق (درد، تورم، خارش، ندول، کهیرو...، و تهوع و اسهال است.

کنتراندیکاسیون های makena :

- ۱) اختلال کنونی یا سابقه ترومبوز یا ترومبو امبولی
 - ۲) سرطان پستان یا (مشکوک به سرطان) یا سایر سرطان های مرتبط با هورمون ویا سابقه آن ها
 - ۳) خونریزی واژینال به علت نامعلوم و غیر مرتبط با حاملگی
 - ۴) یرقان کلستاتیک حاملگی
 - ۵) تومور خوش خیم یا بد خیم کبدی و یا بیماری کبدی فعال
 - ۶) فشار خون کنترل نشده
- احتیاط! در صورت بروز موارد ذیل تجویز مکننا قطع گردد:
- ۱) ترومبو امبولی غیر عادی
 - ۲) واکنش های آلرژیک
 - ۳) کاهش تحمل گلوکز: در دریافت کنندگان makena مراحل قبل از دیابت در نظر گرفته می شود و اگر مصرف کننده مبتلا به دیابت است ، بیماری او تحت کنترل قرار می گیرد.
 - ۴) احتیاس مایع: زنان با شرایط خاصی که منجر به احتیاس مایعات هستند بیشتر کنترل می شوند ، شرایطی مثل پره اکلامسی، صرع، نارسای قلبی، نارسای کلیوی
 - ۵) افسردگی: در صورت بروز افسردگی تجویز makena قطع می گردد اما اگر فرد اکنون دچار افسردگی است ویا سابقه بستری به خاطر افسردگی دارد باید تحت نظر باشد. (۹)
- Guzmen در تحقیقات خود در مورد تاثیر makena بر بارداری های دو قلو نشان داد که حاملگی های دوقلو با طول سرویکس کمتر از 20mm که در هفته های ۱۵ تا ۲۴ شناسایی شده بودند، قبل از هفته ی ۳۲ بارداری، زایمان کردند و مداخله هایی نظیر سرکلاژ و کنترل فعالیت های رحمی در جهت کاهش میزان تولد پره ترم در حاملگی های دوقلو بی فایده بود. (۴) Hall NR در پژوهشی به بررسی تاثیرات makena و پروژسترون طبیعی بر بارداری در ایالات متحده پرداخت و نتایج تحقیقات وی حاکی از وجود ارتباط makena و پیش گیری از تولد پره ترم در زنان با سابقه ی زایمان پره ترم قبل از ۳۷ هفته بارداری بود. (۵). Keeler SM و همکاران به مقایسه ی نتایج تاثیرات makena و سرکلاژ؛ McDonald در پیشگیری از تولد پره ترم در تحقیقات خود در سال های ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ در ایالات متحده پرداختند و نظریات خود را در سال ۲۰۰۹ در Minerva Finocol چاپ کردند که طبق آن نمی توان رابطه ی مثبتی بین تزریق makena و تولد زودرس یافت و تاثیرات سرکلاژ برای جلوگیری از زایمان زودرس خودبه خودی در زنان با طول سرویکس کمتر از 15 بهتر از makena است. (۶) Facchinetti F و Vaccaro V در نتایج تحقیقات خود در ایتالیا عنوان کردند که makena احتمال تولد پره ترم را در زنان مولتی پار با سابقه ی مرگ پره ناتال و یا سقط راجعه در مقایسه با نولی پارها بیشتر کاهش می دهد. آنان همچنین اضافه کردند که درمان با پروژسترون در نولی پارها با سرویکس کوتاه مرگ پره ناتال را کاهش می دهد و makena در جلوگیری از تولد پره ترم در حاملگی های چندقلویی تاثیری ندارد. (۷) Foseca در تحقیقات خود در سال ۲۰۱۱ نشان داد که تجویز پروژسترون واژینال به صورت تک دوز در هفته ، میزان تولد پره ترم در زنان با سرویکس کوتاه که در هفته های ۲۰ تا ۲۵ حاملگی

همایش تازه های بالین در پرستاری و مامایی

شناخته شده بودند را کاهش دادوی در تحقیقات خود، دیگر فاکتورهای خطر را در نظر نگرفته بود. (۴) خانم نفیسه تقفی و همکاران طی طرح تحقیقاتی خود در سال های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ در مشهد(ایران) در مورد اثر makena بر پیشگیری از زایمان زودرس به اختلاف معنی داری بین گروه دریافت کننده makena و گروه شاهد پی بردند. طبق نظریات انتشار یافته ی انان تزریق هفتگی آمپول makena به خانم های باردار با سابقه ی زایمان زودرس باعث کاهش میزان زایمان زودرس و بهبود وزن هنگام تولد نوزاد می شود.(۲)

نتیجه گیری:

امروزه تولد پره ترم به عنوان عامل اصلی مرگ ومیر نوزادی در نظر گرفته می شود که سبب تحمیل هزینه ها ی اقتصادی و زیان های روانی بر جوامع است. اولین گام در جلو گیری از بروز زایمان زودرس، شناسای زود هنگام زنان در معرض خطر است چرا که سابقه زایمان پره ترم با بروز زایمان زودرس در حاملگی بعدی به شدت در ارتباط است. عوامل زیادی از جمله عوامل هورمونی در زایمان پره ترم نقش دارد. یکی از هورمون های شناخته شده در باب این امر پروژسترون است که طبق تحقیقات انجام شده تجویز آنتاگونیست های گیرنده ی پروژسترون با ظهور تمام یا بخشی از خصوصیات وضع حمل همراه بوده است. در این مقاله سعی بر بررسی یکی از مشتقات دارویی پروژسترون به نام makena در پیشگیری از زایمان زودرس بوده است. با توجه به تحقیقات ارائه شده در متن مقاله، اگرچه در مصرف makena جهت جلوگیری از زایمان زودرس متداولتول نیستند اما می توان نتیجه گرفت که makena در پیشگیری از زایمان پره ترم تک قلبی خودبه خودی موثر است.

منابع:

- ۱- Cunningham F. Gary و همکاران، بارداری و زایمان ویلیامز، ترجمه قاضی جهانی بهرام و همکاران، تهران، انتشارات گلبن، ۱۳۸۹، ویراست بیست و سوم فصل ۶
- ۲- تقفی نفیسه و همکاران، بررسی اثر 17- α هیدروکسی پروژسترون کاپروات در پیشگیری از زایمان زودرس، مجله زنان مامایی و نازایی ایران، خرداد و تیر ۱۳۹۰، صفحات ۲۸ ال ۳۳
- 3-Berghella Vincenzo [et.al] ,17 alpha-hydroxyprogesteronecaproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length, Am J Obstet Gynecol, 2010 April
- 4-Durn waldeceleste.p.[et.al], Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17 alpha hydroxyprogesteronecaproate, J Matern Fetal Neonatal Med, 2010 December
- 5-Hall NR, What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone, University of Texas Health Science Center, Houston, TX 77026, USA.
- 6-Keeler SM [et. al], A randomized trial of cerclage vs. 17 alpha-hydroxyprogesteronecaproate for treatment of short cervix, Allentown , PA 18103 , USA

7-Facchinetti F, Vaccaro V, Pharmacological use of progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm delivery, University of Modena and Reggio Emilia, Modena , Italy, Minerva Ginecol. 2009 Oct;61(5):401-9

8-Cunningham F Gary [et. al] , Williams obstetrics, USA, McGraw-Hill, 2010, 23th edition

9-<http://dailymed.nlm.nih.gov>

10-<http://www.makena.com>

11-<http://druginfo.nlm.nih.gov>

12-<http://www.who.int>