

مقایسه اثر قرص میزوپروستول و اژینال و اکسی توسین با دوز بالا جهت ختم حاملگی های سه ماهه دوم بارداری

دکتر مینورجائی*، دکتر ژبلا عابدی اصل**، دکتر ملیحه امیریان**، دکتر فرح کلانی***، دکتر شهرام زارع****
فاطمه پوراحمد گر بندی*****

دریافت: ۸۸/۸/۲۴، پذیرش: ۸۹/۲/۲۰

چکیده:

مقدمه و هدف: یافتن روشی آسان، مطمئن و کم عارضه برای ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری یکی از مسائل مهمی است که در چند دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعات متعدد روش ها و مواد مختلف با دوزهای متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر میزوپروستول و اژینال و اکسی توسین با دوز بالا در ختم حاملگی سه ماهه دوم می باشد.

روش کار: پژوهش حاضر یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است. ۱۰۰ زن باردار با سن حاملگی ۱۲ تا ۲۴ هفته با اندیکاسیون ختم بارداری از بین مراجعین به بیمارستان دکتر علی شریعتی بندرعباس وارد مطالعه شدند. نمونه ها بر حسب تصادف در دو گروه قرار گرفتند هر گروه شامل ۵۰ نفر بود، گروه اول تحت درمان با قرص میزوپروستول و اژینال و گروه دوم تحت درمان با اکسی توسین دوز بالا قرار گرفتند. در گروه اول قرص میزوپروستول ۲۰۰ میکروگرم در فورنیکس خلفی واژن قرار داده می شد و بعد از ۱۲ ساعت در صورت عدم دفع محصولات حاملگی دوز بعدی میزوپروستول به همان میزان قبلی تکرار می شد و اگر مجدداً دفع محصولات حاملگی اتفاق نمی افتاد شکست درمان تلقی می گردید. در گروه دوم نیز اکسی توسین fractional با دوز بالا شروع می شد و بعد از ۲۴ ساعت با گروه اول مقایسه می گردید.

نتایج: میزان موفقیت در ۲۴ ساعت در گروه میزوپروستول ۹۴ درصد و در گروه اکسی توسین ۸۶ درصد بود که با $p=0.182$ از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین مدت زمان لازم دفع کامل جنین و جفت در گروه اکسی توسین به صورت قابل ملاحظه ای بیشتر از گروه میزوپروستول بود (۱۳/۵ ساعت در مقابل ۹/۹۳ ساعت با $p=0.0057$). مدت بستری و هزینه در گروه میزوپروستول و اژینال به طور معنی داری کمتر از گروه اکسی توسین بود. عوارض جانبی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت و میزان باقی ماندن جفت هر چند تفاوت معنی داری آماری نداشت ولی در گروه میزوپروستول کمتر بود.
نتیجه نهایی: با هزینه کمتر و مدت زمان بستری کوتاهتر، میزان موفقیت ختم حاملگی تریمستر دوم با استفاده از قرص و اژینال میزوپروستول بیشتر از اکسی توسین است. بنابراین جهت ختم حاملگی در سه ماهه دوم میزوپروستول میتواند جایگزین مناسبی برای اکسی توسین باشد.

کلید واژه ها: اکسی توسین / سقط جنین / سه ماهه دوم آبستنی / میزوپروستول

* دانشیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان (mrajaee@hums.ac.ir)

** استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

*** متخصص زنان و زایمان

**** دانشیار گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

***** کارشناس ارشد مامایی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری هرمزگان

مقدمه :

ختم حاملگی در نیمه دوم بارداری به دلایلی از جمله نقائص جنینی، مرگ داخل رحمی جنین، پارگی زودرس کیسه آب و بیماریهای طبی مادر انجام می پذیرد. طیف متنوعی از روشهای ختم بارداری در سه ماهه دوم مورد استفاده قرار می گیرد که میتوان به دو دسته روش جراحی و استفاده از درمان دارویی تقسیم نمود. در ختم به روش جراحی تجربه و مهارت جراح و همچنین میزان سن حاملگی از اهمیت بالایی برخوردار است. احتمال سوراخ شدن رحم، عفونت، خونریزی، آمبولی مایع آمنیون و واکنش در برابر داروهای بی حسی با پیشرفت سن حاملگی افزایش می یابد بنابراین در سقط سه ماهه دوم استفاده از روشهای طبی نسبت به روشهای جراحی ترجیح داده می شود (۱،۲).

