

مقایسه میزوپروستول زیرزبانی و اکسی توسین

وریدی در اداره مرحله سوم زایمان

دکتر فرشته فکور^۱، دکتر مریم میرزایی^{۲*}، دکتر محمدرضا نقی پور^۳،

دکتر حنان ابراهیمی^۴، دکتر مهران مهدوی^۵

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۲. دستیار تخصصی زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. استادیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۴. دانشجوی دکترای حرفه ای، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۵. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۲۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۱۶

خلاصه

مقدمه: خونریزی مرحله سوم زایمان یکی از دلایل مهم و عمده مرگ و میر مادران در سراسر دنیا می باشد. اکسی توسین، درمان اولیه و استاندارد جهت پیشگیری از خونریزی پس از زایمان است اما اخیراً استفاده از میزوپروستول که یک داروی صنایع پروستاگلاندین E₁ و یک عامل منقبض کننده رحمی قوی می باشد، رو به افزایش است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر میزوپروستول زیرزبانی و اکسی توسین وریدی در اداره مرحله سوم زایمان انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور در سال ۹۰-۱۳۸۹ بر روی ۲۰۰ زن نخست زا در بیمارستان الزهرا (س) رشت انجام شد. افراد در دو گروه ۱۰۰ نفره قرار گرفتند. یک گروه تحت درمان با ۲۰ واحد اکسی توسین وریدی و دو تا قرص زیر زبانی به عنوان دارونما گروه دیگر تحت درمان با ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول زیرزبانی و ۴ سی سی نرمال سالین به عنوان دارو نما قرار گرفتند. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون های کای دو و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی زنان باردار ۲۲±۴/۷ سال بود. میانگین خونریزی پس از زایمان در کیسه پلاستیکی زیر بیمار و طول مرحله سوم زایمان در گروه اکسی توسین به طور معناداری بیشتر از گروه میزوپروستول بود (p<۰/۰۵). در بررسی عوارض داروها، میزان عارضه دارویی میزوپروستول به طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۰۵) اما کاهش میزان هموگلوبین پس از زایمان در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (p=۰/۰۶).

نتیجه گیری: میزوپروستول زیرزبانی در کنترل خونریزی نسبت به اکسی توسین وریدی بهتر عمل می کند، از این رو پیشنهاد می شود از میزوپروستول به صورت زیرزبانی جهت کاهش خونریزی پس از زایمان استفاده شود.

کلمات کلیدی: اکسی توسین وریدی، خونریزی پس از زایمان، مرحله سوم زایمان، میزوپروستول زیرزبانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مریم میرزایی؛ مرکز تحقیقات بهداشت و باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران. تلفن:

۰۱۳۱-۲۲۲۵۶۲۴، پست الکترونیک: maryam.mirzaiii@yahoo.com

مقدمه

خونریزی پس از زایمان، یکی از دلایل مهم و عمده مرگ و میر مادران در سراسر دنیا می باشد (۱). خونریزی مرحله سوم زایمان، در نتیجه جدا شدن نسبی و موقت جفت انجام می شود و اجتناب ناپذیر است. بنابراین لازم است علل ایجاد کننده آن شناسایی شده و جهت توقف آن، اقدامات لازم در اسرع وقت انجام شود. خونریزی پس از زایمان به صورت از دست دادن ۵۰۰ میلی متر یا بیشتر از حجم خون در مرحله سوم زایمان واژینال، ۱۰۰۰ میلی لیتر در زایمان سزارین، ۱۵۰۰ میلی لیتر در هیستریکتومی الکتیو و ۳۵۰۰ میلی لیتر در هیستریکتومی اورژانس تعریف می شود. آن چه ما از میزان خونریزی تخمین می زنیم، عموماً تنها نیمی از میزان واقعی خون از دست رفته می باشد (۲، ۱). خونریزی بیشتر از حد پس از زایمان، به صورت افت ۱۰٪ در سطح هماتوکریت و نیاز به تزریق خون پس از زایمان مشخص می شود که این خونریزی شدید در ۴٪ زایمان های واژینال و ۶٪ زایمان های سزارین اتفاق می دهد (۳). کنترل فعال خونریزی با استفاده از یک داروی منقبض کننده رحمی، باعث کاهش میزان خونریزی پس از زایمان می شود و خطر بروز عوارض، از جمله خطرات تزریق خون در زنان باردار ترم را کاهش می دهد (۲، ۴).

