

بررسی و مقایسه دوز اکسی‌توسین تجویز شده در سزارین الکتیو بر اساس الگوریتم Rule of Threes با پروتکل استاندارد مرجع ویلیامز

دکتر الهام معماری

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دکتر داریوش ابطحی

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دکتر یوسف قربانی

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دکتر شهرام صیادی^۱

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

Evaluation and Comparison of Administrated Oxytocin Dose based on “Rule of Threes” Algorithm with Williams Guideline in the Elective Cesarean Delivery

Elham Memari, MD
Dariush Abtahi, MD
Yousef Ghorbani, MD
Shahram Sayadi, MD

ABSTRACT

Introduction: The administration of uterotonic agents during cesarean delivery is highly variable. The aim of this study was to investigate the comparison efficacy of “Rule of Threes” algorithm with William’s guideline in uterine tone evaluations as well as side effects of each approach in the low risk women of elective cesarean delivery (ECD).

Materials and methods: This prospective and triple-blind study was conducted in 110 American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I–II patients with low risk of ECD. Based on administration of oxytocin the patients were randomly divided into two groups: group 1 was received oxytocin using Rule of Threes approach; group 2 was received oxytocin using William’s guideline. In both groups total oxytocin consumption and hemodynamics changes were recorded and compared.

Results: The mean dose of oxytocin was 3.32 ± 0.94 (IU) in Rule of Threes versus 6.00 ± 0.00 (IU) for William’s group, which showed a significant difference between the two groups by independent t-test ($P < 0.001$).

The mean total consumption of methylergonovine was 0.003 ± 0.02 (mg) for Rule of Threes group versus 0.2 ± 0.02 (mg) for William’s group which showed a significant difference between the two groups by independent t-test ($P < 0.001$). Out of 55 patients at 3, 6, 9, 12, and 15 min 89, 98, 98, 100 and 100 percent patients had adequate uterine tonicity in group Rule of Three, while all of the 55 patients in William’s group had no adequate uterine tonicity at 3, 6, and 9 min as well as 96 percent of patients had adequate

^۱. نویسنده مسؤول: sh.sayyadi@sbmu.ac.ir

uterine tonicity at 12 and 15 min. No differences were observed in either groups respected to maternal hemodynamics, side effects, or blood loss.

Conclusion: In both methods, no abnormal changes in hemodynamics were observed, as well as other complications associated with high doses of oxytocin. The advantages of the Rule of Threes method were high efficacy and shorter time in achieving adequate uterine tonicity, and no second-line treatment was required. Complications such as atony and abnormal bleeding were not observed during the one-day follow-up.

Keywords: William's protocol, Rule of Threes, oxytocin, cesarean delivery, uterotonic

چکیده

مقدمه: تجویز داروهای یوتروتونیک طی عمل سزارین بسیار متغیر است. هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه دوز اکسی‌توسین تجویزی بر اساس الگوریتم Rule of Threes با پروتوکل ویلیامز در زنان کم‌خطر از جهت آتونی رحمی بعد از زایمان است.

مواد و روش‌ها: مطالعه به صورت آینده‌نگر و سه‌سوکور بر روی ۱۱۰ بیمار انجام شد که طبق تقسیم‌بندی انجمن متخصصان بیهوشی آمریکا (ASA) در دو گروه ۱ و ۲ تقسیم شدند و تحت عمل جراحی سزارین قرار گرفتند. بیماران بر اساس روش دریافت اکسی‌توسین، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه یک اکسی‌توسین را به روش Rule of Threes دریافت کردند و گروه دو بر اساس پروتوکل ویلیامز دارو را دریافت نمودند. مصرف اکسی‌توسین و پارامترهای همودینامیک در هر دو گروه ثبت و مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین دوز مصرفی اکسی‌توسین در گروه Rule of Threes $3/32 \pm 0/94$ (IU) بود در حالی که میانگین دوز اکسی‌توسین مصرفی در گروه ویلیامز $6 \pm 0/0$ (IU) بود که روش آماری تی مستقل، اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه از نظر دوز مصرفی اکسی‌توسین نشان داد ($P < 0.001$). میانگین دوز مصرفی مترژن در گروه اول $0/02 \pm 0/03$ میلی‌گرم بود. در حالی که میانگین دوز مترژن مصرفی در گروه دوم $0/2 \pm 0/02$ میلی‌گرم بود که با روش آماری تی مستقل اختلاف معنی‌داری را از نظر مصرف مترژن نشان داد ($P < 0.001$). از تعداد ۵۵ بیمار در گروه اول به ترتیب در دقایق ۳، ۶، ۹، ۱۲ و ۱۵ تعداد ۹۸٪، ۹۸٪، ۹۸٪، ۱۰۰٪ و ۱۰۰٪ بیماران تونسیته مناسب رحمی داشتند در حالی که در گروه دوم از ۵۵ بیمار در دقایق ۳، ۶ و ۹ هیچ‌کدام تونسیته مناسب رحمی نداشتند ولی در دقایق ۱۲ و ۱۵، ۹۶٪ از بیماران تونسیته مناسب رحمی داشتند. هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در همودینامیک مادری، اثرات جانبی و خون از دست رفته بین دو گروه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: در هر دو روش هیچ‌گونه تغییرات غیر طبیعی در همودینامیک و نیز عوارض مرتبط با دوز بالای اکسی‌توسین مشاهده نشد. از مزیت‌های روش Rule of Threes، اثربخشی بالا و زمان کوتاه‌تر در رسیدن به تونسیته رحمی مناسب مشخص شد و به خط دوم درمانی نیز نیاز نشد. عوارضی همچون آتونی و خونریزی غیر طبیعی در پیگیری‌های یک روزه نیز مشاهده نشد.

