

مقایسه اثربخشی دینوپروستون و اکسی‌توسین با دوز بالا برای القای دردهای زایمانی در حاملگی ترم و پس از ترم

دکتر مینو رجایی¹ دکتر ژیلا عابدی اصل² دکتر مریم نعمتی کتولی³ دکتر شهرام زارع⁴
¹ مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری هرمزگان، ² استادیار گروه زنان، ³ دستیار گروه زنان، ⁴ دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال دوازدهم شماره دوم تابستان 87 صفحات 74-69

چکیده

مقدمه: سرویکس نامطلوب از مهمترین عوامل شکست القاء زایمان محسوب می‌شود. این مطالعه به منظور مقایسه اثر و عوارض دینوپروستون و ژینال و اکسی‌توسین با دوز بالا به عنوان عواملی در القاء زایمان انجام گرفته است. **روش کار:** در این کار آزمایی بالینی - تصادفی دوسوکور، 120 خانم باردار که با القاء زایمان مراجعه کرده بودند، به طور تصادفی به دو گروه دینوپروستون و ژینال (9 میلی‌گرم) و تزریق وریدی اکسی‌توسین با دوز بالا (6 میلی‌واحد در دقیقه) تقسیم شدند. **Bishop-score** بعد از 12 ساعت اول، فاصله زمانی بین القاء زایمان تا زایمان، آپگار دقیقه 1 و 5، عوارض مادری و نوزادی، مدت زمان بستری در بیمارستان و هزینه بستری ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از آزمونهای t و کای اسکور و با بهره‌مندی از نرم‌افزار **Minitab** مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج حاصله نشان داد که دینوپروستون و ژینال باعث کاهش مدت زمان مرحله اول زایمان تا فاز فعال شده است ($P < 0/01$). اما میانگین **Bishop-score** در 12 ساعت اول، فاصله زمانی فاز فعال تا دیلاتاسیون کامل سرویکس و طول مرحله دوم زایمان و همچنین عوارض مادری و نوزادی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. بر اساس این نتایج، گرچه مدت زمان بستری در دو گروه تفاوت نداشت اما هزینه‌های بیمارستانی برای گروه دینوپروستون بطور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد علی‌رغم کاهش زمان مرحله اول زایمان تا فاز فعال در گروه دینوپروستون، این دارو تفاوت چندانی با اکسی‌توسین با دوز بالا به عنوان یک داروی کمکی در القاء زایمان در خانمهای با سرویکس نامطلوب ندارد.

کلیدواژه‌ها: القاء زایمان - آمادگی سرویکس - اکسی‌توسین - دینوپروستون

نویسنده مسئول:
دکتر مینو رجایی
مرکز آموزشی درمانی
بیمارستان شریعتی - دانشگاه
علوم پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن: 3333625 761 +98
پست الکترونیکی:
Mrjaee@hums.ac.ir

دریافت مقاله: 86/4/31 اصلاح نهایی: 86/5/10 پذیرش مقاله: 86/5/24

مقدمه: تعداد بسیاری از زنان با وجود سرویکس نامطلوب یا حتی قبل از شروع دردهای زایمان، ایندیکاسیون ختم حاملگی دارند (3-1). القاء لیبر با وجود سرویکس نامطلوب باعث شکست القاء، سیر زایمان طولانی، افزایش شیوع سزارین و زایمان‌های با استفاده از واکيوم و فورسپس شده و طول زمان بستری و هزینه را افزایش می‌دهد (6-4).

تاکنون مطالعه‌های بسیاری به منظور یافتن راه حلی برای آمادگی و مطلوب نمودن سرویکس قبل از القاء لیبر انجام شده است. هدف مشترک همه این مطالعه‌ها کوتاه‌تر کردن مراحل زایمان و کاهش مورتالیتی و موربیدیتی مادر و نوزاد است (7-11). همچنین مواد و روش‌های مختلفی تا به امروز برای آماده‌سازی سرویکس استفاده شده‌اند (7، 9، 10).

دوز بالا در القاء لیبر در زایمان های ترم و پس از ترم است.

