

مقاله پژوهشی

بررسی مقایسه‌ای میزان اثربخشی و عوارض میزوپروستول خوراکی با اکسی توسین در القاء زایمان در حاملگی‌های ترم

رضوان اعلیٰ هرندی^۱، مریم کرملی^۲، آیدا معینی^{۳*}

^۱ استادیار زنان و زایمان بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
^۲ دستیار زنان و زایمان بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
^۳ دستیار زنان و زایمان بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
^{*} نویسنده مسئول: بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
پست الکترونیک: a.moeini64@gmail.com

وصول: ۱۳۹۱/۲/۳ اصلاح: ۱۳۹۱/۴/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: روش غالب برای القاء زایمان در ایران استفاده از اکسی‌توسین (سنتوسینون) است. در طی دهه گذشته تجویز داروی میزوپروستول (PGE1) نیز مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، میزان اثربخشی و عوارض میزوپروستول خوراکی در مقایسه با اکسی‌توسین در القاء زایمان در حاملگی‌های ترم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار: در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام شد، ۱۳۰ خانم باردار ترم با اندیکاسیون ختم حاملگی در دو گروه مساوی تحت القاء زایمان با میزوپروستول خوراکی با دوز ۲۵ میکروگرم هر دو ساعت و یا اکسی‌توسین به صورت انفوزیون وریدی قرار گرفتند. مدت زمان شروع القاء تا زایمان و مدت زمان شروع القاء تا شروع فاز فعال و میزان زایمان در طی ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت و نیاز به سزارین و اندیکاسیون آن درج می‌شد. آنالیز آماری با آزمون‌های من‌ویتنی، مجذور کای دو و تی و با استفاده از نرم افزار SPSS 16.0 انجام شد. مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی ایران با شماره (IRCT2012061910068N1) با کد اخلاق ۶۹ به ثبت رسید.

یافته‌ها: میزان شکست القاء در گروه میزوپروستول و اکسی‌توسین به ترتیب معادل ۳۲/۳٪ و ۶۳/۱٪ بود ($p=0/001$). میانگین بازه‌های زمانی القاء تا فاز فعال و القاء تا زایمان در گروه میزوپروستول به طور معنا داری بیشتر از گروه اکسی‌توسین گزارش شد (به ترتیب $p=0/002$ و $p=0/001$). میزان بروز عوارض مادری (به جز علائم گوارشی) و نوزادی در دو گروه اختلاف معناداری نداشت.

نتیجه گیری: میزوپروستول همانند اکسی‌توسین، داروی نسبتاً امن برای القاء زایمان است.

واژه‌های کلیدی: فاز اکتیو، لیبر، القاء زایمان، میزوپروستول، اکسی‌توسین

مقدمه

زایمان با روش‌های مکانیکی و دارویی امکان‌پذیر است [۳]. روش‌های دارویی عمدتاً شامل استفاده از اکسی‌توسین و پروستاگلاندین‌ها است [۴]. میزوپروستول (پروستاگلاندین E₁) بویژه در کشورهای در حال توسعه در طی دهه گذشته از محبوبیت بیشتری برخوردار بوده است [۲]. این دارو یک آنالوگ سنتتیک پروستاگلاندین E₁ است که برای پیشگیری و درمان آسیب‌های گاستروئودنال عرضه شده است، اما برای

القاء زایمان از اقدامات رایجی است که بدلیل اندیکاسیون‌های طبی مادر یا نوزاد و یا علل اجتماعی و الکتیو صورت می‌گیرد [۱]. القاء زایمان چه در کشورهای توسعه یافته و چه در کشورهای در حال توسعه، از شایع‌ترین اقداماتی است که برای زنان باردار صورت می‌گیرد [۲]. هدف از القاء تحریک انقباضات رحمی پیش از شروع خود به خودی زایمان طبیعی می باشد. القاء