کل واژگان: اکسی‌توسین، تغییرات همودینامیک، سزارین، گایدلاین ویلیامز، گایدلاین Rule، تونسیته رحمی

مقدمه

عمل سزارین (ECD) یکی از رایج‌ترین اقدامات برای نجات جان زنان و عوارض مربوط به زایمان در سراسر جهان است^(۱-۲). این عمل طی ۴ دهه گذشته به سرعت گسترش یافته و فراوانی آن در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به ۲۷٪ رسیده است^(۳). گزارش‌ها حاکی از آن است که این عمل به طور سالانه بر روی ۱۸/۵ میلیون نفر انجام می‌شود^(۴). عوارض این جراحی شامل هیستریکتومی، خونریزی، کم‌خونی و بیماری‌های خونی است که در موارد با عوارض شدید، منجر به مرگ مادر می‌شود^(۵). خونریزی پس از زایمان ناشی از آتونی رحم، مهم‌ترین عامل مرگ و میر مادران در سراسر جهان است^(۶). طی مرحله سوم زایمان، اکسی‌توسین خطر خونریزی بعد از زایمان و نیاز به عوامل افزایش دهنده تونیسیتیه رحمی را کاهش می‌دهد. اکسی‌توسین به طور معمول به عنوان پیشگیری از آتونی رحم بعد از زایمان واژینال یا سزارین تجویز می‌شود^(۷). تزریق اکسی‌توسین می‌تواند برای حفظ و نگهداری تونیسیتیه رحمی مورد استفاده قرار گیرد^(۸). عوارض جانبی مهم برای مادر مانند ایسکمی میوکارد، تاکیکاردی، افت فشار خون و حالت تهوع و استفراغ را می‌توان با تجویز اکسی‌توسین با دوز کم به حداقل رساند^(۸-۱۰). استفاده از اکسی‌توسین با دوز بالا علاوه بر هیپرتونیسیتی رحمی می‌تواند با عوارض جانبی روی جنین و ناپایداری همودینامیک مادر همراه باشد^(۱۱). علاوه بر این، افزایش دوزها و تجویز سریع اکسی‌توسین می‌تواند منجر به ناپایداری همودینامیک قلبی عروقی و مرگ شود. به حداقل رساندن عوارض جانبی اکسی‌توسین و به حداکثر رساندن انقباض کافی رحم برای عمل سزارین (ECD) پس از عمل ضروری است. برای دستیابی به این هدف، مطالعات متعددی برای یافتن

دوز مناسب در میزان تزریق اکسی‌توسین مؤثر برای شروع و حفظ میزان تونیسیتیه رحم انجام شده است^(۱۲). از آنجایی که استفاده از داروهای منقبض کننده رحمی مانند اکسی‌توسین در طول ECD بسیار متغیر است، هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی پروتکل "Rule of Threes" با الگوریتم ویلیامز در ارزیابی تونیسیتیه رحمی و همچنین یافتن کمترین عوارض جانبی در هر گروه برای زنان دارای ECD است.

بر مبنای گایدلاین کتاب ویلیامز ۲۰۱۴، ۲۰ واحد اکسی‌توسین در یک لیتر سرم ریخته شده و تا زمان رسیدن به تونیسیتیه مناسب با سرعت ۱۰ تا ۲۰ میلی‌لیتر در دقیقه به بیمار تزریق می‌شود و پس از آن سرعت انفیوژن به ۱ تا ۲ میلی‌لیتر در دقیقه تا زمان ورود بیمار به ریکاوری کاهش پیدا خواهد کرد^(۱۳). پروتکل Rule of Threes در سال ۱۹۷۹ توسط میشل و همکاران معرفی شد تا با بهبود شرایط به کاهش مرگ و میر زنان در زایمان کمک کند و در آن ۳ واحد اکسی‌توسین ظرف ۳۰ ثانیه به بیمار تزریق خواهد شد، و در صورت مناسب نبودن تونیسیتیه رحمی در دقایق ۳ و ۶، مجدداً در دقیقه ۹ تزریق ۳ واحد اکسی‌توسین تکرار می‌شود. در صورت نرسیدن به تونیسیتیه مناسب بعد از دقیقه ۹، خط دوم درمانی آغاز خواهد شد^(۱۴).

