

Preeclampsia Management by Magnesium Sulfate: The Sarem Women's Hospital Protocol

ARTICLE INFO

DOI: 1052547/sjrm.9.4.2

Article Type

Original

Authors

Mohammad Reza Nateghi^{1,2} , Maryam Sanaye Naderi^{1,2}, AboTaleb Saremi^{1,2,*}



1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.

2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

*Corresponding Authors:

AboTaleb Saremi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran. Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia and eclampsia are among the top three causes of maternal mortality worldwide, accounting for 10 to 25% of such deaths. Preeclampsia is defined as a condition in pregnant women at or beyond 20 weeks of gestation, characterized by a diastolic blood pressure of 90 mmHg or higher and significant proteinuria. In 1925, magnesium sulfate was introduced into clinical practice to treat eclampsia. The primary objective of this study was to present the successful protocol for magnesium sulfate dosage in the treatment of preeclampsia in the study population, resulting in zero mortality at the Sarem Women's Hospital in Tehran.

Materials and Methods: According to this protocol, mothers with non-severe preeclampsia were hospitalized, and decisions were made based on gestational age, with initial care provided. After initial care, if the gestational age was 37 weeks or more, labor induction was initiated, and magnesium sulfate was administered during the active phase of labor. However, if the gestational age was less than 37 weeks, symptoms were closely monitored, and initial care was continued until delivery. The primary medication for controlling and preventing seizures was magnesium sulfate, administered at a dose of 4 to 6 grams dissolved in 100 ml of Ringer's solution or normal saline throughout 15 to 20 minutes. Due to the high dose of magnesium sulfate, monitoring for toxicity was conducted, and calcium gluconate was readily available.

Results: A 10-year review of data from Sarem Women's Hospital showed that among 41,102 patient visits, 463 cases were severe preeclampsia and 166 cases were mild preeclampsia. With the implementation of this treatment protocol, the mortality rate reached zero. This statistic is considered a significant achievement for the institution. The majority of the patients were primigravida (gravida 1) and nulliparous (para 0), with no reported abortions. 90% of the pregnancies involved singletons, and proteinuria was not commonly observed. Fetal hypoxia was reported in only one case, and most cases did not have intrauterine growth restriction (IUGR). None of the newborns had congenital anomalies.

Conclusion: The Sarem Women's Hospital's magnesium sulfate protocol for the management of preeclampsia is a completely safe treatment method that has reduced mortality to zero and is associated with minimal maternal and fetal complications. It can be a suitable treatment protocol for use in all medical centers for the control of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; Eclampsia; Magnesium Sulfate; Protocol; Sarem Women's Hospital; Drug Dosage.

Received: 30 December 2024
Accepted: 13 February 2025
e Published: 06 March 2025

Article History

این افراد مربوط به گراوید ۱ و پارا صفر بودند و هیچ گونه سقطی در این افراد مشاهده نشد. ۹۰ درصد تعداد جنین این افراد تک قلو بودند و علایم پروتئینوری در بیشتر افراد مشاهده نشد. هاپپوکسی جنین فقط در یک مورد اشاره گردید و اکثراً دارای عدم محدودیت رشد داخل رحمی بودند. هیچ کدام از متولدین ناهنجاری مادرزادی نداشتند.

نتیجه گیری: پروتوکل درمانی بیمارستان فوق تخصصی صارم در بکارگیری سولفات منیزیم در مدیریت پره‌اکلامپسی، روش درمانی کاملاً ایمن بوده که میزان مرگ و میر را به صفر رسانده است و با کمترین عوارض مادر و جنین همراه می‌باشد و می‌تواند پروتوکل درمانی مناسبی برای بکارگیری در تمامی مراکز درمانی جهت کنترل پره‌اکلامپسی استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: پره‌اکلامپسی؛ کلامپسی؛ سولفات منیزیم؛ پروتکل؛ بیمارستان فوق تخصصی صارم؛ دوز دارو.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۵

***نویسنده مسئول:** ابوطالب صارمی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم، کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

مقدمه

پره‌اکلامپسی/اکلامپسی یک اختلال چند سیستمی بارداری است که خطر مرگ و میر و عوارض مادری و پری ناتال را در سراسر جهان به همراه دارد.^[۱] تخمین زده می‌شود که سالانه حدود ۵۰۰۰ زن به دلیل پره‌اکلامپسی/اکلامپسی جان خود را از دست می‌دهند که بیش از یک دهم مرگ و میر مادران در آسیا و آفریقا و حدود یک چهارم مرگ و میر مادران در آمریکای لاتین را شامل می‌شود.^[۲] پره‌اکلامپسی فشارخونی است که عموماً بعد از هفته ۲۰ بارداری همراه با پروتئینوری رخ می‌دهد.^[۳] هنگامی که پروتئینوری وجود ندارد، پره‌اکلامپسی همراه با اختلال عملکرد کبد، ترومبوسیتوپنی، ادم ریوی، شروع جدید اختلال عملکرد کلیه، یا شروع جدید اختلالات مغزی یا بینایی تشخیص داده می‌شود.^[۴] این بیماری می‌تواند باعث عوارض شدید، ناتوانی مزمن و حتی مرگ مادران و نوزادان گردد. به علاوه، این عارضه با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ در مادر مرتبط می‌باشد.^[۵] در کشورهای در حال توسعه، خطر مرگ ناشی از عوارض زایمان در زنان ۱۴ برابر بیشتر از کشورهای توسعه یافته است. در سال ۲۰۱۳، عوارض بارداری باعث مرگ حدود ۲۸۹ هزار زن در دنیا شد، که ۹۹ درصد آن‌ها از کشورهای در حال توسعه بودند.^[۶] در سراسر جهان، حدود ۱۲ درصد از مادران تنها بر اثر پره‌اکلامپسی فوت می‌کنند.^[۷] طبق برآورد WHO، وقوع پره‌اکلامپسی

مدیریت پره‌اکلامپسی با سولفات منیزیم: پروتکل بیمارستان صارم

محمد رضا ناطقی^۱ ID، مریم صنایع نادری^۲ ID، ابوطالب صارمی^۳ ID

^۱ مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۲ مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران، ایران

چکیده

مقدمه: پره‌اکلامپسی و اکلامپسی جز سه علت اصلی مرگ مادران در سطح جهان هستند. ۱۰ تا ۲۵ درصد این آمار مرگ و میر به دلیل پره‌اکلامپسی یا اکلامپسی است. پره‌اکلامپسی به عنوان یک بیماری با فشارخون دیاستولیک بیشتر و مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه و پروتئینوری قابل توجه در زنان در هفته‌های ۲۰ به بالای حاملگی تعریف می‌شود. در سال ۱۹۲۵، سولفات منیزیم برای درمان اکلامپسی وارد عمل بالینی شد. هدف اصلی در این مطالعه، ارزیابی پروتوکل موفقیت‌آمیز میزان دوز سولفات منیزیم برای درمان پره‌اکلامپسی در جمعیت مورد مطالعه و عدم مرگ و میر در بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران بود.

