

تاثیر میزوپروستول زیربانی همراه با اکسی توسین در کاهش خونریزی حین و پس از عمل سزارین: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۰۵ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

زمینه و هدف: خونریزی پس از زایمان از علل اصلی مرگ‌ومیر مادران در کشورهای در حال توسعه است. در مقایسه با زایمان واژینال، زنانی که سزارین می‌شوند در معرض خطر بیشتری برای خونریزی پس از زایمان و نیاز به تزریق خون قرار دارند. این خطر در حضور عواملی مثل چندقلویی، پلی‌هیدرامنیوس، پره‌اکلامپسی شدید، خونریزی پره‌پارتوم، لیبر طولانی، القاء لیبر و چاقی افزایش می‌یابد. اکسی توسین برای جلوگیری از آتونری رحم حین سزارین استفاده می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر میزوپروستول زیربانی همراه با اکسی توسین در کاهش خونریزی حین و پس از سزارین بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده در بیمارستان ام‌البنین (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد، از مهر ۱۳۹۵ تا دی ۱۳۹۶ بر روی ۹۰ زن حامله ترم که ریسک فاکتور خونریزی پس زایمان داشتند و تحت سزارین اورژانس با بی‌حسی اسپینال قرار گرفتند انجام شد. پس از زایمان، انفوزیون ۴۰ واحد اکسی توسین داخل یک لیتر سرم نرمال سالین انجام شد، سپس بیمارانی که دو گروه مداخله (میزوپروستول زیربانی) و کنترل (عدم تجویز میزوپروستول) تقسیم شدند.

یافته‌ها: میزوپروستول زیربانی همراه با اکسی توسین حین سزارین باعث کاهش معنادار خونریزی طی شش ساعت اول پس از عمل شد. افت هموگلوبین و خونریزی حین عمل بین دو گروه مشابه بود. عوامل یوترونیکی کمتری در گروه مداخله استفاده شد. عوارض جانبی در دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری: در زنان پرخطر برای خونریزی پست‌پارتوم تجویز میزوپروستول زیربانی همراه با اکسی توسین نسبت به اکسی توسین به تنهایی، سبب کاهش خونریزی حین و پس از سزارین شد.

کلمات کلیدی: زایمان سزارین، میزوپروستول، اکسی توسین، خونریزی پس از زایمان، بی‌دردی نخاعی.

معصومه میر تیموری، لیلا پورعلی*،
فریده اخلاقی، رویا جلالی باجگیران

گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

*نویسنده مسئول: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان
قائم، دفتر گروه زنان.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷

E-mail: pourafili@mums.ac.ir

مقدمه

گذشته منجر به افزایش شیوع خونریزی‌های پست‌پارتوم در کشورهای با درآمد بالا نیز شده است.^۱ خطر بروز خونریزی پست‌پارتوم در حضور ریسک فاکتورهایی مانند چندقلویی، پلی‌هیدرامنیوس، گراند مولتی‌پاریتی (پریته بیشتر از پنج)، پره‌اکلامپسی شدید، خونریزی پره‌پارتوم، لیبر طولانی، القاء لیبر، چاقی و آنمی افزایش می‌یابد.^{۲-۴} خونریزی زایمانی همراه با فشارخون بالا و

سزارین یکی از شایعترین اعمال جراحی در سراسر دنیا است.^۱ در مقایسه با زایمان واژینال، زنانی که تحت سزارین قرار می‌گیرند در معرض خطر بیشتری برای خونریزی پس از زایمان و نیاز به تزریق خون قرار دارند.^{۲-۴} افزایش جهانی بروز زایمان سزارین در دهه