اندیکاسیون‌های گوناگون در زنان و زایمان مانند سقط دارویی، القا زایمان، آماده ساختن سرویکس پیش از اقدامات جراحی، و درمان خونریزی پس از زایمان بکار گرفته می‌شود. این در حالی است که میزوپروستول برای هیچ یک از مصارف زایمانی بوسیله سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تایید نشده است [۵]. علیرغم این مساله، میزوپروستول در سراسر جهان بطور گسترده‌ای تجویز می‌شود و مطالعات بسیار، مزایای گوناگونی را از هزینه کمتر و سهولت مصرف تا احتمال کمتر سزارین و زمان کمتر القا نسبت به دینوپروستون، برای آن ذکر کرده‌اند [۵]. مزایای میزوپروستول در مقابل سایر آنالوگ‌های سنتتیک پروستاگلاندین عبارتند از قیمت پایین تر، عمر بیشتر، عدم نیاز به نگهداری در یخچال، و دسترسی همگانی در سراسر جهان [۶]. میزوپروستول را می‌توان از راه‌های خوراکی، واژینال، زیربانی، بوکال، و رکتال تجویز نمود. هرچند میزوپروستول را به عنوان یک داروی ترانژن می‌شناسند. از جمله اختلالاتی مرتبط با آن می‌توان به نواقص جمجمه‌ای، اکستروفی مثانه، آرتروگریپوز، فلج اعصاب مغزی، و دفورمیتی‌های صورت نام برد. این طیف از عوارض مادرزادی منتسب به اختلال عروقی ناشی از انقباضات رحمی است. شیوع این عوارض در جامعه بسیار اندک (حدود ۱٪) است [۶]. از دیگر عوارض منتسب به این دارو ایجاد هیپرآستیمولیشن رحمی و تغییر در تعداد ضربان قلب جنین می‌باشد که در مطالعات مختلف به بررسی آن پرداخته شده است. اگرچه تا کنون میزان دوزها یا روش تجویز خاصی که بدون ایجاد این عوارض باشد ذکر نشده است. با این حال در مطالعات کوکراین دوز مناسب برای نرم کردن دهانه رحم که با کمترین میزان هیپرآستیمولیشن رحمی همراه باشد را ۲۵ میکروگرم هر ۴ تا ۶ ساعت ذکر کرده است. همچنین پارگی رحم یکی از عوارض نادر ولی خطرناک مرتبط با مصرف این دارو است [۷].

اکسی توسین صناعی یکی از داروهای پرمصرف است و برای تقویت و القای زایمان به صورت داخل وریدی به کار برده می‌شود. نیمه عمر آن ۵ دقیقه است و پاسخ به آن ظرف مدت ۳-۵ دقیقه شروع و ظرف ۴۰ دقیقه سطح ثابتی از آن در خون ایجاد می‌شود. روش غالب برای القا

زایمان در ایران استفاده از اکسی‌توسین (سنتوسینون) است، هرچند این دارو در مقایسه با میزوپروستول، کمتر موثر است و بدلیل شکست بیشتر القا، بیشتر به سزارین منتهی می‌شود [۴]. به رغم وجود مطالعات گوناگون در زمینه اثر داروی میزوپروستول، هنوز بسیاری از جنبه‌های القا زایمان با آن مورد بحث است. همچنین، حتی با وجود مطالعات بسیار، تعداد نمونه‌ها برای قضاوت درباره عوارض نادر اما جدی القا با میزوپروستول، بخصوص پارگی رحم، کافی نیست [۵]. در مطالعه حاضر، میزان اثربخشی و عوارض میزوپروستول خوراکی در مقایسه با اکسی‌توسین در القا زایمان در حاملگی‌های ترم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده به صورت آینده نگر و پس از موافقت کمیته پژوهشی در بیمارستان شهدای تجریش تهران در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام گرفت. مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی ایران با شماره (IRCT2012061910068N1) به ثبت رسید. تمام زنان باردار مراجعه کننده به اورژانس مامایی که حاملگی آنها کم خطر بود، وارد تحقیق می‌شدند. معیارهای ورود شامل حاملگی تک قلو، سن حاملگی ۳۸ تا ۴۲ هفته، وزن تخمینی جنین ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم، ضربان قلب طبیعی جنین، پرزانتاسیون سفالیک، عدم وجود کنتراندیکاسیون‌های زایمان طبیعی، و نمره بیشاپ ۷ یا کمتر بود. همچنین معیارهای خروج شامل عدم تمایل به ادامه همکاری توسط بیمار، جراحی رحمی قبلی از جمله سزارین، IUGR، الیگوهیدرامنیوس، جفت سر راهی، پرولاپس بند ناف، علایم کوریوآمنیونیت، علایم هرپس فعال، بیماری کلیوی یا کبدی، NST غیر فعال، کنتراندیکاسیون‌های تجویز پروستاگلاندین، کنتراندیکاسیون‌های القا زایمان، و خونریزی واژینال با علت نامعلوم بود. انجام مطالعه به تصویب کمیته اخلاق بیمارستان رسیده شد و قبل از ورود به مطالعه کلیه بیماران فرم رضایت نامه را تکمیل نمودند. حجم نمونه با توان ۸۰ درصد و ضریب اطمینان ۹۵ درصد برای هر گروه حدود ۶۵ نفر احتساب شد. در مجموع ۱۳۰ زن باردار ترم به طور تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دوگروه مساوی القای زایمان با میزوپروستول و اکسی