تاکنون پروتکل های درمانی متفاوتی جهت جلوگیری از خونریزی بعد از زایمان، مورد استفاده قرار گرفته است و این پروتکل ها دائماً در حال تجدید نظر و اصلاح شدن هستند تا به میزان موفقیت قابل قبولی دست پیدا کنند و بتوانند مشکلات بیماران را کاهش دهند (۱).

اکسی توسین، درمان اولیه و استاندارد جهت جلوگیری از خونریزی پس از زایمان می باشد (۱، ۵). اگر چه تعداد زیادی از مراکز زایمانی، از آن به عنوان اولین خط درمان جهت جلوگیری از اتساع بیش از حد رحم در هنگام زایمان استفاده می کنند، ولی این ترکیب ممکن است جهت پیشگیری از خونریزی بعد از زایمان به ویژه در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی، بیماران قلبی یا زایمان طول کشیده مناسب نباشد (۱).

میزوپروستول، یک داروی صناعی پروستاگلاندین E₁ و یک عامل منقبض کننده رحمی قوی می باشد که

مزایای آن در مامایی و ژنیکولوژی مشخص است و استفاده از آن در این حیطة خصوصاً در کنترل خونریزی پس از زایمان رو به افزایش است (۴، ۵). به نظر می رسد که مزایای استفاده از میزوپروستول در کنترل خونریزی پس از زایمان با توجه به عوارض جانبی نه چندان مهم آن، می تواند آن را به عنوان یک جایگزین مناسب برای اکسی توسین مطرح کند (۶). مطالعات متعدد، نتایج استفاده پیشگیرانه از میزوپروستول به صورت دهانی یا رکتال، با دوز ۱۰۰۰-۴۰۰ میکروگرم را در جهت کاهش خونریزی پس از زایمان بررسی کرده اند و استفاده از آن را با روش های مرسوم قدیمی مانند تزریق اکسی توسین، ارگومترین^۲ و عدم استفاده از هر گونه ماده منقبض کننده رحمی مورد مقایسه قرار داده اند. این مطالعات نشان داده اند که میزوپروستول اثرات مفیدی داشته است (۷) اما هیچگونه توافقی بر سر دوز مؤثر و یا شیوه مؤثر تجویز آن وجود ندارد (۱). در مطالعه بیگی و همکاران (۲۰۰۹)، اثر میزوپروستول زیرزبانی و اکسی توسین وریدی در کنترل خونریزی پس از زایمان مورد مقایسه قرار گرفت و میزوپروستول در کنترل خونریزی بعد از زایمان مؤثرتر از اکسی توسین بود (۸). در مطالعه بلوم و همکاران (۲۰۱۰)، میزان عوارض میزوپروستول بیش از اکسی توسین بود. آنان اظهار داشتند که اثر میزوپروستول از نظر بالینی با اکسی توسین در کنترل خونریزی پس از زایمان برابر است (۹). همچنین در مطالعه وینیکف و همکاران (۲۰۱۰)، بین دو گروه مورد مطالعه تفاوتی در خونریزی شدید پس از زایمان مشاهده نشد (۵).

با توجه به اهمیت خونریزی پس از زایمان و پیشگیری از خونریزی بیش از حد و با توجه به ترویج زایمان فیزیولوژیک و عدم نیاز به رگ گیری و سرم درمانی در زایمان ها و روشی که به وسیله آن بتوان خونریزی پس از زایمان را بدون نیاز به تجویز داروی وریدی کنترل کرد، مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو داروی منقبض کننده رحمی (اکسی توسین وریدی و میزوپروستول زیر زبانی) از نظر کنترل میزان خونریزی پس از زایمان انجام شد.