مواد و روش‌ها

افراد حاضر در این مطالعه زنانی بودند که طبق تقسیم‌بندی انجمن متخصصان بیهوشی آمریکا (ASA) در دو گروه ۱ و ۲ تقسیم شدند و کاندید جراحی الکتیو سزارین تحت آنستزی اسپینال محسوب می‌شدند. این افراد می‌بایست فاقد ریسک فاکتورهای جنینی و مادری برای آتونی رحمی باشند. ریسک فاکتورهای جنینی

و هنگام زایمان (به فواصل ۳ دقیقه) و پس از جراحی ثبت گردید. الکتروکاردیوگرافی (ECG) و پالس اکسیمتری به طور مداوم مورد بررسی قرار گرفتند. فشار خون قبل از عمل در سه نوبت به فواصل ۳۰ دقیقه ثبت و متوسط سه اندازه‌گیری ثبت و به عنوان فشار خون پایه مبنا قرار گرفت.

بلافاصله بعد از انجام پایش و ثبت علائم حیاتی پایه، انفیوژن ۵۰۰ سی سی سالین ۰/۹٪ ظرف ۱۰ دقیقه به بیماران انجام گردید و سپس بیماران در پوزیشن نشسته^۳ قرار گرفته و با استفاده از ۲/۸ سی سی مارکائین ۰/۵٪ تحت بی‌حسی اسپینال قرار گرفتند. پس از اطمینان از سطح مناسب بلوک بی‌حسی (تا ناحیه T4-T5 دوطرفه با استفاده از تست Pin Prick)، گروه زنان و زایمان جراحی را آغاز کردند.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه Rule of Threes و ویلیامز^۴ (که در ادامه با حروف مخفف R و W در متن مقاله نام برده می‌شوند)، تقسیم شدند.

در هر دو گروه بلافاصله پس از خروج جفت و کلامپ بند ناف تزریق، ۳ سی سی از محلول آماده شده بولوس ظرف ۳۰ ثانیه انجام شد. محلول بولوس در گروه R شامل ۳ واحد اکسی‌توسین در حجم ۳ سی سی بود.

محلول بولوس در گروه W شامل ۳ سی سی نرمال سالین بود و بعد از آن انفیوژن ۲۰ سی سی در دقیقه از محلول ۱ لیتری حاوی ۲۰ واحد اکسی‌توسین آغاز می‌شد.

ارزیابی تونیسیتیه رحمی توسط متخصص زنان در هر دو گروه در دقایق ۳، ۶، ۹، ۱۲ و ۱۵ در انتهای عمل و در ریکآوری صورت گرفت که بر اساس تونیسیتیه قابل

شامل ماکروزومی جنین و کوریوآمینونیت است و ریسک فاکتورهای مادری شامل جفت غیر طبیعی، سابقه جراحی قبلی در ناحیه شکم، سابقه خونریزی حول و حوش بارداری، مشکلات انعقادی، ترومبوسیتوپنی زیر ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر، دیبات و BMI بالای ۴۰ است. افراد دارای مشخصه‌های بالا که تحت جراحی سزارین (با روش بی‌حسی اسپینال^۲) قرار گرفتند، با اعلام رضایت کتبی در این مطالعه شرکت کردند.

این مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و تأیید در گروه بیهوشی دانشگاه و رعایت کدهای اخلاقی ذکر شده مصوب کمیته کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی انجام شد.

مطالعه پیشرو از نوع آینده‌نگر و سه سو کور (در سه بازوی جراح زنان، فردی که دارو را تزریق می‌کند و تحلیلگر آماری داده‌ها) است که بر روی همه زنان تحت عمل سزارین مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۵) که معیارهای ورود به این مطالعه را داشتند و تحت عمل جراحی سزارین الکتیو قرار گرفتند، انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل تبدیل آنستزی اسپینال به آنستزی جنرال، امتناع بیمار از انجام آنستزی اسپینال، کنتراندیکاسیون برای بی‌حسی اسپینال و یا امتناع جراح از انجام آن است.

در این کارآزمایی بالینی در بدو ورود به اتاق عمل اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، BMI (از وزن هنگام زایمان)، تاریخچه پزشکی و مامایی، اطلاعات آزمایشگاهی، شامل HCT، فشار خون و ضربان قلب قبل

4. Williams

2. Spinal Anesthesia

3. sitting

وریدی دریافت کردند. دوز کلی اکسی‌توسین مصرفی بر حسب واحد (واحد بین‌المللی) در کل برای هر دو گروه ثبت و سپس مقایسه شد.

اهداف ثانویه نیز شامل مدت لازم برای رسیدن به تونیسیتته مناسب رحمی، میزان نیاز به یوتروژنیک‌ها غیر از اکسی‌توسین، عوارض جانبی اکسی‌توسین شامل گرگرفتگی سردرد، درد قفسه سینه، تغییرات ECG (شامل قطعه ST-T)، میزان خونریزی (با اندازه‌گیری خون درون ساکشن و توزین گازهای خونی شده) است.

