

مقایسه اثر محلول میزوپروستول خوراکی با اکسی توسین در القای زایمان در زنان با سرویکس نامناسب

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۳/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۴/۰۶

چکیده

شیرین نیرومنش^۱

معصومه داداش علیها^{۲*}

مینا اکرمی^۲

۱- گروه پری ناتال

۲- گروه زنان و زایمان

بیمارستان زنان (میرزا کوچک خان)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: سرویکس مطلوب و انقباضات رحمی دو عامل اساسی در زایمان هستند و برای موفقیت القای زایمان حایز اهمیت هستند. روش‌های مختلفی برای القای زایمان وجود دارد که می‌توان به میزوپروستول و اکسی توسین اشاره کرد. هدف این مطالعه مقایسه کارایی و ایمنی محلول میزوپروستول با اکسی توسین جهت القای زایمان در افراد با معاینه نامناسب سرویکس می‌باشد. **روش بررسی:** این پژوهش یک کارآزمایی بالینی دوسوکور است. ۱۴۰ خانم باردار ۳۲-۳۴ هفته مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان در طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ که کاندیدای ختم حاملگی بوده و سرویکس نامناسب داشتند با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه محلول میزوپروستول خوراکی با دوز اولیه ۲۰ میکروگرم در ساعت همراه با پلاسیبوی وریدی و یک گروه اکسی توسین با دوز اولیه شش میلی‌یونیت در دقیقه همراه با پلاسیبو خوراکی دریافت نمودند و در هر دو گروه در صورت نامناسب بودن انقباضات دوز دارو افزوده شد. در ادامه زمان بستری تا زایمان، نوع زایمان و عوارض دارویی در هر دو گروه بررسی شدند. **یافته‌ها:** در گروه میزوپروستول فاصله زمانی دریافت اولین دوز تا زایمان طبیعی $11/07 \pm 3/62$ ساعت و در گروه اکسی توسین $14/87 \pm 3/11$ ساعت بود که به‌میزان معنی‌داری در گروه میزوپروستول کم‌تر بود ($P=0/001$). نوع زایمان و همچنین میزان فراوانی عوارض دارویی در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). **نتیجه‌گیری:** محلول میزوپروستول خوراکی نه‌تنها دارویی ایمن و کارا در القای زایمان در افراد با سرویکس نامناسب می‌باشد بلکه نسبت به اکسی توسین فاصله بین شروع اینداکشن تا زایمان و اژینال را کوتاه‌تر می‌کند.

کلمات کلیدی: میزوپروستول، اکسی توسین، القای زایمان، سرویکس نامناسب.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کریم‌خان، بیمارستان زنان (میرزا کوچک خان)، گروه زنان زایمان
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۰۰۰۰۲
E-mail: dadashaliha@razi.tums.ac.ir

مقدمه

واژینال و خوراکی جهت آماده‌سازی سرویکس و بهبود انقباضات رحمی استفاده می‌شود. تکنیک‌های مکانیکی شامل کاتتر ترانس سرویکال، انفوزیون خارج آمینونی سالین (EASI)، متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک که جهت متسع کردن سرویکس قبل از القای لیبر استفاده می‌شود. سرویکس مطلوب و انقباضات رحمی دو عامل اساسی در زایمان هستند.^۱ وضعیت سرویکس یا مطلوب بودن آن برای موفقیت القای زایمان حایز اهمیت است.^۲ سرویکس مطلوب یا نرم کردن سرویکس اشاره به کوتاهی، افسمان و دیلاتاسیون سرویکس دارد که به‌طور طبیعی در پایان سه ماهه سوم قبل از زایمان خود به‌خود آغاز می‌شود.^۳ متاسفانه در بسیاری از موارد اندیکاسیون

اندیکاسیون‌های متعددی برای القای زایمان (Labor) وجود دارد که از آن جمله می‌توان به حاملگی پست‌ترم، پره‌اکلامپسی، دیابت، الیگوهیدرامنیوس، پارگی پرده‌ها، IUGR، وضعیت غیر اطمینان‌بخش جنین و غیره اشاره کرد.^۱ روش‌های مختلفی نیز برای القای زایمان وجود دارد که شامل تکنیک‌های فارماکولوژیک مثل اکسی توسین که به‌صورت داخل وریدی و با استفاده از پمپ انفوزیون تجویز می‌گردد، پروستاگلاندین‌ها مانند دینوپروستون (PGE2) که به‌صورت واژینال استفاده می‌شود و میزوپروستول (PGE1) که به دو روش

مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان از تاریخ ۱۳۸۸/۱۰/۱ لغایت ۱۳۸۹/۱۰/۱ بودند پرداختیم.