روش کار:

این مطالعه تحلیلی از نوع کارآزمایی بالینی است. جمعیت هدف در این مطالعه 169 خانم باردار بودند که با سن حاملگی بیشتر یا مساوی 37 هفته و با ایندیکاسیون های ختم بارداری در بیمارستان دکتر علی شریعتی بندرعباس، از اردیبهشت 1383 تا مهرماه 1384، بستری شدند (جدول شماره 1). از این تعداد 49 بیمار با توجه به معیارهای خروج (پارگی کیسه آب، انقباضات خود به خود رحمی، نمایش غیر سفالیک، گراندمولتی پاریته، چند قلوبی، جفت سرراهی، جراحی قبلی رحمی، کوریوآمینونیت و سابقه آسم) از مطالعه حذف و فقط 120 خانم باردار وارد مطالعه شدند (جدول شماره 2).

بیماران با شرایط فوق براساس پاریته (مولتی پار، نولی پار) و امتیاز **Bishop (5 ≤ Bishop < 2)** به صورت تصادفی به چهار دسته تقسیم شدند. ابتدا بیماران برحسب تصادف در یکی از دو گروه (تحت درمان با دینوپروستون و اژینال یا اکسی توسین با دوز بالا) قرار گرفته و پس از امضای فرم رضایت وارد مطالعه می شدند (لازم به ذکر است در این طرح کلیه بیماران توسط یک پزشک و به صورت تصادفی انتخاب شدند).

برای هر بیمار اطلاعات مربوط به سن مادر، سن حاملگی، گراویدیتی، پاریته، قد و وزن مادر ثبت شد.

گروه اول: قرص و اژینال دینوپروستون 9 میلی گرم (3 قرص) در فورینکس خلفی واژن گذاشته شد و 12 ساعت بعد معاینه و اژینال انجام گرفت.

گروه دوم: اینداکشن با اکسی توسین با دوز $6 \mu/\text{min}$ شروع شد و هر 20 دقیقه افزایش دوز به همین میزان انجام شد تا به $42 \mu/\text{min}$ برسد. در صورت بروز تاکی سیستول رحمی اینداکشن قطع و در صورت نیاز با تزریق پتدین یا پرومتازین سعی در رفع مشکل فوق شد. بعد از رفع تاکی سیستول ادامه اینداکشن با نصف دوز قبلی آغاز و در هر نوبت به میزان

اکسی توسین و پروستاگلاندین در بیشتر موارد به عنوان داروهای القاء لیبر استفاده می شوند (6). هر چند اکسی توسین از سوی FDA از چندین دهه گذشته به عنوان یک داروی مؤثر و بی خطر به منظور القاء لیبر استفاده شده است ولی موفقیت آن در القاء لیبر بستگی به شرایط سرویکس در شروع القاء دارد. لذا موادی جهت آماده سازی سرویکس در کسانی که سرویکس نامطلوب دارند، قبل از تزریق اکسی توسین استفاده می شوند (7). در مطالعه های زیادی پروستاگلاندین ها با ترکیبات و دوزهای متفاوت با روشهای مختلف به عنوان داروهای جایگزین اکسی توسین مورد بررسی قرار گرفته اند (8). مزیت پروستاگلاندین ها نظیر دینوپروستون این است که علاوه بر آماده سازی سرویکس انقباضات میومتر را نیز تحریک می کنند (9).

از چندین دهه گذشته دینوپروستون (پروستاگلاندین E2 می باشد) جهت آماده سازی سرویکس قبل از القاء لیبر مورد استفاده قرار گرفته و داروی تأیید شده از سوی FDA برای این منظور بوده است و به دو صورت قرص های داخل واژن (cervidil) و ژل های داخل سرویکس (prepidil) مورد استفاده قرار می گیرند (10). علی رغم استفاده گسترده، هزینه بالا و نیاز به نگهداری دارو در شرایط خاص از موانع استفاده از این دارو می باشد (10).

دینوپروستون و اژینال (PGE2) از سال 1995 از سوی FDA به عنوان عامل آماده سازی سرویکس مورد تأیید قرار گرفت است (11). این ماده به صورت پیوسته و با دوز کم (0/3 میلی گرم در ساعت)، در 12 ساعت دینوپروستون را آزاد می کند و در مطالعه های گسترده نشان داده شده است که می تواند به صورت مؤثر و بی خطر مدت زمان لیبر و همچنین فاصله زمانی القاء لیبر تا زایمان را کاهش دهد (12-14).

هدف از این مطالعه بررسی اثر و عوارض دو روش دینوپروستون و اژینال و تزریق وریدی اکسی توسین با

دو گروه حاملگی پس از ترم بوده است. از این تعداد 120 نفر وارد مطالعه شدند. علل خروج بیماران از مطالعه در جدول شماره 2 آمده است. بیماران مورد مطالعه در دو گروه تحت درمان با دینوپروستون و اژینال (گروه اول) و اکسی توسین با دوز بالا (گروه دوم) قرار گرفتند.