در روش درمان طبی از داروهای مختلفی برای القاء سقط میتوان استفاده نمود، رایج ترین درمان طبی استفاده از پروستاگلاندین ها می باشد (۱-۳). اکسی توسین معمولاً در ختم بارداری نیمه دوم بدلیل پراکندگی گیرنده های خود، نسبتاً غیر موثر است اما مطالعات نشان میدهد که دوز بالای اکسی توسین در القاء سقط موثر می باشد (۴-۶) بنابراین جهت ختم حاملگی در سه ماهه دوم، نیاز به دوزهای بالایی از اکسی توسین است که می تواند دو عارضه مهم و جدی صدمات و پارگی رحم و سرویکس و مسمومیت با آب را به همراه داشته باشد (۷). میزوپروستول نوعی پروستاگلندین E_1 صناعی است که به آسانی بصورت خوراکی یا واژینال قابل استفاده می باشد، این دارو ارزان و در دمای اتاق قابل نگهداری است و بصورت تجربی برای آماده سازی سرویکس و القاء لیبر و جهت سقط در سه ماهه اول و دوم به کار می رود (۸،۹). مطالعات نشان می دهد میزوپروستول یک عامل قوی منقبض کننده رحمی است که در سقط سه ماهه دوم بسیار موثر میباشد. چندین بررسی مقایسه ای ثابت کرده است که در ختم سه ماهه دوم بارداری میزوپروستول واژینال یا خوراکی با دوز بالا از روشهای متناوب مثل اکسی توسین با دوز بالا و PGE_2 کرائی بیشتری دارد و همچنین تابلوی عوارض جانبی آن قابل قبول می باشد (۹-۱۲).

هدف مشترک همه این مطالعات کوتاهتر کردن سیر زایمان، کاهش هزینه، کاهش مورتالیتی و موربیدیتی مادر می باشد. بر این اساس و به منظور یافتن روش موثر،

کم هزینه با عارضه کم این مطالعه با هدف مقایسه میزوپروستول واژینال با اکسی توسین دوز بالا جهت ختم حاملگی تریمستر دوم در بیمارستان دکتر شریعتی بندرعباس انجام گرفت.

روش کار:

در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۱۰۰ زن باردار با سن حاملگی ۱۲-۲۴ هفته که جهت ختم حاملگی در بیمارستان بستری شده بودند در صورت داشتن شرایط ورود به مطالعه به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه: ۱- IUD (مرگ داخل رحمی جنین) ۲- آنومالی جنین ۳- PProm (پارگی زودرس کیسه آمنیون) ۴- اندیکاسیو نهایی مادری مثل پره اکلامپسی شدید و بیماریهای طبی مادر ۵- پاریتی مادر کمتر از ۶ باشد ۶- سابقه یکبار سزارین قبلی

شرایط خروج از مطالعه: ۱- حاملگی چندقلو ۲- کانترا اندیکاسیون های درمان با پروستاگلاندین ها مثل مشکلات قلبی و حساسیت به میزو پروستول و آسم ۳- داشتن انقباضات خوب رحمی (بیش از سه انقباض در ۱۰ دقیقه) و باز بودن دهانه سرویکس ۴- عدم رضایت بیمار ۵- سابقه بیشتر یامسای ۲ بار سزارین قبلی یا هر گونه اسکار جراحی در رحم ۶- کوریو آمینیونیت واضح ۷- جفت سرراهی

در گروه اول قرص میزوپروستول واژینال ۲۰۰ میکروگرم در فورنیکس خلفی واژن قرار داده شده و پس از ۱۲ ساعت در صورت عدم دفع محصولات حاملگی مجدداً ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال تجویز میشد. در گروه دوم اکسی توسین با دوز بالا (۵۰ واحد در ۵۰ سی سی سرم رینگر) در طول سه ساعت و سپس در صورت عدم دفع محصولات حاملگی با فواصل یک ساعت استراحت و سه ساعت اینداکشن با افزودن ۵۰ واحد اکسی توسین به دوز قبلی در هر نوبت ادامه می یافت.

پس از ۲۴ ساعت، دو گروه از نظر موفقیت درمان و عوارض با هم مقایسه می شدند. عدم دفع محصولات حاملگی در ۲۴ ساعت به عنوان شکست درمان محسوب می گردید. در موارد دفع ناقص جفت، ابتدا به مدت یک ساعت ۳۰ واحد اکسی توسین در یک لیتر سرم رینگر استفاده می شد و در صورت عدم دفع کامل جفت بیمار تحت عمل کورتاژ قرار می گرفت.

نداشتند هر چند میزان دفع ناقص جفت و جنین در گروه اکسی توسین بیشتر از گروه میزوپروستول بود.

لازم به ذکر است استفاده از دارو در طول القاء زایمان شامل استامینوفن در صورت تب، پرومتازین و متوکلوپرامید در صورت استفراغ، دیفنوکسیلات در صورت اسهال و پتیدین در صورت هایپرآستیمولیشن رحمی گزارش نشد.