تحلیل آماری

برای توصیف داده‌ها از میانگین، انحراف معیار، میانه، دامنه، فراوانی و درصد استفاده شد. پس از بررسی فرض نرمال بودن داده‌ها، با استفاده از تست شپرو^۵، برای مقایسه سطح اکسیژن بین دو گروه از آزمون آماری از تی مستقل استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون‌های آماری کای-دو استفاده شد. در این آنالیزها $P < 0.05$ به عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شده است. تمامی آنالیزها توسط نرم‌افزار آماری SPSS ۲۲ انجام شد.

نتایج

تعداد ۱۱۰ بیمار (خانم) وارد مطالعه و به دو گروه ۵۵ نفری (R و W) تقسیم شدند و مطالعه را تکمیل کردند. میانگین سنی در گروه R $5/46 \pm 29/98$ و در گروه W $5/9 \pm 31/56$ بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر داده‌های جمعیت شناختی وجود نداشت. همچنین وزن بیماران شرکت کننده در طرح از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین وزنی

قبول یا غیر قابل قبول رحمی تقسیم بندی شدند و در هر گروه اقدامات لازم صورت می‌گرفت.

در گروه R، در صورت مناسب نبودن تونیسیتته رحمی، تزریق بولوس اکسی‌توسین (۳ واحد) در دقایق ۳ و ۶ نیز انجام می‌گرفت و در صورت مناسب نبودن تونیسیتته رحمی، بعد از دقیقه ۹ خط دوم درمانی تجویز می‌شد.

در گروه W، در صورت مناسب نبودن تونیسیتته رحمی همزمان با انفیوژن اکسی‌توسین با دوز ذکر شده، در دقایق ۳ و ۶، تزریق بولوس ۳ سی سی نرمال سالین صورت می‌گرفت.

در این گروه نیز بعد از دقیقه ۹ در صورت مناسب نبودن تونیسیتته رحمی، علاوه بر تزریق اکسی‌توسین خط دوم درمانی تجویز می‌شد.

در گروه W در صورتی که در هر یک از ارزیابی‌ها تونیسیتته رحمی قابل قبول بود، میزان انفیوژن به ۲ سی سی در دقیقه کاهش می‌یافت که تا زمان ورود بیمار به ریکاوری ادامه پیدا می‌کرد.

خط دوم درمانی در هر دو گروه در صورت مناسب نبودن تونیسیتته رحمی به صورت زیر بود:

۰/۲ میلی‌گرم متیل ارگونوین عضلانی در دقیقه ۹

۰/۲ میلی‌گرم متیل ارگونوین عضلانی در دقیقه ۱۲

میزوپروستول ۶۰۰ ماکروگرم در مخاط بوکال در

دقیقه ۱۵

در زمان خروج جفت و در دقایق ۳، ۶، ۹، ۱۲ و ۱۵ پس از زایمان، از بیماران در مورد گرگرفتگی، تهوع، درد قفسه سینه، و سردرد سؤال شد و تغییرات ECG مانند تغییرات موج ST-T و سایر شکایات مورد بررسی قرار گرفت. برای پیشگیری از تهوع، تمام بیماران پس از زایمان، ۴ میلی‌گرم اندانسترون به صورت داخل

⁵. Shapiro

(۸۹٪ در مقابل ۰٪، $P < 0.001$)؛ و این در حالی است که در گروه W هیچ کدام از بیماران در دقایق ۳، ۶ و ۹، تونیسیتیه قابل قبول رحمی را نداشتند و در دقایق ۱۲ و ۱۵، در ۹۶٪ بیماران تونیسیتیه قابل قبول رحمی گزارش شد و ۴٪ بیماران هنوز تونیسیتیه قابل قبول رحمی نداشتند ($P = 0.495$)

در جدول شماره ۴ به مقایسه تونیسیتیه‌های رحمی بین دو گروه درمانی پرداختیم. با روش آزمون مربع کای^۶ مشخص شد که مقدار کای-دو برای تونیسیتیه رحمی دقیقه ۳ برابر ۸۸/۳۶۱ است که بین دو گروه از لحاظ آماری هم اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$).

همچنین مشخص شد که مقدار کای-دو برای تونیسیتیه رحمی در دقایق ۶ و ۹ برابر ۱۰۶/۰۷۱ است که بین دو گروه از لحاظ آماری هم اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$).

این مقدار کای-دو برای تونیسیتیه رحمی دقایق ۱۲ و ۱۵ برابر ۲/۰۳۷ است که بین دو گروه از لحاظ آماری هم اختلاف معنی‌دار نبود ($P = 0.495$).

از نظر عوارض جانبی مانند حالت تهوع، گرگرفتگی، درد قفسه سینه و تغییرات ECG اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در گروه R $8/38 \pm 7/9$ و در گروه W $80/38 \pm 7/9$ بود (جدول ۱).

با توجه به اطلاعات جدول شماره ۱، میزان خونریزی (با اندازه‌گیری خون درون ساکشن و توزین گازهای خونی شده) در هر دو گروه مشابه هم بود و از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0.88$).

