

بررسی مقایسه‌ای اثر پروستاگلاندین داخل سرویکس و اکسی توسین داخل وریدی در القاء زایمان ترم

دکتر رباب بهدانی، عضو هیات علمی گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر رقیه مقیمی، عضو هیات علمی گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر شادی خاوری دانشور، متخصص جراحی زنان و زایمان

Comparative Study of Intracervical Prostaglandin E2 and Intravenous Oxytocin for Induction of Term Labor ABSTRACT

A randomized clinical trial study was undertaken to evaluate the effect of intravenous oxytocin (50 cases) and intracervical prostaglandin E2 (0.5 mg Tab, 50 cases) on the ripening of the cervix and frequency of successful inductions in patients with low Bishop score (< 5).

Means of maternal age, gestational age, parity, BS at admission didnot show any significant differences between the two groups. Until 6 hrs after begining treatment, 72% of oxytocin group and 74% of PGE2 group were achieved active labor and until 12 hrs, 70% and 76% delivered respectively. It was no statistically significant difference. The mean drug administration to delivery time was 7.3 ± 3.1 hrs in oxytocin group and 7.6 ± 3.1 hrs in PGE2 group (without significant difference). No difference in route of delivery was found between the two groups. Maternal complications were seen in 60% of oxytocin group and 46% of PGE2 group, without significant difference. Between maternal complications, frequency of diarrhea was higher at PGE2 group ($P=0.02$). Fetal Complications were seen 4% in the PGE2 group and 16% in oxytocin group, that was less in the first. (RR = 0.25 CI 95% : 0.06-0.97

$P<0.05$).

Key Words: Intracervical prostaglandin E2; Induction of labor; Cervical ripening

چکیده

میلی گرمی) قرار گرفتند. پس از تجویز دارو، در هر ساعت معاینه واژینال از نظر Bishop score (BS) و کنترل انقباضات رحمی از هر دو گروه بعمل می‌آمد و ضمن ثبت علائم حیاتی مادر و ضربان قلب جنین، هر گونه عوارض احتمالی مادری یا جنینی کنترل می‌شد.

بیماران دو گروه از نظر میانگین سن، پاریتی، میانه BS در زمان

طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثر پروستاگلاندین داخل سرویکس و اکسی توسین داخل وریدی در القاء زایمان ترم، در ۱۰۰ خانم واجد شرایط در بیمارستان آرش در سال ۱۳۷۸ بررسی و مقایسه شد. پس از معاینه و کسب موافقت آگاهانه، به طور تصادفی ۵۰ نفر در گروه درمانی اکسی توسین با انفوزیون داخل وریدی و ۵۰ نفر در گروه درمانی پروستاگلاندین E2 داخل سرویکس (قرص ۰/۵

ذکر شده است.

طبق گزارشات موجود استفاده از ترکیبات با دوز کم پروستاگلاندین احتمال موفقیت القاء زایمان ترم را افزایش داده، میزان بروز زایمان طولانی را کاهش می‌دهد و نیاز به دوز کلی و حداکثر اکسی‌توسین را کم می‌کند. انتظار می‌رود که تقریباً نیمی از زنانی که با این روش تحت درمان قرار می‌گیرند، ظرف ۲۴ ساعت وارد مرحله زایمانی شده وضع حمل نمایند (۱). برخی از مطالعات حاکی از کاهش میزان سزارین در هنگام استفاده از پروستاگلاندین جهت القاء زایمان می‌باشند (۹، ۸، ۶) ولی در اکثر مطالعات کاهش چشمگیری در میزان سزارین ذکر نشده است (۱۱، ۱۰، ۴).

عوارض سیستمیک این دارو تب، استفراغ و اسهال ذکر گردیده‌اند که در صورت استفاده از دوز کم دارو قابل چشم‌پوشی هستند (۱).

پیش‌آگهی نوزادان هنگام استفاده از پروستاگلاندین مشابه استفاده از اکسی‌توسین برای القاء زایمان ذکر شده است (۱).

