

## مقایسه تاثیر دو روش تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین و القاء افزایشی زایمان (رایزینگ اینداکشن) در ختم حاملگی در سه ماهه دوم

صغری ربیعی<sup>۱</sup>، مریم سعید پناه<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** در حال حاضر در ایران، ختم حاملگی در مواردی که ناهنجاری‌های جنینی مغایر با حیات وجود داشته باشد، قانونی است. برای ختم حاملگی باید روش‌های موثر، کم‌عارضه و بی‌خطر مورد بررسی قرار گیرند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی و میزان عوارض دو روش تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین و القاء افزایشی زایمان (Rising Induction) در ختم حاملگی در سه ماهه دوم انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی روی ۴۰ زن باردار ۲۵-۱۸ هفته، شکم اول یا دوم مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان، که بدلیل آنومالی جنینی کاندید ختم حاملگی در سه ماهه دوم بودند، انجام شد. افراد مورد مطالعه به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه اول ابتدا برای بیمار یک آمپول پروستاگلاندین E2 داخل کیسه آب همراه با کنترل سونوگرافی و با سوزن اسپینال تزریق شد و پس از ۶ ساعت با ۲۰ واحد اکسی توسین در ۵۰۰ cc سرم اینداکشن جهت بیمار انجام شد. سرعت انفوزیون تا رسیدن به انقباض‌های مؤثر هر ۳۰-۱۵ دقیقه افزایش می‌یافت. در گروه دوم (القاء افزایشی)، اکسی توسین به میزان ۵۰ واحد داخل ۱۰۰۰ cc سرم ریخته شده و پس از تزریق ۵۰۰ cc از آن، ۵۰ واحد دیگر اکسی توسین به ۵۰۰ cc سرم باقیمانده اضافه شد. سرعت انفوزیون اکسی توسین بر اساس رسیدن به انقباض‌های مؤثر تنظیم شد. پس از آن بیماران هر دو گروه از نظر طول مدت زایمان، دوز کلی اکسی توسین مصرفی و بروز عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری تی تست و کای دو آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** میزان موفقیت در هر دو گروه تحت مطالعه ۱۰۰ درصد بود. میانگین طول مدت زایمان در گروه اول ۱۹/۷۵ ± ۵/۵۹ ساعت و در گروه القاء افزایشی ۳۰/۲۰ ± ۶/۴۹ ساعت بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/00$ ). عارضه جانبی فقط در یک مورد به صورت اسهال در گروه درمانی اول دیده شد و توزیع فراوانی عوارض جانبی در دو گروه درمانی تفاوت معنی‌داری از نظر آماری نداشت. متوسط دوز اکسی توسین در گروه اول ۲۰ واحد و در گروه دوم ۲۰۰ واحد بود که از نظر آماری اختلاف کاملاً معنی‌دار بود ( $P < 0/0025$ ).

**استنتاج:** این بررسی نشان داد که میانگین طول مدت زایمان و میزان اکسی توسین مصرفی در روش تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین کمتر از روش القاء افزایشی است.

**واژه‌های کلیدی:** اکسی توسین، پروستاگلاندین‌ها، سقط قانونی، مایع آمنیوتیک

### مقدمه

اصطلاح سقط (Abortion)، به معنی از دست دادن حاملگی قبل از هفته بیستم بارداری است، ولی

E-mail: rabieesogol@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** دکتر صغری ربیعی - همدان، خیابان پاسداران، بیمارستان فاطمیه، بخش زنان

۱. متخصص زنان، دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

۲. دکتری حرفه‌ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۸/۲۸ تاریخ تصویب: ۸۷/۱۱/۹

پزشکان این اصطلاح را بیشتر به معنی از دست دادن حاملگی در سه ماهه اول بارداری به کار می‌برند. بیشتر سقط‌ها در طول چند هفته بعد از مرگ جنین یا محصولات شبه جنینی رشد نیافته، اتفاق می‌افتد (۱). از انواع سقط می‌توان به سقط القایی (Induced Abortion) اشاره کرد. سقط القایی به خاتمه دادن بارداری به روش طبی یا جراحی، پیش از رسیدن جنین به مرحله قابل حیات گفته می‌شود (۲).