² Ergometrine

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور در سال ۹۰-۱۳۸۹ بر روی ۲۰۰ زن نخست‌زا در بیمارستان الزهرا (س) رشت انجام شد. تمامی پروتکل مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان رسید. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری اول، ورود خود به خود به لیبر و رضایت آگاهانه بیمار جهت ورود به مطالعه بود و کلیه زنانی که عوامل خطر مرتبط با خونریزی بعد از زایمان از جمله چندزایی، چند قلبی، اینداکشن طولانی مدت (بیشتر از ۱۲ ساعت)، سابقه اختلالات خونریزی دهنده بنا به اظهارات بیمار (هموفیلی، فون ویلبراند، پورپوری ترومبوتیک ترمبوسایتوپنیک، پلی هیدروآمینوس (بر اساس ارزیابی سونوگرافی) و سابقه بیماری داخلی بنا به اظهارات بیمار مانند آسم، دیابت، بیماری قلبی و پره اکلامپسی داشتند، از مطالعه خارج شدند. جهت تعیین حجم نمونه از قدرت آماری ۸۰ درصد و سطح معنی داری ۵ درصد استفاده شد و بر اساس مروری بر مطالعات گذشته، انحراف معیار میزان خونریزی در دو گروه ۲۵۰ میلی لیتر در نظر گرفته شد (۱) و بر این اساس اختلاف استاندارد شده ۰/۴ برای تعیین حجم نمونه محاسبه شد و سپس با استفاده از نوموگرام آلتمن حجم نمونه مورد نیاز، ۲۰۰ نفر محاسبه شد که افراد به دو گروه ۱۰۰ نفره تقسیم شدند. نمونه گیری به روش تصادفی ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شد.

زنان مورد مطالعه در دو گروه ۱۰۰ نفره قرار گرفتند. افراد یک گروه، تحت درمان با ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول زیرزبانی قرار گرفتند و ۴ میلی لیتر سرم (به عنوان پلاسبو و جایگزین اکسی توسین) در داخل یک لیتر سرم رینگر ریخته و به آنان تزریق شد. گروه دیگر تحت درمان با ۲۰ واحد اکسی توسین وریدی در یک لیتر سرم قرار گرفتند و به عنوان پلاسبو نیز ۲ عدد قرص زیرزبانی مشابه به شکل میزوپروستول به آنها داده شد. ۲۰۰ پاکت آماده شد که برچسب ۱۰۰ پاکت (که با نام A مشخص شده) حاوی دو عدد قرص میزوپروستول زیر زبانی و برچسب ۱۰۰ پاکت دیگر (که با نام B مشخص شده) حاوی دو قرص پلاسبو زیر زبانی بود. در ضمن