از آنجاکه در زمینه عملی در بسیاری از مراکز درمانی کشور ما بخصوص مراکز غیردانشگاهی، القاء زایمان با اکسی‌توسین بدلیل عدم وجود پرسنل کافی و ورزیده خطرناک محسوب شده و در سرویکس نامناسب القاهای طولانی مدت با اکسی‌توسین پیش‌بینی می‌شود و از طرفی در زمینه استفاده صحیح و بجای پروستاگلاندین در القاء زایمان در کشور ما کار جدی و خاصی انجام نشده است، لذا بر آن شدیم تا اثربخشی، فواید و نتایج حاصل از مصرف پروستاگلاندین E2 داخل سرویکس را در امر القاء زایمان ترم، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی بررسی کرده و اثر آن را با انفوزیون داخل وریدی اکسی‌توسین مقایسه نماییم.

روش و مواد

جامعه مورد مطالعه خانم‌های بارداری بودند که با اندیکاسیون ختم حاملگی در بیمارستان روئین‌تن آرش در سال ۱۳۷۸ بستری می‌شدند.

شرایط ورود به مطالعه داشتن سن حاملگی بیشتر یا مساوی از ۳۷ هفته، BS > ۵، پاریتی کمتر یا مساوی از ۴ و پیرزانتاسیون سفالیک بود که به علت گذشتن از موعد زایمان، پارگی زودرس کیسه آب، عقب‌افتادگی رشد داخل رحمی، کاهش مایع، احساس کاهش حرکت جنین توسط مادر و یا پره‌اکلامپسی کاندید ختم

پذیرش، سن حاملگی و علت ختم حاملگی با یکدیگر اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند. در ۷۲٪ از گروه اکسی‌توسین و ۷۴٪ از گروه پروستاگلاندین، ۶ ساعت پس از تجویز دارو، زایمان فعال شروع شد و به ترتیب در ۷۰٪ و ۷۶٪ تا ۱۲ ساعت پس از تجویز دارو زایمان انجام گردید. در هیچیک از موارد مذکور بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌دار وجود نداشت. میانگین فاصله زمانی از تجویز دارو تا انجام زایمان در دو گروه به ترتیب $3/1 \pm 7/3$ و $3/1 \pm 7/6$ ساعت و بدون اختلاف معنی‌دار آماری بود. نحوه انجام زایمان در بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت. ۶۰٪ گروه اکسی‌توسین و ۴۶٪ گروه پروستاگلاندین دچار عوارض مادری شدند که آزمون آماری اختلاف بین دو گروه را معنی‌دار نشان نداد. در بین عوارض مادری، میزان بروز اسهال در گروه پروستاگلاندین بطور برجسته بیش از گروه اکسی‌توسین بود ($P=0/02$). موارد ابتلا به عارضه جنینی بطور چشمگیر در گروه پروستاگلاندین کمتر از گروه اکسی‌توسین بود (۴٪ در برابر ۱۶٪) ($RR = 0/25$ ، $95\% CI: 0/06-0/97$ $P < 0/05$).

مقدمه

استفاده از انواع پروستاگلاندین‌ها به عنوان محرکی در القاء زایمان در هر یک از سه ماهه‌های حاملگی و نیز جهت شروع زایمان ترم ذکر شده است (۳، ۲، ۱).

پروستاگلاندین‌ها عموماً متقبض‌کننده رحم محسوب شده و در هر مرحله‌ای از بارداری که تجویز شوند، موجب انقباضات مؤثر رحمی و ایجاد سقط یا زایمان می‌گردند (۱).

تجویز خوراکی یا داخل واژینال پروستاگلاندین حتی در بیمارانی که قبلاً سزارین شده‌اند، به اندازه اکسی‌توسین داخل وریدی مؤثر می‌باشد (۳).

