

## مقایسه اثرات میزوپرستول واژینال و اکسی توسین در موفقیت القاء زایمان

فاطمه محمدیاری<sup>۱</sup>

میترا محیط<sup>۱</sup>

محمود بختیاری<sup>۲</sup>

مهدی خزلی<sup>۳</sup>

آرمان لطیفی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** القاء زایمان با هدف آماده کردن دهانه رحم برای ورود به فاز فعال زایمان، در حال حاضر یکی از شایع ترین روش ها در حیطه زنان و مامایی می باشد. این مطالعه با هدف مقایسه اثرات میزوپرستول و اکسی توسین در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان بوعلی تهران انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بوده که در سال ۱۳۹۰ بر روی ۶۰ نفر از زنان اول زای مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی شهر تهران انجام شده است. افراد به وسیله تخصیص تصادفی (Random Allocation) به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. داروی میزوپرستول و اکسی توسین هر چهار ساعت، به منظور القاء زایمان در افرادی که کاندید ختم حاملگی بودند تجویز شد.

**یافته ها:** میانگین سن و انحراف معیار در گروه مداخله  $24/0 \pm 3/9$  و در گروه شاهد برابر  $24/1 \pm 3/9$  سال بود. بیشترین علت بستری زنان مورد مطالعه عدم وجود درد و حاملگی پس از موعد بود. متغیرهای نوع درمان، علت بستری و سابقه فشارخون ارتباط معنی داری با افزایش یا کاهش زمان رسیدن به انقباضات خوب و منظم از خود نشان دادند ( $p < 0/05$ ). نتایج حاصل نشان می دهد که تا سه ساعت بعد از دریافت داروهای تخصیص داده شده دو گروه مداخله و شاهد با هم تفاوت معنی داری نداشتند، اما بعد از آن به وضوح شاهد تأثیر بهتر داروی میزوپرستول در گروه مداخله هستیم ( $p = 0/014$ ).  
**استنتاج:** استفاده از داروی میزوپرستول در القاء زایمان در جهت کم کردن زمان رسیدن به انقباضات کوتاه و مؤثر به جای اکسی توسین مناسب تر می باشد و می تواند جایگزین مناسبی برای آن باشد. لازم به ذکر است که بین این دو دارو از نظر پیامدهای بارداری از جمله دفع مکنونیوم، دیسترس جنینی و پارگی زودرس کیسه آب تفاوت معنی دار آماری وجود ندارد.

**واژه های کلیدی:** القاء زایمان، میزوپرستول، اکسی توسین، نمره بی شاپ

### مقدمه

غیاب دردهای منظم و مناسب برای شروع زایمان طبیعی و در وضعیت های اورژانسی مثل PROM همراه با

القاء زایمان در حال حاضر یکی از شایع ترین روش ها در حیطه زنان و مامایی می باشد (۱). این عمل در

E-mail: f\_mohammadyari@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** فاطمه محمدیاری - تهران: دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی

۱. گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیمارستان بوعلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی

۲. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه آموزش و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۴. گروه آموزش و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۱۱/۸ تاریخ تصویب: ۹۱/۱/۳۰

رحم می‌باشد (۱۲). همچنین متوسط زمان از شروع القاء تا زایمان به وسیله میزوپرستول به میزان قابل توجهی از نظر آماری کوتاه‌تر از اکسی توسین با دوز کم است، که سایر مطالعات نیز این یافته را تأیید می‌کنند (۱۳،۸). دیگر مطالعات نیز به بررسی پیامدهای بارداری از جمله دفع مکنونیوم، سزارین، دیسترس جنینی و غیره اشاره کرده‌اند. برای مثال در مطالعه انجام شده توسط کشاورز و همکاران، برای بررسی مقایسه‌ای دو روش القاء زایمان با اکسی توسین به این نتیجه رسیدند که بین دو روش دوز پایین و دوز بالا از نظر میزان شکست القاء زایمانی و میزان سزارین تفاوت معنی دار آماری وجود دارد ( $p < 0.05$ ) و در روش دوز بالا ضمن کوتاه‌تر بودن میانگین زمانی شروع القاء تا شروع درد، شروع القاء زایمان و طول مرحله دوم زایمان معنی دار، اما از نظر عوارضی مانند زجر جنینی و تشدید انقباضات رحمی و خونریزی پس از زایمان تفاوت آماری معنی‌داری با روش دوز پایین اکسی توسین نداشت (۱۴). لازم به ذکر است که در اکثر مطالعات انجام شده در خصوص موفقیت القاء زایمان محققان تنها به بررسی یک نوع دارو ولی با دوزهای مختلف پرداخته‌اند و یا در مطالعاتی که به مقایسه تأثیر دو دارو در موفقیت القاء زایمان پرداخته‌اند، عموماً داروی مورد مقایسه اکسی توسین نبوده است، در حالی که استفاده از این دارو بسیار شایع است. در این مطالعه محققان با انجام یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور سعی در برآورد اندازه اثر واقعی این دو دارو کرده‌اند که در مطالعات دیگر کمتر به چشم می‌خورد. با توجه به مطالب مذکور و اهمیت موضوع القاء زایمانی در زمان کمتر و مطالعات انگشت شمار موجود، این مطالعه با هدف مقایسه اثرات داروهای میزوپرستول و اکسی توسین از نظر مدت زمان لازم جهت شروع فرایند زایمان، آمادگی گردن رحم و میزان عوارض نهایی در بیمارستان بوعلی در سال ۱۳۹۰ انجام شد.

