

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

چکیده

فاطمه رحیمی شهرباف*

فاطمه داوری تنها، شیرین نیرومنش

نسترن صالح، مهرناز ولدان

نسرین نیرومند، مرضیه غفاریزاد

گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک‌خان

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

نجات‌اللهی شمالی، بیمارستان میرزا کوچک خان

تلفن: ۸۸۹۰۰۰۰۲

email: f_rahimis@yahoo.com

مقدمه

آغشته شدن مایع آمنیوتیک به مکونیوم Meconium Stained Amniotic Fluid، یافته شایعی در حاملگی‌های ترم می‌باشد که در ۲۲-۷٪ موارد اتفاق می‌افتد. قبل از هفته سی و هشتم دفع مکونیوم معمول نیست ولی بعد از هفته چهلیم شیوع آن افزایش می‌یابد. نوزادی که در معرض مکونیوم قرار می‌گیرد، در خطر آسپیراسیون مکونیوم، بیماری‌های ریوی، پنوموتوراکس و یا پایدار ماندن جریان خون جنینی قرار دارد.^{۱،۲} اگر چه مطالعات وسیعی در مورد اثر مکونیوم روی جنین صورت گرفته؛ ولی در مورد اثر مکونیوم روی مادر به‌خصوص 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.^۳ اثرات اختصاصی مکونیوم روی مکانیسم‌های دفاعی میزبان در *in vitro* نیز نشان داده شده است که مکونیوم در مایع آمنیوتیک به‌عنوان مستعد کننده کولونیزاسیون باکتریال حفره آمنیوتیک می‌باشد

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 مدیکال، زایمان طولانی، پاره شدن طولانی پرده‌های جنینی، 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=۰/۳). تب طولانی‌تر از ۲۴ ساعت در (۳۳ نفر) گروه مکونیوم ۶/۵٪ در مقابل ۲/۷٪ در گروه شفاف ایجاد شد (p<۰/۰۵) و ۱/۳-۳/۱ CI: 95% RR: ۱/۹۸. آندومتريت در ۲۲ مورد (۴٪) دیده شد که ۱۴ نفر (۵٪) در گروه مکونیوم و هشت نفر (۲٪) در گروه شفاف وجود داشت (p≤۰/۰۵) و ۱/۳-۳/۴ CI: 95% RR: ۲/۳. عفونت زخم ۱/۷٪ در گروه مکونیوم در مقابل ۰/۶۸٪ در گروه شفاف وجود داشت (p=۰/۷). **نتیجه‌گیری:** آغشته بودن مایع آمنیوتیک به مکونیوم یک عامل خطر مستقل برای آندومتريت بعد از زایمان می‌باشد.

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

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.^۴ با توجه به اهمیت عفونت بعد از زایمان و شیوع بالای دفع مکونیوم، مطالعه‌ای آینده‌نگر جهت بررسی اثر مکونیوم مایع آمنیوتیک به‌عنوان 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 مراجعه 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

جنین منفرد بوده است، مشروط بر اینکه بیماری‌های زمینه‌ای مثل دیابت، بیماری قلبی و یا بیماری تضعیف‌کننده سیستم ایمنی نداشته و داروی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی مصرف نکند، آنمیک نبوده و تب نداشته باشد (معیار تب $T \geq 38^\circ$ ، اندازه‌گیری با ترمومترهای دهانی و به‌روش استاندارد بوده است) و در نهایت سزارین شود. معیارهای خروج از طرح عبارتند از: ایجاد تب یا کوریوآمینونیت در جریان زایمان، فاز فعال طولانی (نولی پار پیش از هشت ساعت و مولتی پار بیش از پنج ساعت)، پارگی ممبران‌ها بیش از ۱۸ ساعت و مدت عمل سزارین بیش از ۹۰ دقیقه. معیار تشخیص مکنونیوم و نیز غلیظ و رقیق بودن آن با نظر پزشک معالج بوده است. بعد از سزارین دمای بدن بیماران به‌طور روتین اندازه‌گیری می‌شد و روز سوم بعد از عمل در صورت نداشتن عارضه مرخص می‌شدند. تعریف ما برای تب بعد از زایمان درجه حرارت 38° یا بیشتر و ادامه آن بیش از شش ساعت در نظر گرفته می‌شد. تعریف آندومتريت شامل تب 38° و بالاتر به‌علاوه دو علامت از علائم تندرینس رحم، لوشیای بدبو و WBC بالاتر از ۱۵۰۰۰ بود. عفونت محل زخم عبارت از ترشح ناحیه زخم و جدا شدن لبه‌های آن بوده است. بیمارانی که در طول اقامت خود در بیمارستان (۲-۳ روز) تب نداشتند، بعد از معاینه کامل مرخص می‌شدند و به آنها آموزش داده می‌شد که تا روز دهم بعد از زایمان هر روز دمای بدن خود را با ترمومتر دهانی اندازه‌گیری و در صورت تب بالاتر از 38° مراجعه کنند. (برای آسانی کار عدد 38° روی دماسنج با علامت مشخص شده و به آنها تحویل داده می‌شد). ضمناً به بیماران توصیه می‌شد که در صورت داشتن درد، ترشح بدبو و یا هر مشکل دیگری مراجعه نمایند. در نهایت روز دهم همه بیماران جهت برداشتن بخیه‌ها مراجعه کرده و ویزیت می‌شدند. اطلاعات پس از گردآوری به‌کمک کامپیوتر و با روش student's t-test، χ^2 و رگرسیون آنالیز شد. سطح معنی‌داری آمار $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۷۳ خانم حامله در فاز زایمانی وارد مطالعه شدند، از این تعداد ۲۸۰ نفر متعلق به گروه مایع آمنیوتیک مکنونیومی و ۲۹۳ نفر متعلق به گروه مایع آمنیوتیک شفاف بودند اختصاصات دو گروه در جدول ۱ آمده است. میزان تحصیلات، مدت بستری در بیمارستان قبل از شروع زایمان، مدت مصرف آنتی‌بیوتیک و نوع آنتی‌بیوتیک