در مطالعات متعددی ذکر شده است که استفاده از پروستاگلاندین‌ها در مواردی که سرویکس جهت القاء زایمان مناسب نمی‌باشد، اثر واضح‌تر و بهتری از اکسی‌توسین دارند (۶، ۵، ۴).

در مطالعه‌ای میزان موفقیت جهت القاء زایمان هنگام استفاده از پروستاگلاندین ۸۲٪ و با اکسی‌توسین ۶۵٪ بوده است (۷).

در تحقیقی میانگین فاصله زمانی از استعمال پروستاگلاندین تا انجام زایمان ۹/۵ ساعت (۴) و در تحقیق دیگر ۱۳/۳ ساعت (۸)

حاملگی محسوب می‌شدند. شرایط خروج از مطالعه عبارت بودند از: حاملگی چندقلویی، داشتن اندیکاسیونی جهت ختم فوری حاملگی (پرولاپس بند ناف، هرگونه زجر جنینی که از قبل موجود باشد، دفع مکنونیوم غلیظ و پره‌اکلامپسی شدید، لزوم سزارین (به دلیل عدم تناسب سر جنین و لگن مادر)، هرگونه اسکار رحمی قبلی، سابقه نازایی و استفاده از روشهای کمک‌بارداری) و نیز موارد منع مصرف پروستاگلاندین (بیماری قلبی، آسم، گلوکوم و یا حساسیت دارویی). در طول یکسال ۱۰۰ خانم واجد شرایط برای ورود به مطالعه انتخاب شدند و پس از کسب رضایت آگاهانه از آنها، با استفاده از بلوکهای تصادفی در دو گروه ۵۰ نفری قرار گرفتند. چهار رزیدنت ارشد زنان و زایمان بطور هماهنگ شده مسئول مصاحبه، معاینه و تجویز دارو و پیگیری آن تا انتها بودند. پس از بستری و کسب اطلاعات لازم، برای هر یک از اعضاء گروه قرص، ۰/۵ میلی‌گرمی پروستاگلاندین E2 در کانال سرویکس، حدود سوراخ داخلی گذاشته شده و بیمار به مدت نیم ساعت از برخاستن منع گردید. هر یک ساعت معاینه واژینال از نظر BS و کنترل انقباضات رحمی صورت می‌گرفت. در صورت بهبودی (BS < 6) و شروع انقباضات فعال زایمانی، فاصله زمانی از استعمال دارو ثبت می‌شد. در صورتی که پس از ۶ ساعت از استعمال دارو تغییر واضحی در BS و انقباضات رحمی رخ نمی‌داد، القاء زایمان با اکسی‌توسین آغاز می‌شد.

در این مطالعه ۵۰ خانم با اکسی‌توسین و ۵۰ خانم با پروستاگلاندین جهت القاء زایمان ترم تحت درمان قرار گرفتند. اکثریت بیماران در هر دو گروه را گروه سنی ۲۵-۲۱ سال تشکیل می‌دادند. ۶۰٪ گروه اکسی‌توسین و ۶۴٪ گروه پروستاگلاندین اول‌زا بودند.

یافته‌ها

جدول ۱- توزیع فراوانی ویژگیهای دموگرافیک و مامایی در دو گروه اکسی‌توسین و پروستاگلاندین (بهارستان آرش، سال ۱۳۷۸)

	گروه پروستاگلاندین	گروه اکسی‌توسین
	n = 50	n = 50
سن	23/4 ± 4/1	24/2 ± 5
پاریتی	1/5 ± 0/8	1/7 ± 1
BS زمان پذیرش:		
۱-۳	35 (70%)	27 (54%)
۴-۵	15 (30%)	23 (46%)
نوع زایمان:		
واژینال	41 (82%)	36 (72%)
سزارین	9 (18%)	14 (28%)

ارقام بصورت میانگین ± انحراف معیار و یا فراوانی (%) داده شده است.