۲۰۰ سرنگ که ۱۰۰ عدد آن (که با برچسب B مشخص شده) حاوی ۲۰ واحد اکسی توسین وریدی که معادل ۴ میلی لیتر می باشد و ۱۰۰ عدد آن (که با برچسب A مشخص شده) حاوی ۴ میلی لیتر سرم، به عنوان پلاسبو و جایگزین اکسی توسین آماده و در یخچال نگهداری شد. پلاسبو توسط شرکت داروسازی سبحان با نمای مشابه ترکیب و مزه مشابه میزوپروستول تهیه شد. شرکت کنندگان در مطالعه از جمله دستیار مجری طرح و متخصص مجری طرح، از نوع دارو اطلاعی نداشتند. لازم به ذکر است که متخصص زنان همکار طرح، مطالعه را غیر مستقیم تحت نظر داشت تا در صورت بروز هرگونه مشکل و عوارض شدید و غیر مترقبه، دستور شکستن کدها و اقدامات درمانی لازم را بدهد. بلافاصله پس از تولد نوزاد، این دو ماده منقبض کننده رحمی به تفکیک گروه های A و B برای بیماران تجویز شد. لازم به ذکر است که به کلیه بیماران در صورتی که در مرحله سوم زایمان خونریزی بیش از حد طبیعی داشته و دچار آتونی شدند، داروهای یوتروتونیک اضافی (۲۰ واحد اکسی توسین اضافی در ۵۰۰ میلی لیتر سرم و یا ارگونوبین (مترژن) جهت کنترل خونریزی تزریق شد و در پایان، درصد افرادی که در هر دو گروه دچار آتونی شده و نیاز به داروهای اضافی پیدا کرده بودند، محاسبه شد. در مرحله سوم زایمان که شامل فاصله زمانی از تولد نوزاد تا خروج جفت می باشد، میزان حجم خون از دست رفته توسط کیسه پلاستیکی که بلافاصله پس از خروج نوزاد و مایع آمنیوتیک همراه با آن زیر بیمار قرار گرفت، جمع آوری و توسط ظرف مدرج اندازه گیری شد. این ظرف با ترازوی موجود در زایشگاه اندازه گیری شد و وزن و عدد به دست آمده از وزن اولیه ظرف کم شد. عدد حاصل، وزن خون موجود در ظرف بود. تعداد گازهای خیس شده از خون، طی ترمیم اپی زیوتومی با ترازوی دیجیتالی (پارس خزر DS-5000 P ساخت ایران با دقت اندازه گیری در حد گرم) وزن شد و شمارش تعداد گاز نیز ثبت شد. هموگلوبین بیماران قبل از زایمان (بلافاصله پس از ورود به زایشگاه) و پس از زایمان (۱۲ ساعت بعد از زمان زایمان) اندازه گیری شد. اطلاعات فردی از جمله سن، وزن نوزاد و سایر متغیرهای

مطالعه در پرسشنامه ثبت شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون های کای دو و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۰۰ زن باردار با بارداری اول در ۲ گروه ۱۰۰ نفره، تحت درمان با میزوپروستول و اکسی توسین قرار گرفتند. میانگین \pm انحراف معیار سن افراد $22 \pm 4/7$ سال با محدوده سنی حداقل ۱۴ سال و حداکثر ۴۴ سال بود. ۷۵ نفر (۰/۷۶/۵) از افراد گروه اکسی توسین و ۷۶ نفر (۰/۸۰) از افراد گروه میزوپروستول محدوده سنی ۱۸ تا ۳۰ داشتند که دو گروه از نظر توزیع سنی تفاوت معناداری نداشتند ($p > 0/05$). میانگین سن افراد در گروه میزوپروستول $22/6 \pm 4/2$ سال و در گروه اکسی

توسین $23/5 \pm 5/2$ سال بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p = 0/16$). وزن فرزندان متولد شده در ۸۵ نفر (۰/۸۵/۹) از افراد گروه میزوپروستول و ۷۴ نفر (۰/۸۲/۲) از گروه میزوپروستول بین ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم بود ($p > 0/05$). میانگین \pm انحراف معیار وزن فرزندان متولد شده در گروه اکسی توسین اندکی بیشتر از گروه میزوپروستول بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). میانگین طول مرحله سوم زایمان در گروه اکسی توسین بیشتر از گروه میزوپروستول بود که این تفاوت، در بین دو گروه معنی دار بود ($p = 0/01$). میانگین هموگلوبین قبل و ۱۲ ساعت پس از زایمان در گروه میزوپروستول به طور معنی داری بیشتر از گروه اکسی توسین بود ($p < 0/05$), اما کاهش هموگلوبین پس از زایمان در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p = 0/06$). مشخصات فردی، متغیرهای زمینه ای و مخدوش کننده در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- مقایسه مشخصات فردی و متغیرهای زمینه ای و مخدوش کننده در دو گروه اکسی توسین و میزوپروستول