جدول شماره 1- توزیع فراوانی ایندیکاسیون‌های ختم بارداری در گروه‌های تحت مطالعه

ردیف	اندیکاسیون	دینوپروستون		اکسی توسین	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
1	حاملگی پس از ترم	27	45	29	48/33
2	اختلالات هیپرتانسیون	17	28/33	22	36/6
3	اولیگوهایدرآمنیوس	7	11/66	3	5
4	محدودیت رشد جنین	3	5	2	3/33
5	دیابت	4	6/66	1	1/66
6	بیماری قلبی مادر	-	-	2	3/33
7	کاهش حرکت جنین	2	3/33	1	1/66

جدول شماره 2- علل خروج از مطالعه

ردیف	علل خروج از مطالعه	تعداد	درصد
1	پارگی کیسه آب	18	36/7
2	انقباضات خودبخود رحمی بیشتر از 4 عدد	13	26/5
3	جراحی قبلی رحمی	5	10/2
4	نمایش غیرسفالیک	4	8/2
5	گراند مولتی پاریتی	3	6/1
6	چندقلویی	3	6/1
7	سابقه آسم	1	2/04
8	جفت سرراهی	1	2/04
9	کوریوآمنیونیت	1	2/04

از نظر مشخصات دموگرافیک نظیر سن، پاریتی، سن حاملگی، شاخص توده بدنی (BMI) و امتیاز Bishop در بدو ورود به مطالعه، در دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (جدول شماره 3).

طول مرحله اول زایمان (ابتدا تا فاز فعال) در گروه دینوپروستون (273 ± 306 دقیقه) کوتاه‌تر از گروه اکسی توسین (304 ± 397 دقیقه) بود، ولی از نظر تغییرات امتیاز Bishop پس از 12 ساعت، فاصله زمانی از فاز فعال تا دیلاتاسیون کامل، طول مرحله دوم زایمان، طول مدت بستری،

3 $\mu\text{m}/\text{min}$ افزایش داده می‌شد و پس از 12 ساعت اینداکشن به روش فوق، ارزیابی سرویکس انجام شد.

بعد از 12 ساعت هر دو گروه مورد بررسی و معاینه مجدد قرار گرفتند که ممکن بود با موارد زیر مواجه شویم:

1. گروهی بدون نیاز به اکسی توسین با دینوپروستون و یا اکسی توسین **highdose** وارد فاز فعال زایمان می‌شدند و پیشرفت می‌کردند.

2. گروهی ختم حاملگی به صورت اورژانس داشتند، مانند دیسترس جنینی، تیکمکونیوم و...

3. گروهی بدون تغییر در امتیاز **Bishop** نیاز به اکسی توسین با استفاده از محلول 10 واحد در 1000 سی سی رینگر لاکتات با دوز $2 \mu\text{m}/\text{min}$ هر 15 دقیقه تا ماکزیم $42 \mu\text{m}/\text{min}$ داشتند.

4. گروهی وارد فاز زایمان می‌شدند اما به علت عدم پیشرفت در اکتیو فاز به مدت بیشتر از 2 ساعت نیاز به اینداکشن با اکسی توسین بر اساس پروتکل فوق (**Low dose**) داشتند.

پروتکل برای هر دو گروه تا 12 ساعت دیگر ادامه یافت (یعنی از زمان شروع تا پایان 24 ساعت)، بعد از 24 ساعت موارد زیر مشاهده شد:

الف) گروهی بدون تغییر در امتیاز **Bishop** نیاز به تکرار مجدد پروتکل داشتند.

ب) گروهی پس از مرحله دوم، کماکان سرویکس بدون تغییر داشتند که در آن صورت شکست درمان تلقی می‌شد (یعنی بعد از 48 ساعت).

داده‌ها پس از جمع‌آوری و کدگذاری با استفاده از نرم‌افزار آماری **Minitab** و با استفاده از آزمون‌های **t** و کای اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج:

این مطالعه روی 179 خانم باردار ترم که ایندیکاسیون ختم بارداری داشتند و در بیمارستان شریعتی بستری شدند، انجام شد.

ایندیکاسیون‌های ختم بارداری در جدول شماره 1 آمده است. شایع‌ترین ایندیکاسیون ختم بارداری در هر

میزان سزارین و زایمان با واکيوم بين دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت (جدول شماره 4).