* بر اساس آزمون χ^2 (NS = Not Significant)

میانگین سنی و پاریتی و توزیع آن، میانه BS و نوع زایمان بین دو گروه فاقد اختلاف معنی‌دار آماری بود (جدول ۱) خطر نسبی سزارین در گروه پروستاگلاندین نسبت به گروه اکسی‌توسین ۰/۶۴ بدست آمد (۰/۳۷-۱/۳۵ CI : ۰/۹۵).

بیشترین علت ختم حاملگی در گروه اکسی‌توسین، پارگی زودرس کیسه آب و در گروه پروستاگلاندین گذشتن از موعد زایمان بود.

میانگین فاصله زمانی از بستری تا شروع زایمان فعال در گروه اکسی‌توسین $3 \pm 4/7$ ساعت و در گروه پروستاگلاندین $5 \pm 2/8$ ساعت بدست آمد که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. در اکثریت موارد هر دو گروه تا ۶ ساعت پس از تجویز دارو زایمان فعال شروع شد. (به ترتیب ۰/۷۲ و ۰/۷۴) (جدول ۲).

جدول ۲- فاصله زمانی از بستری تا شروع زایمان فعال دو گروه اکسی‌توسین و پروستاگلاندین (بهارستان آرش سال ۱۳۷۸)

فاصله زمانی تا شروع زایمان فعال (ساعت)	گروه اکسی‌توسین (%)	گروه پروستاگلاندین (%)
< ۳	۱۶ (۳۳/۶)	۱۹ (۳۸)
۴-۶	۲۰ (۴۴)	۱۸ (۳۶)
۷-۹	۱۹ (۱۸/۹)	۹ (۱۸)
> ۱۰	۲ (۴/۲)	۴ (۸)
جمع	۴۷ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)

* ۳ نفر در این گروه به دلیل شروع نشدن زایمان فعال با تشخیص عدم پیشرفت سزارین شدند.

میانگین فاصله زمانی از بستری تا انجام مرحله دوم زایمان در گروه اکسی‌توسین $3/1 \pm 7/3$ ساعت و در گروه پروستاگلاندین $3/1 \pm 7/6$ ساعت و بدون اختلاف معنی‌دار آماری بود. اکثریت موارد در هر دو گروه تا ۱۲ ساعت پس از مصرف دارو زایمان کردند (به ترتیب ۰/۷۰ و ۰/۷۶) (جدول ۳).

عارضه مادری (شامل تهوع، استفراغ، اسهال، تاکی‌کاردی، باقیماندن جفت و نیاز به خروج آن با دست، افزایش خونریزی پس از زایمان، تحریک بیش از حد رحم و تب) در ۰/۶۰ گروه اکسی‌توسین و ۰/۴۶ گروه پروستاگلاندین، بدون اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شد. خطر نسبی پیدایش عوارض مادری در گروه پروستاگلاندین نسبت به گروه اکسی‌توسین ۰/۷۷ برآورد گردید (۰/۵۳-۱/۱۲ CI : ۰/۹۵).

جدول ۳- فاصله زمانی از بستری تا اتمام مرحله دوم زایمان فعال در دو گروه اکسی‌توسین و پروستاگلاندین (بهارستان آرش سال ۱۳۷۸)

فاصله زمانی تا شروع زایمان فعال (ساعت)	گروه اکسی‌توسین (%)	گروه پروستاگلاندین (%)
< ۶	۱۴ (۳۷/۸)	۱۶ (۳۹)
۷-۱۲	۲۱ (۵۶/۷)	۲۲ (۵۳)
> ۳	۱ (۲/۷)	۳ (۷/۳)
جمع	۳۶ (۱۰۰)	۴۱ (۱۰۰)

در بین عوارض مادری، بروز اسهال در دو گروه دارای اختلاف معنی‌دار آماری بود ($P = 0/02$). فراوانی آن در گروه پروستاگلاندین ۶ مورد و در گروه دیگر صفر بود.