تغییرات همودینامیک بر اساس اندازه‌گیری فشار خون سیستولیک و دیاستولیک پایه و نیز در دقایق ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵ بین دو گروه اختلافی نداشتند ($P > 0.05$). با توجه به اطلاعات جدول شماره ۲، میانگین مصرف اکسی‌توسین برای گروه R $0/94 \pm 3/32$ (IU)، برای گروه W $0/00 \pm 6/00$ (IU) و میانگین مصرف متیل‌ارگونوئین برای گروه R $0/02 \pm 0/03$ (میلی‌گرم) و برای گروه W $0/02 \pm 0/2$ (میلی‌گرم) بود. بین میزان مصرف اکسی‌توسین ($P < 0.001$) و متیل‌ارگونوئین ($P < 0.001$) در هر دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت. (با استفاده از آزمون آماری تست تی).

تونیسیتیه رحمی هر دو گروه در فاصله زمانی مختلف در جدول شماره ۳ ارائه شده است. میزان تونیسیتیه مناسب رحمی در گروه R در مقایسه با گروه W به صورت زیر بود: دقیقه ۳ (۸۹٪ در مقابل ۰٪، $P < 0.001$)، دقیقه ۶ (۸۹٪ در مقابل ۰٪، $P < 0.001$) و دقیقه ۹

⁶. Chi-square

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در طرح

	گروه	تعداد	میانگین	انحراف استاندارد
SBP.Pre	rule	۵۵	۱۱۴/۴۹	۸/۴۹
	William's	۵۵	۱۱۵/۲۱	۶/۶۸
DBP.Pre	rule	۵۵	۶۴/۴۱	۵/۱۴
	William's	۵۵	۶۴/۸۰	۴/۹۴
SBP ۳ min	rule	۵۵	۱۱۴/۰۳	۸/۰۰
	William's	۵۵	۱۱۵/۴۱	۶/۹۴
DBP ۳ min	rule	۵۵	۶۴/۲۱	۴/۶۸
	William's	۵۵	۶۴/۶۷	۴/۰۹
SBP ۶ min	rule	۵۵	۱۱۴/۲۵	۷/۹۴
	William's	۵۵	۱۱۵/۲۷	۶/۹۹
DBP ۶ min	rule	۵۵	۶۴/۴۱	۳/۲۶
	William's	۵۵	۶۵/۰۹	۴/۰۴
SBP ۹ min	rule	۵۵	۱۱۴/۸۱	۶/۹۵
	William's	۵۵	۱۱۵/۸۰	۶/۹۲
DBP ۹ min	rule	۵۵	۶۴/۹۲	۳/۸۵
	William's	۵۵	۶۵/۳۴	۴/۲۳
SBP ۱۲ min	rule	۵۵	۱۱۵/۹۲	۶/۴۲
	William's	۵۵	۱۱۷/۶۵	۵/۰۹
DBP ۱۲ min	rule	۵۵	۶۵/۴۰	۳/۷۴
	William's	۵۵	۶۶/۰۳	۳/۴۴
SBP ۱۵ min	rule	۵۵	۱۱۷/۰۳	۵/۱۹
	William's	۵۵	۱۱۷/۷۶	۵/۲۸
DBP ۱۵ min	rule	۵۵	۶۵/۴۵	۳/۴۳
	William's	۵۵	۶۶/۲۷	۳/۱۵
Blood loss	rule	۵۵	۵۶۷/۲۷	۵۴/۶۱
	William's	۵۵	۵۵۰/۰۰	۴۹/۰۶
Age	rule	۵۵	۲۹/۹۸	۵/۴۶
	William's	۵۵	۳۱/۵۶	۵/۹۰
Weight	rule	۵۵	۷۸/۶۹	۸/۳۸
	William's	۵۵	۸۰/۳۸	۷/۹۰
Gravid	rule	۵۵	۲/۴۱	.۹۷
	William's	۵۵	۲/۲۷	.۸۷
Abortion	rule	۵۵	۰/۳۶	.۶۴
	William's	۵۵	۰/۳۴	.۶۱

جدول ۲: مقایسه میانگین مصرف اکسی‌توسین و متیل‌ارگونوین در بین گروه‌ها

	گروه		P-value†
	rule	William's	
دوز توتال اکسی‌توسین	۳/۳۲ ± ۰/۹۴	۶ ± ۰	<۰/۰۰۱
Total Dose Methylergonovine	۰/۰۳ ± ۰/۰۲	۰/۲ ± ۰/۰۲	<۰/۰۰۱

†p-values are based on T-test

جدول ۳: تونیسیتیه قابل قبول رحمی هر دو گروه در بازه‌های زمانی مختلف

گروه/زمان (دقیقه)		۳	۶	۹	۱۲	۱۵
Rule of Threes	تعداد	N(۶),P(۴۹)	N(۱),P(۵۴)	N(۱),P(۵۴)	N(۰),P(۵۵)	N(۰),P(۵۵)
	درصد	۸۹٪	۹۸٪	۹۸٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪
William's guideline	تعداد	N(۵۵),P(۰)	N(۵۵),P(۰)	N(۵۵),P(۰)	N(۲),P(۵۳)	N(۲),P(۵۳)
	درصد	۰٪	۰٪	۰٪	۹۶٪	۹۶٪
P value		P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=۰/۴۹۵	P=۰/۴۹۵