المبین (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد، از مهر ۱۳۹۵ تا دی ۱۳۹۶ بر روی ۹۰ مادر باردار که شرایط ورود به مطالعه را داشته و فرم رضایت را امضا کرده بودند انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان با بارداری ترم و سطح هموگلوبین 11 mg/dl و پلاکت < 100 هزار بود که هیچ سابقه‌ای از اختلالات انعقادی نداشتند و حداقل یک ریسک فاکتور خونریزی پست‌پارتوم (شامل چندقلویی، پلی‌هیدرامینوس، ماکروزومی (وزن نوزاد $\leq 4 \text{ kg}$) زایمان طولانی یا دیستوشی براساس پارتوگرام، تقویت لیبر، چاقی (اندکس توده بدنی $< 30 \text{ kg/m}^2$ ، گراند مولتی‌پاریتی (پاریتی ≤ 4))، آبریزش طولانی، خونریزی پره‌پارتوم، پره‌کلامپسی شدید و اکلامپسی و سابقه پیشین خونریزی پست‌پارتوم) را دارا بودند و تحت سزارین اورژانس با بی‌حسی اسپینال قرار گرفته بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت به ادامه شرکت در مطالعه (حین و پس از عمل)، چسبندگی داخل شکمی حین عمل، آسیب مثانه و روده و سایر احشا حین عمل، اتصال غیرطبیعی جفت به رحم و گسترش برش رحمی درحین انجام سزارین بود.

پس از دریافت رضایت آگاهانه کتبی، برای هر یک چک لیستی حاوی اطلاعات دموگرافیک و سابقه مامایی شامل: سن مادر، سن بارداری، پرتی، وزن مادر، وزن نوزاد، تعداد ریسک فاکتورهای خونریزی پس از زایمان، سابقه دیابت، فشارخون بالا و دیلاتاسیون سرویکس در زمان سزارین تکمیل گردید.

افراد با استفاده از جدول اعداد تصادفی کامپیوتری و پاکت‌های در بسته به دو گروه مداخله (۴۵ نفر) و شاهد (۴۵ نفر) تقسیم‌بندی شدند. پس از باز شدن پاکت در بسته توسط تکنسین بیهوشی، بیمار و متخصص بیهوشی در جریان تخصیص گروه‌بندی قرار گرفتند ولی جراح و فرد تکمیل‌کننده پرسشنامه و فردی که تجزیه و تحلیل آماری را انجام می‌دادند از گروه‌بندی بیماران اطلاعی نداشتند. آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی (سفازولین 1 g داخل وریدی) پیش از برش پوستی، (بجز در زنانی که در حال مصرف آنتی‌بیوتیک بودند) تجویز شد.

تمام بیماران در هر دو گروه با تزریق 12 mg بوپروکائین و $25 \text{ } \mu\text{g}$ فنتانیل در فضای ساب آراکتوئید بین مهره L4 و L5 تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند. جهت یکسان‌سازی مدت زمان عمل و تکنیک جراحی و برآورد میزان خونریزی و درخواست عوامل

عقوت به‌عنوان سه علت اصلی مرگ‌ومیر مادران در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه شناخته شده‌اند. خونریزی زایمانی علت اصلی پذیرش زنان حامله در واحدهای مراقبت ویژه است. در کشورهای در حال توسعه نقش خونریزی از این حد نیز بیشتر است. در واقع خونریزی مهمترین علت مرگ مادران در سرتاسر جهان و عامل نیمی از تمام موارد مرگ‌های پس از زایمان در کشورهای در حال توسعه است.^۷

میزوپروستول (Cytotec) نوعی آنالوگ صنایع پروستاگلندین E1 است که استفاده از آن هم برای پیشگیری و هم برای درمان آتونی و خونریزی پس از زایمان ارزیابی شده است. استفاده آسان از میزوپروستول، قیمت ارزان و پایداری در دمای اتاق از مزایای این دارو می‌باشد. سطح سرمی میزوپروستول با توجه به نحوه تجویز متفاوت است. در تجویز خوراکی یا زیرزبانی به سرعت به حداکثر سطح سرمی رسیده و پس از یک تا سه ساعت کاهش می‌یابد، برعکس در تجویز واژینال و بوکال دیرتر به سطح سرمی حداکثر رسیده و مدت طولانی‌تری در پیک اثر باقی می‌ماند. مطالعات فارماکوکینتیک نشان داد که فراهمی زیستی میزوپروستول پس از تجویز زیرزبانی، بالاتر از تجویز خوراکی، رکتال و یا واژینال آن می‌باشد.^۸ نتیجه‌گیری دو متآنالیز نشان داد که میزوپروستول در کاهش خونریزی پس از زایمان تاثیری مشابه اکسی‌توسین داشته و ترکیب میزوپروستول و اکسی‌توسین در کاهش خونریزی پست‌پارتوم بهتر از اکسی‌توسین به تنهایی بوده است.^{۹،۱۰} با این حال زنان با عوامل خطر شناخته شده برای خونریزی پست‌پارتوم که انتظار می‌رفت از جایگزینی با عوامل یوتروتونیک (Uterotonic agents) اضافه سود ببرند، به‌طور کامل یا نسبی از چندین مطالعه حذف شدند.^{۱۱-۱۵} مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات میزوپروستول زیرزبانی در کاهش خونریزی پس از سزارین در زنان با عوامل خطر شناخته شده برای خونریزی پست‌پارتوم انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، پس از تصویب در کمیته اخلاق با کد IR.MUMS.fm.REC.1394.354 و ثبت در سایت کارآزمایی بالینی با کد IRCT2016030126857N1 در بیمارستان زنان