افرادی که قبلاً با پارگی کیسه آب مراجعه نکرده بودند، زمان شروع فاز فعال، زمان شروع مرحله دوم، زمان زایمان، و تعداد دوزهای دریافتی ثبت می‌شد. از این طریق دو عدد از معیارهای اندازه‌گیری اصلی (مدت زمان شروع القا تا زایمان و مدت زمان شروع القا تا شروع فاز فعال) بدست می‌آمد. میزان زایمان در طی ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت ثبت می‌گشت و نیاز به سزارین و اندیکاسیون آن درج می‌شد. عوارض مادری و نوزادی از جمله هایپرآستیمولیشن رحمی، تغییرات ضربان قلب جنینی، پارگی رحم، آلودگی مکنونیوم، مرگ نوزاد و مادر، و سایر عوارض کم‌اهمیت‌تر نظیر تهوع، استفراغ، و خونریزی، در نظر گرفته شدند. علاوه بر این، وزن نوزاد، آپگار ۵ دقیقه و نیاز به استفاده از وسایل برای زایمان (وکیوم و ...) نیز ذکر شدند.

جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS 16.0 استفاده شد. نتایج داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف از معیار (mean $\pm$ SD) و داده‌های کیفی با فراوانی و درصد نمایش داده شد. فواصل زمانی با من‌ویتنی مورد تحلیل قرار گرفتند. سایر موارد با استفاده از آزمون‌های کای دو برای مقایسه متغیرهای کیفی و تی برای متغیرهای کمی بررسی شدند.

یافته‌ها

میانگین سن تقویمی و سن حاملگی کل مادران شرکت کننده در این مطالعه به ترتیب $25/5 \pm 5/0$ سال (حداقل ۱۷ و حداکثر ۳۶ سال) و $28/1 \pm 6/0$ روز بود. مادران پرمیمی‌پار ۸۲ نفر ($63/1\%$) بودند و تنها ۱۲ نفر ($9/2\%$) دچار پارگی زودرس پرده‌ها بوده‌اند. وزن تخمینی نوزادان $302/2 \pm 3270/6$ گرم بود.

میانگین سن تقویمی و سن حاملگی مادران، تعداد مادران پرمیمی‌پار و وزن تخمینی نوزادان در دو گروه اختلاف معناداری نداشت. میزان نمره بیشاپ در گروه میزوپروستول واکسی‌توسین به ترتیب $1/12 \pm 3/12$ و $2/93 \pm 1/14$ بود ($p=0/1$). میانگین تعداد دوزهای دریافتی میزوپروستول $7/6 \pm 3/0$ دوز بود. نتایج القا در طی ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت به تفکیک در جدول ۱ آورده شده است. چنانکه مشاهده می‌شود، میزان شکست القا زایمان و در نتیجه انجام عمل سزارین در گروه میزوپروستول

توسین قرار گرفتند. شروع زمان القا از ساعتی که تجویز خوراکی میزوپروستول یا تزریق وریدی اکسی‌توسین آغاز می‌شد مورد محاسبه قرار می‌گرفت. در گروه میزوپروستول، القای زایمان با دوز ۲۵ میکروگرم هر دو ساعت تا حداکثر ۲۴ ساعت انجام شد. از آنجا که قرص‌های میزوپروستول در مقادیر ۲۰۰ میکروگرم (cytotec، ساخت کارخانه Searle) موجود است، قرص به ۸ قطعه تقسیم می‌شد، یا در ۲۰۰ ml آب حل شده و ۲۵ ml از آن هر مرتبه به بیمار داده می‌شد. لازم به ذکر است که در حالت محلول میزوپروستول تا ۲۴ ساعت دچار کاهش اثرگذاری نخواهد شد [۷]. حداکثر دوز دریافتی ۳۰۰ میکروگرم بود. در صورت ایجاد وضعیت انقباضات موثر رحمی (طی ۱۰ دقیقه چهار انقباض ۴۵-۴۰ ثانیه) ادامه تجویز دارو متوقف می‌گشت.