روش‌های جراحی شامل دیلاتاسیون و تخلیه (Dilation & Evacuation)، ساکشن کورتاژ، لاپاراتومی، هیستروتومی و هیستروکتومی می‌باشد (۲). دیلاتاسیون و تخلیه شایع‌ترین و بی‌خطرترین روش سقط در سه ماهه دوم است. میزان خونریزی در این روش معمولاً ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌لیتر می‌باشد (۱).

روش‌های طبی سقط در سه ماهه دوم عبارتند از: تزریق اکسی توسین داخل وریدی، مایع هایپراسموتیک داخل آمیونی، آنتی پروژسترون‌ها و پروستاگلاندین‌های  $E_2$  و  $F2\alpha$  و آنالوگ‌های آن‌ها. پروستاگلاندین‌ها به طرق مختلفی از جمله تزریقی، خوراکی، شیاف و تزریق داخل آمیونی به کار می‌روند (۲). با وجود این که گفته می‌شود در این مرحله، رحم به القای توسط اکسی توسین نسبتاً مقاوم است (۱)، ولی القای موفقیت‌آمیز سقط در این مرحله (سه ماهه دوم) با مصرف دوز بالای اکسی توسین در حجم کمی از مایعات وریدی، امکان‌پذیر است (۲). همچنان که نتایج مطالعات اخیر نشان داده است، اکسی توسین ممکن است به اندازه پروستاگلاندین‌ها (PGs) موثر باشد. با این حال در صورت استفاده از اکسی توسین، به مقادیر بیشتری از این دارو نیاز است (۱). استفاده از اکسی توسین با عوارضی همراه است که از جمله می‌توان به پارگی رحم و مسمومیت با آب اشاره کرد. مسمومیت با آب (به دلیل کاهش کلیرانس آب) از عوارض خطرناک اکسی توسین است که ممکن است منجر به ضعف، کاهش سطح هوشیاری، تشنج، کما و حتی مرگ شود (۲). از طرفی، به دلیل نبودن گیرنده‌های

اکسی توسین در هفته‌های دور از ترم علاوه بر مقدار زیاد دارو، مدت زمان مصرف آن تا تکمیل سقط نیز طولانی است. لذا، استفاده از روش‌هایی که بتواند میزان و مدت استفاده از اکسی توسین را کم کند، مدنظر قرار گرفته است. یکی از این روش‌ها تزریق داخل مایع آمیونی پروستاگلاندین می‌باشد. در مطالعه‌ای به دنبال تزریق یک دوز پروستاگلاندین  $F2\alpha$  یا آنالوگ‌های آن به داخل مایع آمنیوتیک، در ۷۲ درصد موارد، زایمان حداکثر در خلال ۲۴ ساعت اتفاق می‌افتد (۳). از عوارض تزریق پروستاگلاندین می‌توان به اسهال، تب، دیس پنه، شوک آنافیلاکتیک، خونریزی منجر به تزریق خون، سردرد و فلاشینگ اشاره کرد (۱، ۴، ۵).

با توجه به موارد ذکر شده و نیز با توجه به این که در حال حاضر در ایران، ختم حاملگی در مواردی که ناهنجاری‌های جنینی مغایر با حیات وجود دارد بطور قانونی انجام می‌شود، بنابراین استفاده از یک روش ایمن و سریع به منظور ختم حاملگی در این شرایط مورد توجه است. لذا بر آن شدیم تا با مطالعه‌ای در این زمینه، اثربخشی و میزان عوارض رایج‌ترین روش‌های ختم حاملگی در ۳ ماهه دوم یعنی دو روش تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین و القاء افزایشی زایمان (رایزینگ اینداکشن) را بررسی کرده و نتایج را با هم مقایسه کنیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود که در آن با توجه به نتایج تحقیقات انجام شده در این زمینه و براساس فرمول برآورد حجم نمونه برای مقایسه نسبت‌ها ۴۰ زن باردار در محدوده سنی ۱۸-۳۵ سال، شکم اول یا دوم با حاملگی یک قلو، با سن حاملگی ۱۸-۲۵ هفته، کیسه آب سالم و بدون داشتن درد زایمان و با جنین مبتلا به آنومالی سیستم عصبی مرکزی (اغلب آنانسفال)، که کاندید ختم حاملگی بودند، انتخاب شدند. با توجه به ماهیت کار و روش انجام تحقیق امکان انجام کار به

در خاتمه داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۳ و با استفاده از آزمون‌های تی تست، کای دو تجزیه و تحلیل آماری شدند.