متغیر	افراد تحت درمان با میزوپروستول	افراد تحت درمان با اکسی توسین	سطح معناداری*
تعداد	۱۰۰	۱۰۰	--
سن (سال)	$22/6 \pm 4/2$	$23/5 \pm 5/2$	$p = 0/16$
وزن فرزندان متولد شده (گرم)	$3013/7 \pm 512$	$3037/67 \pm 4223/8$	$p = 0/76$
طول مرحله سوم زایمان (دقیقه)	$4/3 \pm 1/1$	$4/9 \pm 0/7$	$p = 0/01$
هموگلوبین قبل از زایمان (میلی گرم بر دسی لیتر)	$12/55 \pm 1/11$	$11/65 \pm 1/1$	$p < 0/01$
هموگلوبین ۱۲ ساعت بعد از زایمان (میلی گرم بر دسی لیتر)	$11/58 \pm 1/08$	$10/52 \pm 1$	$p < 0/01$
کاهش هموگلوبین پس از زایمان (میلی گرم بر دسی لیتر)	$0/97 \pm 0/67$	$1/13 \pm 0/54$	$p = 0/06$

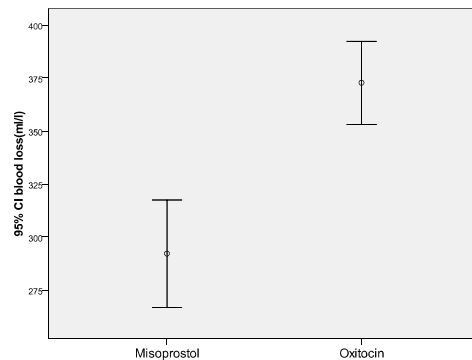
*آزمون تی مستقل

۷ نفر از گروه اکسی توسین و ۳ نفر از گروه میزوپروستول، آتونی رحم داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). در مجموع در ۸ بیمار اپیزوتومی وسیع انجام شد که ۳ بیمار در گروه اکسی توسین و ۵ بیمار در گروه میزوپروستول بودند. تنها در ۱ بیمار در گروه اکسی توسین، انتقال خون انجام شد که بیمار یک واحد خون دریافت کرد، در حالی که در گروه میزوپروستول، هیچ بیماری به انتقال خون احتیاج پیدا نکرد. برای ۱۸ بیمار در گروه میزوپروستول، علاوه بر

داروی اصلی گروه، یک آمپول مترژن^۳ جهت کنترل خونریزی استفاده شد. در گروه اکسی توسین در ۱۴ بیمار از اکسی توسین اضافی جهت کنترل خونریزی استفاده شد. همچنین در ۸ بیمار علاوه بر اکسی توسین اضافی، از آمپول مترژن نیز استفاده شد. برای هیچ یک از افراد مورد مطالعه پروستاگلاندین استفاده نشد. میانگین خونریزی پس از زایمان در کیسه پلاستیکی زیر بیمار در گروه اکسی توسین $403/33 \pm 10/72$ و در گروه میزوپروستول $302/4 \pm 118/07$ میلی لیتر بود که

³ methergine

این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/0001$). جهت بررسی تأثیر مستقیم دو دارو بدون در نظر گرفتن اثر داروی اضافی، میزان خون از دست رفته حاصل از زایمان در کیسه پلاستیکی در ۷۸ بیمار گروه اکسی توسین که داروی اضافی دریافت نکرده بودند



نمودار ۱- مقایسه حجم خونریزی پس از زایمان در دو گروه اکسی توسین و میزوپروستول

در بررسی عوارض دارویی، در گروه اکسی توسین تنها ۲ بیمار به سرگیجه مبتلا شدند در حالی که در گروه میزوپروستول، ۹ بیمار دچار تب و یک بیمار علاوه بر تب، به سرگیجه نیز مبتلا شد (جدول ۲). عوارض دارویی میزوپروستول نسبت به اکسی توسین به طور معناداری بیشتر بود ($p=0/01$).