N: تونیسیتیه قابل قبول رحم N: تونیسیتیه غیر قابل قبول رحم P: تونیسیتیه قابل قبول رحم

جدول شماره ۴: مقایسه تونیسیتیه رحمی بین گروه‌ها

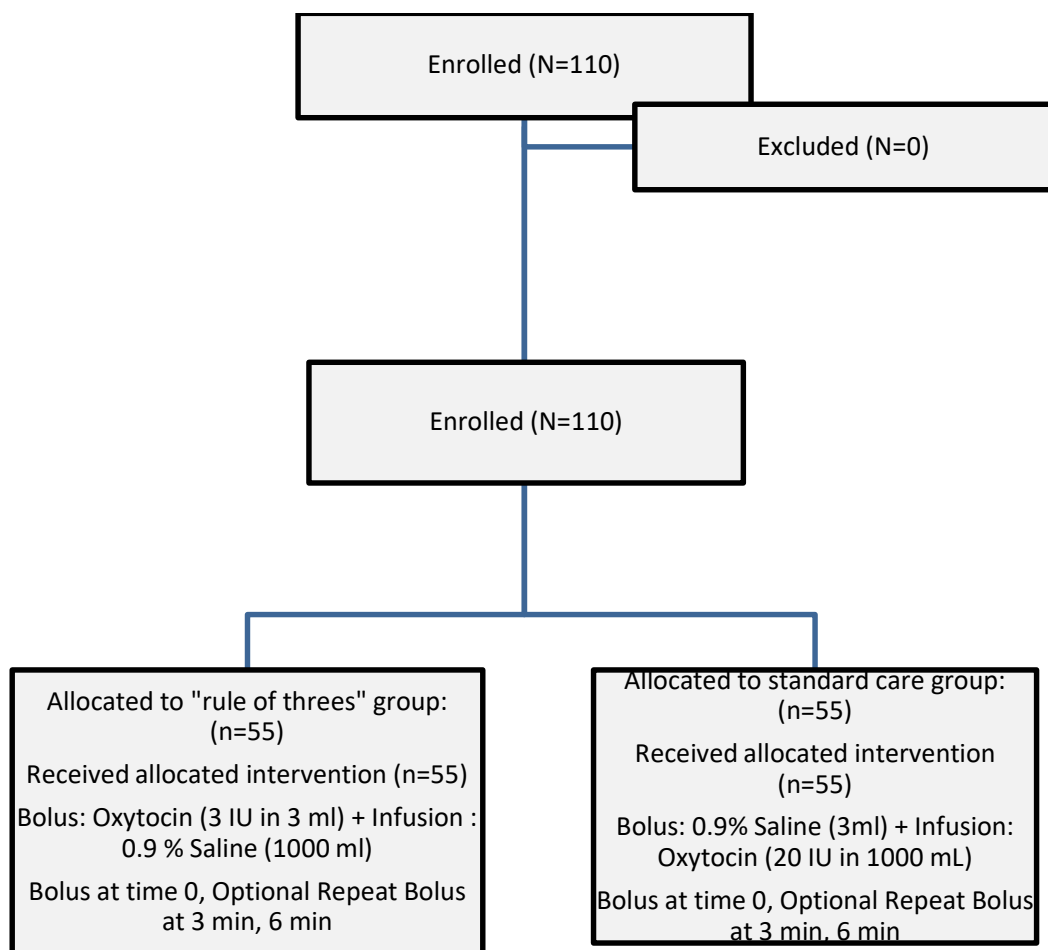
Group	Ton3		Pearson Chi-Square	P-value	Ton 6 / Ton 9		Pearson Chi-Square	P-value	Ton 12 / Ton 15		Pearson Chi-Square	P-value
	-	+			-	+			-	+		
	R	۶			۴۹	۸۸/۳۶۱			<۰/۰۰۱	۱		
W	۵۵	۰			۵۵	۰			۲	۵۳		

بحث

درصد از بیماران حاصل شده است و علاوه بر این هیچ بیماری بعد از دقایق ۱۲ و ۱۵ تونیسیتیه غیر قابل قبول رحمی نداشت. در حالی که در گروه ویلیامز در دقایق ۳ تا ۹ هیچ بیماری تونیسیتیه قابل قبول رحمی نداشته و در دقایق ۱۲ و ۱۵ تونیسیتیه قابل قبول رحمی در ۹۶٪ از بیماران ثبت شد.

برخی یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که دوز کم اکسی‌توسین، چه به صورت بولوس و چه به صورت انفیوژن در حین سزارین، می‌تواند منجر به ایجاد تونیسیتیه قابل قبول رحمی شود در حالی که اثرات جانبی مصرف این دارو را کاهش داده است (۱۵-۱۸).