روش بررسی

پس از تایید طرح توسط کمیته اخلاق پزشکی، خانم‌های بارداری که کاندید ختم حاملگی و القای زایمان بودند و از تاریخ ۱۳۸۸/۱۰/۱ لغایت ۱۳۸۹/۱۰/۱ به بیمارستان زنان (میرزا کوچک‌خان) مراجعه کرده و دارای معیار ورود: خانم‌های باردار ۴۰-۱۸ ساله که بین ۲۲-۳۴ هفته بارداری بوده. حاملگی تک‌قلو، پرزانتاسیون سفالیک، معیار نمره‌دهی بیشاب کم‌تر از شش، انقباضات ناکافی رحمی (کم‌تر یا مساوی دو انقباض در ۱۰ دقیقه) و Nst: normal و نداشتن معیار خروج (پاریتی ≤ 2 ، NST: abnormal سابقه اسکار رحمی، جفت سرراهی، خون‌ریزی واژینال بیش‌تر از نمایش خونی زایمانی، بیماری قلبی. کلیوی و یا کبدی مادر، افزایش حساسیت به اکسی‌توسین، میزوپروستول یا آنالوگ‌های پروستاگلاندین) بودند پس از اخذ رضایت‌نامه تفهیمی جهت ورود به طرح، به‌صورت تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه زیر (A, B) قرار گرفتند و وارد یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور شدند. تعداد نمونه ۱۴۰ نفر بود. در گروه A، ۷۰ نفر محلول میزوپروستول خوراکی (Highwycombe, England) به‌همراه پلاسیبوی وریدی و در گروه B، ۷۰ نفر اکسی‌توسین وریدی (کاسپین، ایران) به‌همراه پلاسیبوی خوراکی دریافت کردند. به این صورت که در گروه A یک قرص $200\mu\text{g}$ میزوپروستول در 200ml آب حل شده و در چهار ساعت اول هر ساعت $20\mu\text{g}$ و در صورت ناکافی بودن انقباضات چهار ساعت دوم هر ساعت $40\mu\text{g}$ و در چهار ساعت سوم هر ساعت $60\mu\text{g}$ و در صورت ناکافی بودن انقباضات مناسب (فواصل انقباضات ۳-۲ دقیقه و هر انقباض ۹۰-۶۰ ثانیه طول می‌کشید و فشار داخل رحمی ۶۰-۵۰ میلی‌متر جیوه) بود دوز بعدی داده نمی‌شد. اگر مجدداً انقباضات ناکافی می‌شد از $10\mu\text{g}$ در ساعت شروع و به $20\mu\text{g}$ و حتی به $40\mu\text{g}$ در ساعت دوز را افزایش داده تا زمانی‌که انقباضات مناسب ایجاد گردد. در گروه B از محلول اکسی‌توسین وریدی استفاده شد که ۱۰ واحد در یک لیتر سرم رینگر ریخته و از $6\mu\text{u}/\text{min}$ شروع و در فواصل ۲۰ دقیقه، شش میلی‌یونیت