شکل دوسوکور وجود نداشت. به بیماران در بدو مراجعه در باره نحوه درمان و عوارض احتمالی آن توضیح کافی داده شده و رضایت نامه کتبی از آنها گرفته می‌شد.

معیارهای خروج از مطالعه به شرح زیر بود:

۱- بیماری‌های سیستمیک مادر که با تزریق پروستاگلاندین تشدید می‌شد (مانند فشار خون، بیماری‌های دریچه‌ای قلب، اختلالات انعقادی، مشکلات تنفسی و سردردهای عروقی).

۲- سابقه سزارین و اعمال جراحی قبلی روی رحم. افراد انتخاب شده پس از بستری به طور تصادفی به صورت یک در میان به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه اول (گروه پروستاگلاندین)، پس از گرفتن رگ جهت بیمار، ۵۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر انفوزیون می‌شد. در ضمن این کار، با انجام سونوگرافی محل جفت تعیین می‌شد و سپس پوست شکم با بتادین ضدعفونی می‌شد. با رعایت شرایط استریل، تحت سونوگرافی با سوزن اسپاینال نمره ۲۴ وارد فضای آمیوتیک شده و آهسته یک عدد آمپول پروستاگلاندین E2 با استفاده از سرنگ ۵ میلی‌لیتری داخل کیسه آب تزریق می‌شد. پس از تزریق، به مدت ۶ ساعت فشارخون، نبض، تعداد تنفس و انقباضات رحمی بیمار کنترل می‌شد.

پس از ۶ ساعت، تزریق اکسی‌توسین با دوز ۲۰ واحد در ۵۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر آغاز می‌شد. سرعت انفوزیون تا رسیدن به انقباض‌های مؤثر هر ۳۰-۱۵ دقیقه افزایش می‌یافت. در گروه دوم (رایزینگ اینداکشن)، اکسی‌توسین به میزان ۵۰ واحد در ۱۰۰۰CC سرم ریخته شده و پس از تزریق ۵۰۰CC از آن، ۵۰ واحد دیگر اکسی‌توسین به ۵۰۰CC باقیمانده، اضافه شد. سرعت انفوزیون اکسی‌توسین بر اساس رسیدن به انقباض‌های مؤثر تنظیم می‌شد. پس از آن بیماران هر گروه از نظر طول مدت زایمان و نیز بروز عوارض جانبی (نظیر اسهال، تب، تنگی نفس، شوک آنافیلاکتیک، خونریزی منجر به تزریق خون، سردرد و فلاشینگ) مورد بررسی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

نتایج نشان داد که عدم پاسخ به درمان در هیچ‌کدام از روش‌ها دیده نشد. کلیه بیماران به درمان پاسخ دادند و نیازی به تکرار تزریق پروستاگلاندین نبود.

طول مدت زمان تا زایمان، در گروه تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمیوتیک همراه با تزریق اکسی‌توسین از نظر آماری به صورت معنی‌داری کمتر از گروه القاء افزایشی زایمان بود ( $P=0/00$ ) (جدول شماره ۱). عارضه جانبی فقط در یک مورد به صورت اسهال دیده شد که مربوط به روش درمانی تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمیوتیک همراه با تزریق اکسی‌توسین بود. توزیع فراوانی عوارض در دو گروه درمانی، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری نداشت (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: میانگین طول مدت زایمان در دو روش درمانی مورد مطالعه

P-value	t	طول مدت زایمان (ساعت)		گروه درمانی
		تعداد	انحراف معیار ± میانگین	
0/00	۴/۴۵۸	۲۰	۱۹/۷۵±۵/۵۹	تزریق پروستاگلاندین همراه با اکسی‌توسین
		۲۰	۳۰/۲۰±۶/۴۹	القاء افزایشی زایمان