هدف این مطالعه بررسی و مقایسه دوز اکسی‌توسین تجویز شده در سزارین الکتیو بر اساس الگوریتم R و پروتکل استاندارد ویلیامز است. علاوه بر این عوارض جانبی مصرف دارو در هر روش نیز در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. براساس مطالعه صورت گرفته، در روش R در مقایسه با الگوریتم ویلیامز، به صورت کاملاً معنی‌داری تونیسیتیه مناسب رحمی با دوز کلی کمتر داروی اکسی‌توسین و در زمان کوتاه‌تر حاصل شده است. از طرف دیگر در گروه R در دقایق ۳، ۶ و ۹ تونیسیتیه قابل قبول رحمی به ترتیب در ۹۸، ۹۸ و ۹۸



شکل ۱- فلوجارت طریقه ورود بیمار به مطالعه

اکسی‌توسین و ترکیبات آن در مراکز زنان و زایمان، هیچ اطلاعات دقیقی از پروتکل استاندارد تجویز اکسی‌توسین و توصیه‌هایی برای دوز مناسب مصرفی این دارو وجود ندارد^(۱۹). بنابراین دستوالعمل مناسبی از تجویز اکسی‌توسین نیاز است تا از بروز عوارض جانبی در مادر و جنین در اثر تجویز نامناسب و بیش از اندازه آن جلوگیری کند^(۲۰). اخیراً گزارش شده است که هیچ تفاوتی در تونیسیتیه قابل قبول رحمی در بین زنانی که در حین ECD میزان ۱۵ واحد انفوزیون اکسی‌توسین در ساعت دریافت نموده‌اند با افرادی که ۲/۵ واحد در ساعت دریافت می‌کنند وجود ندارد^(۷). همانند یافته‌های ما، بوتویک و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان

کواچوا و همکاران در سال ۲۰۱۵ از روش R به جای انفیوژن مداوم اکسی‌توسین حین سزارین استفاده کردند و نشان دادند که با استفاده از دوز کم بولوس اکسی‌توسین (۳ واحدی)، می‌توان دوز کلی اکسی‌توسین مصرفی برای رسیدن به تونیسیتیه قابل قبول رحمی را کاهش داد^(۱۲). در تأیید یافته‌های مطالعه ما، این مطالعه در نهایت نشان داد که الگوریتم R منجر به کاهش دوز مصرفی اکسی‌توسین در مقایسه با انفیوژن مداوم اکسی‌توسین حین عمل می‌شود^(۱۲). علی‌رغم اینکه مصرف اکسی‌توسین روشی نسبتاً متداول است، اکسی‌توسین در ECD به صورت تجربی مورد استفاده قرار می‌گیرد. حتی پس از ۶۰ سال استفاده از

T-ST)، میزان خونریزی (با اندازه‌گیری خون درون ساکشن و توزین گازهای خونی شده)، در هر دو گروه مشابه هم بود که توسط کواچوا و همکاران در سال ۲۰۱۵ نیز گزارش شد. پس از آن نیز سازمان ملی انگلیس دستورالعمل کاهش تجویز بلوس داخل وریدی اکسی‌توسین از ۱۰ واحد به ۵ واحد به علت مرگ مادر ناشی از ناپایداری قلبی عروقی با دوزهای بالای اکسی‌توسین را صادر کرد^(۲۱).

می‌توان در استفاده دو گروه Rule of Threes و پروتوکل مرجع ویلیامز نتیجه گرفت که در انفیوژن وریدی اکسی‌توسین در ۳۰ ثانیه هیچ تغییر همودینامیک و عوارض جانبی در بیمار مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان داد که میزان دوز مصرفی اکسی‌توسین کمتر از آن است که موجب عوارض جانبی در بیمار شود. همچنین ثابت شد که الگوریتم Rule of Threes فواید بیشتری از پروتوکل مرجع ویلیامز دارد و تونیسیتة رحمی در این الگوریتم در زمان کمتری حاصل می‌شود. در الگوریتم Rule of Threes به خط دوم درمانی نیاز نشد و هیچ آتونی و خونریزی در پیگیری‌های پس از جراحی دیده نشد.

نتیجه‌گیری

در هر دو روش هیچ‌گونه تغییرات غیر طبیعی در همودینامیک و نیز عوارض دیگر که مرتبط با دوز بالای اکسی‌توسین باشد، مشاهده نشد. این امر نشانگر این نکته اساسی و مهم است که در دو روش انجام شده، دوز کلی اکسی‌توسین به میزانی که عوارض سوء ایجاد کند نمی‌رسد. مزیت‌های روش Rule of Threes این است که اثربخشی بالاتری داشته و در زمان کوتاه‌تری به تونیسیتة مناسب رحمی می‌رسیم و همچنین در مطالعه حاضر به خط دوم درمانی، نیاز نشد. میزان خون

دادند که درجه تونیسیتة رحمی به طور قابل قبولی در بیماران دریافت کننده دوز پایین اکسی‌توسین (صفر واحد) در دقایق ۲ و ۳ در مقایسه با دریافت کنندگان ۳ و ۵ واحد اکسی‌توسین، کاهش یافته است^(۵).