کوربو آمینونیت و پره‌اکلامپسی شدید اغلب لازم می‌باشد. سایر اندیکاسیون‌های القاء زایمانی عبارت هستند از: پارگی پرده‌ها در غیاب شروع زایمان، فشارخون بالا، وضعیت نامناسب حیاتی جنین و حاملگی‌های گذشته از موعد که به نوعی تهدیدکننده‌ی حیات مادر می‌باشند (۲،۳). در برخی موارد از داروهای که برای القاء زایمان استفاده می‌شود، در جهت عکس و برای خاتمه دادن به حاملگی‌های ناخواسته طی ۶۳ روز اول حاملگی با اثرات جانبی کمتر نیز استفاده می‌شود (۴). به‌طور کلی روش‌های دارویی القاء زایمانی شامل استفاده میزوپرستول و اکسی توسین می‌باشد. میزوپرستول یکی از آنالوگ‌های صنایع پروستاگلاندین می‌باشد که باعث شل شدن عضلات نرم (PGE1) E1 دیواره رحم و تسریع اتساع دهانه رحم می‌شود (۵،۶). سرویس مطلوب یا نرم کردن سرویکس اشاره به کوتاهی و افاسمان و دیلاتاسیون سرویکس دارد که به‌طور طبیعی در پایان سه ماهه سوم قبل از زایمان خودبه‌خودی آغاز می‌شود (۷). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز خوراکی یا واژینال میزوپرستول عامل مؤثری برای بالا بردن نمره Bishop و القاء زایمان در حاملگی‌های پرخطر و کاهش موارد سزارین نسبت به دیگر داروها می‌باشد (۸،۹). پروتکل‌های متعددی برای تجویز داروهای میزوپرستول و اکسی توسین وجود دارد. برای مثال اکسی توسین را به دو روش شروع با دوز بالا و افزایش فواصل زمانی یا دوز پایین و فواصل زمانی کمتر تجویز می‌کنند (۱۰). همچنین روش‌های تجویز میزوپرستول شامل سه روش خوراکی، زیرزبانی و واژینالی می‌باشد که در گزارشات مختلف استفاده از دو دوز ۵۰ و ۲۵ میکروگرمی را عامل کاهش نیاز به اکسی توسین و افزایش زایمان طبیعی در مدت بعد از زایمان بیان کرده‌اند (۱۰،۱۱). Wing در مطالعه خود بیان نمود که مصرف میزوپرستول با دوز ۲۵ میکروگرم با داشتن عوارض کمتر، دارای اثرات مفیدتری نسبت به دیگر روش‌های درمانی القاء زایمانی برای نرم کردن دهانه

## مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی دوسو کور (A Randomized double blind clinical trial) در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان بوعلی تهران، انجام شده است. جامعه مورد مطالعه زنان باردار اول زای مراجعه کننده به درمانگاه مامایی بیمارستان بوعلی می‌باشند که که بدون شروع درد زایمانی به دلیلی کاندید ختم حاملگی شده و  $Bishop\ Score < 4$  دارند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: جنین یک قلو، سفالیک، کیسه آب سالم و در معاینه نمره Bishop کمتر یا مساوی ۴. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: پارگی کیسه آب حین درمان، آسم، گلوگوم و سابقه حساسیت به پروستاگلاندین‌ها. گروه‌های مورد بررسی از نظر اولزا بودن و در سن حاملگی ترم بودن در شرایط یکسانی بودند. اما با توجه به معیارهای ورود ذکر شده، در نتیجه افزایش مدت زمان مطالعه و همچنین نوع طراحی پژوهش که در آن تخصیص تصادفی به عنوان راهکاری برای کنترل متغیرهای مخدوش کننده شناخته شده و نشده به کار برده شده است، محققان همسان سازی را فقط بر مبنای دو عامل ذکر شده انجام دادند. برای تعیین حجم نمونه از جدول تعیین حجم نمونه گهان (Gehan) استفاده شد (۱۵) و در نهایت تعداد کل نمونه ۶۰ نفر برآورد گردید. بدین صورت که چون در مطالعات مختلف اختلاف بین گروه‌های مداخله و شاهد در گروه‌های درمان شده با میزوپروستول و اکسی توسین به ۳۰ درصد هم رسیده است (۱۶) پس ما نیز این مقدار را ۳۰ درصد در نظر می‌گیریم. با در نظر گرفتن آزمون یک سویه (پاسخ درمانی مثبت) و توان ۸۰ درصد حجم نمونه در هر گروه ۳۰ نفر برآورد شد. بعد از تعیین حجم نمونه و جامعه آماری از میان افراد واجد شرایط ۶۰ نفر را به کمک نمونه گیری تصادفی از زنان اولزای مراجعه کننده به درمانگاه بوعلی انتخاب و وارد مطالعه شدند. سپس با کمک تخصیص تصادفی این ۶۰ نفر به دو