بحث:

قرص واژینال میزوپروستول اثر بسیار خوبی برای القای سقط در سه ماهه دوم بارداری دارد. مطالعات متعددی جهت مقایسه اثر اکسی توسین و میزوپروستول انجام شده است، در این مطالعات اکسی توسین با دوزهای متفاوت و میزوپروستول به روشهای مختلف خوراکی، واژینال و رکتال با دوزهای متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است و هدف از تمام این مطالعات یافتن کم خطرترین و موثرترین روش با کمترین دوز دارویی مصرف شده می باشد. در مطالعه رامسی و همکاران، کارائی میزوپروستول واژینال در مقایسه با اکسی توسین جهت ختم حاملگی سه ماهه دوم مورد بررسی قرار گرفت. میزوپروستول واژینال با دوز ۴۰۰ میکروگرم هر ۱۲ ساعت تا ۵ دوز به کار می رفت و اکسی توسین بصورت ۵۰ واحد در ۵۰۰ سی سی نرمال سالین در طول سه ساعت با فواصل یک ساعت استراحت حداکثر تا ۶ بار به همراه ۱۰ میلی گرم پروستاگلندین E2 هر ۶ ساعت مورد استفاده قرار گرفت. متوسط زمان برای سقط در گروه میزوپروستول ۱۲ ساعت و در گروه اکسی توسین ۱۷ ساعت بود که بطور معنی داری در گروه میزوپروستول کمتر بود، درصد موفقیت در گروه میزوپروستول بیشتر بود هر چند با گروه اکسی توسین تفاوت معنی داری نداشت و عوارض جانبی در گروه میزوپروستول کمتر از اکسی توسین بود (۱۳).

در مطالعه ناکینتو در گروه اول، میزوپروستول واژینال با دوز ۵۰ میکروگرم آغاز و هر ۶ ساعت دو برابر می گردید تا انقباضات موثر رحمی اتفاق می افتاد. در گروه دوم انفوزیون اکسی توسین با دوز اولیه متفاوت (بر حسب پاریتی) در ۵۰۰ سی سی سرم دکستروز ۵ درصد آغاز می گردید و هر ۳۰ دقیقه افزایش می یافت تا حداکثر به ۴۰ میلی واحد می رسید. درصد موفقیت در مدت ۴۸ ساعت از اینداکشن در گروه میزوپروستول واژینال ۱۰۰٪ و در گروه درمانی اکسی توسین ۹۶/۷٪ بود (۱۴).

اطلاعات پس از جمع آوری و کد گذاری با استفاده از نرم افزار آماری Minitab و توسط آزمونهای χ^2 و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج:

در این مطالعه مشخصات دموگرافیک نظیر سن، پاریتی، سن حاملگی و سابقه یکبار سزارین در دو گروه تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی شاخص های دموگرافیک در زنان

| مورد مطالعه | | | |
|-------------|------------|--------|---------------------------|
| میزوپروستول | اکسی توسین | ارزش P | |
| ۲۷/۸۴ | ۲۶/۱۰ | ۰/۷۱۲ | میانگین سن مادر (سال) |
| ۴۰ | ۴۸ | ۰/۴۲۰ | نولی پار (درصد) |
| ۶۰ | ۵۲ | ۰/۴۲۰ | مولتی پار (درصد) |
| ۱۶/۵۸ | ۱۹/۵۴ | ۰/۲۳۴ | متوسط سن حاملگی (هفته) |
| ۶ | ۱۲ | ۰/۳۱۴ | سابقه یکبار سزارین (درصد) |

شایعترین اندیکاسیون ختم حاملگی در دو گروه IUD بود و بیماری طبی مادر که اندیکاسیون ختم بارداری باشد در دو گروه دیده نشد.

مقایسه دو گروه بعد از ۲۴ ساعت نشان داد که در گروه اول (مصرف کننده میزوپروستول) میزان موفقیت ۹۴ درصد و در گروه دوم (اکسی توسین) ۸۶ درصد بوده، در گروه اول ۶ درصد و در گروه دوم ۱۴ درصد شکست درمان دیده شد. همچنین مدت زمان لازم جهت دفع کامل جفت و جنین برای میزوپروستول ۹/۹ ساعت و در مورد اکسی توسین ۱۳/۵ ساعت بطول انجامید که از نظر آماری تفاوت معنی دار بود. در مقایسه عوارض، دفع ناقص جفت و جنین که با سونوگرافی واژینال روز بعد تشخیص داده شدند، در گروه اول ۶/۳۸ درصد و در گروه دوم ۱۸/۳۷ درصد گزارش شد، سایر عوارض در دو گروه مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه

| میزوپروستول | اکسی توسین | ارزش P | |
|-------------|--------------|--------|------------------------------------|
| ۹/۹۳ | ۱۳/۵ | ۰/۰۰۵۷ | مدت زمان اینداکشن تا زایمان (ساعت) |
| ۹۴ | ۸۶ | ۰/۱۸۲ | میزان موفقیت (درصد) |
| ۲۲/۱±۱۲/۷ | ۳۹/۱±۱۵/۲ | ۰/۰۰۱ | مدت بستری (ساعت) |
| ۹۷۳۵۰±۳۲۵۲۲ | ۱۱۳۲۸۷±۲۲۲۵۹ | ۰/۰۰۲ | هزینه بستری (تومان) |
| ۶/۳۸ | ۱۸/۳۷ | ۰/۰۶۶ | دفع ناقص جفت (درصد) |

در کل عوارض در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری

- tion in second trimester pregnancy for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101(6): 1294-1309.
4. Yapar EG, Senoz S, Urkutur M, Batioglu S, Gokmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol* 1996;69: 97-102.
 5. Owen J, Hauth JC, Winkler CL, Gray SE. Mid-trimester pregnancy termination: A randomized trial of prostaglandin E₂ versus concentrated Oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1112-1116.
 6. Owen J, Hauth JC. Concentrated Oxytocin plus low dose PGE₂ compared with PGE₂ vaginal suppositories for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1996;88:110-113.
 7. Cunningham FG, Fgant N, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom K. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill 2001:470-479.
 8. Ozkan S, Caliskan E, Doger E, Yucesoy I, Ozeren S, Vural B. Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostol vaginal insert in labor induction at term. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:19-24.
 9. Kirk R, Ogburn P, Danilenko D, Ramsey P. High-dose oral misoprostol for mid-trimester Pregnancy interruption. *Gynecol Obstet Invest* 2002;5:3:176-9.
 10. Herabutya Y, Prasertsawat PO. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 60:161-5.
 11. Dickinson JE, Evans SF. The Optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:470-4.
 12. Nuthalapaty F, Ramsey P, Biggio J, Owen J. High-dose vaginal Misoprostol versus concentrated Oxytocin plus low-dose vaginal misoprostol for midtrimester labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1065-70.
 13. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE₂ for second trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004;104:138-45.
 14. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labor in women with intra uterine fetal death in Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2001 ; 1(2):55-9.
 15. Kramer R, Gilson G, Morrison D, Martin D, Gonzales J, Qalis C. A randomized trial of Misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1997 Mar; 89(3): 387-391.

کرامر و همکاران نیز جهت مقایسه اثر میزوپروستول و اکسی توسین ۱۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال را هر ۴ ساعت تا حداکثر ۵ دوز بکار بردند و اکسی توسین با دوز ۱ میلی واحد در دقیقه آغاز و هر ۳۰ دقیقه افزایش می یافت تا زمانیکه فعالیت موثر رحمی را مشاهده نمایند، حداکثر دوز اکسی توسین ۳۶ میلی واحد در دقیقه بود. یافته ها نشان داد که میزوپروستول واژینال در مقایسه با اکسی توسین در مدت زمان کوتاهتری باعث القاء زایمان می گردد (۱۵). در مطالعه حاضر همانند مطالعات ذکر شده مدت زمان لازم برای دفع جفت و جنین در استفاده از میزوپروستول کمتر از اکسی توسین بود البته در مطالعه رامسی عوارض بین دو گروه از نظر آماری ارتباط معنی داری را نشان داد در حالیکه در مطالعه حاضر تفاوت معنی دار نبود که میتواند به دلیل اختلاف دوز میزوپروستول باشد زیرا در مطالعه ما، میزوپروستول با دوز کمتری استفاده شده بود.

هزینه و مدت بستری در گروه میزوپروستول بطور معنی دار کمتر از گروه اکسی توسین بود که این یافته با نتایج مطالعات رامسی و ناکینتو مطابقت دارد.

در مطالعه حاضر عوارض کمتر و مدت زمان کوتاهتر ایندکشن موفقیت آمیز با استفاده از دوز پایین تر میزوپروستول مشاهده شده است. این نکته حائز اهمیت است که در گروه میزوپروستول هیستروتومی به علت شکست درمان دیده نشد.

نتیجه نهایی:

با توجه به موارد یاد شده استفاده از میزوپروستول در ختم حاملگی سه ماهه دوم بارداری کاملاً موثر است و نسبت به روشهای دیگر القاء سقط سه ماهه دوم در مدت کوتاهتری باعث سقط می شود، عوارض، مدت بستری و هزینه بستری نیز نسبت به اکسی توسین کمتر می باشد.

منابع:

1. Ramsey PS, Owen J. Midtrimester cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:495-512.
2. Jonathans SB. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 100.
3. Diskinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administra-