در گروه اکسی‌توسین، دارو به صورت انفوزیون ۱۰ واحد در ۱ لیتر سرم و با شروع ۴ قطره در دقیقه تجویز می‌شد، که میزان دارو هر یک ربع ساعت دو برابر می‌شد (تا حداکثر ۶۴ قطره). علائم حیاتی مادر و مونیتورینگ الکترونیک قلب جنین در طی تجویز و بعد از آن انجام شد. در صورت وجود تاکی سیستول (۵ انقباض در فواصل ۱۰ دقیقه ای)، هیپرتونیسیته (انقباض واحد با مدت بیش از ۲ دقیقه) و یا هرگونه تغییر در ضربان قلب جنین به دنبال این عوارض، تجویز اکسی‌توسین متوقف می‌شد. بر اساس ارزیابی نمره بیشاپ و وضعیت انقباضات موثر رحمی (طی ۱۰ دقیقه چهار انقباض ۴۵-۴۰ ثانیه) دوز اکسی‌توسین تنظیم می‌شد.

اطلاعات اولیه بیماران شامل سن، تخمین وزن نوزاد، سن حاملگی، داروهای دریافتی، نوبت زایمان و سوابق بیماری پس از معاینه و شرح حال بیمار ثبت می‌شد. همچنین نمره بیشاپ توسط دستیار ارشد مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. همچنین پایش کامل ضربان قلب جنین و فعالیت و انقباضات رحمی تحت نظر قرار گرفت. چنانچه ۲۴ ساعت از اولین زمان تجویز دارو می‌گذشت، شکست القا اعلام می‌شد. در صورت وجود سندروم هایپرآستیمولیشن، هیپوکسی جنینی و شکست القا عمل جراحی سزارین برای بیمار انجام می‌شد. نوع القا و زمان شروع القا ثبت می‌گردید. زمان پارگی کیسه آب در

۱۲ مورد و عدم پیشرفت یا آمادگی دهانه رحم در ۷ مورد بود. همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می شود به جز عارضه گوارشی در دیگر عوارض مادری در جمعیت مورد مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در واقع در گروه میزوپروستول در ۱۵/۴٪ از بیماران عارضه گوارشی مشاهده شد که نامی آن ها به صورت علامتی و حمایتی تحت درمان قرار گرفتند. میزان بروز عوارض نوزادی در دو گروه اختلاف معناداری نداشت. هیچیک از زایمان ها نیازمند استفاده از وسیله (مانند فورسپس) نبودند. نمره آپگار در دقیقه پنجم تولد در همه موارد جز یک مورد در هر گروه، ۹ یا ۱۰ بود. این دو نوزاد متولد شده با آپگار ۷ به بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) منتقل شدند. در جدول ۳ نتایج و عوارض نوزادی بین دو گروه مقایسه شده است.

واکسی توسین به ترتیب معادل ۳۲/۳٪ و ۶۳/۱٪ بود ($p=0/001$). در ۱۲ ساعت ابتدایی میزان زایمان موفق در گروه برابر بود ولیکن این میزان در ساعت ۱۸ و ۲۴ در گروه میزوپروستول به طور معنی داری بالاتر گزارش شد. میانگین بازه های زمانی القا تا فاز فعال و القا تا زایمان در گروه میزوپروستول به ترتیب $323/1 \pm 620/7$ دقیقه و $363/2 \pm 878/2$ دقیقه و در گروه اکسی توسین به ترتیب $168/6 \pm 252/8$ دقیقه و $134/3 \pm 448/1$ دقیقه بود (به ترتیب $p=0/002$ و $p=0/001$).