وزن گازهای آغشته به خون در گروه اکسی توسین کمتر از گروه میزوپروستول بود که این تفاوت در بین دو گروه معنی دار بود. اما از آنجایی که بر اساس محاسبات انجام شده، تعداد و وزن گازهای خونی آغشته به خون در افراد با اپیزوتومی وسیع بیشتر از افراد بدون اپیزوتومی وسیع بود، لذا پس از خارج کردن افراد با اپیزوتومی وسیع، محاسبات مجدداً انجام شد و تفاوت معناداری در گازهای خونی در دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۲- توزیع فراوانی و مقایسه عوارض دارو در دو گروه تحت درمان با اکسی توسین و میزوپروستول

عوارض دارویی	افراد تحت درمان با اکسی توسین	افراد تحت درمان با میزوپروستول	مجموع افراد	سطح معناداری*
تب	۰	۹ (٪۹)	۹ (٪۴/۵)	$p=0/01$
سرگیجه	۲ (٪۲)	۰	۲ (٪۱)	
تب و سرگیجه	۰	۱ (٪۱)	۱ (٪۰/۵)	
بدون عارضه	۹۸ (٪۹۸)	۹۰ (٪۹۰)	۱۸۸ (٪۹۴)	

* آزمون کای دو

چندین مطالعه پیرامون این موضوع انجام دهند. مطالعه حاضر مانند سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، گراوید و وزن فرزندان تفاوت معناداری نداشته و همسان بودند، اما سن بارداری و

بحث

اهمیت تأثیر دو داروی میزوپروستول و اکسی توسین بر خونریزی پس از زایمان و کنترل مرحله سوم زایمان باعث شده است که محققین در چند سال گذشته

هموگلوبین خون افراد با یکدیگر متفاوت بود. در این مطالعه، طول مرحله سوم زایمان در گروه اکسی توسین بیشتر از میزوپروستول بود. در مطالعه حاضر میزان خونریزی پس از زایمان در گروه میزوپروستول نسبت به گروه اکسی توسین کمتر بود. اما میزان عوارض دارویی میزوپروستول زیرزبانی بیشتر از اکسی توسین وریدی بود. در مطالعه وینیکف و همکاران (۲۰۱۰) و زوبری و همکاران (۲۰۰۸)، طول مرحله سوم زایمان در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (۵، ۱۰) اما در مطالعه بیگی و همکاران (۲۰۰۹) در ایران و سینق و همکاران (۲۰۰۹) در هند، طول مرحله سوم زایمان در گروه میزوپروستول کمتر از اکسی توسین بود (۸، ۱۱). در مطالعه حاضر نیز میانگین طول مرحله سوم زایمان در گروه میزوپروستول به طور معناداری کمتر از گروه اکسی توسین بود. در مطالعه بیگی و همکاران و سینق و همکاران، اثر اکسی توسین وریدی و میزوپروستول زیرزبانی مورد مقایسه قرار گرفت که خونریزی پس از زایمان در گروه میزوپروستول به طور معناداری کمتر از اکسی توسین وریدی بود (۸، ۱۱) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت هر چند سایر مطالعات نتایج متفاوتی را نشان دادند (۶، ۱۲). در مطالعه حاضر میزان حجم خون از دست رفته در گروه اکسی توسین به طور معناداری بیشتر از گروه میزوپروستول بود. در مطالعه بلوم و همکاران (۲۰۱۰) در آمریکا، خونریزی به میزان بیشتر از ۳۰۰ میلی لیتر در گروه میزوپروستول زیرزبانی (۳۴٪) بیشتر از اکسی توسین وریدی (۳۱٪) بود (۹). در مطالعه چند مرکزی وینیکف و همکاران (۲۰۱۰)، میزان خونریزی در گروه میزوپروستول حدود ۳۰۰ میلی لیتر بیشتر از گروه اکسی توسین بود. این مطالعه علی رغم نتایج متفاوت با سایر مطالعات، میزوپروستول را در محیط‌هایی که امکان استفاده از اکسی توسین نباشد، گزینه مناسبی معرفی کرد (۵). همچنین در مطالعه اونیکوگو و همکاران (۲۰۱۱) در نیجریه، اثر میزوپروستول زیرزبانی و اکسی توسین وریدی با یکدیگر برابر بود و تفاوت معناداری در حجم خونریزی پس از زایمان در دو گروه مشاهده نشد (۱۳).

