

مقایسه اثر میزوپروستول و اژینال و اکسی‌توسین داخل وریدی در القای زایمان و عوارض آن‌ها نسرین جلیلیان¹؛ نیره تمیزی¹؛ منصور رضایی^{2*}

چکیده

زمینه: وضعیت نامناسب سرویکس یکی از علل نارسایی القای زایمان می‌باشد. روش‌های گوناگونی برای القای زایمان وجود دارد که بسته به طول مدت اثربخشی متفاوت است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر درمانی میزوپروستول و اژینال و اکسی‌توسین داخل وریدی در القای زایمان بیماران بستری در بیمارستان امام رضا کرمانشاه انجام شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی، 110 خانم حامله با امتیاز بیشاپ کم‌تر از 6 بررسی شدند. 50 نفر، هر 4 ساعت 25 میکروگرم میزوپروستول و اژینال دریافت کردند که تا زایمان فعال یا تا دوز 100 میکروگرم ادامه یافت. در 60 نفر اکسی‌توسین داخل وریدی با دوز 2/66 میلی‌واحد در دقیقه شروع شد که تا ماکزیمم دوز 42/5 میلی‌واحد در دقیقه و یا تا شروع فاز فعال زایمان ادامه یافت. فاصله زمانی القا تا زایمان، عوارض مادری و نوزادی ثبت شدند. آنالیز آماری با آزمون‌های من‌ویتنی، مجذور کای و تی انجام شد.

یافته‌ها: بعد از همسان‌سازی سن مادر، امتیاز بیشاپ، سن حاملگی، گراویدیتی و پاریتی حجم نمونه به تعداد 48 نفر در گروه میزوپروستول و 54 نفر در اکسی‌توسین کاهش یافت. میانگین فاصله زمانی القا تا زایمان $10/16 \pm 3/66$ ساعت در گروه میزوپروستول و $8/86 \pm 3/65$ ساعت در اکسی‌توسین بود ($P=0/121$). میزان سزارین در گروه میزوپروستول 18/8 درصد و در اکسی‌توسین 25/9 درصد بود ($P=0/387$). میزان بروز عوارض مادری و نوزادی در دو گروه اختلاف معناداری نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد میزوپروستول و اژینال نیز می‌تواند همانند اکسی‌توسین برای القای زایمان انتخاب شود.

کلیدواژه‌ها: میزوپروستول و اژینال، اکسی‌توسین داخل وریدی، القای زایمان، عوارض مادری و نوزادی.

«دریافت: 1389/1/17 پذیرش: 1389/6/2»

1. مرکز تحقیقات زایمان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. مرکز تحقیقات باروری ناباروری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، سرخه لیژه، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی، تلفن: 0831-4274617

Email: mrezaei@kums.ac.ir

مقدمه

کافی ندارد اغلب دشوار است و به زمان طولانی نیاز دارد و در صورت عدم موفقیت در بسیاری از موارد، سزارین غیرقابل اجتناب خواهد بود (4). از جمله روش‌هایی که برای القای زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان روش‌های مکانیکی مانند EASI (Extra amniotic saline infusion) و روش‌های شیمیایی از جمله استفاده از پروستاگلاندین‌ها و اکسی‌توسین داخل وریدی را نام برد (2). پروستاگلاندین‌ها را می‌توان به صورت انفوزیون داخل آمنیونی، داخل عضلانی، و اژینال و خوراکی تجویز نمود (5). پروستاگلاندین‌هایی

القای زایمان در غیاب شروع دردهای زایمانی به‌طور شایعی لازم است (1). وضعیت‌های اورژانسی مانند PROM همراه با کوریوآمینیوت و پره‌اکلامپسی شدید، نیاز به القای زایمان دارند. اندیکاسیون‌های شایع‌تر شامل پارگی پرده‌ها در غیاب شروع زایمان، فشارخون بالا، وضعیت‌های غیراطمینان‌بخش جنین و حاملگی‌های گذشته از موعد می‌باشند (2). نرم شدن و افسامان سرویکس قبل از شروع خودبه‌خودی زایمان صورت می‌گیرد (3). القای زایمان در زمانی که سرویکس آمادگی