عوارض جنینی شامل تغییرات پاتولوژیک ضربان قلب جنین بطور معنی‌دار در گروه پروستاگلاندین کمتر مشاهده شد (۰/۴) در مقابل ۰/۱۶ با $P = 0/04$ ، $0/97 - 0/06$ CI : ۰/۹۵ و $0/25$ (Relative-risk).

موردی از آپگار زیر ۵ و ۷ در دقایق اول و پنجم، تشنج در ۲۴ ساعت اول و نیاز به مراقبت‌های ویژه در هیچیک از دو گروه دیده نشد.

بحث

در این مطالعه بین دو گروه تحت درمان (اکسی‌توسین و پروستاگلاندین) از نظر سن، سن حاملگی، پاریتی و BS تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت.

میزان موفقیت هر دو دارو در آقاء زایمان ترم مشابه بود. انجام زایمان در اکثریت موارد هر دو گروه تا ۱۲ ساعت پس از استعمال دارو صورت گرفت (۰/۷۰ در گروه اکسی‌توسین و ۰/۷۶ در گروه پروستاگلاندین).

در برخی گزارشات اثر پروستاگلاندین در آقاء زایمان ترم در مواردی که سرویکس مناسب نمی‌باشد، واضح‌تر و بهتر از اکسی‌توسین ذکر شده است (۱۲، ۶، ۴).

در مطالعه‌ای، میزان موفقیت، جهت آقاء زایمان هنگام استفاده از پروستاگلاندین ۰/۸۲ و با اکسی‌توسین ۰/۶۵ بوده است (۷). میانگین فاصله زمانی از استعمال دارو تا انجام زایمان در مطالعه

پروستاگلاندین دیده شد که با نتایج حاصل از دیگر گزارشات مشابه است (۱۱،۱۰،۶،۴).

در برخی گزارشات عوارض سیستمیک این دارو تب، استفراغ و اسهال ذکر شده است که در صورت استفاده از دوز کم دارو قابل چشم‌پوشی می‌باشد (۱).

در پژوهش ما، عوارض جنینی در گروه پروستاگلاندین بطور برجسته کمتر از گروه اکسی‌توسین مشاهده شد. عوارضی مانند آپگار پایین دقایق ۱ و ۵، تشنج نوزادی در ۲۴ ساعت اول و نیاز به مراقبت‌های ویژه در هیچ موردی ملاحظه نگردید.

تقریباً در همه مطالعات پیش‌آگهی نوزادان هنگام استفاده از پروستاگلاندین مشابه استفاده از اکسی‌توسین ذکر شده است.

از آنجا که امکان سنجش pH خون سر جنین یا بند ناف برای ما عملی نبود و پاتولوژیک بودن ضربان قلب جنین تنها بر مبنای ریتم و تعداد ضربان قلب سنجیده شد، شاید عامل تفاوت مطالعه ما و سایر مطالعات (۱۰،۸،۶،۴) در این زمینه باشد.

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت استفاده از پروستاگلاندین در صورت وجود سرویکس نامناسب در القاء زایمان ترم مؤثر بوده و اثری حداقل مشابه انفوزیون داخل وریدی اکسی‌توسین - که دقت نظر و تجربه خاصی را می‌طلبد - دارد.

پیشنهاد

با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعاتی که بی‌ضرر و مؤثر بودن و سهولت استفاده پروستاگلاندین داخل سرویکس را در القاء زایمان ترم نشان داده است، استفاده از این دارو در مراکز زایمانی کشور قابل توصیه است.

ما در گروه پروستاگلاندین $3/1 \pm 7/6$ ساعت بدست آمد. در دیگر مطالعات این میانگین بالاتر بوده است. در یک مطالعه ۹/۵ ساعت (۴) و در مطالعه دیگر ۱۳/۵ ساعت (۷) ذکر شده است.