گروه مداخله (دریافت کننده میزوپروستول + دارونمای اکسی توسین) و شاهد (گیرنده اکسی توسین و دارونمای میزوپروستول) تقسیم شدند. برای تخصیص تصادفی افراد به دو گروه، رژیم‌های درمانی (رژیم درمانی گروه مداخله و شاهد) در پاکت‌هایی جداگانه بسته بندی شده توسط کارشناس مامایی آموزش دیده از شماره ۱ تا ۶۰ کدهی شدند، از سوی دیگر با پذیرش هر بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه، مصاحبه توسط یک کارشناس دیگر انجام و بدون اطلاع از کدهی بسته‌های دارویی، به پرسشنامه‌ها یک کد از عدد ۱ تا ۶۰ تعلق می‌گرفت. در نهایت افرادی که کد مربوط به آن‌ها شماره‌ای فرد بود به گروه مداخله و بقیه به گروه شاهد تخصیص داده می‌شدند. در این مطالعه گولداروی‌های مورد استفاده توسط دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی تهیه شدند. دارونمای اکسی توسین آمپولی مشابه آمپول واقعی اکسی توسین بود که فقط حاوی آب استریل تزریقی بود. دارونمای میزوپروستول دقیقاً مشابه قرص اصلی ساخته شد و (قرص ۲۰۰ میکروگرمی شش گوشه) فاقد هر گونه اثر دارویی بود. کلیه مراحل زیر با روش کورسازی (Blinding) انجام و هیچ کدام از اعضای تیم تحقیق از نحوه تخصیص درمان به بیماران با خبر نبودند. در یک گروه از قرص میزوپروستول داخل واژینال (۲۵ میکروگرم) استفاده شد و برای این که معاینه کننده از نوع دارو بی اطلاع باشد از پلاستیک به جای اکسی توسین استفاده شد (گروه مداخله). در گروه دیگر از اکسی توسین (از آمپول‌های ۱ میلی گرمی حاوی ده واحد اکسی) جهت القاء زایمان استفاده شد. هر آمپول اکسی توسین در ۱۰۰۰ سی سی سرم رینگر حل شد. در ابتدا با دو میلی واحد معادل ۴ قطره ست سرم شروع و هر ۱۵ دقیقه به همین میزان اضافه شد و این روند تا رسیدن به دردهای مطلوب ادامه داشت. در صورت بروز عوارض جنینی و مادری از قبیل افت ضربان قلب و یا هیپرتونیسیتة رحمی بیمار در وضعیت استراحت به

جهت انجام القاء زایمانی بوده تا با سرعت بیشتر در زمان کوتاه‌تر نتیجه بهتری حاصل گردد ( $Bishop \geq 9$ ). قابل ذکر است که در صورتی که کیسه آب خودبه‌خود پاره می‌شد در نمره بی شاپ کمتر از ۹ از میزوپروستول بیشتری استفاده نمی‌شد و فرد از مطالعه خارج می‌شد. قبل از ورود افراد به مطالعه از آن‌ها رضایت نامه آگاهانه گرفته شد و به آنها اجازه داده شد تا هر زمانی که تمایل به ادامه همکاری نداشتند، از مطالعه خارج شوند. با استفاده از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، واریانس و جداول توزیع فراوانی) به توصیف داده‌ها پرداخته شد. در مرحله بعد با استفاده از روش‌های آماری تحلیلی (آزمون تی، آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری) تغییرات در نمرات Bishop در دو گروه مداخله و درمان بررسی شدند. کلیه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شدند.

### یافته‌ها

در این مطالعه از اطلاعات ۶۰ نفر زن اول‌زا که در دو گروه مداخله (گروه دریافت‌کننده میزوپروستول و دارونمای اکسی توسین) و شاهد (گروه دریافت‌کننده اکسی توسین و دارونمای میزوپروستول) قرار گرفتند، استفاده شده است. میانگین سن و انحراف معیار در کل عبارت بود از  $24/1 \pm 3/9$  سال که این مقدار در گروه مداخله  $24/0 \pm 3/9$  و در گروه شاهد عبارت بود از  $24/1 \pm 3/9$  و این دو مقدار از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. در خصوص سایر متغیرهای مورد بررسی قبل از انجام مداخله، نیز آزمون تی و کای دو اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند ( $p > 0/05$ ). نمودار شماره ۱ علل بستری افراد را نشان می‌دهد.