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، نمونه‌های مورد بررسی از میان زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا کرمانشاه از اول دی ماه 1387 تا آخر دی ماه 1388 انتخاب شدند. این افراد بنا به دلایل مختلف (Premature rupture of membrane) PROM حاملگی گذشته از موعد، پره‌اکلامپسی، لیگوهیدرآمینوس و ... نیاز به القای زایمان داشتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل امتیاز بیشاپ کم‌تر از 6، تک‌قلویی، نداشتن انقباض رحمی در ابتدا، سن حاملگی 34 هفته یا بیشتر، نداشتن انسزیون رحمی قبلی و پرزانتاسیون سفالیک بود. معیارهای خروج از طرح شامل پاریتی بیشتر یا مساوی 2، وزن تخمینی جنین بیشتر یا مساوی 3500 گرم، آنومالی ماژور جنینی و خونریزی واژینال بود. نمونه‌ها به‌طور تصادفی در دو گروه میزوپروستول و اکسی‌توسین پذیرش می‌شدند. از کلیه افراد گروه میزوپروستول برای ورود به طرح، رضایت کتبی گرفته شد. این دارو به‌طور روتین جهت القاء زایمان مصرف نمی‌شود و تنها با مجوز رسمی طرح از کارخانه SEARLE خریداری شد. برای همسان‌سازی دو گروه (از نظر سن حاملگی، سن مادر، بیشاپ اسکور، گراویدیتی و پاریتی) حجم نمونه در گروه میزوپروستول 50 نفر و در گروه اکسی‌توسین 60 نفر در نظر گرفته شد. به‌دلیل عدم رضایت در ادامه درمان با میزوپروستول و اصرار به انجام C/S، 10 بیمار از مطالعه حذف شدند. گروه میزوپروستول برای القای زایمان، هر 4 ساعت 25 میکروگرم میزوپروستول در ناحیه فورنیکس خلفی واژن دریافت می‌کردند. این دوز در نتیجه تقسیم قرص 200mcg به 8 قسمت مساوی توسط بخش فارماکولوژی دانشکده داروسازی در دسترس ما قرار گرفت. مصرف دارو تا رسیدن به 4 دوز و یا وارد شدن بیمار به فاز فعال زایمان ادامه یافت. در گروه دوم القای زایمان با اکسی‌توسین با دوز 2/66 μmin شروع شد و هر 15 دقیقه همین دوز اضافه می‌شد تا در نهایت دوز 42/5 μmin حاصل شده و یا این که بیمار وارد فاز

که برای القای زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرند به دو فرم دینوپروستون (پروستاگلانین E2) و میزوپروستول وجود دارند. میزوپروستول نوع صناعی، پروستاگلاندین E1 است که به‌صورت قرص‌های 100 و 200 میکروگرمی برای جلوگیری از اولسر پپتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. از این فراورده برای آماده‌سازی سرویکس و القای زایمان نیز استفاده می‌شود و می‌توان آن را به‌صورت خوراکی و واژینال تجویز نمود (2). کاربرد آن به‌صورت واژینال مؤثرتر از خوراکی است، همچنین عوارض مادری کم‌تری دارد (6). با توجه به این که هزینه میزوپروستول کم‌تر از 1 دلار به‌ازای هر قرص 100 میکروگرمی در مقایسه با 75 دلار به‌ازای دوز 0/5 میلی‌گرمی ژل واژینال دینوپروستون می‌باشد استفاده از آن برای القای زایمان بسیار به‌صرفه است (2). همچنین عوارض جانبی به‌صورت تهوع، استفراغ، اسهال، تب و درد شکم در میزوپروستول کم‌تر دیده شده است (5).