جدول شماره 3- توزیع شاخص‌های دموگرافیک و میانگین نمرات Bishop زنان تحت مطالعه

P-value	اکسی توسین	دینوپروستون	پارامتر
N.S*	25/11	25/18	سن (سال)
N.S*	42 (7/560)	42 (7/560)	نولی‌پاریتی
	18 (28/34)	18 (28/34)	مولتی‌پاریتی
N.S*	28/47	26/46	BMI
N.S*	2/517±1/34	2/433±1/68	** Bishop Score
N.S*	281/6	282/2	سن حاملگی (روز)

* تعداد (درصد) ** میانگین (± انحراف معیار)

*N.S: Not Significant

در مقایسه عوارض حین زایمان، بیشترین عارضه در گروه دینوپروستون دفع مکنونیوم و در گروه اکسی‌توسین با دوز بالا، دکلمان بود، ولی تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشده است. از طرفی هر چند میزان هیپراستیمولیشن و تاکسی‌سیستول رحمی در گروه اکسی‌توسین بیشتر بود ولی این تفاوت معنادار نبود. بین دو گروه از نظر وزن نوزادان، آپگار دقیقه‌ای 1 و 5 بستری در NICU، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول شماره 5). میانگین هزینه در گروه دینوپروستون 1689330 ریال و در گروه اکسی‌توسین 1058780 ریال بود که از لحاظ آماری هزینه در گروه دینوپروستون به صورت معنی‌داری بیشتر بود (P=0/023) (جدول شماره 4).

جدول شماره 4- مقایسه متغیرهای تحت مطالعه در حین لیبر بیمار

P-value	اکسی‌توسین	دینوپروستون	Bishop score	
N.S*	9/85±2/20	9/47±2/49	بعد از 12 ساعت	
P= 0/048	397±304	306±237	مدت زایمان: از ابتدای فاز فعال (دقیقه)	
	202±127	219±152	Stage I از فاز فعال تا باز شدن کامل دهانه رحم (دقیقه)	
N.S*	37/5±21/1	44/2±34/3	Stage II	
N.S*	12/20±10/35	11/98±8/50	مدت زمان از پذیرش تا زایمان (ساعت)	
N.S*	46 (76/67)	43 (71/67)	کل زایمان طبیعی	
	44 (95/63)	39 (90/69)		خودبخود
	2 (4/34)	4 (9/31)		واکيوم
N.S*	14 (23/33)	17 (28/33)	کل سزارین	
N.S*	9 (64/28)	6 (35/29)	علل سزارین	
	3 (21/42)	6 (35/29)		دیسترس جنینی
	2 (14/28)	5 (29/41)		پاساژ مکنونیوم عدم پیشرفت
N.S*	38/1±16/7	36/9±13/6	مدت بستری (ساعت)	
P= 0/023	105878	168933	هزینه (تومان)	

* N.S: Not Significant

بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه میزان موفقیت هر دو دارو پس از 24 ساعت در القاء حاملگی ترم، مشابه بوده (82% در گروه پروستاگلاندین و 80% در گروه اکسی‌توسین) و زایمان در بیشتر موارد در دو گروه پس از 12 ساعت از تجویز دارو انجام شد.

در برخی مطالعه‌ها اثر پروستاگلاندین در القاء حاملگی ترم در مواردی که سرویکس مطلوب نمی‌باشد بهتر از اکسی‌توسین ذکر شده است (15-17) و در

جدول شماره 5- توزیع فراوانی پیامدهای نوزادی در جمعیت تحت مطالعه

P-value	اکسی‌توسین	دینوپروستون	پیامدها
N.S*	3078±510	3205±477	وزن (گرم)
N.S*	6 (9/99)	5 (8/33)	آپگار دقیقه اول > 7
N.S*	4 (6/66)	3 (4/99)	آپگار دقیقه پنجم > 7
N.S*	5 (8/33)	7 (11/66)	پذیرش NICU نوزادان
N.S*	10 (47/48)	13 (56/52)	اکسیژناسیون نازال
N.S*	10 (47/48)	8 (42/62)	اکسیژن با ماسک
N.S*	6 (60)	4 (40)	اینتوباسیون