القا، سرویکس فاقد حالت مطلوب است و هر چه حالت مطلوب یا امتیاز بیشاب کاهش یابد، میزان موفقیت القای زایمان به‌طور پیش‌رونده کاهش می‌یابد. به‌همین دلیل نیاز به یک روش کارا و ایمن جهت آماده‌سازی سرویکس داریم. اکسی‌توسین بر انقباضات رحمی موثر است و به‌صورت مستقیم تاثیری بر افسمان و دیلاتاسیون سرویکس ندارد. کاربرد آن نیاز به کاتر وریدی و پمپ انفوزیون و پایش مستقیم دارد. یکی از روش‌های دارویی جهت آماده‌سازی سرویکس استفاده از پروستاگلاندین‌ها می‌باشد که بیش از همه پروستاگلاندین E2 (دینوپروستون) به‌شکل ژل یا شیاف و یا پروستاگلاندین E1 (میزوپروستول) به‌شکل قرص از طریق خوراکی یا واژینال به‌کار می‌روند. پروستاگلاندین‌ها باعث افزایش تجزیه ماتریکس کلاژن سرویکس می‌شود و با این کار منجر به افسمان و آماده‌شدن سرویکس می‌شود.^۵ پروستاگلاندین E2 (دینوپروستون) اولین پروستاگلاندین شناخته شده در امریکا در دهه‌های گذشته است که برای آماده‌سازی سرویکس استفاده می‌شود.^۶ دو اشکال عمده دارد: قیمت آن گران است و برای نگهداری از آن نیاز به یخچال داریم. میزوپروستول آنالوگ PGE1 و سینتتیک است که قیمت آن ارزان است و برای نگهداری آن نیاز به یخچال نیست و در دمای اتاق قابل نگهداری است و عوارض جانبی آن در مقایسه با پروستاگلاندین‌های طبیعی کم‌تر است و باعث شده این روش راهی استاندارد جهت آماده‌سازی سرویکس و القای زایمان در نظر گرفته شود.^۷ میزوپروستول هم بر انقباضات میومتر رحمی موثر است و با اثر روی سرویکس باعث افسمان و دیلاتاسیون آن می‌شود و با این دو مکانیسم احتمال موفقیت زایمان افزایش می‌یابد. روش‌های مختلف تجویز میزوپروستول شامل خوراکی، زیرزبانی و واژینال است. پیک سرمی نوع خوراکی ۳۴ دقیقه و نیمه‌عمر آن ۴۰-۲۰ دقیقه است ولی پیک سرمی میزوپروستول واژینال ۸۰-۶۰ دقیقه و سطح خونی آن تا چهار ساعت باقی می‌ماند.^۸ استفاده از شکل خوراکی آسان‌تر، نیمه‌عمر آن کوتاه‌تر و شانس هیپراستیمولیشن آن کم‌تر است.^۹ هم‌اکنون در بیمارستان زنان (میرزا کوچک‌خان) از اکسی‌توسین جهت القای زایمان استفاده می‌شود. با توجه به اهمیت موضوع و نیز عدم وجود مطالعه مشابهی در ایران، در این مطالعه به‌مقایسه اثر محلول میزوپروستول خوراکی و اکسی‌توسین در القای زایمان در خانم‌های باردار با سن حاملگی ۴۲-۳۴ که کاندید ختم حاملگی و

جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز، اقدام به تجزیه و تحلیل داده‌های حاصله شد که در این زمینه از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۷ استفاده شد. برای مقایسه داده کمی در دو گروه غیروابسته از آزمون Independent sample t-test استفاده شد و برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون χ^2 به تناسب استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تفسیر نتایج ۰/۰۵ لحاظ گردید.

یافته‌ها

۱۴۰ بیمار مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد و در هر دو گروه تا زمان زایمان در صورت نیاز به اینداکشن، میزوپروستول یا اکسی‌توسین ادامه داده شد و در هیچ‌کدام به علت عوارض دارویی مجبور به قطع دارو نشدیم. میانگین سنی، گراوید، پاریتی و سن بارداری در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$). میانگین بیشاب اسکور سرویکس در حین بستری در دو گروه همسان بود ($P > 0/05$) (جدول ۱). نوع زایمان (طبیعی و سزارین)، عوارض دارویی (سررد، تهوع، استفراغ، اسهال، خون‌ریزی، تاکی سیستول و