متغیرهای مخدوشگر از مدل‌های خطی عمومی استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه در صورت توزیع نرمال داده‌ها از Independent samples t-test و در غیر این صورت از Mann Whitney U test استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از Chi-square test و در صورت لزوم از آزمون Fisher's exact test استفاده شد. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۹۰ نفر در دو گروه مداخله و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه مداخله $31/3 \pm 7/42$ سال و در گروه کنترل $30/2 \pm 5/75$ سال بود. میانگین سنی بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($P=0/399$). سایر ویژگی‌های دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

همچنین علت انجام زایمان سزارین در دو گروه کنترل و مداخله مشابه بود و تفاوت آماری معناداری نداشت (جدول ۲). افزون‌بر آن میانگین میزان خونریزی در حین عمل بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۳).

میانگین حجم خونریزی واژینال در شش ساعت اول پس از عمل بین دو گروه اختلاف معناداری داشت ($P < 0/001$) (جدول ۴). میانگین مقدار هماتوکریت پیش از عمل و شش ساعت پس از عمل، میانگین میزان تغییرات هموگلوبین شش ساعت پس از عمل نسبت به پیش از عمل، میانگین میزان تغییرات هماتوکریت شش ساعت پس از عمل نسبت به پیش از عمل و میانگین تعداد پلاکت پیش از عمل و شش ساعت پس از عمل سزارین در گروه‌های مداخله و کنترل مورد بررسی قرار گرفت که تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P=0/001$).

میانگین‌های فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، تعداد نبض و درجه حرارت پیش و شش ساعت پس از عمل در دو گروه مداخله و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. با انجام آزمون‌های آماری تفاوت معناداری بین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد نبض پیش و شش ساعت پس از عمل بین دو گروه وجود نداشت. در ضمن نتایج نشان داد که اختلاف معناداری بین درجه حرارت در دو گروه

یوتروتونیک اضافه، کلیه اعمال سزارین توسط یک جراح انجام شد. در تمام شرکت‌کنندگان برش رحم به روش عرضی روی سگمان تحتانی رحم انجام شد. میزان مایع آمنیوتیک که پس از باز کردن رحم ساکشن می‌شد توسط تکنسین بیهوشی ثبت شد. در گروه مداخله پس از کلامپ بندناف، $400 \mu\text{g}$ میزوپروستول در فضای زیرزبانی بیمار توسط تکنسین بیهوشی قرار داده شد.

به‌طور همزمان، برای هر دو گروه، انفوزیون داخل وریدی 40 واحد اکسی‌توسین در 1000 ml سرم رینگر با سرعت 10 ml/min به مدت 30 دقیقه و سپس ادامه آن به صورت 2 ml/min به مدت یک ساعت انجام شد. جفت توسط کشش کنترل شده پس از جدایی خودبه‌خود حذف شد، سپس رحم از انسزیون خارج شده و در صورت لزوم جراح عوامل یوتروتونیک اضافی را براساس یافته‌های بالینی اتونی رحم در طی عمل جراحی درخواست می‌کرد. در صورت لزوم مترژن (Methyletergometrine) و یا اکسی‌توسین به انفوزیون اکسی‌توسین استاندارد اولیه اضافه و توسط تکنسین بیهوشی تزریق می‌شد. برش رحم در دو لایه با نخ کرومیک شماره یک بسته شد. زمان شروع جراحی، زمان خروج جفت و حجم مایع آمنیوتیک و خون ساکشن شده در پایان عمل سزارین توسط پرستار اتاق عمل ثبت شد.