* N.S: Not Significant

از نظر عوارض دارویی و مادری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت و همچنین از نظر عوارض جنینی و پیش‌آگهی نوزادان هنگام استفاده از پروستاگلاندین در مقایسه با اکسی‌توسین همانند سایر مطالعه‌ها تفاوتی دیده نشد، ولی هزینه بستری (با توجه به هزینه بالای دینوپروستون) در گروه دینوپروستون بیشتر بوده است. در مطالعه‌هایی که از پروستاگلاندین‌های ارزان‌تر مانند میزوپروستول استفاده شده است، این تفاوت وجود نداشته است. قابل ذکر است که پروستاگلاندین E2 از طرف FDA به عنوان عامل آماده‌سازی سرویکس تأیید شده است ولی میزوپروستول هنوز به این منظور تأیید نشده است. لذا در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که اثر پروستاگلاندین E2 (دینوپروستون) در حضور سرویکس نامطلوب جهت القاء، مشابه اکسی‌توسین با دوز بالا است.

مطالعه وینگراب و همکاران میزان موفقیت دارو جهت القاء زایمان در گروه پروستاگلاندین سرویکال 83% و در گروه اکسی‌توسین با دوز کم 65% بوده است (15). احتمالاً این اختلاف به دلیل تفاوت در دوز اکسی‌توسین است، چون در آن مطالعه‌ها از اکسی‌توسین با دوز استاندارد استفاده شده است. در صورتی که در این مطالعه از اکسی‌توسین با دوز بالا استفاده شده و علی‌رغم استفاده از دوز بالاتر میزان تاکی‌سیستول و هیپرآستیمولیشن بیشتر نشده است.

در این مطالعه میانگین فاصله زمانی از شروع بستری تا فاز فعال زایمان بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری داشت (5 ساعت در گروه دینوپروستون در مقایسه با 6/5 ساعت در گروه اکسی‌توسین). بین دو گروه اختلافی از نظر میزان سزارین و زایمان با واکيوم مشاهده نشد که مشابه نتایج اکثر مطالعه‌های گذشته بوده است (15، 18، 19).

علی‌رغم اینکه در این مطالعه دوز اکسی‌توسین بیش از سایر مطالعه‌ها بوده ولی میزان سزارین افزایش نیافته است.

References

منابع

1. American College of Obstetrics and Gynecolog. Induction, and augmentation. *ACOG technical bulletin*. 1987;110.
2. Browh CEL, Satin AJ, Leveno KJ. The economic advantages of measured change in health care; an example from obstetrics. *obstet Gynecol*. 1994;84:893-5.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap YC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 22rd ed. New York: McGRAW-HILL Press; 2005.
4. Jagani N, Schulman A, Fleischer A. Role of the cervix in the induction of labor. *Obstet Gynecol*. 1982; 59:21-6.
5. Ramesy PS, Ramin SM. Labor induction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12:463-73.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. *ACOG technical bulletin*. 1995;217.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening. *ACOG committee opinion*. 1993;123.
8. Macer J, Buchauan D, Yone Kura ML. Induction of labor with prostaglandin E2 vaginal Suppositories. *Obstet Gynecol*. 1984;63:664-668.
9. Keirse MJNC. Prostaglandins in preinduction Cervical ripening meta - analysis of worldwide clinical experience. *j Reprod Med*. 1993;38:80-100.

10. Ramesy PS, Harris DY, Pl Ogburn Jr, Heise RH, Magtibag PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):560-565.
11. Ramos LS, Peterson D, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with progstaglandin E, misoprostol compared with dinoprostone. Vaginal insert: a randomised trial. *Obstet Gynecol.* 1998;91(3):401-405.
12. Witter FR, Rocco LE, Johnson TRB. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled - release Vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:830-834.
13. Rayburh WF, Wapner RJ, Barrs VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, et al. An intra vaginal controlled - release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol.* 1992;79:374-379.
14. Smith CV, Ray burn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med.* 1994;39:381-386.
15. Ulmsten U, Wingerup L, Anderson RE. Comparison of PGE2 and intravenous Oxytocin for induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1979;54(5):581-584.
16. Goeschen K. Premature rupture of membranes near term: induction of labor with endocervical PGE2 gel or intravenous oxytocin. *Am J Perinatal.* 1989;6:181-184.
17. Yonekura ML, Songster G, Smith Wallace T. Preinduction cervical priming with PGE2 intracervical gel. *Am J Perinatol.* 1985;2(4):305-310.
18. Ekman Orderberg G, Uldbjerg N, Ulmesten U. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal PGE2 rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1985;166(31):307-310.
19. Turner JE, Burke MS, Porree RP. Prostaglandin E2 in tylose gel for cervical ripening before induction of labor. *J Reprod Med.* 1987;32(11):815-821.