افزوده می‌شد تا انقباضات کافی ایجاد شود و در صورت ایجاد تاکی سیستول یا هیپرتونوس تجویز اکسی‌توسین متوقف می‌شد. در صورت انقباضات ناکافی رحمی مجدداً از دوز کم شروع و در صورت نیاز در فواصل ۲۰ دقیقه‌ای دوز آن را افزایش می‌دادیم. بیماران در تمام مدت تحت مانیتورینگ ضربان قلب جنین بودند. علائم حیاتی و گوارشی ما در نیز هر یک ساعت مورد بررسی قرار می‌گرفت. عوارض جانبی دارو شامل تاکی سیستول (شش انقباض در ۱۰ دقیقه که برای حداقل ۲۰ دقیقه طول بکشد)، هیپرتونوس (به یک انقباض که به‌تنهایی برای بیش‌تر از دو دقیقه طول بکشد) و هیپراستیمولیشن [تاکی سیستول یا هیپرتونوس که منجر به غیرطبیعی مثل افت دیررس، افت متغیر شدید، افت طولانی‌مدت و یا تاکی‌کاردی منجر شود گفته می‌شود که احتیاج به یک مداخله توکولیز یا زایمان داشته باشند] و عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ، اسهال، تب و سردرد نیز در دو گروه بررسی شد. متوسط فاصله زمانی زایمان واژینال از شروع القا، میزان سزارین، میزان رضایت‌مندی بیماران و آپگار نوزادان در هر دو گروه بررسی و مقایسه شد. پس از

جدول-۱: توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک در دو گروه مورد مطالعه

| متغیر و گروه مربوطه | انحراف معیار | میانگین | P* |
|----------------------------|--------------|---------|-------|
| سن (سال) | | | |
| میزوپروستول | ۳/۵۹ | ۲۶/۲۷ | ۰/۰۲۵ |
| اکسی‌توسین | ۳/۹ | ۲۷/۰۰ | |
| گراوید (تعداد حاملگی) | | | |
| میزوپروستول | ۰/۵۰ | ۱/۳۴ | ۰/۳ |
| اکسی‌توسین | ۰/۶۲ | ۱/۴۴ | |
| پاریتی (تعداد زایمان) | | | |
| میزوپروستول | ۰/۴۱ | ۰/۲۱ | ۰/۶۹ |
| اکسی‌توسین | ۰/۴۴ | ۰/۲۵ | |
| سن بارداری (هفته) | | | |
| میزوپروستول | ۲/۶۲ | ۳۸/۹۴ | ۱/۰۷ |
| اکسی‌توسین | ۱/۷ | ۳۸/۴۸ | |
| بیشاب اسکور (ابتدای بستری) | | | |
| میزوپروستول | ۱/۲۵ | ۳/۴۵ | ۰/۳۴ |
| اکسی‌توسین | ۱/۱۶ | ۳/۳۲ | |

* آزمون آماری مورد استفاده Student's t-test و $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول-۲: توزیع فراوانی عوارض دارویی در دو گروه مورد مطالعه

| متغیر و گروه مربوطه | انحراف معیار | میانگین | P |
|-----------------------------|--------------|---------------|---------|
| فاصله القا تا زایمان (ساعت) | | | |
| میزوپروستول | ۳/۶۲ | ۱۱/۰۷ | ۰/۰۰۱* |
| اکسی‌توسین | ۳/۱۱ | ۱۴/۸۷ | |
| نوع زایمان | | | |
| میزوپروستول | ۷/۸۴/۲۸ | طبیعی | ۰/۱۰۷** |
| اکسی‌توسین | ۷/۷۴/۲۸ | طبیعی | |
| شایع‌ترین عارضه | | | |
| میزوپروستول | ۷/۲۱/۴۲ | تهوع- استفراغ | ۰/۵۵** |
| اکسی‌توسین | ۷/۱۵/۷۱ | تهوع- استفراغ | |
| تاکی سیستول | | | |
| میزوپروستول | -- | صفر | -- |
| اکسی‌توسین | -- | صفر | |
| هیپراستیمولیشن | | | |
| میزوپروستول | -- | صفر | -- |
| اکسی‌توسین | -- | صفر | |
| رضایت‌مندی | | | |
| میزوپروستول | -- | ۸۸/۵۷ | ۰/۱۷** |
| اکسی‌توسین | -- | ۷۸/۵۷ | |

* آزمون Student's t-test، $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد. ** آزمون χ^2 و $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