مواد و روش‌ها: طبق این پروتوکل، در پره‌اکلامپسی غیر شدید مادر بستری و بر اساس سن بارداری تصمیم‌گیری شدند و مراقبت‌های اولیه انجام گردید. پس از انجام مراقبت‌های اولیه، اگر سن حاملگی ۳۷ هفته و یا بیشتر باشد، در این حالت بایستی برای ختم بارداری اقدام شده و سولفات منیزیم در فاز فعال زایمانی تزریق گردد. اما، اگر سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته باشد، علایم باید مرتباً بررسی و مراقبت‌های اولیه تا زمان زایمان انجام گردد. داروی اصلی در کنترل و پیشگیری از تشنج، سولفات منیزیم بود که ۴ تا ۶ گرم از آن در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر و یا نرمال سالین حل شده و در طی بازه زمانی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه تجویز گردید. به دلیل دریافت دوز بالای سولفات منیزیم، به مسمومیت توجه شد و گلوکونات کلسیم در دسترس بود.

نتایج: آمار ۱۰ ساله بیمارستان فوق تخصصی صارم نشان داد که از تعداد ۴۱۱۰۲ نفر بیمار مراجعه کننده به این بیمارستان، تعداد ۴۶۳ نفر پره‌اکلامپسی شدید و تعداد ۱۶۶ نفر پره‌اکلامپسی خفیف را داشتند که با بکارگیری این پروتکل درمانی، میزان مرگ و میر به صفر رسید. این آمار نشان‌دهنده یکی از افتخارات این مجموعه به شمار می‌رود. بیشترین درصد

مواد و روش‌ها

پروتوکول درمانی بیمارستان فوق تخصصی صارم

پره‌اکلامپسی عبارت است از، فشارخون سیستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ و یا دیاستول مساوی یا بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه که برای اولین بار بعد از هفته ۲۰ بارداری بروز می‌کند، که به همراه پروتئینوری با شواهد درگیری چندارگانی به صورت ترومبوسیتوپنی، اختلال عملکرد کلیه، کبد، سیستم عصبی یا ادم ریه مرتبط می‌باشد. طبق پروتوکول بیمارستان فوق تخصصی صارم (شکل ۱)، در پره‌اکلامپسی غیر شدید، مادر بستری و بر اساس سن بارداری تصمیم‌گیری می‌شود. در این حالت، مراقبت‌های اولیه بر اساس موارد زیر انجام خواهد شد:

۱. علائم و نشانه‌های شدت بیماری از قبیل سردرد، اختلال بینایی، درد اپیگاستر و افزایش ناگهانی وزن در حدود ۱.۵ کیلوگرم و یا بیشتر در هفته بررسی می‌شود.
 ۲. ارتفاع رحم اندازه‌گیری و سن بارداری تعیین می‌گردد.
 ۳. روزانه وزن کنترل و کاهش فعالیت روزانه بررسی می‌شود.
 ۴. فشارخون بیمار در حالت نشسته به مدت ۳ ساعت یک بار به جز نیمه شب تا ۶ صبح بررسی و رصد می‌گردد.
 ۵. به بیمار رژیم غذایی با پروتئین و کالری بالا داده می‌شود.
 ۶. پروتئین ادرار در هنگام پذیرش بیمار اندازه‌گیری می‌شود. در صورتی که پروتئینوری در ادرار ۲۴ ساعته فرد تشخیص داده شود، نیازی به تکرار این آزمایش در ارزیابی‌های بعدی نیست و میزان کراتینین سرم جهت بررسی عملکرد کلیه کفایت می‌کند.
 ۷. فاکتورهای CBC (خصوصاً پلاکت)، کراتینین، آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین و LDH اندازه‌گیری می‌شود.
 ۸. معیارهای سلامت جنین بر اساس شنیدن روزانه صدای قلب و کنترل حرکات جنین و نیز سونوگرافی اولیه برای بررسی رشد جنین، هر یک هفته یک بار در نظر گرفته می‌شوند. همچنین، سلامت جنین با بیوفیزیکال پروفایل یا AFI و NST بررسی می‌شود.
- پس از انجام مراقبت‌های اولیه، اگر سن حاملگی ۳۷ هفته و یا بیشتر باشد، در این حالت بایستی برای ختم بارداری اقدام شده و سولفات منیزیم در فاز فعال زایمانی تزریق گردد. اما، اگر سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته باشد، علائم باید مرتباً بررسی و مراقبت‌های اولیه تا زمان زایمان انجام گردد.