همچنین در مطالعه ما ۷۶٪ موارد گروه پروستاگلاندین تا ۱۲ ساعت پس از استعمال دارو زایمان کردند. ولی در مطالعه‌ای ذکر شده است که حدود نیمی از موارد درمان با پروستاگلاندین ظرف ۲۴ ساعت زایمان می‌کنند (۱) و در مطالعه دیگر این رقم ۵۳٪ ذکر شده است (۴).

اختلافات موجود بین مطالعه ما و سایر مطالعات می‌تواند به این علت باشد که در پژوهش ما، پاریتی $4 >$ برای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد و موفقیت بهتر نتایج این تحقیق شاید ناشی از اثر پاریتی باشد و چنانچه اگر مطالعه فقط روی خانم‌های اول‌زا صورت می‌گرفت، میزان‌های حاصل کمتر از ارقام محاسبه شده در این مطالعه بدست می‌آمد. در تحقیق ما، شروع زایمان فعال در ۳۸٪ موارد دریافت‌کننده پروستاگلاندین زیر ۳ ساعت و در ۷۴٪ زیر ۶ ساعت بود.

در کتاب ویلیامز (۱) نیز اشاره شده است در صورت استفاده از پروستاگلاندین اگر انقباضات رحمی شروع شوند معمولاً ظرف ۴ ساعت به اوج می‌رسند.

بین دو گروه مورد مطالعه ما، اختلافی از نظر میزان سزارین مشاهده نشد، که مشابه نتایج اکثر گزارشات می‌باشد (۱۱،۱۰،۶،۴).

البته در پژوهشهایی که پروستاگلاندین را با پلاسیبو مقایسه کرده‌اند میزان سزارین در گروه درمان را کمتر ذکر نموده‌اند (۹،۸،۵).

میزان عوارض مادری در دو گروه تحت درمان ما، تفاوت آماری معنی‌دار نداشت. در بین عوارض، موارد بیشتری از اسهال در گروه

منابع

- 1- Cunningham F, MacDonald P, Gant N, et al. Williams obstetrics. 20th Edition USA: Appleton & lange 1997.
- 2- Berek J.S., Adashi E, Hillard P. Novak's Gynecology 12th Edition. Williams & Wilkins. 1996.
- 3- Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th Edition Williams & Wilkins 1999.
- 4- Ulmsten U, wingerup L, Anderson KE. Comparison of PGE2 and intravenous oxytocin for induction of labor. *Obstet Gynecol* 1979 Nov;54(5):581-4.
- 5- Bernstein P, leyland N, Gurland P, et al. Cervical ripening and labor induction with PGE2 gel: a placebo-controlled study. *Am J obstet Gynecol* 1987 Feb;156(2):336-40.
- 6- Goeschen K. Premature rupture of membranes near term: induction of labor with endocervical PGE2 gel or intravenous oxytocin. *Am J perinatal*. 1989
- 7- Nelson GH, Bryan CL. A comparison of oral PGE2 and intravenous oxytocin for induction of labor in normal and high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Nov 1; 126(5):549-54.
- 8- Trofatter KF, Bowers D, Gall SA, et al. Preinduction cervical ripening with PGE2 (prepidil) gel. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Oct 1;153(3):268-71.
- 9- Ferguson JE, Ueland FR, Sterenson DK, et al. Oxytocin-induced labor characteristics and uterin activity after preinduction cervical priming with PGE2 intracervical gel. *Obstet Gynecol* 1988 Nov; 72(5):739-45.
- 10- Ekman Orderberg G, Uldbjerg N, Ulmsten U. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal PGE2 rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985 Sep;66(3):307-10.
- 11- Turner JE, Burke MS, Porree Rp, et al. Prostaglandin E2 in tylose gel for cervical ripening before induction of labor. *J Reprod Med* 1987 Nov;32(11):815-21.
- 12- Yonekura ML, Songster G, Smith Wallace T. Preinduction cervical priming with PGE2 intracervical gel. *Am J Perinatol* 1985 Oct; 2(4):305-10.