میزوپروستول واژینال در ۱۰۶ خانم باردار ۳۴-۴۲ هفته بارداری کاندید القای زایمان با معیار نمره‌دهی بیش‌تر از شش مقایسه شده به این صورت که در نوع خوراکی یک قرص ۲۰۰ میکروگرمی در ۲۰۰ml آب حل شده و در چهار ساعت اول هر ساعت ۲۰ml و در چهار ساعت دوم هر ساعت ۴۰ml و در چهار ساعت سوم هر ساعت ۶۰ml داده می‌شد تا هر زمان که انقباضات مناسب پیدا کند دوز بعدی داده نمی‌شد و در گروه دیگر ۲۵ میکروگرم میزوپروستول واژینال هر چهار ساعت گذاشته شد. نتیجه این مطالعه زایمان واژینال در عرض ۱۲ ساعت در ۷۵ زن (۷۴/۳٪) در گروه محلول میزوپروستول خوراکی و ۲۷ (۲۵/۵٪) زن در گروه واژینال رخ داده بود هیپرآستیمولیشن صفر در گروه خوراکی در مقابل ۱۱/۳٪ در گروه واژینال. تهوع در گروه خوراکی بیش‌تر بود. آپگار کم‌تر از هفت در دقیقه اول در گروه خوراکی کم‌تر از واژینال بود و نتیجه این که میزان سزارین و هیپرآستیمولیشن در گروه محلول خوراکی که یک سرویکس نامناسب داشتند کم‌تر از گروه واژینال بود و محلول میزوپروستول خوراکی روشی ایمن و کارا جهت القای زایمان می‌باشد. در مطالعه Hofmeyr، ۱۱ تاثیر محلول میزوپروستول خوراکی با دینوپروستون واژینال مقایسه شد ۶۹۵ خانم باردار که کاندید القای زایمان بعد از ۳۴ هفته شده بودند ۳۴۶ نفر محلول میزوپروستول خوراکی (هر دو ساعت ۲۰۰µg تا سه دوز و در صورت نامناسب بودن انقباضات به ۴۰۰µg هر دو ساعت افزایش داده می‌شد) و ۳۴۹ نفر دینوپروستونواژینال ۲mg در دو دوز به فاصله شش ساعت دریافت کردند. هدف این مطالعه زایمان واژینال در ۲۴ ساعت بود. در گروه اول ۳۸٪ و در گروه دوم ۳۶٪ به این هدف دست نیافتند. هیپرآستیمولیشن که باعث تغییر FHR شده بود در ۴٪ گروه میزوپروستول و در ۳٪ گروه دینوپروستون رخ داده بود. ریسک سزارین ۱۶٪ در مقابل ۲۰٪ بود. Outcome جنینی در هر دو گروه یکسان بود. این مطالعه نشان داد که محلول میزوپروستول خوراکی جهت القای زایمان موثر است و ریسک هیپرآستیمولیشن آن کم است. البته در مطالعه ما که تمام مادران تحت مانیتورینگ قلبی و انقباضات بودند موردی از هیپرآستیمولیشن دیده نشد که دلیل احتمالی آن همین مانیتورینگ دایمی بوده که در صورت افزایش انقباضات دوز بعدی داده نمی‌شد و در صورت شروع مجدد القا، دوز دارو به نصف کاهش می‌یافت. ریسک سزارین در محلول میزوپروستول خوراکی ۱۶٪ در

هیپرآستیمولیشن) و میزان رضایت‌مندی بیماران از نحوه القا در بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). شایع‌ترین عارضه دارویی در دو گروه تهوع استفراغ بود. در دو گروه تاکسی سیستول و هیپرآستیمولیشن دیده نشد. میانگین مدت زمان القا تا زایمان در گروه محلول میزوپروستول خوراکی نسبت به گروه اکسی‌توسین به میزان معنی‌داری کم‌تر بود ($11/07 \pm 3/62$) در برابر $14/87 \pm 3/11$ ساعت ($P=0/001$). میانگین آپگار دقیقه پنجم نوزادان بین دو گروه محلول میزوپروستول خوراکی و اکسی‌توسین (به ترتیب $9/45 \pm 0/82$ در برابر $9/61 \pm 0/78$) اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). هیچ موردی از مرگ و میر مادری و نوزادی وجود نداشت و میانگین دوز مصرفی میزوپروستول $169/7 \pm 65/7$ میکروگرم بود. حداکثر زمان اینداکشن ۲۴ ساعت بوده و در صورت عدم پاسخ در ۲۴ ساعت پس از شروع اینداکشن، با تشخیص عدم پاسخ زایمان سزارین انجام شد.