اندیکاسیون سزارین در گروه میزوپروستول شامل عدم پاسخ دهی به القا در ۹ مورد، دیسترس جنینی در ۷ مورد و عدم پیشرفت یا آمادگی دهانه رحم در ۵ مورد بود. اندیکاسیون سزارین در گروه اکسی توسین شامل عدم پاسخ دهی به القا در ۲۲ مورد، دیسترس جنینی در

جدول ۱: میزان زایمان های موفق طبیعی و سزارین در زنان باردار به تفکیک زمان در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه میزوپروستول (تعداد=۶۵)		گروه اکسی توسین (تعداد=۶۵)		میزان P
	تعداد موارد مثبت	تعداد موارد منفی	تعداد موارد مثبت	تعداد موارد منفی	
	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	
زایمان موفق طبیعی					
در ۱۲ ساعت	۱۷ (۲۶/۱٪)	۴۸ (۷۳/۹٪)	۱۴ (۲۱/۵٪)	۵۱ (۷۸/۵٪)	۰/۵
در ۱۸ ساعت	۲۷ (۴۱/۵٪)	۳۸ (۵۸/۵٪)	۲۰ (۳۰/۷٪)	۴۵ (۶۹/۳٪)	۰/۰۲
در ۲۴ ساعت	۴۴ (۶۷/۷٪)	۲۱ (۳۲/۳٪)	۲۴ (۳۶/۹٪)	۴۱ (۶۳/۱٪)	۰/۰۰۱
سزارین	۲۱ (۳۲/۳٪)	۴۴ (۶۷/۷٪)	۴۱ (۶۳/۱٪)	۲۴ (۳۶/۹٪)	۰/۰۰۱

جدول ۲: میزان عوارض مادری در زنان باردار در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه میزوپروستول (تعداد=۶۵)		گروه اکسی توسین (تعداد=۶۵)		میزان P
	تعداد افراد مبتلا به عارضه (درصد)	تعداد افراد بدون عارضه (درصد)	تعداد افراد مبتلا به عارضه (درصد)	تعداد افراد بدون عارضه (درصد)	
هایپر استیمولیشن رحمی	۹ (۱۳/۸٪)	۵۴ (۸۶/۲٪)	۷ (۱۰/۷٪)	۵۷ (۸۹/۳٪)	۰/۳
خونریزی پس از زایمان	۷ (۱۰/۷٪)	۵۷ (۸۹/۳٪)	۸ (۱۲/۳٪)	۵۷ (۸۷/۷٪)	۰/۴
تزیق خون	۱ (۱/۵٪)	۶۴ (۹۸/۵٪)	۱ (۱/۵٪)	۶۴ (۹۸/۵٪)	۱
پارگی رحمی	۰ (۰٪)	۶۵ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)	۶۵ (۱۰۰٪)	۱
کنده شدن جفت	۱ (۱/۵٪)	۶۴ (۹۸/۵٪)	۱ (۱/۵٪)	۶۴ (۹۸/۵٪)	۱
مشکلات گوارشی	۱۰ (۱۵/۴٪)	۵۵ (۸۴/۶٪)	۳ (۴/۱٪)	۶۲ (۹۵/۹٪)	* ۰/۰۳

جدول ۳: میزان عوارض مادری در زنان باردار در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه میزوپروستول (تعداد=۶۵)	گروه اکسی توسین (تعداد=۶۵)	میزان P
وزن نوزادی (گرم)	$3375/8 \pm 336/7$	$3304/8 \pm 354/6$	۰/۳
بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان	۱ (۱/۵٪)	۳ (۴/۱٪)	۰/۳
تاکی کاردی جنینی	۱۰ (۱۵/۴٪)	۸ (۱۲/۳٪)	۰/۳
مایع آغشته به مکونیوم	۰ (۰٪)	۱ (۱/۵٪)	۰/۴