اکسی‌توسین صناعی یکی از داروهای پرمصرف است و برای تقویت و القای زایمان به‌صورت داخل وریدی به‌کار برده می‌شود. نیمه عمر آن 5 دقیقه است و پاسخ به آن ظرف مدت 3-5 دقیقه شروع و ظرف 40 دقیقه سطح ثابتی از آن در خون ایجاد می‌شود (2). در کشور ما به‌طور شایعی از اکسی‌توسین برای القای زایمان استفاده می‌شود. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که میزوپروستول در مقایسه با اکسی‌توسین و پروستاگلاندین E2 برای آمادگی سرویکس و القای زایمان مؤثرتر است (6). مطالعه‌ای دیگر، مدت‌زمان القا تا زایمان واژینال به‌دنبال اکسی‌توسین را کوتاه‌تر از میزوپروستول گزارش کرده است (7). در استان کرمانشاه فقط از اکسی‌توسین برای القای زایمان استفاده می‌شود بنابراین درصد برآمدیم تا به مقایسه تأثیر میزوپروستول واژینال و اکسی‌توسین داخل وریدی در این زمینه پردازیم و میزان عوارض جانبی هر دو روش را مورد بررسی قرار دهیم.

میزوپروستول، از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت ($P=0/121$). در گروه میزوپروستول، تاکی سیستول در 4 مورد (8/3%) و در گروه اکسی توسین در 3 مورد (5/6%) رخ داد که در دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت ($P=0/580$). هایپر تونیسیتی رحم در گروه میزوپروستول 3 مورد (6/3%) و در گروه اکسی توسین 4 مورد (7/4%) بود که از نظر آماری تفاوت معنادار نبود ($P=0/817$). تنها در یک مورد از گروه اکسی توسین نیاز به خروج جفت با دست وجود داشت (1/9%) که بین دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت ($P=0/347$). در 3 مورد (6/3%) از گروه میزوپروستول دکولمان جفت وجود داشت و در گروه اکسی توسین در 4 مورد (7/4%) این عارضه دیده شد که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت ($P=0/817$). در هیچ یک از دو گروه، مودی از پارگی رحم، مرگ و میر نوزادی یا استفاده از واکيوم دیده نشد.

جدول 1- توزیع فراوانی اندیکاسیون‌های القای زایمان در دو گروه

اندیکاسیون‌های القای زایمان	میزوپروستول (48 نفر)	اکسی توسین (54 نفر)
پارگی زودرس پرده آمنیوتیک	27 (56/3%)	29 (53/7%)
حاملگی گذشته از موعد	17 (35/4%)	20 (37%)
پره‌اکلامپسی	1 (2/1%)	3 (5/6%)
الیگوئیدر آمنیوس	2 (4/2%)	2 (3/7%)
سایر موارد	1 (2/1%)	0 (0%)

جدول 2- میزان سزارین و علل آن در دو گروه

میزان سزارین و علل آن	میزوپروستول (48 نفر)	اکسی توسین (54 نفر)
میزان سزارین	9 (18/8%)	14 (25/9%)
عدم پاسخ به القا	4 (8/33%)	7 (12/96%)
دیسترس جنینی	2 (4/16%)	3 (5/55%)
عدم پیشرفت	2 (4/16%)	2 (3/70%)
مکونیوم	1 (2/08%)	1 (1/85%)
دکولمان	0 (0%)	1 (1/85%)

فعال زایمان شود. هر دو گروه هر 15 دقیقه از نظر ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی مورد بررسی قرار می‌گرفتند. آمنیوتومی در دیلاتاسیون 3 سانتی متر انجام می‌شد. در صورت عدم ایجاد انقباضات رحمی مناسب بعد از 4 دوز میزوپروستول و یا 12 ساعت پس از شروع اکسی توسین، عدم پاسخ به القای زایمان در نظر گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده شامل سن مادر، گراویتی، پاریتی، سن حاملگی، بیشاپ اسکور، فاصله زمانی شروع القا تا زایمان، میزان سزارین، آپگار دقیقه اول و پنجم نوزاد، بستری نوزاد در NICU، خروج جفت با دست، نیاز به واکيوم، آتونی رحم، پارگی رحم، دکولمان جفت، تاکی سیستول رحم (بیش از 5 انقباض رحمی در عرض 10 دقیقه) و هایپر تونیسیتی رحم (انقباضات رحمی طولانی‌تر از 90 ثانیه) بود. مطالعه حاضر با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شد. آنالیز آماری توسط برنامه SPSS نگارش 12 با استفاده از آزمون‌های مجذور کای، لون و t مستقل و من‌وینتی برای تعیین اختلاف دو گروه انجام شد. سطح معنادار 5 درصد معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