بحث

بر اساس جستجوی ما تاکنون در کشورمان ایران از محلول میزوپروستول خوراکی به عنوان القای زایمان در خانم‌های باردار استفاده نشده است. مطالعاتی در رابطه با مقایسه میزوپروستول خوراکی با واژینال یا زیر زبانی در القای زایمان در حاملگی ترم انجام شده ولی در مورد کارایی محلول میزوپروستول خوراکی در اینداکشن که دوز آن در مقایسه با سایر اشکال آن بسیار کم‌تر است به طوری که از دوز ۲۰ میکروگرم در ساعت در چهار ساعت اول شروع و بر اساس نیاز دوز آن قابل افزایش یا کاهش است مطالعه‌ای نیافتیم. با توجه به اهمیت موضوع بررسی ما بر روی مادران باردار با سن بارداری بیش‌تر از ۳۴ هفته که کاندید ختم حاملگی و نیاز به القای زایمان در بیمارستان زنان تهران از تاریخ ۱۳۸۸/۱۰/۱ لغایت ۱۳۸۹/۱۰/۱ داشتند انجام شد. در مطالعه حاضر نشان داده شد که نه تنها اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر عوارض دارویی، آپگار نوزادان، نوع زایمان و رضایت‌مندی مادران از داروی مورد استفاده در القای زایمان ($P>0/05$) وجود نداشت بلکه در گروه محلول میزوپروستول خوراکی مدت زمان شروع القا تا زایمان واژینال به طور معنی‌داری کم‌تر شده بود ($P=0/001$). هیچ موردی از مرگ مادری و مرگ نوزادی در دو گروه وجود نداشت. در مطالعه Cheng SY، ۱۰ محلول میزوپروستول خوراکی در ۱۰۱ زن باردار با

ساعت اول و متوسط فاصله زمانی بین شروع القا تا زایمان واژینال بود. هدف ثانویه شامل نیاز به تقویت القا با اکسی‌توسین، دوز توتال میزوپروستول، تعداد زایمان سزارین، شکست القا، هیپرآستیمولیشن رحمی و اوت‌کام جنینی بود. نتیجه این مطالعه ۹۷/۴٪ در ۲۴ ساعت اول وارد اکتیو فاز شدند و ۹۳/۵٪ در ۲۴ ساعت اول زایمان واژینال داشتند. متوسط فاصله زمانی ۷/۹ ساعت بود. متوسط و میانگین دوز مصرفی میزوپروستول ۲۰۶ میکروگرم بود. هشت نفر نیاز به اکسی‌توسین پیدا کردند و هیپرآستیمولیشن دیده نشد. این مطالعه نشان داد که محلول میزوپروستول خوراکی یک روش ایمن و موثر در القای زایمان می‌باشد و دوز آن قابل تنظیم است. در بررسی ما متوسط فاصله زمانی ۱۱/۰۷ ساعت و میانگین دوز مصرفی میزوپروستول ۱۷۰ میکروگرم بود و ۸۴٪ در ۲۴ ساعت زایمان واژینال داشتند و بعد از ۲۴ ساعت با تشخیص عدم پاسخ به اینداکشن، سزارین می‌شدند. در مطالعه‌ای در بیمارستان Johannesburg در آفریقای جنوبی ۱۶ در ۲۵ زن از محلول میزوپروستول خوراکی هر دو ساعت ۲۰۰µg تا سه دوز و بعد به ۴۰µg افزایش داده می‌شد استفاده شد. ۱۸ نفر در عرض ۳۲ ساعت زایمان واژینال کرد و دو نفر دچار هیپرآستیمولیشن شد و سزارین در ۲۰٪ رخ داد. در مطالعه Dällenbach P دوز کم محلول میزوپروستول خوراکی با دینوپروستون واژینال جهت Ripening سرویکس و القای زایمان در خانم‌های با معیار نمره‌دهی بیشاب <۶ مقایسه شد.^{۱۷} سزارین در دو گروه به ترتیب ۱۸٪ و ۱۹٪ بود. هیپرآستیمولیشن ۹٪ در برابر ۱۴٪ و Outcome جنینی تفاوتی نداشت. در این مطالعه اختلافی بین دو روش دوز کم محلول میزوپروستول خوراکی با دینوپروستون واژینال جهت Ripening سرویکس وجود نداشت. با بررسی و مقایسه این مطالعات و مطالعه حاضر می‌توان چنین استنباط کرد که در صورت وجود داشتن معیارهای ورود و نداشتن معیارهای خروجی (همان‌طور که در متن ذکر شد)، می‌توان محلول میزوپروستول خوراکی را جایگزین سایر روش‌های فارماکولوژیک مثل دینوپروستون، اکسی‌توسین و سایر روش‌های مصرفی میزوپروستول اعم از خوراکی، زیر زبانی و واژینال کرد چون هم دوز آن کم‌تر است و هم روش استفاده آن آسان‌تر است و کارایی و ایمنی آن در القای زایمان مشابه و حتی در بعضی مطالعات بهتر از سایر روش‌های فارماکولوژیک مثل دینوپروستون و اکسی‌توسین بوده است.