جدول شماره ۲: فراوانی عوارض جانبی در دو روش درمانی مورد مطالعه

P-value	جمع تعداد (درصد)	عوارض جانبی		گروه درمانی
		دارد	ندارد	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
0/00	۲۰ (۱۰۰)	۱ (۵)	۱۹ (۹۵)	تزریق پروستاگلاندین همراه با اکسی‌توسین
		۰ (۰)	۲۰ (۱۰۰)	رایزینگ اینداکشن

میزان اکسی‌توسین مصرفی در دو گروه متفاوت بود. در گروه اول اغلب بیماران (۱۶ نفر) با ۲۰ واحد

است (۹،۸،۲). میانگین مدت زمان القا تا زایمان در روش استفاده از پروستاگلاندین تزریقی در مطالعه ما  $19/75 \pm 5/59$  ساعت بود که با نتایج حاصل از مطالعات فوق، مطابقت دارد.

در مطالعه حاضر، میزان موفقیت در هر دو گروه درمانی تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین و القاء افزایشی زایمان ۱۰۰ درصد بود و در هیچ مورد عدم پاسخ به درمان دیده نشد. این مسأله نشان‌دهنده مؤثر بودن هر دو روش مورد استفاده است و همچنین بیانگر آن است که تزریق اکسی توسین داخل وریدی، می‌تواند به اندازه تزریق مایع آمنیوتیک پروستاگلاندین در القای زایمان مؤثر باشد، اما نیاز به دوز بیشتر اکسی توسین است که این یافته با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه مطابقت دارد (۲،۱).

در مطالعه Lipitz و همکاران عنوان شده است که طول مدت زمان زایمان به دنبال تزریق پروستاگلاندین یک فاکتور مهم در ایجاد عوارض می‌باشد (۷) و Owen در مطالعه خود به این نتیجه رسید که شیوع عوارض جانبی در گروهی که تنها پروستاگلاندین دریافت نموده بودند، به مراتب بیشتر بود (۹). لیکن در مطالعه حاضر عارضه جانبی فقط در یک مورد به صورت اسهال در روش درمانی اول دیده شد. به عبارت دیگر فراوانی عوارض جانبی در دو روش درمانی مورد مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری نداشت که با نتایج مطالعات فوق مطابقت ندارد.

در برخی مطالعات از جنبه‌های دیگری مثل فاکتور هزینه-فایده در مقایسه با عوارض هر یک از دو روش بررسی شده و اظهار شده که میزوپروستول زیر زبانی می‌تواند تاثیر بهتری از پروستاگلاندین داشته باشد و نیاز کمتری به دوز دوم و انفوزیون اکسی توسین خواهد داشت. در این مطالعه، براساس اطلاعات جمع‌آوری شده با پرسشنامه بیماران رضایت بیشتری داشتند (۱۰).

اغلب مطالعات گزارش شده قبلی با PGα2 انجام شده است (۱۴-۱۱) لکن مطالعه حاضر استفاده از PGE2

اکسی توسین پاسخ مناسبی داشتند. در ۴ نفر با تزریق ۴۰ واحد اکسی توسین پاسخ مشاهده شد. در حالیکه میانگین اکسی توسین مصرفی در گروه دوم ۲۰۰ واحد بود.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که میانگین طول مدت زایمان در گروه تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی توسین به طور معنی‌داری کمتر از گروه القاء افزایشی زایمان بود. در مطالعه‌ای که در چین روی ۱۲۸ کاندید ختم حاملگی به روش تزریق داخل آمنیوتیک پروستاگلاندین انجام شده بود، در ۶۷/۲ درصد موارد سقط به دنبال تزریق یک دوز واحد ۵۰۰ میلی گرمی 15-methyl-prostaglandin F2 alpha، در طی ۲۴ ساعت اول اتفاق افتاده و در ۳۲/۸ درصد موارد نیز نیاز به تزریق مجدد بود. در این مطالعه، میانگین مدت زمان القا تا سقط ۲۸ ساعت گزارش شده است (۵).

در مطالعه دیگری که توسط Krofta و همکاران انجام شده است، تاثیر تزریق داخل آمنیونی ۳۰ میلی گرم PG F2 alpha-Dinoprost بر ختم حاملگی در سه ماهه دوم بررسی شد. در این مطالعه ۷۲ درصد حاملگی‌ها بعد از تزریق یک دوز پروستاگلاندین طی ۲۴ ساعت اول منجر به سقط شدند، ۲۶ درصد با دوبار تزریق و ۲ درصد نیز با سه بار تزریق به سقط منجر شدند. میانگین مدت زمان بین شروع انقباضات رحمی تا سقط در این مطالعه ۲۲/۶ ساعت گزارش شده است (۶).