یافته‌ها از تجویز داروهای منقبض کننده رحمی حاکی از آن است که دوز کم بولوس اکسی‌توسین (۳ IU) بر اساس الگوریتم R به طور معنی‌داری نیاز به داروهای منقبض کننده رحمی را در مقایسه با پروتکل ویلیامز کاهش می‌دهد. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که انفیوژن اکسی‌توسین در گروه ویلیامز به طور معنی‌داری باعث افزایش دوز مورد نیاز این دارو برای رسیدن به تونیسیتة مناسب رحمی در حین ECD می‌شود. متعاقباً داروهای خط دوم درمانی در دو نفر از بیماران حاضر در گروه ویلیامز در دقیقه ۱۲ و دو نفر در دقیقه ۱۵ مورد استفاده قرار گرفت در صورتی که در گروه R به خط دوم درمانی نیاز نشد. به علاوه این داروی کمکی برای دو بیمار در گروه ویلیامز دوباره تکرار شد. همچنین کواچوا و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که نیازی به اکسی‌توسین اضافی یا خط دوم درمانی در دو گروه R و انفیوژن مداوم اکسی‌توسین بعد از ۶ دقیقه نیست^(۱۲). اما در مطالعه ما از دقیقه ۹ به بعد به تونیسیتة مناسب رحمی رسیده و این نتیجه را می‌توان ناشی از تفاوت در دوزهای مصرفی اکسی‌توسین دانست. آنها ۳۰ واحد اکسی‌توسین را در ۵۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین تجویز کردند در صورتی که ما ۲۰ واحد اکسی‌توسین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین استفاده کردیم.

یافته‌های کلیدی این مطالعه کاهش دوز مصرفی اکسی‌توسین و سایر داروهای یوتروتونیک در گروه R بود. عوارض جانبی اکسی‌توسین شامل گرگرفتگی، سردرد، درد قفسه سینه، تغییرات ECG (شامل قطعه

تشکر و قدردانی: از تمام همکاران اتاق عمل بیمارستان امام حسین به ویژه متخصصان محترم زنان که در انجام این طرح همکاری کردند سپاسگزاری می‌کنیم.
محل تأمین بودجه: هیچ هزینه‌ای به بیمار تحمیل نشد و تمام هزینه‌های مربوط به دارو توسط تیم محققان تأمین شد.

از دست رفته و تغییرات همودینامیک نیز بین دو گروه مشابه هم بود و در دوره پیگیری یک روزه عوارضی نیز در هیچ‌کدام از گروه‌ها عوارضی همچون آتونی و خونریزی غیر طبیعی مشاهده نشد.
تمامی نویسندگان به صورت یکسان در جمع آوری اطلاعات و نگارش این مقاله همکاری نموده‌اند.

REFERENCES

- Begum T, Rahman A, Nababan H, et al. Indications and determinants of caesarean section delivery: Evidence from a population-based study in Matlab, Bangladesh. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0188074.
- Selin L, Wennerholm UB, Jonsson M, et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women Birth*. 2018; S1871-5192(18)30363-9.
- Festin MR, Laopaiboon M, Pattanittum P, et al. Caesarean section in four South East Asian countries: reasons for, rates, associated care practices and health outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:17.
- Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(2):98-113.
- Butwick, A. J., Coleman, L., Cohen, S. E., Riley, E. T., & Carvalho, B. (2010). Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *British Journal of Anaesthesia*, 104(3), 338–343. doi:10.1093/bja/aeq004.
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. J. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1): 76.e1-76. e10.
- Duffield A, McKenzie C, Carvalho B, et al. Effect of a High-Rate Versus a Low-Rate Oxytocin Infusion for Maintaining Uterine Contractility During Elective Cesarean Delivery: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017; 124: 857-62.
- Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesaeter E. Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology*. 2013;119: 541–51.
- Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2008;100:683–9.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24: 255–61.
- Berglund, S., Grunewald, C., Pettersson, H., and Cnattingius, S. Risk factors for asphyxia associated with substandard care during labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010; 89: 39–48
- Kovacheva VP, Soens MA, Tsen LC. A Randomized, Double-blinded Trial of a "Rule of Threes" Algorithm versus Continuous Infusion of Oxytocin during Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2015;123(1):92-100.
- Williams Obstetrics 24th, F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Catherine Y. Spon, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield, Steven, L. Bloom, 2014.
- Mitchell FL, Moran PS, Pruzzo NA. An Evaluation and Treatment Manual of Osteopathic Muscle Energy Procedures. 1st ed. Valley Park, MO: Mitchell, Moran, and Pruzzo; 1979.
- Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2010; 104:338–43.
- Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:1005–10.
- George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth*. 2010; 57:578–82.
- Lavoie A, McCarthy RJ, Wong CA. The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up-down sequential allocation dose-response study. *Anesth Analg*. 2015; 121:159–6.
- Yamaguchi ET, Siaulyis MM, Torres ML. Oxytocin in cesarean-sections. What's new? *Braz J Anesthesiol*. 2016 Jul-Aug;66(4):402-7
- Bostancı E, Kilicci C, Ozkaya E, Abide Yayla C, Eroglu M. Continuous oxytocin versus intermittent oxytocin for induction of labor: a randomized study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 10:1-6.
- Why Mothers Die. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997–1999. London, Royal College of Obstetrics and Gynaecology Press, 2001.