مقابل ۲۶٪ در گروه اکسی‌توسین در مطالعه ما بود. در مطالعه Matonhodze BB ۱۲ مقایسه سه متد جهت القا در خانم‌های باردار با مامبران سالم شده بود ۱- اکستراآمنیوتیک فولی کاتر به همراه محلول میزوپروستول در ۱۷۴ زن، ۲- محلول میزوپروستول خوراکی به تنهایی در ۱۷۶ زن، ۳- دینوپروستون واژینال در ۱۷۶ زن. هدف اولیه در این سه متد زایمان واژینال در ۲۴ ساعت اول بود که در هر سه گروه مشابه بود. زایمان سزارین، استفاده از وکیوم و نیاز به تقویت القا در گروه اول بیش‌تر بود ولی این اختلاف معنی‌دار نبود. عوارض جانبی و عوارض جنینی در هر سه گروه مشابه بود و اضافه کردن فولی کاتر اثر مفیدی در برابر میزوپروستول تنها یا دینوپروستون ندارد. این مطالعه هم نشان داد که محلول میزوپروستول خوراکی جهت القای زایمان موثر است و اضافه کردن فولی کاتر در آماده کردن سرویکس کمک چندانی نکرده و می‌توان از محلول میزوپروستول خوراکی به تنهایی، همانند آنچه در مطالعه ما انجام شده جهت اینداکشن استفاده کرد. در مطالعه Wing DA^{۱۳} میزوپروستول خوراکی (۱۰۰µg هر چهار ساعت تا شش دوز) با اکسی‌توسین وریدی جهت القای زایمان در زنان با سرویکس مناسب (معیار نمره‌دهی بیشاب <۶) مقایسه شد. نتیجه این مطالعه این بود که در مواردی که سرویکس مناسب است میزوپروستول ارجحیتی ندارد و عوارض هیپرآستیمولیشن آن بیش‌تر است و احتمال پارگی رحمی دارد. البته در این مطالعه از دوز بالای میزوپروستول خوراکی استفاده شده و با توجه به این که معیار نمره‌دهی بیشاب <۶ می‌بایست از دوز کم‌تر استفاده می‌شد تا خطر پارگی رحمی از بین برود. در مطالعه ما بر خلاف مطالعه حاضر معیار نمره‌دهی بیشاب <۶ بود و با این شرایط از دوز بسیار کم‌تر ۲۰µg استفاده شد و هیچ موردی از هیپرآستیمولیشن و پارگی رحمی دیده نشد. در مطالعه Zateroglu ایمنی و کارایی میزوپروستول واژینال با اکسی‌توسین جهت رپ شدن (Ripening) سرویکس در زنان دچار پارگی زودرس غشاهای جنینی (PROM) که در زمان ترم مراجعه کرده بودند مقایسه شد.^{۱۴} نتایج زایمان واژینال و سزارین و آپگار در هر دو گروه مشابه بود. در مطالعه Cheng SY، ۷۷ خانم باردار (۳۷ نولی‌پار و ۴۰ مولتی‌پار) که کاندید القای زایمان بعد از هفته ۳۷ بارداری با سرویکس نامناسب معیار نمره‌دهی بیشاب >۷ بودند تحت القا با محلول میزوپروستول قرار گرفتند.^{۱۵} هدف اولیه در این مطالعه تعداد زایمان واژینال در ۲۴