بحث

از نتایج قابل اندازه گیری اصلی مطالعه حاضر، میزان زایمان طبیعی واژینال در طی ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت و همچنین تعداد شکست های القا و میانگین مدت زمان شروع القا تا فاز فعال و زایمان بودند. میزان شکست القا و موارد منجر به سزارین در گروه اکسی توسین تقریباً ۶۳/۱٪ بود که بطور معنی دار بیشتر از میزان آن در گروه میزوپروستول (۳۲/۳٪) بود. این میزان در مطالعه دی آکوینو^۱ و سکاتی^۲ [۴] برای گروه مادران تحت درمان با میزوپروستول ۱۹٪ و در مطالعه پاپانیکولاو^۳ و همکاران [۸] ۷/۵٪ گزارش شد. میزان سزارین با میزوپروستول در مطالعات داد^۴ و همکاران [۱] و مبله^۵ و همکاران [۲] نیز به ترتیب ۲۲/۷٪ و ۴۲/۱٪ بود. البته در این دو مطالعه شکست القا در طی ۲۴ ساعت خودبخود منجر به سزارین نمی شد و میزان های شکست القا پس از ۲۴ ساعت بالاتر و به ترتیب ۴۶٪ و ۴۷/۶٪ بود. میانگین بازه های القا تا فاز فعال و زایمان در گروه میزوپروستول به طور واضح بیشتر از گروه اکسی توسین گزارش شد. در مطالعه اسکودرو^۶ و همکاران نیز مدت زمان کوتاه تر شروع القا تا فاز فعال و زایمان در گروه اکسی توسین گزارش شد که با نتایج تحقیق ما همخوانی دارد.

دوزاژ مناسب داروی میزوپروستول که بتواند با کمترین عوارض ذکر شده بیشترین کارایی را داشته باشد، در بسیاری از کارآزمایی های بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال در مطالعه هافمیر^۷ و همکاران دوز پیشنهادی ۲۵ میکروگرم هر ۴ تا ۶ ساعت بوده است. در مطالعه ما از یک دوز بالاتر استفاده شد؛ اگرچه میزان هایپر استیمولیشن رحمی و تاکی کاردی جنینی در حد ۱۳/۸ و ۱۵/۴ درصد گزارش شد. لازم به ذکر است که در مطالعات مختلف میزان هایپر استیمولیشن رحمی بین ۳۵-۱۰ درصد عنوان شده است. از دیگر عوارض ذکر شده پارگی رحم می باشد، که خطر آن در زنان مولتی پار و رحم های حاوی اسکار بیشتر است. به همین علت بسیاری از مطالعاتی که در این زمینه صورت گرفته است مادران با سابقه عمل سزارین را از تحقیق خود حذف کرده اند. لازم به ذکر است که خطر پارگی رحم در سه ماهه اول و دوم باروری بیشتر از سه ماهه سوم می باشد [۶]. اگر چه در مطالعه بتاچارجی^۸ و همکاران تفاوت معنی داری بین گروه با سابقه عمل سزارین و بدون سابقه از نظر عوارض مادری شامل پارگی رحم، خونریزی و سپسیس مشاهده نشد [۱۱]. همچنین در مطالعه حاضر نیز عارضه پارگی رحم در هیچ یک از گروه ها گزارش نشد. در واقع یکی از علل محدود شدن استفاده از این دارو در جوامع مختلف ترس از این گونه عوارض (اختلال در انقباضات رحمی و پارگی رحم) می باشد. میزوپروستول را می توان از راه های خوراکی، واژینال، زیرزبانی، بوکال، و رکتال تجویز نمود.