مصرفی در دو گروه مکنونیوم و شفاف با هم هماهنگ بود. میزان تحصیلات در دو گروه مایع آمنیوتیک شفاف و مکنونیومی اختلاف معنی‌دار نداشت (χ^2) ($p=0.7$). مصرف آنتی‌بیوتیک در گروه شفاف در 90.1% موارد به‌مدت ۲۴ ساعت و در 9.9% موارد به‌مدت ۴۸ ساعت بود درحالی‌که در گروه مکنونیوم 92.11% موارد به‌مدت ۲۴ ساعت و در 7.9% آنها به‌مدت ۴۸ ساعت بود که با توجه به $p=0.73$ تفاوت معنی‌داری نداشت. جمعاً ۴۸ نفر از بیماران ما در طول اقامت خود در بیمارستان (سه روز اول بعد از سزارین) 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؛ تندرینس رحمی و لوشیای بدبو و یا WBC بالا وجود داشت و با تشخیص آندومتريت تحت درمان آنتی‌بیوتیک قرار گرفتند. از بین کسانی که ترخیص شدند جمعاً ۵۲ بیمار علامت‌دار 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 $38.2-38.8$ بوده، و CBC آنها نکته غیر طبیعی نداشت و با تشخیص تب ناشی از احتقان پستان مرخص شدند. ۱۱ نفر با تشخیص آندومتريت 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 مختصری ترشح خونابه‌ای داشتند. در میان بیمارانی که فقط برای برداشتن بخیه‌ها و 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 تب‌دار در واقع مبتلا به آندومتريت بود که بستری و درمان شد. بعد از کنترل متغیرها به‌کمک روش آماری رگرسیون نتایج این مطالعه به این شرح بود: تب در گروه مکنونیوم 15% در گروه شفاف 13.7% ، $p=0.2$ ، تب طولانی‌تر از ۲۴ ساعت؛ در گروه مکنونیوم 6.5% در گروه شفاف 2.7% ، با $p < 0.05$ ، $CI -3.1 - 1.3$ ، آندومتريت در گروه مکنونیوم 5% در گروه شفاف 2% ، با $p < 0.05$ ، $CI -4.4 - 1.3$ ؛ $RR: 2.3$ بود. عفونت زخم 1.7% در گروه مکنونیوم و 0.68% در گروه شفاف بوده است $p=0.7$.

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

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

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

بحث

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

زایمان، تب حین زایمان، کوریوآمنیونیت، زایمان به‌طریق سزارین، عفونت نفاسی، آندومتريت 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 تحصيلات (به‌عنوان شاخصی از وضعیت فرهنگ و بهداشت) مدت القای زایمان و غیره و هماهنگ بوده و موارد تفاوت به‌کمک رگرسیون کنترل شده است، پس از اعمال روش‌های مناسب آماری تب طولانی‌تر از ۲۴ ساعت که نیاز به اقدام درمانی داشته و نیز آندومتريت در گروه آغشته به مکنونیوم به‌صورت 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 تب‌دار در واقع بدون آنکه اقدام خاصی برای آنها انجام دهیم بهبود یافته بودند، که در واقع تب به‌دلیل احتقان پستان و یا دهیدراتاسیون تلقی شد؛^{۱۴} و به‌همین دلیل تب طولانی بعد از زایمان (پس از ۲۴ ساعت) جداگانه مقایسه شد. مسئله دیگر کم بودن نسبی موارد آندومتريت در مطالعه ما (۲-۵٪) بود؛ که می‌تواند به‌علت حذف بیماران دارای عوامل خطر عفونت در مطالعه باشد. (بیماری‌های طبیی مادر، ضعف سیستم ایمنی مادر، آنمی و غیره فاز فعال طولانی، پارگی طولانی مدت مامبران‌ها، زمان عمل طولانی، عارضه دار شدن سزارین و چند قلبوی و غیره). بنابراین در واقع مطالعه ما روی گروهی بسیار کم خطر از سزارین‌ها بوده است تا قادر باشیم مکنونیوم را به‌عنوان عامل خطر مستقل مورد بررسی قرار دهیم؛

به‌طور معنی‌دار میزان عفونت مایع آمنیوتیک را کاهش داد.^{۱۶} درحالی‌که مصرف آنتی‌بیوتیک؛ داخل مایع آمنیوتیک اثری در کاهش عفونت مادر نداشت.^{۱۷} به‌هر حال مکنونیومی بودن مایع آمنیوتیک علاوه بر تاثیری که به‌طور مستقیم می‌تواند روی افزایش موارد تب و عفونت داشته باشد، از آنجایی‌که باعث بالا رفتن موارد سزارین می‌شود، می‌تواند به‌طور غیر مستقیم نیز باعث عفونت شود، بنابراین اقدامات مناسب جهت پروفیلاکسی از عفونت شاید موثر باشد که البته مطالعات بیشتری را طلب می‌نماید.

References

1. Matthews TG, Warsaw 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. Clurk 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, Athanassiadis 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 amniocentesis 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

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

Abstract

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