همان‌طور که از نمودار شماره ۱ مشخص است، بیشترین علل بستری زنان مورد مطالعه عدم وجود درد و حاملگی پس از موعد می‌باشد. در بررسی زمان رسیدن به انقباضات منظم و خوب در دو گروه مداخله و شاهد

پهلوی چپ قرار گرفته سرم و اکسی توسین قطع می‌شد. پس از رسیدن به شرایط مناسب دوباره دارو با نصف مقدار قبلی از سر گرفته شد). همچنین از دارونمایی شبیه میزوپروستول از طریق ترانس واژینال استفاده شد تا معاینه‌کننده تحت اثر اطلاع از نوع دارو قرار نگیرد (گروه شاهد). معاینات واژینال به فاصله یک ساعت از تجویز دارو انجام شده، جهت مقایسه هر یک ساعت تکرار شد. در تمام مدت دریافت داروها بیمار تحت نظارت کارشناس مامایی به مانی‌تور وصل بوده، توسط متخصص زنان و زایمان کنترل و سیر درمان و چگونگی ادامه تجویز دارو پیگیری می‌شد. در صورت وجود عوارض بر حسب تشخیص متخصص درمان با سولفات منیزیم انجام می‌شد. سپس تغییرات سرویکس براساس درجه‌بندی Bishop بررسی گردید. موفقیت در القاء زایمان به نمره Bishop بالای ۹ اطلاق می‌گردد که این امر نشانه وضعیت خوب دهانه رحم جهت زایمان می‌باشد. دوز میزوپروستول هر ۴ ساعت تکرار شد. با توجه به فرم‌های اطلاعاتی مجموعه اطلاعات در ۲ گروه جمع‌آوری و مقایسه آماری انجام شد. ابزار گردآوری اطلاعات از زنان اول‌زا پرسشنامه بود که توسط دو نفر کارشناس مامایی آموزش دیده تکمیل گردید. فرم‌ها حاوی اطلاعاتی از قبیل سن، مدت ازدواج، سابقه سقط، زمان آخرین قاعدگی، سن حاملگی، مشکلات بارداری، علت بستری، تغییرات سرویکس در طی ساعات مختلف معاینه، نوع زایمان و پیامد آن بود. افراد از شب قبل از انجام این عمل بستری و بعد از تجویز دارو سیر پیشرفت و تغییرات سرویکس توسط متخصص زنان و زایمان مورد بررسی قرار گرفت. همچنین زمان شروع درد نسبت به شروع درمان و طول مدت و فواصل دردها نیز ارزیابی شد. طی مدت بستری به فاصله هر یک ساعت یک بار، انقباضات از نظر مدت و فواصل توسط متخصص مورد سنجش قرار گرفت و به طور هم‌زمان نیز صدای قلب جنین کنترل می‌شد. هدف از این مطالعه آماده‌سازی سرویکس

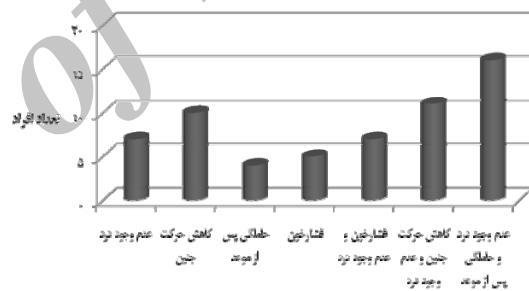
انقباضات خوب و منظم از خود نشان می‌دهند. در این مطالعه افراد گروه مداخله و شاهد از نظر وجود درد خوب و منظم برای شروع زایمان هر یک ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. هرچه مدت این زمان کمتر و نمره Bishop بالاتر بود نتیجه بهتر در نظر گرفته می‌شد. با توجه به این که نمره Bishop کسب شده توسط افراد مورد مطالعه در کل دارای توزیعی تقریباً نرمال بود، برای تعیین اختلاف بین میانگین نمره کسب شده در معاینات متناوب از آزمون تی استفاده شد. نتایج حاصل از آزمون تی مستقل در دو گروه مداخله و شاهد نشان می‌دهد که تا سه ساعت بعد از دریافت داروهای تخصیص داده شده این دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما بعد از آن به وضوح شاهد تأثیر بهتر داروی میزوپرستول در گروه مداخله بودیم (جدول شماره ۲).

با توجه به این که در این مطالعه یک خصیصه به تناوب در دو گروه مشخص اندازه‌گیری شده است. می‌توان جهت کم کردن خطای نوع اول از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری (Repeated Measure Analyze of Variance) استفاده نمود. جدول شماره ۳ و نمودار شماره ۲ زیر نتایج حاصل از این آزمون را نشان می‌دهند.

هم‌چنان که از جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود نوع درمان و زمان رسیدن به انقباض مناسب ارتباط معنی‌داری با نمره Bishop دارد. اما بین این زمان و نمره Bishop برهم‌کنشی وجود ندارد ( $p=0/13$ ). نمودار شماره ۲ بهتر می‌تواند اثر درمان را بر نمره Bishop نشان دهد.

در نمودار شماره ۲ به وضوح مشاهده می‌شود که اثر القایی داروی میزوپرستول تنها بعد از تجویز یک دوز و گذشت حدود دو ساعت بهتر از اکسی‌توسین بوده است. پیامدهای بارداری بعد از تجویز دو دارو در جدول شماره ۴ خلاصه شده است. همچنین آزمون من‌ویتنی هیچ‌گونه اختلافی بین پیامدهای دو گروه مداخله و شاهد به صورت متناظر نشان ندارد و همگی P مقدار بالاتر از ۰/۰۵ داشتند.