- 1- de Aquino
- 2 -Cecatti
- 3- Papanikolaou
- 4 -Dodd
- 5 -Mbele
- 6 -Escudero

7 -Hofmeyr
8 -Bhattacharjee

روش واژینال در مقایسه با روش خوراکی دارای جذب آهسته‌تر و حداکثر غلظت پلاسمایی کمتر است، و کلیرانس آن مشابه روش‌های آزاد شونده تدریجی است. همچنین روش واژینال با جذب بیشتر و اثر کلی قوی‌تر همراه است. روش رکتال نیز مشابه روش واژینال است با جذب کمتر و حداکثر غلظت پلاسمایی کمتر. روش زیرزبانی نیز مشابه روش واژینال با سرعت جذب بالاتر و حداکثر غلظت پلاسمایی بالاتر است. این به معنای عوارض گوارشی بیشتر است [۱۲]. از عوارض شایع در مصنف میزوپروستول، علایم گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال است؛ که در بیماران گروه میزوپروستول ما نیز به طور معنی داری از گروه اکسی توسین بیشتر بود. میزوپروستول از طریق شیر ترشح می‌شود و اگر چه پس از ۵ ساعت ممکن است اثری از آن باقی نباشد، مادران باید مطلع باشند که مصرف میزوپروستول در دوران شیردهی می‌تواند موجب اسهال در کودک شود [۱۲]. در مطالعات متفاوت تاثیر روش تجویز میزوپروستول را در میزان القای زایمان مورد مقایسه قرار داده اند. برای مثال، طبسی و همکاران [۱۰] در مطالعه‌ای اثر میزوپروستول واژینال را با اکسی‌توسین برای القا زایمان بر روی ۱۱۰ زن مقایسه کردند. میزان موفقیت القا در ۱۲ ساعت در گروه میزوپروستول و اکسی‌توسین به ترتیب ۸۰٪ و ۳۳/۳٪ بود که دارای تفاوت معنی‌دار بود. زمان متوسط القا تا زایمان در گروه میزوپروستول ۱۰/۶ ساعت و در گروه اکسی‌توسین ۱۷/۲ ساعت بود، میزان زایمان واژینال در دو گروه به ترتیب ۷۲/۷٪ و ۴۵/۵٪ بود، و هر دو دارای تفاوت معنی‌دار بوده‌اند. آپگار پایین، مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم، و ضربان قلب جنینی غیر طبیعی میان دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. در میان مطالعات دیگری که در ایران انجام شده است نویسندگان به بررسی میزوپروستول با دیگر روشهای القا مانند کشش با سوند فولی پرداخته اند. عابدی اصل و همکاران [۹] مطالعه‌ای منتشر کرده‌اند که طی آن میزوپروستول واژینال با کاتتر فولی برای القا زایمان در میان ۱۰۰ زن مقایسه شدند. در این مطالعه از نظر میزان زایمان واژینال (۷۸٪) در گروه میزوپروستول در برابر ۷۰٪ در گروه کاتتر، مدت القا تا زایمان (میانگین ۶۷۴/۶ دقیقه در مقابل ۶۳۴ دقیقه)، و عوارض زایمان و

جنینی، میان دو گروه هیچ تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. در مطالعه فکرت و همکاران [۳] القا زایمان با میزوپروستول واژینال، کشش با سوند فولی و ترکیب دو روش مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۰۰ زن به سه گروه ۱۰۰ نفره تقسیم شدند: گروه اول دریافت کننده میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم هر ۳ ساعت تا حداکثر ۶ دوز بود، برای گروه دوم سوند فولی ۱۶ با ۳۰ میلی‌لیتر آب با کشش در مجرای داخلی سرویکس قرار گرفت، و در گروه سوم هر دو روش توأم انجام گرفتند. فاصله شروع القا تا زایمان در گروه میزوپروستول از دو گروه دیگر به طور معنی‌دار کمتر بود (میانگین ۱۰/۵ ساعت در برابر ۱۲/۳ ساعت در گروه کشش و ۱۱/۷ ساعت در گروه ترکیبی). فاصله شروع فاز فعال تا زایمان نیز در گروه میزوپروستول از همه کمتر بود (میانگین ۵/۵ ساعت) و از گروه کشش (۶/۶ ساعت) بطور معنی‌دار پایین‌تر بود. از نظر مدت زمان القا تا شروع فاز فعال، آپگار نوزادی، دفع مکنونیوم توسط جنین و نیز میزان سزارین، میزان سه گروه اختلاف معنی‌دار وجود نداشت. بدین صورت نویسندگان اینگونه نتیجه‌گیری کردند که میزوپروستول و سوند اگر چه برای القا زایمان روش‌های مناسبی هستند، ترکیب دو روش مزیت خاصی ایجاد نمی‌کند. تفاوت وسیع ارقام گزارش شده در مطالعات مختلف بستگی به عوامل متعدد، از جمله روش اجرای مطالعه و معیارهای ورود و خروج بیماران در این مطالعات، دارد. در کل، یافته‌های مطالعه حاضر در این زمینه با یافته‌های مطالعات پیشین همخوانی دارد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم انجام روش مطالعه بالینی دو سو کور و استفاده از دوزاژ دارویی تجربی نام برد. بر اساس مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر می‌توان گفت که میزوپروستول به اندازه اکسی‌توسین دارویی نسبتاً امن و کم عارضه‌ای برای القا زایمان است. میزان زایمان واژینال در این مداخله دارویی بیشتر از اکسی‌توسین گزارش شد.