در کشورهای در حال توسعه هفت برابر بیشتر از کشورهای توسعه یافته است^[۱۹]، که در این کشورها بین ۱.۸ تا ۱۶.۷ درصد می‌باشد^[۱۰]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که پره‌اکلامپسی با شکست تهاجم تروفوبلاستیک به شریان‌های ماریچی مادری مرتبط است که منجر به مقاومت عروقی بالاتر شریان‌های رحمی و کاهش جریان خون رحمی جفتی می‌شود^[۱۲، ۱۱]. در صورت عدم کنترل، پره‌اکلامپسی می‌تواند از جریان خون و اکسیژن کافی به جنین در حال رشد جلوگیری کند، باعث آسیب کبد و کلیه مادر شود و گاهی اوقات به اکلامپسی به صورت یک وضعیت جدی شامل تشنج تبدیل شود^[۱۴، ۱۳]. هیچ درمان شناخته شده‌ای برای پره‌اکلامپسی به جز زایمان نوزاد یا جفت وجود ندارد. سولفات منیزیم یکی از مداخلات حیاتی مورد نیاز برای کاهش پیامدهای نامطلوب شدید پره‌اکلامپسی/اکلامپسی است. این داروی انتخابی، هم برای پیشگیری و هم برای درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد و خطر این بیماری را در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به نصف کاهش می‌دهد و نسبت به دیازپام یا فنی‌توئین برتری دارد^[۱۵]. در حال حاضر، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سایر سازمان‌های بین‌المللی دو رژیم $MgSO_4$ را برای پیشگیری از اکلامپسی توصیه می‌کنند، یعنی رژیم پرچارد که عمدتاً به صورت عضلانی و رژیم زوسپان که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شوند^[۱۶، ۱۷]. علی‌رغم تلاش‌های جهانی، جهت اعمال این رژیم‌های تزریقی و به صورت عمل بالینی در بسیاری از کشورها، به‌ویژه کشورهایی که بیشترین بار پیامدهای نامطلوب مرتبط با پره‌اکلامپسی/اکلامپسی را دارند، چالش برانگیز بوده است^[۱۸، ۱۹]. موانع متعددی برای دسترسی و استفاده از سولفات منیزیم در سطوح مختلف سیستم‌های بهداشتی شناسایی شده‌اند. این موارد شامل عدم ثبت یا مجوز استفاده از سولفات منیزیم برای پره‌اکلامپسی/اکلامپسی، عدم وجود مکانیسم‌های متمرکز خرید و توزیع، فقدان پروتکل‌های بالینی مبتنی بر شواهد، آموزش ناکافی و کمبود پرسنل برای ایمن بودن سولفات منیزیم و ترس از سمیت از جمله این موانع به شمار می‌روند^[۲۰، ۲۱]. نظرسنجی چند کشور بر اساس WHO در مورد سلامت مادران و نوزادان در سال ۲۰۱۰، استفاده زیادی از سولفات منیزیم را برای پیشگیری و درمان اکلامپسی در مراکز بسیاری از کشورهای با درآمد کم و متوسط گزارش کردند^[۲۲-۲۵]. با این حال، به نظر نمی‌رسد که با میزان کمتر پیامدهای نامطلوب ناشی از پره‌اکلامپسی/اکلامپسی مرتبط باشد^[۲۶]. در مقایسه با سایر داروهای ضد تشنج، سولفات منیزیم در پره‌اکلامپسی هنوز خط اول درمان است^[۲۷، ۲۸]. برخی مطالعات مصرف سولفات منیزیم را توصیه و برخی دیگر مضرات بی‌شماری را برای آن برشمرده و توصیه به درمان با داروهای دیگر نموده‌اند^[۲۹، ۳۰]. در بین بررسی‌های انجام شده فقط در مطالعات محدودی مدت زمان دریافت سولفات منیزیم و کاهش مدت تجویز مورد پژوهش قرار گرفته است^[۳۱، ۳۲]. لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر روش درمانی با سولفات منیزیم در بهبود پره‌اکلامپسی در بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران و تعیین این که آیا دریافت دوز مدنظر از سولفات منیزیم می‌تواند در بهبود این عارضه نقش داشته باشد، پایه‌ریزی گردید.

۲. مقدار ۱۰ گرم تزریق عضلانی سولفات منیزیم و به صورت دو تزریق ۵ گرمی در هر باسن از محلول ۵۰ درصد همزمان با ورید اولیه که هر ۴ ساعت یکبار مقدار ۵ گرم عضلانی تزریق می‌شود. این دوز اضافه در مادران چاق می‌تواند تکرار گردد. همچنین، جهت تسکین درد اضافه کردن یک میلی گرم لیدوکائین ۲ درصد به دارو هنگام تزریق موثر می‌باشد.

نکته: به دلیل دریافت دوز بالای سولفات منیزیم در این موارد باید به مسمومیت توجه کرد و گلوکونات کلسیم در دسترس باشد.

در حین تزریق سولفات منیزیم باید به نکات زیر توجه کرد:

✓ تعداد تنفس (بیش از ۱۲ بار در دقیقه)، رفلکس پتلا^۱ و میزان مایعات دفعی (بیش از ۱۰۰ میلی‌لیتر هر ۴ ساعت) به تناوب کنترل شود.

✓ فشارخون مادر و ضربان قلب جنین هر ۱۵ دقیقه تا تثبیت وضعیت کنترل و ثبت گردد.

✓ تزریق دوز اولیه سولفات منیزیم (۶ گرم) بدون توجه به میزان کراتینین انجام شود.

✓ ادامه تزریق سولفات منیزیم پس از اطمینان دوره‌ای از وجود رفلکس پتلا^۱ (تاندونی عمقی)، میزان کراتینین و نبود دیسترس تنفسی و وجود برون‌ده ادراری به میزان بیش از ۳۰ میلی‌لیتر در ساعت یا ۱۰۰ میلی‌لیتر در ۴ ساعت انجام شود.

✓ در کراتینین ۱ تا ۱.۵ میلی گرم بر دسی لیتر و برون‌ده ادراری، مقادیر دوزهای بعدی نصف و سطح منیزیم کنترل شود.

✓ در صورت نبود رفلکس‌های عمقی، افزایش کراتینین بیش از ۱.۵ میلی گرم بر دسی لیتر و یا کاهش برون‌ده ادراری، سولفات منیزیم قطع و سطح این عنصر در عرض ۶ ساعت اندازه‌گیری گردد. نگهداری سطح منیزیم در حد ۴ تا ۵ میلی گرم بر دسی لیتر توصیه می‌شود و ادامه ی انفوزیون با میزان منیزیم تنظیم گردد.

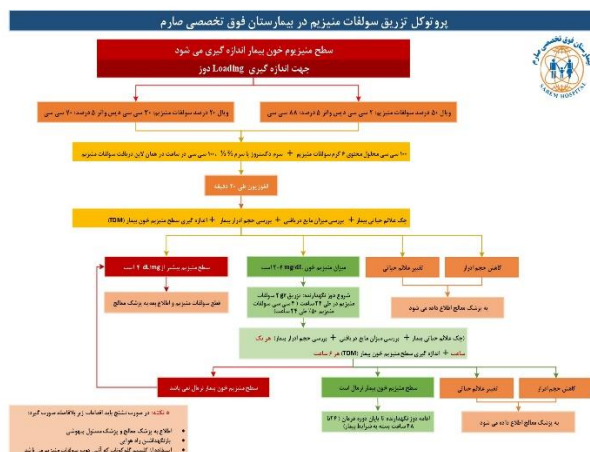
✓ در صورت بروز الیگوری شدید و طولانی با یک متخصص نفرولوژی، در ادم حاد ریه با متخصص قلب و در تشنج پایدار با متخصص نورولوژی مشاوره گردد.