نتایج نشان دادند که در گروه مداخله، میانگین و انحراف معیار کل برابر  $41 \pm 77$  دقیقه و در گروه شاهد  $84 \pm 134$  دقیقه بوده است. با توجه به این که در این مطالعه رسیدن به نمره Bishop بالاتر در زمان کمتر مطلوب در نظر گرفته می‌شود نتایج حاصل از آزمون کای دو ارتباط معنی‌داری بین این زمان و علت بستری را نشان می‌دهند ( $p=0/018$ ). در جهت بررسی دقیق ارتباط مؤثر در کاهش یا افزایش زمان رسیدن به انقباضات منظم و مناسب جهت زایمان از روش رگرسیون خطی استفاده شده است. در این مدل متغیر وابسته زمان رسیدن به انقباضات منظم و مناسب بر حسب دقیقه بوده، اثر متغیرهای مستقل بر روی آن نشان داده شده است. نتایج در جدول شماره ۱ بیان شده است.



نمودار شماره ۱: علل بستری افراد مورد مطالعه در بیمارستان بوعلی تهران در سال ۱۳۹۰

جدول شماره ۱: عوامل مؤثر بر زمان رسیدن به انقباضات منظم و مناسب برای زایمان، در زنان مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی تهران در سال ۱۳۹۰

متغیر	ضریب رگرسیونی استاندارد شده ( $\beta$ )	سطح معنی‌داری
نوع درمان	۰/۳۸۵	۰/۰۰۳
سن فرد	۰/۱۲۵	۰/۳۸
سن حاملگی	۰/۰۳۲	۰/۸۷
سابقه سقط	۰/۰۷۵	۰/۵۴
علت بستری	-۰/۲۹۸	۰/۰۲
سابقه فشارخون	-۰/۳۲۴	۰/۰۱۲

همان‌طور که جدول شماره ۱ نشان می‌دهد متغیرهای نوع درمان، علت بستری و سابقه فشارخون ارتباط معنی‌داری با افزایش یا کاهش زمان رسیدن به

جدول شماره ۲: مقایسه اختلاف میانگین نمره Bishop در گروه‌های مداخله و درمان طی هر یک ساعت بعد از تجویز دارو

سطح معنی داری	مقدار آزمون	تفاوت میانگین	گروه شاهد			گروه مداخله			Bishop Score
			تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	
۰/۱۶۲	۱/۴۱۷	۰/۲	۳۰	۰/۴۵	۴/۲۷	۳۰	۰/۶۲۹	۴/۴۷	اول
۰/۲۶۷	۱/۱۲	۰/۲۳۳	۳۰	۰/۸۳	۴/۴۷	۳۰	۰/۸۷۷	۴/۷۰	دوم
۰/۰۷۶	۱/۸۰۴	۰/۵	۳۰	۰/۹۸۶	۴/۸۳	۳۰	۱/۱۵۵	۵/۳۳	سوم
۰/۰۱۴	۲/۵۳۷	۰/۸۳۳	۳۰	۱/۱۵۷	۵/۲۰	۳۰	۱/۰۸۱	۵/۹۳	چهارم
۰/۰۰۶	۲/۸۲۸	۰/۹۶۷	۳۰	۱/۲۴۱	۵/۶۷	۳۰	۱/۴۰۲	۶/۶۳	پنجم
۰/۰۰۲	۳/۲۴۳	۱/۱۶۷	۳۰	۱/۲۶۹	۶/۱	۳۰	۱/۵۰۷	۷/۲۷	ششم
۰/۰۰۴	۳/۰۲۸	۱/۱۲۳	۳۰	۱/۱۹۴	۶/۵۷	۲۹	۱/۶۲۸	۷/۶۹	هفتم
>۰/۰۰۱	۴/۸۴۷	۱/۷۲۹	۳۰	۱/۱۷۹	۶/۷	۲۸	۱/۵۲۶	۸/۴۳	هشتم
>۰/۰۰۱	۵/۳۳۸	۲/۱۵۳	۳۰	۱/۳۴۱	۷/۱۷	۲۵	۱/۶۵۱	۹/۳۲	نهم
>۰/۰۰۱	۶/۲۷۹	۲/۵۲۷	۲۷	۱/۳۰۹	۷/۵۹	۲۵	۱/۵۹	۱۰/۱۲	دهم
>۰/۰۰۱	۴	۱/۲۴	۳۰	۱/۰۵	۶/۲۳	۳۰	۱/۳۳	۷/۴۷	میانگین کل

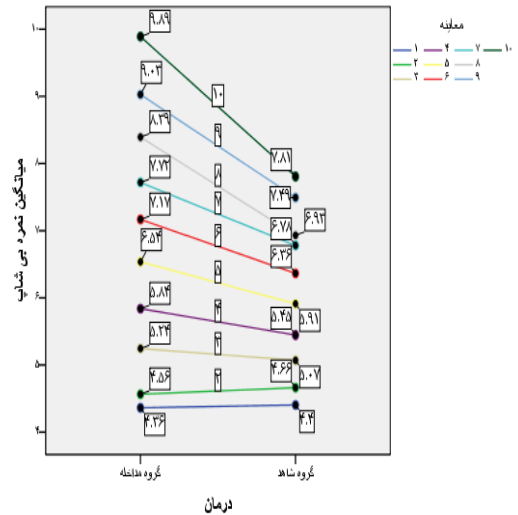
جدول شماره ۴: پیامدهای بارداری در دو گروه زنان تحت درمان