حجم نمونه برای انجام همسان‌سازی بین دو گروه در گروه میزوپروستول 50 نفر و در گروه اکسی توسین 60 نفر در نظر گرفته شد. بعد از انجام همسان‌سازی، حجم نمونه در گروه میزوپروستول به 48 نفر و در گروه اکسی توسین به 54 نفر کاهش یافت. بنابراین هر دو گروه از نظر سن حاملگی، سن مادر، گراویدیتی، پاریتی و امتیاز بیشاپ همسان شدند (جدول 1).

بیشترین اندیکاسیون القای زایمان در هر دو گروه PROM (پارگی زودرس پرده آمنیوتیک) و در درجه بعدی حاملگی گذشته از موعد بود (جدول 2).

فاصله بین شروع القا تا زایمان در گروه میزوپروستول $10/16 \pm 3/66$ ساعت و در گروه اکسی توسین $8/86 \pm 3/65$ ساعت بود که علی‌رغم بیشتر بودن در گروه

که بر روی 305 زن حامله انجام شد به دست آمد (11/9) ساعت در گروه میزوپروستول و 11/8 ساعت در گروه اکسی توسین (9). در مطالعه دیگر که توسط Zeteroglu و همکاران در ترکیه انجام شد 100 زن حامله مورد بررسی قرار گرفتند که گروه میزوپروستول 50 میکروگرم میزوپروستول واژینال هر 4 ساعت دریافت کردند. در این مطالعه، فاصله القا تا زایمان در گروه میزوپروستول کم تر بود (9/61 ساعت در مقایسه با 11/46 ساعت) که با توجه به دوز بالاتر میزوپروستول به کار برده شده در این تحقیق نسبت به مطالعه ما قابل توجه می باشد (8).

برخی مطالعات انجام شده در مقایسه بین این دو دارو (میزوپروستول و اکسی توسین) نشان داده که میزان سزارین در دو گروه مساوی است (10 و 11). در مطالعه ما نیز چنین نتیجه ای به دست آمد. در حالی که در مطالعه انجام شده توسط Pajak و دستیاران در لهستان نشان داد که تحریک و القای زایمان با اکسی توسین تا زمان زایمان نسبت به میزوپروستول کوتاه تر بوده است (11 ساعت در مقابل 20 ساعت) (7). همچنین مطالعه Zeteroglu و همکاران در ترکیه همانند مطالعه ما نشان داد که تاکی سیستول و هایپرتونیسیتی رحم در 2 گروه برابر است (8). نیاز به خروج جفت با دست و آتونی رحم در مطالعه انجام شده توسط Zeteroglu و همکاران در ترکیه در دو گروه تفاوتی نداشت که مشابه تحقیق ما می باشد (7). عواقب نوزادی از جمله آپگار دقیقه یک و پنج و میزان نیاز به بستری نوزاد در NICU در تحقیقات انجام شده در دو گروه یکسان بود که نتیجه تحقیق ما نیز با آن ها هم خوانی داشت (8 و 11-13).

نتیجه گیری

به طور کلی به نظر می رسد که کاربرد میزوپروستول برای القای زایمان همانند استفاده از اکسی توسین مؤثر و ایمن می باشد و حتی می تواند جایگزین آن شود. نیاز است تا تحقیقات بیشتر با کاربرد دوزهای بالاتر میزوپروستول و حجم نمونه بیشتر در این زمینه صورت گیرد.