همچنین مطالعات پیرامون مقایسه اثر اکسی توسین با میزوپروستول در اشکال دیگر تجویز این دو دارو نیز انجام شده است. در مطالعه بسکت (۱۹۹۹)، اثر میزوپروستول خوراکی و اکسی توسین وریدی مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه، دو دارو تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند و اثر اکسی توسین در کاهش خونریزی پس از زایمان مانند میزوپروستول بود (۱۴). اما در مطالعه چند مرکزی ویلار و همکاران (۲۰۰۲)، اثر میزوپروستول خوراکی و اکسی توسین وریدی مورد بررسی قرار گرفت و میزان خونریزی شدید در بیماران تحت درمان با میزوپروستول بیشتر مشاهده شد (۱۵). همچنین در مطالعه کوک و همکاران (۱۹۹۹)، میزان از دست رفتن خون و خونریزی پس از زایمان در گروه میزوپروستول خوراکی بیشتر از گروه اکسی توسین وریدی بود (۱۶). در مطالعه نصر و همکاران (۲۰۰۹) که اثر میزوپروستول رکتال با اکسی توسین داخل وریدی در خونریزی پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفت، اثر دو دارو تفاوت معناداری نداشت (۳). در مطالعه چادهوری و همکاران (۲۰۰۶) اثر میزوپروستول زیرزبانی و اکسی توسین داخل عضلانی مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج آن حاکی از اثر برابر این دو دارو در جلوگیری از خونریزی پس از زایمان بود (۱۷). در اکثر مطالعاتی که در زمینه اثر دو داروی میزوپروستول و اکسی توسین بر خونریزی پس از زایمان انجام شده اند (۹-۱۵)، میزان عوارض میزوپروستول زیرزبانی نظیر تب و لرز بیشتر از اکسی توسین وریدی بوده است. در مطالعه بیگی و همکاران (۲۰۰۹)، عوارض میزوپروستول به طور معناداری ($P < 0.001$) بیشتر از گروه اکسی توسین بود. ۸۰ درصد افراد تحت درمان با میزوپروستول و ۱۴ درصد گروه اکسی توسین مبتلا به تب و لرز شدید شدند که البته پس از ۱۲ ساعت، این عوارض از بین رفت. ۵٪ بیماران گروه میزوپروستول نیز دچار ناراحتی گوارشی به صورت اسهال و تهوع شدند (۸). در مطالعه سینق و همکاران (۲۰۰۹)، میزان عوارض به صورت تب و لرز در گروه میزوپروستول به طور معناداری بیشتر بود (۱۱). در مطالعه وینیکف نیز نتایج مشابهی به دست آمد و در گروه میزوپروستول نسبت به اکسی توسین، میزان تب و لرز به ترتیب ۴۴٪ در برابر

و نقل می باشد و ذخیره کردن آن نیز آسان است (۷).
 (۱۸). میزوپروستول جذب مخاطی سریعی دارد، خصوصاً طی مصرف زیرزبانی سریعاً به غلظت بالایی در خون می رسد. همچنین میزوپروستول ارزان، سبک و به راحتی قابل حمل و نقل است. در دمای اتاق پایدار است و نیاز به نگهداری در یخچال ندارد و نیاز به تزریق ندارد (۸).
 در نتیجه، در مقابل مزایای فراوانی که این دارو دارد می توان عوارض جانبی موقت حاصل از آن را نادیده گرفت.

هر دو دارو در کنترل خونریزی پس از زایمان بسیار مؤثر می باشند، ولی میزوپروستول در کنترل خونریزی نسبت به اکسی توسین وریدی بهتری عمل می کند. از این رو پیشنهاد می شود با توجه به رواج زایمان فیزیولوژیک و لزوم عدم استفاده از درمان وریدی در بخش زایمان و همچنین در مناطقی که امکان استفاده از داروی تزریقی نمی باشد و خصوصاً در مناطق دور افتاده ای که دسترسی به بیمارستان، پرسنل و ماماهاى آموزش دیده به راحتی امکان پذیر نیست، از میزوپروستول به صورت زیرزبانی جهت کاهش خونریزی پس از زایمان استفاده شود.