مداخله و شاهد مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی تهران در سال ۱۳۹۰

سطح معنی داری	خیر	بله	متغیر	گروه
p>۰/۰۵	(۷۰)۲۱	(۳۰)۹	سزارین	مداخله
	(۸۳/۳)۲۵	(۱/۷)۵	دفع مکونیوم	
	(۸۶/۷)۲۶	(۱۳/۳)۴	دیسترس جنینی	
	(۸۳/۳)۲۵	(۱۶/۷)۵	پارگی کیسه آب	
p>۰/۰۵	(۶۰)۱۸	(۴۰)۱۲	سزارین	شاهد
	(۸۳/۳)۲۵	(۱۶/۷)۵	دفع مکونیوم	
	(۸۶/۷)۲۶	(۱۳/۳)۴	دیسترس جنینی	
	(۹۰)۲۷	(۱۰)۳	پارگی کیسه آب	

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که در مجموع بین دو روش القاء زایمانی در گروه‌های مداخله (میزوپروستول و دارونمای اکسی توسین) و شاهد (اکسی توسین و دارونمای میزوپروستول) اختلاف معنی دار آماری دیده می‌شود ( $p < ۰/۰۰۱$ ). با تجویز دوزهای پایه این دو دارو که در سایر مطالعات نیز داده شده‌اند (۱۸، ۱۷)، در فواصل زمانی ۴ ساعته همراه با معاینات منظم یک‌ساعته، تنها بعد از تجویز اولین دوز دارو اختلاف معنی داری بین این دو گروه از نظر پیشرفت نمره Bishop دیده شد. توجیه منطقی این امر می‌تواند مانیتورینگ پیوسته افراد توسط تیم پژوهش و اندازه‌گیری دقیق‌تر تغییرات ایجاد شده باشد که در سایر پژوهش‌ها به چشم نمی‌خورد. در خصوص مقایسه



نمودار شماره ۲: نتایج حاصل از آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری برای نشان دادن اثر درمان در دو گروه زنان مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی تهران

جدول شماره ۳: اثرات نوع درمان و زمان انقباض بر نمره Bishop در زنان مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی تهران

متغیر	میانگین	مقدار F	سطح معنی داری
نوع درمان	۶۴/۱۵	۶/۹	۰/۰۱۱
زمان انقباض	۱۱۴/۹	۱۱/۵	۰/۰۰۱
زمان رسیدن به انقباض مناسب و نمره Bishop	۳/۷۲	۲/۳۳	۰/۱۳

نتایج حاصل از آزمون کای دو ارتباط معنی داری بین سزارین و دیسترس جنینی و دفع مکونیوم نشان می‌دهد ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

روش‌های القاء زایمان مطالعات مختلفی انجام شده است (۲۰، ۱۹) که هر یک از این مطالعات معیارهای مختلفی را برای ورود و تقسیم این افراد به گروه‌های درمانی القاء زایمانی داشته‌اند. در مطالعه دهقانی فیروزآبادی زمان رسیدن به فاز فعال زایمان در گروه دریافت کننده میزوپروستول کمتر از گروه گیرنده اکسی توسین بوده است (۲۰). القاء زایمان از جمله اقدامات مامایی مرسوم می‌باشد و براساس جدیدترین آمارها بین ۳۳/۷ تا ۹۵ درصد کل زایمان‌ها در طول سال از طریق القاء زایمان صورت می‌پذیرد. نکته قابل توجه این که بدون وجود دهانه رحم مناسب انجام موفقیت آمیز زایمان مهلبی بعید است (۱). میانگین سن و انحراف معیار در این مطالعه  $24/1 \pm 3/9$  سال می‌باشد که در سایر مطالعات نیز افراد دو گروه در این دامنه سنی قرار داشته‌اند (۱۹). در این مطالعه علل عمده استفاده از روش درمانی جهت القاء زایمانی عبارت بودند از عدم وجود درد، حاملگی طول کشیده، فشار خون بالا، کاهش حرکت جنین، Non reactive NST و افراد post date کاندید ختم حاملگی و در معاینه صورت گرفته نمره Bishop کمتر یا مساوی ۴ و یا ترکیبی از علل فوق، که در سایر مطالعات نیز افراد بیشتر با این ویژگی‌ها کاندید القاء زایمان بوده‌اند (۲۰، ۲۱). شیوه‌های متعددی برای آماده کردن دهانه رحم وجود دارد که شامل عوامل دارویی و غیردارویی شامل عوامل گیاهی، روغن کاستور، حمام گرم، انما، نزدیکی، تحریک پستان، طب سوزنی و ابزارهای مکانیکی می‌باشد. از جمله عوامل دارویی میزوپروستول و اکسی توسین می‌باشد (۲۲). در این مطالعه اثرات درمانی میزوپروستول بهتر از گروه درمانی اکسی توسین مشاهده شد و همچنین مدت زمان رسیدن به فاز فعال زایمان در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود. هرچند در این مطالعه یک هشتم قرص میزوپروستول برای القاء زایمان استفاده شد، ولی در حین مطالعه به دلایلی از جمله پارگی کیسه آب، تجویز میزوپروستول قطع و القاء با روش عادی