✓ در صورت دپرسیون تنفسی (تعداد تنفس کمتر از ۱۲ بار در دقیقه) سولفات منیزیم قطع و مقدار ۱۰ میلی‌لیتر (یک گرم) گلوکونات کلسیم در مدت زمان ۵ الی ۱۰ دقیقه به صورت وریدی تزریق شود. در صورت عدم پاسخ به گلوکونات کلسیم، نیاز به لوله گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی می‌باشد.

✓ سطح منیزیم بهتر است هر ۶ ساعت یک بار اندازه‌گیری شود و لازم است نتیجه آزمایش تا حداکثر یک ساعت اعلام گردد.

✓ در صورت بهبود تغییرات فوق، انفوزیون سولفات منیزیم مجدداً مقدار ۲ گرم وریدی ادامه یابد.

✓ در صورت نبود امکانات برای بررسی منیزیم، ادامه تزریق سولفات بر اساس میزان کراتینین و برون‌ده ادرار تنظیم می‌شود (شکل ۲).



شکل ۱. پروتکل تزریق سولفات منیزیم برای درمان پره‌اکلامپسی در بیمارستان فوق تخصصی صرم

طبق این پروتکل، در پره‌اکلامپسی شدید اصلی‌ترین اقدام، ختم بارداری پس از تثبیت وضعیت مادر و با حداقل تروما به مادر و جنین می‌باشد. پس از بستری مادر، اقدامات زیر انجام خواهد شد: پس از گرفتن دو رگ (یکی از آن‌ها جهت تزریق رینگر لاکتات و یا نرمالین سالین حداکثر ۸۰ ml/kg/h و رگ دیگر برای شرایط اضطراری مادر)، درج سوند جهت دفع مایعات و اندازه‌گیری میزان آن انجام می‌گردد. سپس، تشنج کنترل شده و سولفات منیزیم و نیز داروهای کاهنده فشارخون تزریق می‌شود. همچنین، آزمایشات لازم از قبیل: هماتوکریت، پلاکت، کراتینین، آنزیم‌های کبدی، تست‌های انعقادی و اندازه‌گیری فیبرینوژن، قند خون و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام می‌شود. این آزمایشات بر اساس شدت بیماری در روز اول هر ۶ تا ۱۲ ساعت یکبار تکرار می‌شود. پس از انجام این موارد، با یک متخصص بهوشی جهت تعیین میزان خطر بهوشی در سزارین مشاوره شده و ختم بارداری اعلام می‌گردد. باید توجه داشت که تزریق سولفات منیزیم در حین زایمان نباید قطع گردد.

داروی اصلی در کنترل و پیشگیری از تشنج، سولفات منیزیم است که ۴ تا ۶ گرم از آن در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر و یا نرمال سالین حل شده و در طی بازه زمانی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه تجویز می‌شود. باید توجه کرد که در صورت وجود ترومبوسیتوپنی، تزریق عضلانی توصیه نمی‌شود. تزریق این دارو به یکی از دو صورت زیر ادامه می‌یابد:

۱. انفوزیون ۲ گرم سولفات منیزیم در یک ساعت ترجیحاً از طریق پمپ انفوزیون یا میکروست که باید توجه داشت میزان سرم دریافتی از دو رگ بیشتر از ۱۲۵ میلی‌لیتر در ساعت نباشد. در مادران چاق، دوز این دارو را می‌توان تا ۳ گرم افزایش داد.

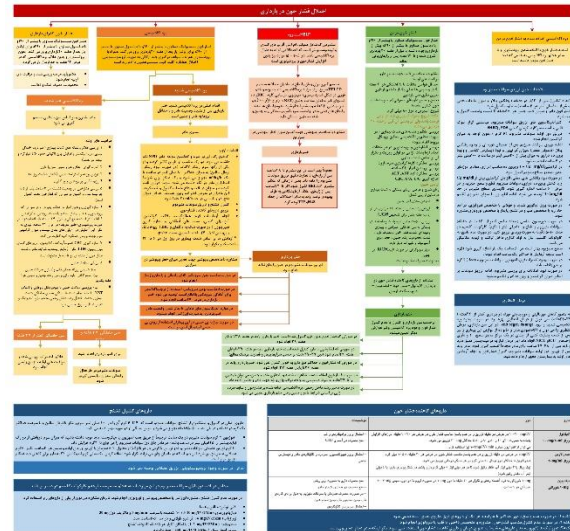
دارای عدم محدودیت رشد داخل رحمی بودند. هیچ کدام از متولدین ناهنجاری مادرزادی نداشتند.

جدول ۲: اطلاعات دموگرافیک مادران شرکت کننده در مطالعه بر اساس میانگین و انحراف معیار.

پارامتر	میانگین $\pm$ انحراف معیار	بیشینه	کمینه
سن مادر (سال)	5.61 $\pm$ 35.87	22	50
وزن (کیلوگرم)	14.01 $\pm$ 86.81	59	126
قد (سانتی‌متر)	5.55 $\pm$ 163.18	150	183
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	5.15 $\pm$ 32.50	22.21	46.28
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	16.53 $\pm$ 145.94	105	180
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	12.30 $\pm$ 93.73	65	130

جدول ۳: ادامه اطلاعات دموگرافیک مادران شرکت کننده در مطالعه بر اساس فراوانی و درصد.

پارامتر	فراوانی	درصد
سابقه بارداری	1	91
	2	35
	3	27
	4	10
	5	2
	6	2
سابقه تولد زنده	0	108
	1	45
	2	13
	0	113
سابقه سقط	1	40
	2	3
	3	8
	4	2
تعداد جنین	1	149
	2	17
	+1	15
	+2	5
پروتئینوری	+3	12
	+4	8
	NO	126
	نرمال	141
داهلر	غیرنرمال	25
	بله	27
	خیر	139
	مشاهده شده	1
محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)	عدم مشاهده	165
	کمتر از ۳۰ هفته	6
	۳۰ تا ۳۵ هفته	37
	بیش از ۳۵ هفته	22



شکل ۲: توضیحات مربوط به انواع فشارخون در دوران بارداری به همراه اقدامات و مراقبت‌های اولیه جهت پیشگیری و درمان.