نتیجه‌گیری

میزوپروستول در مقایسه با اکسی‌توسین داروی نسبتاً امن و کم عارضه‌ای برای القا زایمان است. میزان شکست القا و موارد منجر به سزارین با میزوپروستول محدود است.

References

1. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS, Oral misoprostol for induction of labour at term: randomized controlled trial, *BMJ* (2006) doi: 10.1136/bmj.38729.513819.63.
2. Mbele AM, Makin JD, Pattinson RC, Can the outcome of induction of labour with oral misoprostol be predicted? *SAJM* (2007) 97: 289-292.
3. Fekrat M , Kashanian M , Hashem-Alavi S.M , Ali-Nezhad S, Comparing labor induction and cervical ripening methods including vaginal misoprostol, traction by Foley catheter and a combination of the two, *J Reproduction and Infertility* 2007; 8(2):149-154
4. de Aquino MMA, Cecatti JG, Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: randomized controlled trial, *Sao Paulo Med J* (2003) 121: 102-106.
5. Moore ML, Misoprostol—Is More Research Needed? *J Perinat Educ* (2002) 11: 43-47.
6. Allen R, O'Brien BM, Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology, *Rev Obstet Gynecol* 2009 ; 2: 159-168.
7. Alfirevic Z, Weeks A, Oral misoprostol for induction of labour (Review), *Cochrane Library* (2009).
8. Papanikolaou EG, Plachouras N, Drougia A, Andronikou S, Vlachou C, Stefos T, Paraskevaidis E, Zikopoulos K, Comparison of Misoprostol and Dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: A randomized prospective study, *Reproductive Biology and Endocrinology* (2004) 2: 70.
9. AbediAsl Zh, Farrokhi M, Rajaei M, Comparative efficacy of misoprostol and oxytocin as labor preinduction, *Acta Medica Iranica* 2007; 45(6): 455-460[Persian]
10. Tabasi Z, Behrashi M, Mahdian M, Vaginal Misoprostol versus High Dose Oxytocin for Labor Induction: A Comparative Study, *Pak J Biol Sci* 2007 ; 10: 920-923[Persian]
11. Bhattacharjee N, Ganguly RP, Saha SP, Misoprostol for termination of mid-trimester post- Caesarean pregnancy, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:23-25.
12. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD , Misoprostol and pregnancy, *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.

Original Article

Safety and effectiveness of oral misoprostol versus oxytocin for labor induction in term pregnancy

Aalami-Harandi R¹, Karamali M², Moeini A^{3*}

¹Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

²Resident of Obstetrics and Gynecology, Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

³Resident of Obstetrics and Gynecology, Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

***Corresponding Author:**
Tajrish Hospital, Shahid
Beheshti University of Medical
Science, Tehran, Iran
Email: a.moeini64@gmail.com

Abstract

Background & Objectives: The usual method for inducing labor in Iran is the use of oxytocin (Syntocinon). Oxytocin, however, has been shown to be less effective than misoprostol. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness and the safety of orally administered misoprostol for labor induction in term pregnant women and to compare it with intravenously infused oxytocin.

Material & Methods: This random clinical trial was carried out between 2009 and 2010. A total of 130 term pregnant women whom were candidate for vaginal delivery assessed for eligibility to enter the study and randomly assigned into one of two groups according to the method of treatment, misoprostol or oxytocin. The misoprostol was prescribed orally 25 µg every two hours. The oxytocin group received an infusion of 10 IU which was gradually increased. The time from induction to delivery, induction to the beginning of the active phase, successful inductions within 12, 18, and 24 hours and caesarean section indication were recorded. Statistical analysis was performed using the SPSS 16.0 presented with Mann-Whitney U test, chi-square and t-test.

Results: Failure of induction, leading to caesarean section was 32.3% and 63.1% in misoprostol versus oxytocin groups respectively. The mean time intervals from induction to active phase and labor in misoprostol group were significantly greater than oxytocin group. Maternal (except gastrointestinal problem) and fetal complications were not comparable between the two groups.

Conclusions: Misoprostol is as a safe drug as oxytocin with low complications for the induction of labor.

Key words: Active Phase, Labor, Labor Induction, Misoprostol, Oxytocin

Submitted: 2012 Apr 22

Revised: 2012 Jul 4

Accepted: 2012 Aug 15