در مطالعه Lipits و همکاران، ۱۷۳ زن حامله با سن حاملگی ۱۸ تا ۳۲ هفته، جهت ختم حاملگی تحت تزریق داخل آمنیوتیک ۴۰ میلی گرم PG F2 alpha قرار گرفتند. بر طبق نتایج این مطالعه میانگین مدت زمان القا تا سقط  $27 \pm 17$  ساعت بوده است (۷). نتایج مطالعات متعدد انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که میانگین مدت زمان القا تا سقط، در روش‌های مختلف استفاده از پروستاگلاندین‌ها از ۴ ساعت تا بیش از ۴۸ ساعت متفاوت

القای سقط در سه ماهه دوم بارداری، می‌توان از هر دو روش مذکور استفاده کرد لکن با توجه به کوتاه‌تر بودن طول مدت زایمان در گروه تزریق پروستاگلاندین به داخل مایع آمنیوتیک همراه با تزریق اکسی‌توسین به نظر می‌رسد که استفاده از این روش ارجح باشد.

را مدنظر قرار داده که در این زمینه با بررسی منابع علمی، مطالعه زیادی انجام نشده است.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و نیز عدم وجود اختلاف آماری در میزان عوارض جانبی در هر دو گروه مورد مطالعه و مصرف بسیار کمتر اکسی‌توسین، به منظور

## References

1. Scott JR, Disaria PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. New York: J.B. Lippincott; 1999.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Wenstrom KD. William's Obstetrics. 22th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Krofta L, Calda P, Zizka Z, Parizek A, Hruskova H, Kapras J. Termination of pregnancy in the 2nd trimester, using intra-amniotic administration of prostaglandins. Ceska Gynekol 1998; 63(5): 414-417.
4. Mukherjee M, Shukla P, Rohatgi P. A trial of intra-amniotic and extra-amniotic prostaglandin for medical termination of pregnancy. J Obstet Gynecol India 1979; 29(1): 32-37.
5. Fait T, Calda P, Zizka Z, Pavlista D, Hruskova H, Zivny J. Termination of 128 pregnancies in the 2nd trimester using prostaglandin 15 methyl F2 alpha. Ceska Gynekol 2000; 65(6): 451-455.
6. Fait T, Calda P, Zizka Z, Pavlista D, Hruskova H, Zivny J. Termination of pregnancy in the 2nd trimester using intra-amniotic administration of prostaglandins. Ceska Gynekol 1998; 63(5): 414-417.
7. Lipitz S, Grisaru D, Libshiz A, Rotsetein Z, Chiff E, Lidor A, Achiron R. Intra-amniotic prostaglandin F2 alpha for pregnancy termination in the second and early third trimester of pregnancy. J Reprod Med 1997; 42(4): 235-238.
8. Winkler CL, Gray SE. Mid-second trimester labor induction: concentrated oxytocin compared with prostaglandin E2 vaginal suppositories. Obstet Gynecol 1991; 77: 297.
9. Owen J, Hanth JC. Vaginal misoprostol vs concentrated oxytocin plus low-dose prostaglandin E2 for second trimester pregnancy termination. J Matern Fetal Med 1999; 8: 48.
10. Parisaei M, Erskine KJ. Is expensive always better? Comparison of two induction agents for term rupture of membrane. J Obstet Gynecol 2008; 28(3): 290-293.
11. Hassan AA. A comparison of oral misoprostol tablets and vaginal prostaglandin E2 pessary in induction of labor at term. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15(5): 284-297.
12. Al-Taani MI. Intravaginal prostaglandin E2 for cervical priming and induction of labor. East Meditr Health J 2007; 13(4): 855-861.
13. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labor at term. Cochrane Database System Rev 2003; (4): CD003101.
14. Nanda S, Singhal SR, Papneija A. Induction of labor with intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 gel: a comparative study. Trop Doct 2007; 37(1): 21-24.