نتایج:

آمار ۱۰ ساله بیمارستان فوق تخصصی صارم نشان داد که از تعداد ۴۱۰۱۰۲ نفر بیمار مراجعه کننده به این بیمارستان، تعداد ۴۶۳ نفر پره‌اکلامپسی شدید و تعداد ۱۶۶ نفر پره‌اکلامپسی خفیف را داشتند که با بکارگیری این پروتکل درمانی، میزان مرگ و میر به صفر رسید (جدول ۱). این آمار نشاندهنده یکی از افتخارات این مجموعه می‌باشد.

جدول ۱: آمار ۱۰ ساله ی بیمارستان فوق تخصصی صارم.

تعداد بیماران	Severe Preeclampsia	Mild Preeclampsia	HELLP Syndrome	Mortality	Percentage of Preeclampsia
41102	463	166	2	0	1.5

نتایج این مطالعه مشخص کرد که مادرانی با رنج سنی ۳۰ تا ۴۰ سال و با اوزان ۷۲ تا ۱۰۰ کیلوگرم وارد مطالعه شدند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک این افراد اندازه‌گیری شد که در جدول ۲ قابل مشاهده می‌باشد. ادامه اطلاعات دموگرافیک مادران مورد مطالعه در جدول ۳ به نمایش گذاشته شده است. بیشترین درصد این افراد مربوط به گراوید ۱ و پارا صفر بودند و هیچ گونه سقطی در این افراد مشاهده نشد. ۹۰ درصد تعداد جنین این افراد تک قلو بودند و علایم پروتئینوری در بیشتر افراد مشاهده نشد. هایپوکسی جنین فقط در یک مورد اشاره گردید و اکثراً

Sharafi و همکاران در سال ۲۰۱۱ به مقایسه تاثیر دو روش درمانی سولفات منیزیم در بهبود پره‌اکلامپسی پرداختند. گروه اول تحت درمان با سولفات منیزیم به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند و در گروه دوم براساس زمان بهبودی علایم بالینی، سولفات منیزیم طی ۶ الی ۱۲ ساعت قطع شد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که کاهش مدت دریافت سولفات منیزیم در بیماران پره‌اکلامپسی براساس زمان بروز علایم تفاوتی با دریافت سولفات منیزیم ۲۴ ساعته ندارد^[۳۴]. یافته‌های این تحقیق به دلیل بررسی فقط مدت زمان تحت درمان با سولفات منیزیم و عدم بررسی دوز مناسب آن با نتایج داده‌های ما در تناقض بود. همچنین، تعداد جمعیت کمتری به نسبت پژوهش ما مورد بررسی قرار گرفته بود.

مقایسه بین دو روش تجویز سولفات منیزیم به مدت ۱۲ در مقابل ۲۴ ساعت پس از زایمان در ۱۶۲ نفر بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید توسط Kashanian و همکارانش در سال ۲۰۱۶ بررسی گردید. زنان دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی، زایمان و گروایته و سن حاملگی در زمان زایمان تفاوت معنی‌داری نداشتند^[۳۵]. همچنین، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، مصرف داروهای ضد فشارخون، دیابت قبلی و اختلالات کلیوی، دیابت بارداری و پروتئینوری در هر دو گروه قبل از درمان مشابه بود. فقط یک خانم در گروه ۱۲ ساعت تشنج داشت و در این مورد سولفات منیزیم به مدت ۲۴ ساعت ادامه یافت. فشارخون، حجم ادرار و شاخص‌های آزمایشگاهی بین دو گروه قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند و عوارض جانبی در هر دو گروه مشابه بود. ولی درد محل تزریق در گروه ۱۲ ساعته کمتر بود. ($P=0.048$) این محققان دریافتند که تجویز این دارو به مدت ۱۲ ساعت پس از زایمان باید به اندازه تجویز ۲۴ ساعته جهت پیشگیری از تشنج پس از زایمان مؤثر باشد^[۳۵]. یکی از معایب این مقاله را می‌توان به عدم اشاره کردن دوز مناسب برای سولفات منیزیم دانست. همچنین، از نظر تعداد و سن جمعیت و نیز بررسی سولفات منیزیم فقط در دو بازه زمانی و عدم ارزیابی دوز مناسب با داده‌های حاصل از کار ما هم راستا نبود.

بنابراین، انجام مطالعاتی برای یافتن حداقل مدت و دوز تجویز سولفات منیزیم به منظور جلوگیری از تشنج پس از زایمان ضروری به نظر می‌رسد. استفاده از رژیم‌های مختلف تجویز این دارو در سال‌های گذشته مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، تا به حال، توافق نظری در مورد مدت زمان بهینه تجویز پس از زایمان و تغییر از ۲۴ ساعت به زمان‌های دیگر وجود ندارد^[۳۶]. سولفات منیزیم معمولاً از طریق عضلانی (IM) و یا داخل وریدی (IV) تجویز می‌شود. دو رژیم استاندارد که بیشتر برای مدیریت پره‌اکلامپسی شدید و اکلامپسی استفاده می‌شود، عمدتاً رژیم داخل عضلانی پریچارد و رژیم داخل وریدی زوسپان است^[۳۷]. رژیم پریچارد شامل تجویز دو دوز بارگیری سولفات منیزیم است که شامل یک دوز آهسته داخل وریدی ۴ گرم در طول ۵ تا ۱۰ دقیقه می‌باشد و بلافاصله پس از آن دوز تزریقی ۱۰ گرم که به دو تا ۵ گرم در هر طرف باسن به فاصله زمانی ۴ ساعت تقسیم می‌شود^[۳۸]. در رژیم زوسپان، یک دوز بارگیری منفرد ۴ گرمی به عنوان یک انفوزیون آهسته به صورت IV طی ۵ تا ۱۰ دقیقه و به دنبال آن یک انفوزیون نگهدارنده ساعتی ۱ تا ۲ گرم