با کمک متخصص بیهوشی میزان حجم خون از دست رفته پس از خروج جفت طی عمل با محاسبه مجموع حجم خون از دست رفته در ساکشن، تعداد گازهای مصرفی (هر گاز مصرفی معادل 5 ml) و تعداد لنگازهای مصرفی (هر لنگاز مصرفی معادل 50 ml) محاسبه شد. همچنین حجم خونریزی واژینال طی شش ساعت اول پس از عمل براساس تفاوت وزن خشک و وزن آغشته به خون پد های مصرفی تعیین شد (تفاوت وزن خشک و خونی پد تقسیم بر $1/05$). علایم حیاتی شامل تعداد نبض و فشارخون و درجه حرارت پیش و شش ساعت پس از سزارین یادداشت شد. همچنین میزان هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد پلاکت پیش و شش ساعت پس از عمل سزارین اندازه‌گیری و تعیین شد. در صورت نیاز به ترانسفوزیون در هر کدام از بیماران میزان فرآورده دریافتی در فرم پرسشنامه آنان ثبت شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 23 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) جهت کنترل

مداخله و کنترل در ابتدای مراجعه وجود نداشت ($P=0/737$). اما به گروه کنترل در شش ساعت اول پس از عمل داشتند ($P=0/007$). افراد گروه مداخله به طور معناداری میانگین درجه حرارت بالاتری نسبت

جدول ۱: خصوصیات زمینه‌ای شرکت‌کنندگان در دو گروه شاهد و مداخله

خصوصیت	گروه شاهد تعداد=۴۵	گروه مداخله تعداد=۴۵	P
سن (سال)	۳۰/۵±۲/۷۵	۳۱/۶±۳/۴۲	*۰/۳۹۹
پاریتته (تعداد)	۲/۱±۳/۶۵	۲/۱±۷/۵	*۰/۳۲۴
سن بارداری (هفته)	۳۹/۰±۱/۹۵	۳۸/۰±۸/۹۰	*۰/۱۹۸
وزن مادر (kg)	۸۲/۸±۴/۳۷	۸۱/۱۱±۵/۵۴	*۰/۶۷۷
وزن نوزاد (g)	۷۸۹±۳۶۹۱	۶۲۲±۳۷۹۸	*۰/۴۷۸
تعداد ریسک فاکتورها (تعداد)			
۱	۳۳	۲۵	**۰/۰۷۸
≥۲	۱۲	۲۰	
تعداد سزارین پیشین (تعداد)			
ندارد	۲۸(۶۲/۲)	۲۰(۴۴/۴)	**۰/۳۲۱
۱	۱۱(۲۴/۴)	۱۳(۲۸/۹)	
۲	۵(۱۱/۱)	۱۰(۲۲/۲)	
۳	۱(۲/۲)	۲(۴/۴)	
بیماری طبی زمینه‌ای			
ندارد	۲۶(۵۷/۸)	۲۷(۶۰)	**۰/۹۵۸
دیابت	۱۱(۲۴/۴)	۱۱(۲۴/۴)	
هایپرتانسیون	۸(۱۷/۸)	۷(۱۵/۶)	
دیلاتاسیون سرویکس (cm)	۴/۲±۶/۹۳	۴/۲±۱/۴۲	*۰/۳۷۰

* آزمون آماری: Independent samples t-test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، ** Chi-square test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه اندیکاسیون انجام زایمان سزارین در دو گروه شاهد و مداخله

علت سزارین	گروه شاهد تعداد(درصد)	گروه مداخله تعداد(درصد)	P*
دستوشی	۱۰(۲۲/۲)	۷(۱۵/۶)	
سزارین پیشین	۱۸(۴۰)	۲۴(۵۳/۳)	
دیسترس جنین	۵(۱۱/۱)	۳(۶/۷)	*۰/۸۰۱
بریچ	۳(۶/۷)	۴(۸/۹)	
دوقلوبی	۶(۱۳/۳)	۵(۱۱/۱)	
غیره	۳(۶/۷)	۲(۴/۴)	

* آزمون آماری: Likelihood Ratio test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: میانگین میزان خونریزی در حین عمل سزارین در گروه شاهد و مداخله براساس حجم خون داخل ساکشن و تعداد گاز و لنگاز آغشته به خون