در گروه میزوپروستول، آتونی رحم در 3 مورد (3/6%) و در گروه اکسی توسین در 5 مورد (3/9%) دیده شد که از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت (P=0/573).

میزان سزارین در گروه میزوپروستول 9 مورد (8/18%) و در گروه اکسی توسین 14 مورد (9/25%) بود که علی رغم بیشتر بودن در گروه اکسی توسین، در دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت (P=0/387) (جدول 2).

میانگین آپگار دقیقه اول نوزاد در گروه میزوپروستول $8/73 \pm 0/939$ و در گروه اکسی توسین $8/81 \pm 0/552$ بود که در دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت (P=0/582). همچنین میانگین آپگار دقیقه پنجم نوزاد در گروه میزوپروستول $9/77 \pm 0/692$ و در گروه اکسی توسین $9/83 \pm 0/541$ بود که از نظر آماری تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت (P=0/616). میزان نیاز به بستری نوزاد در NICU، دو مورد (2/4%) در گروه میزوپروستول و دو مورد (3/7%) در گروه اکسی توسین بود که در بین دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت (P=0/904).

بحث

القای زایمان هنگامی که وضعیت سرویکس نامناسب است می تواند مشکل ساز بوده و حتی منجر به سزارین و یا عواقب مادری و نوزادی گردد. به همین دلیل کاربرد پروستاگلاندین ها برای آماده سازی سرویکس و القای زایمان رو به گسترش است (8). استفاده از میزوپروستول (آنالوگ پروستاگلاندین E1) مؤثر، ایمن و ارزان می باشد. این دارو به راحتی از طریق خوراکی، واژینال و رکتال قابل جذب است ولی کاربرد واژینال آن سریع تر بوده و عوارض گوارشی کمتری دارد (10). یافته های این مطالعه نشان می دهد که کاربرد 25 میکروگرم میزوپروستول واژینال هر 4 ساعت تا 4 دوز می تواند روش مناسب برای القای زایمان باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که زمان شروع القا تا زایمان در گروه میزوپروستول و اکسی توسین تفاوت آماری معناداری ندارد. این نتیجه همچنین در مطالعه Mozurkewich و همکاران در آمریکا

References

1. Dodd J, Crowther C, Robinson J. Oral misoprostol for induction of labor at term. *BMJ* 2006; 332(7540): 509-13.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Nauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams' Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill 2005; 535-47.
3. Symonds EM, Symonds IM. *Essential of Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Churchill Livingstone 2004; 502-6.
4. Wolf S, Sanchez Ramos L, Kaunitz A. Sublingual Misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 365-371.
5. Stovall TG. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. In: Berek JS. *Berek & Novak's. Gynecology*, 14th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins 2007: 601.
6. Gilstrap LC, Cunningham FG, Vandorsten JP, Hankins GV. *Operative Obstetrics*. 2nd ed. Appleton & Lange 2002: 525-526.
7. Pajak J. Comparison of vaginal misoprostol and oxytocin for labor induction. *Ginekol Pol* 2001; 72(12A): 1300-4.
8. Zeteroglu S, Sahin GH, Sahin HA. Induction of labor with misoprostol in pregnancies with advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 129(2):140-144
9. Nuru Nakintu. A comparative study of vaginal Misoprostol and intravenous Oxytocin for induction of labor in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. *African Health Sciences* 2001; 1(2): 55-59
10. Mozurkewich E, Horrocks J, Daley S, Von Oeyen P, Halvorson M, Johnson M, et al. The MisoPROM study: a multicenter randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(4): 1026-30.
11. Butt K, Bennett K, Crane J, Hutchens D, Young D. Randomized comparison of oral Misoprostol and Oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 994-9.
12. Zeteroglu S, Engin Ustun Y, Ustun Y, Guvercinci M, Sahin H, Kamaci M. A prospective study comparing Misoprostol and Oxytocin for premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(51): 283-7.
13. Auxiliadrona M, Guilherme J. Misoprostol versus Oxytocin for labor induction term and postterm pregnancy: Randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(3): 102-6.