65	108	۳۵ تا ۳۹ هفته
7	12	بیشتر از ۳۹ هفته
3	3	NVD
97	163	C/S
4	7	4
9	15	5
6	10	6
14	23	7
29	48	8
38	63	9
3	5	7
18	30	8
39	65	9
40	66	10
100	166	نرمال
0	0	غیر نرمال
23	38	زایمان زودرس
62	103	طبیعی
8	13	سیانوز
1	2	آپنه
1	2	تاکی‌کاردی
3	5	تاکی‌پنی
13	22	دیسترس تنفسی
2	3	Granting
1	2	آکروسیانوز

بحث

سولفات منیزیم یک داروی نجات دهنده است و باید در تمام مراکز بهداشتی درمانی موجود باشد. شواهد بالینی استفاده از سولفات منیزیم را در تمام بیماران پره‌اکلامپسی تایید می‌کند که در پیشگیری از تشنج در حالت‌های خفیف و شدید مؤثر است. در شرایطی که برای مدیریت ایمن تجویز سولفات منیزیم در همه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی محدودیت وجود دارد، ممکن است نیاز باشد که اولویت بیشتری به موارد شدیدتر داده شود. با این حال، دستورالعمل خاطر نشان کرد که تعداد بیشتری از زنان برای جلوگیری از تشنج نیاز به درمان دارند. گروه توسعه راهنما وابسته به سازمان بهداشت جهانی، در مورد بهترین روش عمل در شرایطی که در آن امکان اجرای رژیم کامل سولفات منیزیم وجود ندارد، مشورت کردند. این گروه در مورد مزایای احتمالی (اما هنوز اثبات نشده) تجویز تنها دوز اولیه در مقابل انتقال زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید و اکلامپسی بدون هیچ گونه سولفات منیزیم بحث کردند. این گروه احساس کردند که حتی در مواردی که انتقال فوری یک خانم به یک مرکز سطح بالاتر امکان‌پذیر نیست، احتمالاً بیمار تنها با دوز اولیه بهتر از بدون آن است. این گروه احساس کردند که از آنجایی که این یک سناریوی رایج در بسیاری از کشورهای کم درآمد است، باید برای تحقیقات بیشتر در اولویت قرار گیرد^[۳۳]. بنابراین، هدف از ارائه این پروتوکول، درمان بیماران پره‌اکلامپسی با دوز تعریف شده اولیه به همراه TDM در بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران بود.

همچنین نظارت شدید برای علائم سمیت محدود شده است. با توجه به اینکه پره‌اکلامپسی/اکلامپسی یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر مادران در کشورهایی با درآمد کم و متوسط می‌باشد، راه‌حلهایی برای بهبود مقرون به صرفه بودن این دارو پیشنهاد شده است، مانند محدود کردن استفاده از آن به پره‌اکلامپسی/اکلامپسی شدید، همراه با استفاده از مسیر تزریق عضلانی و به کارگیری روش‌های جایگزین کم هزینه برای تحویل دارو^[۴۱]. اما در نهایت، به خوبی ثابت شده است که سولفات منیزیم یک داروی عالی در کاهش مرگ و میر مادران در اکلامپسی خواهد بود. پس نتیجه‌گیری می‌شود که سولفات منیزیم یک درمان موثر برای پیشگیری و درمان اکلامپسی می‌باشد. با انجام پژوهش‌های بیشتر و مداوم در مورد رژیم‌های دوز صحیح و امکان سنجی آن در مناطقی با محدودیت امکانات و منابع، می‌توان از استفاده پیشگیرانه با دوز پایین آن در اکلامپسی توصیه کرد^[۴۱]. تعداد ۷ مطالعه تنها یک دوز اولیه از سولفات منیزیم را برای بیماران خود تجویز کردند^[۴۷-۵۳]. در پنج مورد از این مطالعات، دوز اولیه با مقدار دوز اولیه به علاوه ی رژیم درمانی نگهدارنده مقایسه شدند که از این تعداد کل، پنج مطالعه RCT و دو مطالعه مشاهده‌ای بودند. چهار مطالعه به صورت RCT، دوز اولیه ۱۴ گرمی پریچارد (۴ گرم تزریق درون وریدی + ۱۰ گرم عضلانی) را با رژیم کامل پریچارد (از همان دوز اولیه به علاوه ۵ گرم در هر ۴ ساعت عضلانی) مقایسه کردند^[۴۷، ۵۰-۵۲]. رژیم تنها با دوز اولیه با خطر مشابهی از اکلامپسی همراه بود که در تمامی این مطالعات بهبودی در درمان بیماری حاصل نشد. در پنجمین مطالعه به صورت RCT از تعداد ۱۰۳ نفر خانم مبتلا به اکلامپسی یا پره‌اکلامپسی شدید، دوز اولیه ۱۰ گرم تزریق عضلانی (بدون ۴ گرم تزریق وریدی) با رژیم استاندارد پریچارد (دوز اولیه و نگهدارنده) مقایسه شدند، که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در بروز اکلامپسی ($P=0.142$) و عود ($P=0.195$) وجود نداشت^[۵۳]. نتایج تمامی این مطالعات با داده‌های حاصل از کار ما به دلیل متفاوت بودن دوز اولیه از سولفات منیزیم، جمعیت مورد مطالعه و نیز عدم انجام TDM مغایرت داشت. با وجود شواهد کافی در مورد اثربخشی این دارو، رژیم‌هایی با دوز جایگزین سولفات منیزیم (از انواع مختلف) در کشورهای کم درآمد یا متوسط مورد مطالعه قرار گرفت. دوز یا مدت درمان تقریباً در همه موارد به دلیل نگرانی در مورد سمیت یا در دسترس بودن سولفات منیزیم کاهش پیدا کرد^[۵۴]. البته، گزارش‌هایی در مورد عوارض جانبی شدید مادری که مستقیماً به تجویز سولفات منیزیم نسبت داده می‌شد، نادر بود؛ برای مثال «سمیت منیزیم» (۳ نفر خانم از ۱۵۲ نفر کل در دو مطالعه)^[۵۵، ۵۶]، «واکنش نامطلوب» (یک نفر از ۶۸۵ نفر کل از یک مطالعه)^[۴۸] و «مشکلات تنفسی» (۴ نفر از ۳۴۶ نفر کل در سه مطالعه)^[50, 57, 58].