خونریزی حین عمل	گروه شاهد تعداد=۴۵	گروه مداخله تعداد=۴۵	P*
تعداد گاز آغشته به خون	۱±۹/۱۵	۹/۲±۱/۱۹	۰/۴۷۳
تعداد لنگاز آغشته به خون	۰/۱±۵۸/۰۷	۰/۴۹±۰/۷۶	۰/۶۵۲
حجم خون داخل ساکشن (ml)	۹۸±۵۶/۱۵	۵۶۰/۶۵±۴/۳۳	۰/۸۰۱
حجم کل خونریزی حین عمل (ml)	۶۲۶/۱۳۳±۸/۶۶	۶۳۰/۸۶±۸/۹۹	۰/۸۶۹

* آزمون آماری: Independent samples t-test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۴: میانگین میزان خونریزی واژینال در شش ساعت اول پس از عمل سزارین در گروه شاهد و مداخله براساس تفاوت وزن پد مصرفی

میزان خونریزی (ml)	گروه شاهد تعداد=۴۵	گروه مداخله تعداد=۴۵	P*
میزان خونریزی (ml)	۱۰۷/۹±۲۷/۹۰	۶۲/۶±۱۴/۳۳	۰/۰۰۱

* آزمون آماری: Independent samples t-test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۵: مقایسه عوارض جانبی میزوپروستول در دو گروه مداخله و شاهد

عوارض جانبی	گروه شاهد	گروه مداخله	P*
ندارد	۴۰(٪۸۹/۹)	۳۱(٪۶۷/۹)	
لرز	۳(٪۶/۷)	۹(٪۲۰)	
تب	۱(٪۲/۲)	۲(٪۴/۴)	
تهوع	۱(٪۲/۲)	۳(٪۶/۷)	۰/۱۲۹

* آزمون آماری: Likelihood Ratio test برای مقایسه دو گروه استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استفاده از میزوپروستول زیرزبانی پروفیلاکتیک در همراهی با اکسی‌توسین حین عمل سزارین باعث کاهش معنادار میزان خونریزی طی شش ساعت اول پس از عمل شد. مطالعه Pakniat و همکاران به منظور ارزیابی اثربخشی ترکیب اکسی‌توسین و میزوپروستول در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی و میزوپروستول به تنهایی در کاهش خونریزی حین عمل سزارین انجام شد. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی آینده‌نگر

گروه کنترل دریافت کردند و این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($P=0/014$). نیاز به ترانسفوزیون خون در دو گروه کنترل و مداخله نبود و هیچیک از افراد دو گروه نیازمند مداخله جراحی اضافه نشدند. میانگین زمان عمل در هر دو گروه مشابه بود و تفاوت معناداری نداشت ($P=0/0576$). عوارض جانبی میزوپروستول شامل لرز و تب و تهوع در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت آماری معناداری نداشت ($P=0/129$). علیرغم این که میانگین درجه حرارت در گروه مداخله پس از عمل بالاتر بود ولی میزان تب ($T \geq 38$) در دو گروه مداخله و کنترل معنادار نبود (جدول ۵).

داشتند و افت هموگلوبین پس از عمل در گروه میزوپروستول به طور چشمگیری کمتر بود. این مطالعه شامل زنانی با ریسک خطر بالا و بدون ریسک خطر برای خونریزی پست‌پارتوم بود که تحت سزارین الکتیو یا اورژانس با بی‌حسی اسپینال یا بی‌هوشی عمومی قرار گرفته بودند. در مطالعه حاضر تمامی افراد با ریسک خطر بالا برای خونریزی پست‌پارتوم بودند و تحت سزارین اورژانس با بی‌حسی اسپینال قرار گرفته بودند.

در مطالعه حاضر میزان خونریزی حین عمل و افت هموگلوبین در هر دو گروه مشابه بود که شاید به دلیل استفاده از دوز بالاتر اکسی‌توسین باشد (۴۰ واحد در برابر ۲۰ واحد). مشابه با نتایج مطالعه El Tahan میزان نیاز به عوامل یوتروتونیک اضافه در مطالعه حاضر نیز در گروه مداخله کمتر بود.^{۱۵}