References

1. American College of Obstetricians Gynecologists. ACOG technical bulletin. Induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53(1):65-72.
2. Tromans PM, Beazley J, Shenouda PI. Comparative study of oestradiol and prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the unfavourable cervix before induction of labour. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6265):679-81.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD, editors. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
4. Edwards RK, Richards DS. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(3):440-6.
5. Trevor AJ, Katzung BG, Masters S, editors. *Katzung and Trevor's Pharmacology: Examination and Board Review*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
6. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):316-32.
7. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000941.
8. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):88-92.
9. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999;93(2):275-80.
10. Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):119-25.
11. Hofmeyr GJ, Alfırevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG* 2001;108(9):952-9.
12. Matonhodze BB, Hofmeyr GJ, Levin J. Labour induction at term: a randomised trial comparing Foley catheter plus titrated oral misoprostol solution, titrated oral misoprostol solution alone, and dinoprostone. *S Afr Med J* 2003;93(5):375-9.
13. Wing DA, Fassett MJ, Guberman C, Tran S, Parrish A, Guinn D. A comparison of orally administered misoprostol to intravenous oxytocin for labor induction in women with favorable cervical examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1689-94; discussion 1694-6.
14. Zeteroğlu S, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Güvercinçi M, Sahin G, Kamaci M. A prospective randomized study comparing misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(5):283-7.
15. Cheng SY, Chen TC. Pilot study of labor induction with titrated oral misoprostol. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45(3):225-9.
16. Hofmeyr GJ, Matonhodze BB, Alfırevic Z, Campbell E, de Jager M, Nikodem C. Titrated oral misoprostol solution: a new method of labour induction. *S Afr Med J* 2001;91(9):775-6.
17. Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):162-7.

Titrated oral misoprostol solution compared with oxytocin for induction of labor in women with unfavorable cervix

Received: June 01, 2011 Accepted: June 27, 2011

Abstract

Shirin Niroomanesh M.D.¹
Masoumeh Dadashaliha M.D.^{2*}
Mina Akrami M.D.²

1- Department of Perinatology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Obstetrics and
Gynecology, Women Hospital
(Mirza Koochackkhan), Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: Uterine contractions and an appropriate cervix are two important factors in labor contributing to good pregnancy outcomes. Oxytocin and prostaglandins, such as misoprostol, are used for the induction of labor. Misoprostol is used for cervical ripening and labor induction. The aim of this trial was to compare the efficacy and safety of titrated oral misoprostol solution with oxytocin for labor induction in pregnant women with an unfavorable cervix.

Methods: In this randomized double-blind clinical trial, 140 women with a gestational age of 34–42 weeks and an unfavorable cervix were recruited. The participants had an indication for labor induction and had been referred to the Women's Hospital in Tehran, Iran between January 2010 and January 2011. The participants were randomly assigned to receive 20 µg/hour titrated oral misoprostol plus intravenous placebo or 6 mU/min oxytocin plus oral placebo. In case contractions were inadequate, the drug doses were gradually increased. Pharmacological complications, the mean interval from the start of induction till vaginal delivery and delivery type were monitored and analyzed in both groups.

Results: The mean interval from the start of induction till vaginal delivery in misoprostol group was shorter than the oxytocin group (11.07±3.42 vs. 14.87±3.21 hours, P=0.001). The frequency of pharmacological complications and vaginal or cesarean deliveries were similar between the two groups (P>0.05).

Conclusion: Use of titrated oral misoprostol is a safe and effective method for labor induction in pregnant women with unfavorable cervix. Misoprostol is associated with a shorter interval from induction to vaginal delivery than oxytocin.

Keywords: Cervix, induction, labor, misoprostol, oxytocin.

* Corresponding author: Dept. of
Obstetrics and Gynecology, Women
Hospital (Mirza Koochackkhan),
Karimkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88900002
E-mail: dadashaliha@razi.tums.ac.ir