توسط یک پمپ انفوزیون کنترل شده تجویز می‌گردد^[۴۹]. نوسان غلظت سرمی منیزیم بدست‌آمده از رژیم پریچارد^۲ در مقایسه با رژیم زوسپان^۳ بیشتر است^[۴۰، ۴۱]. در جدول ۴ خلاصه‌ای از مطالعات شامل استفاده از سولفات منیزیم در پره‌اکلامپسی برای پیشگیری یا درمان اکلامپسی آورده شده است.

جدول ۴: خلاصه‌ای از مطالعات در مورد استفاده از سولفات منیزیم در پره‌اکلامپسی برای پیشگیری یا درمان اکلامپسی.

نویسنده و سال	حجم نمونه	شرکت کنندگان در مطالعه	مداخله: گروه A	مداخله: گروه B	پایام‌های اولیه در ...	هدف	نتیجه‌گیری
Rimal (۲۰۱۷) [42]	۱۰۴۱ نفر	عدم قطعیت در	پره‌اکلامپسی با ۴ گرم به صورت IV	رژیم تزریق داده کنترل: دارونما با ۴ گرم به صورت IV	اکلامپسی و مرگ	خطر اکلامپسی را برای ارزیابی اثرات سولفات منیزیم بر	سولفات منیزیم
Lucas (۱۹۹۵) [28]	۲۱۲۸ نفر	فشار خون بیشتر و مساوی ۱۴۰/۹۰	۱۰ گرم (محلول)	میلی گرم وریدی فنی توبین: ۱۰۰۰	اکلامپسی	مقایسه ی سولفات منیزیم با	سولفات منیزیم
Belfort و همکاران	۱۶۵۰ نفر	تجویز برنامه‌ریزی	۴ گرم به صورت	میلی گرم هر ۴ نیمه‌دوین: ۶۰	اکلامپسی، سکنه	برای تعیین اینکه یک داروی	سولفات منیزیم
Coetsee و همکاران	۶۹۹ نفر	شدید: حداقل ۲ تا	۴ گرم به صورت	رژیم تزریق داده کنترل: دارونما با ۴ گرم به صورت	مرگ و اکلامپسی	برای بررسی اینکه	درمان سولفات منیزیم
Keenanaseril و همکاران	۴۰۲ نفر	حاملگی تک قلو یا پره‌اکلامپسی	رژیم داکا ۲ یا دوز	سولفات منیزیم: فقط رژیم دوز	اکلامپسی	بررسی اثربخشی کوتاه‌تر سولفات	رژیم کم مصرف و
Livingston و همکاران	۳۲۲ نفر	خفیف در طول	۶ گرم تزریق درون	رژیم تزریق داده کنترل: دارونما با ۶ گرم تزریق درون	اکلامپسی و HFID	برای بررسی اینکه آیا سولفات منیزیم	سولفات منیزیم

PE: پره‌اکلامپسی؛ MgSO₄: سولفات منیزیم؛ IV: داخل وریدی؛ IM: عضلانی؛ HELLP: همولیز، افزایش آنزیم های کبدی، سندرم تعداد پلاکت پایین.

متأسفانه، استفاده از سولفات منیزیم در کشورهای در حال توسعه به دلیل هزینه‌های بالای مربوط به پمپ تزریق مورد نیاز برای تجویز دارو و

Dhaka regimen (Low dose of Magnesium Sulfate)*

IM, Pritchard regimen^۱
IV, Zuspan regimen^۳

7. Tessema GA, Tekeste A, and Ayele TA, Preeclampsia and associated factors among pregnant women attending antenatal care in Dessie referral hospital, Northeast Ethiopia: a hospital-based study. BMC pregnancy and childbirth, 2015. 15(1): p. 1-7.

8. Nour NM, An introduction to maternal mortality. Reviews in obstetrics and gynecology, 2008. 1(2): p. 77.

9. Osungbade KO and Ige OK, Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. Journal of pregnancy, 2011. 2011.

10. Belay AS and Wudad T, Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: cross-sectional study. Clinical hypertension, 2019. 25(1): p. 1-8.

11. Phupong V, et al., Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. Archives of gynecology and obstetrics, 2003. 268(3): p. 158-161.

12. Lin S, et al., Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. Obstetrics & Gynecology, 1995. 85(5): p. 760-765.

13. Akter K and Khanum H, Prevalance of pre-eclampsia and factors responsible among third trimester pregnant women in hospital of dhaka. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 2021. 33(4): p. 26089-26097.

14. Wallis AB, et al., Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. American journal of hypertension, 2008. 21(5): p. 521-526.

15. Magee LA, et al., SOGC hypertension guideline committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can, 2014. 36(7): p. 575-576.

16. Organization WH, WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia: summary of recommendations. 2011, World Health Organization.

17. Duley L, et al., Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane database of systematic reviews, 2010(11).

18. Long Q, et al., Clinical practice patterns on the use of magnesium sulphate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia: a multi-country survey. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2017. 124(12): p. 1883-1890.

نتیجه‌گیری

از نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که پروتوکل درمانی بیمارستان فوق تخصصی صارم در بکارگیری سولفات منیزیم در مدیریت پره‌اکلامپسی، روش درمانی کاملاً ایمن بوده که میزان مرگ و میر را به صفر رسانده است و با کمترین عوارض مادر و جنین همراه می‌باشد و می‌تواند پروتوکل درمانی مناسبی برای بکارگیری در تمامی مراکز درمانی جهت کنترل پره‌اکلامپسی استفاده شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کادر درمان بیمارستان فوق تخصصی صارم و کلیه بیماران که در انجام این پروتوکل درمانی و تحقیقات مربوطه فعالیت و نقش داشته‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچگونه تعارض منافع وجود ندارد.

منابع تامین مالی

هزینه‌های این طرح توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم تامین گردیده است.

منابع

1. Abalos E, et al., Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology, 2013. 170(1): p. 1-7.

2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. in Seminars in perinatology. 2009. Elsevier.

3. Jana N, Barik S, and Arora N, Re: Clinical practice patterns on the use of magnesium sulphate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia: a multi-country survey: Magnesium sulphate regimens for eclampsia: should we adopt same'gold standard'for all women? BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2018. 125(7): p. 909.