مطالعه Chaudhuri و همکاران با هدف ارزیابی اثربخشی ترکیب میزوپروستول و اکسی‌توسین در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی در کاهش خونریزی حین و پس از سزارین در میان زنانی که ریسک فاکتور خونریزی پست‌پارتوم داشتند انجام شد.^{۱۸} ۳۹۶ زن که حداقل یک ریسک فاکتور خونریزی پست‌پارتوم داشتند در دو گروه به طور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول ۴۰۰ µg میزوپروستول زیرزبانی پس از تولد نوزاد و گروه دوم به میزان مشابه پلاسیبو دریافت کرد. هر دو گروه ۱۰ واحد اکسی‌توسین عضلانی و سپس ۱۰ واحد اکسی‌توسین در ۵۰۰ ml رینگلاکتات با انفوزیون وریدی دریافت کردند. براساس نتایج این مطالعه میزان متوسط خونریزی حین عمل در گروه میزوپروستول به طور چشمگیری کمتر بود ولی متوسط میزان خونریزی پس از عمل در گروه میزوپروستول مختصری کمتر از گروه پلاسیبو بود. براساس نتایج این مطالعه تاثیر میزوپروستول در همراهی با اکسی‌توسین در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی، در کاهش خونریزی پست‌پارتوم بیشتر بود که مشابه با نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌باشد. مطالعه Ugwu و همکاران با هدف ارزیابی اثربخشی میزوپروستول زیرزبانی همراه با اکسی‌توسین در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی در کاهش خونریزی حین و پس از سزارین انجام شد.^{۱۹} این کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۱۲۰ زن که قرار بود تحت زایمان سزارین قرار بگیرند انجام شد. گروه اول ۲۰ واحد اکسی‌توسین داخل وریدی پس از کلامپ بندناف و گروه دوم ۲۰ واحد اکسی‌توسین داخل وریدی همراه با ۴۰۰ µg میزوپروستول

دوسوکور تصادفی شده بر روی ۱۵۰ زن با حاملگی تک قلوئی ترم که ریسک فاکتور خونریزی پست‌پارتوم نداشتند و تحت سزارین الکتیو یا اورژانس قرار گرفتند انجام شد و افراد به سه گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه اول شرکت‌کنندگان پنج واحد اکسی‌توسین همراه با ۲۰۰ µg میزوپروستول، در گروه دوم افراد ۲۰ واحد اکسی‌توسین و پلاسیبو و در گروه سوم شرکت‌کنندگان ۴۰۰ µg میزوپروستول و پلاسیبو دریافت کردند و تغییرات هموگلوبین پیش و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، نیاز به یوتروتونیک اضافه و عوارض جانبی بین سه گروه مقایسه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان خونریزی حین و پس از عمل سزارین در گروه ترکیب اکسی‌توسین و میزوپروستول از دو گروه میزوپروستول به تنهایی و اکسی‌توسین به تنهایی کمتر بود و عوارض جانبی مهمی نداشت که مشابه با نتایج مطالعه کنونی می‌باشد.^{۱۶}

در یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز که توسط Conde-Agudelo و همکاران به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی استفاده از میزوپروستول پروفیلاکتیک در کاهش خونریزی حین و پس از سزارین انجام شد، ۱۵ مطالعه (۳۱۷۴ زن) که شامل هفت مطالعه جهت بررسی اثر میزوپروستول در مقایسه با اکسی‌توسین و هشت مطالعه جهت بررسی اثر میزوپروستول همراه با اکسی‌توسین و اکسی‌توسین به تنهایی بود بررسی شدند.^{۱۷} نتیجه‌گیری این متاآنالیز نشان داد که تجویز میزوپروستول همراه با اکسی‌توسین موثرتر از اکسی‌توسین به تنهایی در کاهش خونریزی حین و پس از سزارین می‌باشد که تا حدی همسو با این مطالعه می‌باشد. علت کاهش در میزان خونریزی حین سزارین می‌تواند به دلیل حجم بالاتر نمونه در آن مطالعه باشد.