بیمارستان ادامه پیدا می‌کرد و فرد از مطالعه خارج می‌شد. شاید رخداد این امر در مطالعه مانع از نشان دادن اثرات هر چه بهتر داروی میزوپروستول در مقابل اکسی توسین باشد. مطالعات مختلفی در این زمینه در نقاط مختلف دنیا انجام شده‌اند، برای مثال در بیمارستان پارکلند در ۳۰ درصد زایمان‌ها از اکسی توسین جهت القاء زایمان استفاده می‌شود. در دانشگاه آلباما در بیمارستان بیرمنگام در ۲۰ درصد از زایمان‌ها در طی سال‌های ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۹ از اکسی توسین استفاده شده است (۶). از سال ۱۹۹۴ که استفاده از اکسی توسین رایج گردید در مورد بهترین رژیم درمانی آن اختلاف نظر وجود داشته است (۲۳). در مجموع دو رژیم درمانی اصلی به نام‌های با دوز کم (Low dose) و با دوز زیاد (High dose) وجود دارد. در رژیم با دوز کم، دارو با دوز  $2-1 \text{ mu/min}$  شروع و در فواصل ۱۵ دقیقه دوز دارو به میزان  $2 \text{ mu/min}$  افزایش داده می‌شود تا زمانی که به حداکثر دوز  $40 \text{ mu/min}$  برسد؛ در رژیم با دوز زیاد، دارو با دوز  $6 \text{ mu/min}$  شروع و در طی فواصل  $40-15$  دقیقه دوز دارو به میزان  $6 \text{ mu/min}$  افزایش داده می‌شود تا زمانی که به حداکثر دوز  $40 \text{ mu/min}$  برسد (۲۴). مطالعات متعددی در زمینه مقدار مصرف اثربخش داروی میزوپروستول منتشر گردید که نتیجه این مطالعات در خصوص دوز مصرفی، بهترین دوز دارو، ۲۵ میکروگرم در هر ۶ ساعت می‌باشد که در این مطالعه دارو داخل واژن، هر ۴ ساعت از همین مقدار استفاده شده است (۱). مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۲ توسط Wing در خصوص ارزیابی سود و زیان مصرف میزوپروستول برای آمادگی دهانه رحم انجام شد، نشان داد که مصرف این دارو به ویژه با دوز ذکر شده با داشتن عوارض کمتر دارای اثرات مفیدی در مقایسه با شیوه‌های دیگر آماده‌سازی دهانه رحم می‌باشد (۱۲). شاید دلیل عدم مشاهده برخی عوارض این دارو از جمله کرامپ‌های شکمی در این مطالعه استفاده از دوز کمتر ۲۵ میکروگرم به جای سایر دوزها در فاصله زمانی

۵ نوزاد با دفع مکنونیوم، ۴ نوزاد با دیسترس جنینی و ۳ پارگی کیسه آب وجود داشته است. نتایج حاصل از آزمون من ویتنی اختلاف معنی داری را بین دو گروه از نظر متغیرهای ذکر شده بیان نمی کند. برخی مطالعات انجام شده در مقایسه بین این دو دارو (میزوپروستول و اکسی توسین) نشان داده که میزان سزارین در دو گروه مساوی است (۲۶،۲۵)، در مطالعه ما نیز چنین نتیجه ای به دست نیامد.

در پایان می توان نتیجه گرفت که براساس از نتایج این پژوهش می توان گفت که استفاده از داروی میزوپروستول در القاء زایمان و در جهت کم کردن زمان رسیدن به انقباضات کوتاه و مؤثر به جای اکسی توسین با داشتن عوارض کمتر مؤثرتر بوده، می تواند جایگزین مناسب تری برای آن باشد. این یافته در مطالعات دیگر بدین شکل، مشخص و واضح نشان داده نشده است. اگرچه داروی میزوپروستول دارای عوارض جانبی از جمله افزایش احتمال تاکی سیستول و هیپرتونی می گردد ولی این عارضه خوش خیم بوده به راحتی کنترل می گردد. لازم به ذکر است که بین این دو دارو از نظر پیامدهای بارداری از جمله دفع مکنونیوم، دیسترس جنینی و پارگی زودرس کیسه آب تفاوت معنی دار آماری وجود ندارد.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان مقایسه اثر میزوپروستول و اکسی توسین در بهبود "Bishop score" مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی در سال ۱۳۸۹ می باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی اجرا شده است. نویسندگان بر خود لازم می دانند تا از کلیه متخصصان زنان و زایمان بیمارستان بوعلی و دیگر همکاران مامایی شاغل در بخش زایمان این بیمارستان به خاطر همکاری در این پژوهش تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از سرکار خانم زینب بختیاری به خاطر همکاری در ویرایش این مقاله تشکر به عمل می آید.