4. Vest AR and Cho LS, Hypertension in pregnancy. Current atherosclerosis reports, 2014. 16(3): p. 1-11.

5. Pauli JM and Repke JT, Pitfalls With the New American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology, 2017. 60(1): p. 141-152.

6. Lindheimer MD and Umans JG, Explaining and predicting preeclampsia. New England journal of medicine, 2006. 355(10): p. 1056-1057.

31. Isler CM, et al., Postpartum seizure prophylaxis: using maternal clinical parameters to guide therapy. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 101(1): p. 66-69.
32. Ascarelli MH, et al., Individually determined postpartum magnesium sulfate therapy with clinical parameters to safely and cost-effectively shorten treatment for pre-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998. 179(4): p. 952-956.
33. Organization WH, WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.
34. Sharafi S, et al., Comparing the efficacy of two methods sulfate magnesium therapy in improving the preeclampsia. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2011. 13(6): p. 6-10.
35. Kashanian M, et al., A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(14): p. 2282-2287.
36. Fontenot MT, et al., A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005. 192(6): p. 1788-1793.
37. Tukur J, The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. *Annals of African Medicine*, 2009. 8(2).
38. Pritchard JA, Cunningham FG, and Pritchard SA, The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1984. 148(7): p. 951-963.
39. Zuspan FP, Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension: A point of view. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1978. 131(6): p. 591-597.
40. Okusanya B, et al., Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2016. 123(3): p. 356-366.
41. Padda J, et al., Efficacy of magnesium sulfate on maternal mortality in eclampsia. *Cureus*, 2021. 13(8).
42. Rimal SP, et al., Loading dose only versus standard dose magnesium sulfate seizure prophylaxis in severe pre-eclamptic women. *Journal of the Nepal Medical Association*, 2017. 56(208).
19. Gómez-Sánchez PI, et al., Clinical Practice Guidelines for the prevention, early detection and treatment of complications of pregnancy delivery or the post-partum period: introduction and methodology. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2013. 64(3): p. 234-244.
20. Smith JM, et al., Are national policies and programs for prevention and management of postpartum hemorrhage and preeclampsia adequate? A key informant survey in 37 countries. *Global Health: Science and Practice*, 2014. 2(3): p. 275-284.
21. Bigdeli M, et al., Health system barriers to access and use of magnesium sulfate for women with severe pre-eclampsia and eclampsia in Pakistan: evidence for policy and practice. *PloS one*, 2013. 8(3): p. e59158.
22. Oguntunde O, et al., Factors influencing the use of magnesium sulphate in pre-eclampsia/eclampsia management in health facilities in Northern Nigeria: a mixed methods study. *BMC pregnancy and childbirth*, 2015. 15(1): p. 1-8.
23. Tran DN and Bero LA, Barriers and facilitators to the quality use of essential medicines for maternal health in low-resource countries: An Ishikawa framework. *Journal of global health*, 2015. 5(1).
24. Barua A, et al., Facility and personnel factors influencing magnesium sulfate use for eclampsia and pre-eclampsia in 3 Indian hospitals. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2011. 115(3): p. 231-234.
25. Firoz T, et al., Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2011. 25(4): p. 537-548.
26. Souza JP, et al., Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *The Lancet*, 2013. 381(9879): p. 1747-1755.
27. Group TETC, Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Lancet*, 1995. 345(8963): p. 1455-1463.
28. Lucas MJ, Leveno KJ, and Cunningham FG, A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *New England Journal of Medicine*, 1995. 333(4): p. 201-205.
29. Chen F-P, Chang S-D, and Chu K-K, Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1995. 74(3): p. 181-185.
30. Sibai BM, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 102(1): p. 181-192.

Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011. 31(4): p. 298-303.

56. Chissell S, et al., Intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in severe pre-eclampsia. South African Medical Journal, 1994. 84(9): p. 607-610.

57. Adewole I, et al., Magnesium sulphate for treatment of eclampsia: the Nigerian experience. African Journal of Medicine and Medical Sciences, 2000. 29(3-4): p. 239-241.

58. Bhalla AK, Dhall G, and Dhall K, A safer and more effective treatment regimen for eclampsia. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 1994. 34(2): p. 144-148.

43. Belfort MA, et al., A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. New England Journal of Medicine, 2003. 348(4): p. 304-311.

44. Coetzee E, Dommissie J, and Anthony J, A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1998. 105(3): p. 300-303.

45. Keepanasseril A, et al., Prophylactic magnesium sulphate in prevention of eclampsia in women with severe preeclampsia: randomised controlled trial (PIPES trial). Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. 38(3): p. 305-309.

46. Livingston JC, et al., Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2003. 101(2): p. 217-220.

47. Seth S, NAGRATH A, and SINGH DK, Comparison of low dose, single loading dose, and standard Pritchard regimen of magnesium sulfate in antepartum eclampsia. Anatolian Journal of Obstetrics & Gynecology, 2010. 2(1).

48. Ekele BA, et al., Magnesium sulphate therapy in eclampsia: the Sokoto (ultra short) regimen. BMC research notes, 2009. 2: p. 1-4.

49. Noor S, et al., Magnesium sulphate in the prophylaxis and treatment of eclampsia. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 2004. 16(2).

50. Regmi M, et al., Loading dose versus standard regimen of magnesium sulphate in eclampsia—a randomized trial. Nepal Med Coll J, 2010. 12(4): p. 244-247.

51. Shoaib T, et al., Loading dose of magnesium sulphate versus standard regime for prophylaxis of pre-eclampsia. J Coll Physicians Surg Pak, 2009. 19(1): p. 30-33.

52. Orji E, Ogoke G, and Fasubaa O, O528 efficacy of a single loading dose of magnesium sulphate versus the standard pritchard regimen in the management of severe preeclampsia in an african population. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2012. 119: p. S447-S447.

53. Okusanya B, Garba K, and Ibrahim H, The efficacy of intramuscular loading dose of MgSO₄ in severe pre-eclampsia/eclampsia at a tertiary referral centre in Northwest Nigeria. The Nigerian Postgraduate Medical Journal, 2012. 19(2): p. 77-82.

54. Duley L, et al., Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(8).

55. Bhattacharjee N, et al., A randomised comparative study between low-dose intravenous magnesium sulphate and standard intramuscular regimen for treatment of eclampsia.