مطالعه El Tahan و همکاران با هدف ارزیابی اثربخشی میزوپروستول زیر زبانی در کاهش خونریزی حین عمل و نیاز به عوامل یوتروتونیک اضافه حین سزارین، روی ۱۷۴ زن باردار که تحت سزارین الکتیو یا اورژانس قرار گرفتند انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۴۰۰ µg میزوپروستول یا پلاسیبو پس از کلامپ بندناف تقسیم شده بودند.^{۱۵} انفوزیون وریدی ۲۰ واحد اکسی‌توسین برای تمام زنان در زمان یکسان آغاز شد. متوسط خونریزی حین عمل به طور چشمگیری در گروه میزوپروستول کمتر از گروه پلاسیبو بود. زنان کمتری در گروه میزوپروستول نیاز به عوامل یوتروتونیک اضافه

Blinding بیمار و متخصص بیهوشی از گروه‌بندی بیماران بود ولی جراح و تکمیل‌کننده چک‌لیست و فرد تحلیل‌گر آماری اطلاعی از این گروه‌بندی نداشتند، از این‌رو سعی شد تا حد امکان ضعف مرتبط با محدودیت بیان شده کاهش داده شود. محدودیت دیگر این مطالعه عدم اندازه‌گیری حجم خون باقی‌مانده روی تجهیزات اتاق عمل و ترکیب شدن مقداری از مایع آمنیون با خون داخل ساکشن بود، چرا که علیرغم محاسبه جداگانه حداکثر حجم مایع آمنیوتیک (AF) خارج شده از رحم بلافاصله پس از انجام آنسزیون رحمی، همچنان مقداری از AF وارد حفره شکم و لگن شده و احتمالاً همراه با حجم خونریزی محاسبه شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزوپروستول زیربانی در همراهی با اکسی‌توسین وریدی موثرتر از اکسی‌توسین وریدی به تنهایی در کاهش خونریزی پس از عمل سزارین در زنان پرخطر برای خونریزی پست‌پارتوم می‌باشد و باعث کاهش نیاز به یوتروتونیک اضافه می‌گردد و افزون‌بر آن عارضه جانبی مهمی نیز ندارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "تاثیر میزوپروستول زیربانی همراه با اکسی‌توسین در کاهش خونریزی حین و پس از عمل سزارین" در مقطع (دکترای تخصصی) در سال ۱۳۹۶-۱۳۹۵ و کد T4799 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی مشهد اجرا شده است.

زیربانی دریافت کردند و میزان خونریزی، لزوم استفاده از عوامل یوتروتونیک اضافه، تغییرات حجم خون و عوارض جانبی بین دو گروه مقایسه شد. براساس نتایج این مطالعه همراهی میزوپروستول با اکسی‌توسین سبب کاهش خونریزی حین و پس از سزارین و نیاز به عوامل یوتروتونیک اضافه شد ولی عوارض مادری شامل تب و لرز نیز افزایش یافت که نتایج این مطالعه نیز با نتایج این مطالعه همسو می‌باشد.^{۱۹} علت بیشتر بودن تب و لرز در مطالعه Ugwu, Chaudhuri و همکارانشان می‌تواند به علت حجم بالاتر نمونه در مطالعه آن‌ها باشد، چرا که دوز میزوپروستول و روش استفاده از آن در هر سه مطالعه مشابه بود.^{۱۹،۱۸} برخلاف مطالعه حاضر، در برخی مطالعات متوسط خونریزی حین عمل در گروه مداخله به‌طور معناداری بیشتر بود که شاید به دلیل استفاده از دوز کمتر اکسی‌توسین باشد (۴۰ واحد در مطالعه حاضر در مقابل ۱۰ و ۲۰ واحد به ترتیب در مطالعات Chaudhuri و Ugwu).^{۱۹،۱۸} از نظر میزان افت هموگلوبین و هماتوکریت در شش ساعت اول پس از عمل در مطالعه حاضر تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد که این نتیجه مخالف با نتایج برخی مطالعات دیگر می‌باشد.^{۱۹،۱۸} این تفاوت با توجه به همگن بودن بیماران از نظر ریسک فاکتورهای خونریزی پس از زایمان و نیز میزان مشابه خونریزی حین عمل در دو گروه مداخله و کنترل در مطالعه حاضر قابل توجیه است. از محدودیت‌های مهم مطالعه حاضر عدم