استاندارد آن باشد. نتیجه مطالعه Diro و همکارانش در سال ۱۹۹۹ بر روی ۲۵۰ بیمار نشان داد که مصرف مقادیر ۲۵ میکروگرم و ۵۰ میکروگرم میزوپروستول از نظر میزان موفقیت القاء، نوع زایمان و پیامد جنینی با هم تفاوت چشم گیری نداشته تنها با دوز ۵۰ میکروگرم مراحل اول و دوم زایمان کوتاه تر بوده ولی میزان هیپرآستیمولاسیون رحمی بیشتر گزارش گردید (۲۲). در این مطالعه نیز از روش های مطالعات فوق بهره برده شده است اما نتایج به دست آمده درمانی به نوعی بهتر از مطالعات دیگران بوده است. در این مطالعه با تجویز دوز ۲۵ میکروگرم یا یک هشتم قرص میزوپروستول میانگین نمره Bishop در دو گروه مداخله و شاهد با هم متفاوت بوده است ( $p=0/014$ ).

در بررسی زمان رسیدن به انقباضات منظم و خوب در دو گروه مداخله و شاهد نتایج نشان دادند که در گروه مداخله میانگین و انحراف معیار این زمان  $41 \pm 77$  دقیقه بوده است. در صورتی که در گروه شاهد این مقدار  $84 \pm 134$  دقیقه بوده است. نتایج حاصل از آزمون t مستقل اختلاف معنی داری را برای رسیدن به انقباضات مؤثر بین دو گروه نشان می دهد ( $p=0/003$ ).

در مطالعه Sanchez-Ramos و همکاران نیز که تجویز اکسی توسین با میزوپروستول با دوز ۵۰ میکروگرم در بیماران ترم با مقایسه شده، فاصله زمانی بین القاء تا زایمان در PROM گروه مصرف کننده میزوپروستول به طور معنی داری تا زایمان براساس PROM کوتاه تر بوده است (۸). همچنین در مطالعه جلیلیان فاصله بین شروع القاء تا زایمان در گروه میزوپروستول  $10/1 \pm 3/6$  ساعت و در گروه اکسی توسین  $8/6 \pm 3/6$  ساعت بود که علی رغم بیشتر بودن در گروه میزوپروستول از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت (۱۹) ( $p=0/121$ ). در بررسی پیامدهای بارداری در این مطالعه در افراد گروه مداخله ۹ نفر سزارین، ۵ نوزاد همراه با دفع مکنونیوم، ۴ نفر دیسترس جنینی و ۵ پارگی کیسه آب وجود داشته است. در گروه شاهد ۱۲ نفر سزارین،



## References

- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52(10): 1-113.
- Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7540): 509-513.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Nauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams' Obstetrics*. 22<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 535-547.
- Chong E, Tsereteli T, Nguyen NN, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception* 2012; 86(3): 251-256.
- Calkins LA, Irvine JH. Variation in the length of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1930; 19: 294-297.
- James R, Scott Ronald S, Gibbs Beth Y, Karlan Arthur F, Haney David N. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9<sup>th</sup> Ed. United Kingdom: Danforth By Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003.
- Edwards RK, Richards DS. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(3): 440-446.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3): 332-336.
- Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(3): 612-618.
- Hourvitz A, Alcalay M, Korach J, Lusky A, Barkai G, Seidman DS. A prospective study of high-versus low-dose oxytocin for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(7): 636-641.
- Goni S, Sawhney H, Gopalan S. Oxytocin induction of labor: a comparison of 20- and 60-min dose increment levels. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(1): 31-36.
- Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002; 25(9): 665-676.
- Ferguson JE, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T, Mari G. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(2): 273-280.
- Keshavarz M, Ajami ME. A comparison of two methods of oxytocin infusion for induction of labor in fatemieh hospital, shahrood. *J Med Counc Iran* 2003; 21(1): 34-39 (Persian).
- Gehan EA. Clinical trials in cancer research. *Environ Health Perspect* 1979; 32: 31-48.
- Kramer RL, Gilson GJ, Morrison DS, Martin D, Gonzales JL, Qualls CR. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1997; 89(3): 387-391.
- Parashi Sh, Kashanian M, Bazzaz Banaei N. Comparison between two oxytocin regimen for induction of labor. *Feyz* 2005; 9(2): 6-10 (Persian).
- Fekrat M, Kashanian M, Hashem-Alavi SM, Ali-Nezhad S. Comparing labor induction and cervical ripening methods including

- vaginal misoprostol, traction by Foley catheter and a combination of the two. *J Reprod Infertil* 2007; 8(2): 149-154.
19. Jalilian N, Tamizi N, Rezaei Mansour The effect of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for labor induction. *Behbood* 2010; 14(3): 206-210 (Persian).
20. Dehghani Firouzabadi R, Sekhavat L, Ghafoorzadah M, Tabatabaai RS, Farajkhoda T. A comparison between efficacy of vaginal isosorbide mononitrate and low dose syntocinon on cervical ripening at labor. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 14(3): 29-39.
21. Sohrabi N, Haghighi L, Mirza Moradi A. Effect of prostaglandin E2 vaginal suppository for induction of labor with oxytocin in prolonged pregnancy. *Razi Journal of Medical Sciences* 2003; 10(34): 235-239 (Persian).
22. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat SM, et al. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8(3): 114-118.
23. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2005. p. 252-270.
24. Sadatiyan A, Gharekhani P. *principle of obstetrics and Gynecology*. Tehran: Ayandeh Sazan; 2005 (Persian).
25. 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): 1026-1030.
26. Butt KD, Bennett KA, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6): 994-999.

Archive of SID