References

- Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(2):98-113.
- Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005;98(7):681-6.
- Combs CA, Murphy EL, Laros Jr RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991;77(1):77-82.
- Tessier V, Pierre F; Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du postpartum [Risk factors of postpartum hemorrhage during labor and clinical and pharmacological prevention]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33(8 Suppl):4S29-4S56.
- Joseph K, Rouleau J, Kramer M, Young D, Liston R, Baskett T, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *Int J Obstet Gynaecol* 2007;114(6):751-9.
- Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98(3):237-43.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, et al. Hypertensive disorders. *Williams obstetrics* 2014;24:728-9.
- Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005;71(1):22-5.
- Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):40. e1-e17.
- Hua J, Chen G, Xing F, Scott M, Li Q. Effect of misoprostol versus oxytocin during caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120(5):531-40.
- Fekih M, Jnifene A, Fathallah K, Regaya B, Memmi A, Bouguizene S, et al. Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38(7):588-93.
- Díaz RQ, Mata RC, Gutiérrez HET, Villalobos MP, Garza RM, Mendoza AM. Intrauterine misoprostol for the prevention of bleeding cesarean. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(10):469-74.
- Chalermprapra V. Efficacy of sublingual misoprostol in prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Reg 4-5 Med J* 2010;29(3):325-35.

14. Elsedeek MS. Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118(2):149-52.
15. El Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, et al. Effects of preoperative sublingual misoprostol on uterine tone during isoflurane anesthesia for cesarean section. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62(5):630-5.
16. Pakniat H, Khezri MB. The effect of combined oxytocin-misoprostol versus oxytocin and misoprostol alone in reducing blood loss at cesarean delivery: a prospective randomized double-blind study. *J Obstet Gynaecol India* 2015;65(6):376-81.
17. Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):40. e1-e17.
18. Chaudhuri P, Majumdar A. Sublingual misoprostol as an adjunct to oxytocin during cesarean delivery in women at risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128(1):48-52.
19. Ugwu IA, Enabor OO, Adeyemi AB, Lawal OO, Oladokun A, Olayemi O. Sublingual misoprostol to decrease blood loss after caesarean delivery: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2014;34(5):407-11.

Effect of sublingual Misoprostol in combination with oxytocin in reducing blood loss during and after cesarean delivery: a randomized clinical trial

Masoumeh Mirteimouri M.D.
Leila Pourali M.D.*
Farideh Akhlaghi M.D.
Roya Jalali Bajgiran M.D.

Department of Obstetrics and
Gynecology, Faculty of Medicine,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Department of
Obstetrics and Gynecology, Ghaem
Hospital, Ahmadabad St., Mashhad, Iran.
Tel: +98-51-38012477
E-mail: pouralil@mums.ac.ir

Abstract

Received: 24 Feb. 2020 Revised: 02 Mar. 2020 Accepted: 14 Sep. 2020 Available online: 21 Sep. 2020

Background: One of the main causes of maternal death in developing countries is postpartum hemorrhage. Cesarean section is one of the most common surgeries all around the world. In comparison with normal vaginal delivery, cesarean section is a greater risk factor for postpartum hemorrhage and need for blood transfusion. The risk of postpartum hemorrhage will increase when other risk factors such as multiple pregnancies, polyhydramnios, severe preeclampsia, peripartum hemorrhage, protracted labor, labor induction, and obesity are present. Oxytocin is conventionally used for the prevention of uterine atony during the cesarean section. The aim of this study was the evaluation of the effect of sublingual misoprostol in combination with oxytocin in reducing blood loss during and after cesarean delivery.

Methods: This randomized clinical trial was performed in Ommolbanin hospital; an academic hospital that is affiliated to Mashhad University of medical sciences from September 2016 to January 2018. The subjects were 90 pregnant women with a term pregnancies who were candidates for emergent cesarean delivery under spinal anesthesia and were at high risk for postpartum hemorrhage. All participants received 40 IU oxytocin in 1 liter of normal saline after delivery, and then they were randomly assigned to the intervention group who received 400 µg sublingual misoprostol in combination with oxytocin infusion, and the control group who received only oxytocin infusion without adding misoprostol.

Results: Sublingual misoprostol in combination with oxytocin infusion during cesarean section led to a significant decrease in postoperative blood loss for six hours after the surgery ($P < 0.001$). The decline in the hemoglobin and hematocrit levels and the amount of intraoperative hemorrhage were the same in both groups. Less additional uterotonic agents were needed in the misoprostol group. The frequency of fever and other side effects were similar in the two groups.

Conclusion: It seems that adding sublingual misoprostol to oxytocin infusion among high-risk women for postpartum hemorrhage is more effective for reducing blood loss during and after cesarean section.

Keywords: cesarean section, misoprostol, oxytocin, postpartum hemorrhage, spinal anesthesia.