نتیجه گیری

میزوپروستول زیرزبانی در کنترل خونریزی نسبت به اکسی توسین وریدی بهتر عمل می کند، از این رو پیشنهاد می شود از میزوپروستول به صورت زیرزبانی جهت کاهش خونریزی پس از زایمان استفاده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری رزیدنت ها، اینترن ها و پرستارانی که در انجام این مطالعه همکاری نموده اند؛ کمال تشکر و قدردانی را دارند.

۶٪ و ۴۷٪ در برابر ۱۷٪ بیشتر بود (۵). در مطالعه بلوم نیز میزان عوارض به صورت تب و لرز در گروه میزوپروستول نسبت به اکسی توسین به ترتیب ۳۷٪ در برابر ۱۵٪ و ۲۲٪ در برابر ۱۵٪ بیشتر بود (۹). مطالعه حاضر نیز نتایج مشابهی را نشان داد و عوارض در گروه میزوپروستول بیشتر از گروه اکسی توسین بود. در گروه اکسی توسین تنها ۲ بیمار به سرگیجه مبتلا شدند در حالی که در گروه میزوپروستول ۹ بیمار دچار تب و یک بیمار علاوه بر تب به سرگیجه نیز مبتلا شد.

از جمله محدودیت های مطالعه حاضر می توان به عدم بررسی اثر داروها در دوزهای متفاوت اشاره کرد، از این رو پیشنهاد می شود که در مطالعات آینده از چندین دوز متفاوت استفاده شود تا شدت اثر دو دارو به طور کاملاً روشن مشخص شود.

تجویز خوراکی اکسی توسین مؤثر نمی باشد و از طرفی مقادیر بسیار کم وریدی آن نیز می تواند منجر به انقباضات بسیار شدید شود. این انقباضات می توانند عامل مرگ جنینی و یا پارگی رحم باشند. پس از زایمان، از احتمال بروز این عوارض کاسته می شود ولی استفاده بی رویه از اکسی توسین در این مرحله نیز می تواند خطرآفرین باشد. اکسی توسین و به ویژه ماده نگهدارنده آن (کلروپوتانول) تعداد ضربان قلب را زیاد کرده و باعث افت فشار خون می شود. همچنین اکسی توسین اثرات ضد پلاکتی و ضد دیورتیکی داشته و اینوتروپ منفی می باشد (۱). در ضمن اکسی توسین در همه شرایط قابل دسترسی نیست، زیرا نیازمند رعایت زنجیره سرما بوده و باید به صورت داخل وریدی تزریق شود اما میزوپروستول را می توان به روش رکتال، واژینال، خوراکی و زیرزبانی تجویز کرد، برای استفاده از آن به تزریق عضلانی یا وریدی نیاز نمی باشد، در دمای معمول اتاق قابل نگهداری است، به راحتی نیز قابل حمل

منابع

1. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. Int J Gynaecol Obstet 2006 Feb;92(2):106-10.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23rd ed. New York:McGraw Hill;2010: P:823-39.
3. Nasr A, Shahin AY, Elsamman AM, Zakherah MS, Shaban OM. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet 2009 Jun;105(3):244-7.
4. Chelmon D. Postpartum hemorrhage: prevention. Clin Evid (online) 2008 Dec 15:1410.

5. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Nguyen TN, León W, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet* 2010 Jan 16;375(9710):210-6.
6. Patted SS, Goudar SS, Naik VA, Bellad MB, Edlavitch SA, Kodkany BS, et al. Side effects of oral misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage, results of a community-based randomized controlled trial in rural India. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Jan;22(1):24-8.
7. Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000494.
8. Beigi A, Tabarestani H, Moini A, Zarrinkoub F, Kazempour M, Hadian Amree A. [Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in the management of postpartum hemorrhage] [Article in Persian]. *J Tehran Univ Med Sci* 2009;67(8):556-61.
9. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010 Jan 16;375(9710):217-23.
10. Zuberi NF, Durocher J, Sikander R, Baber N, Blum J, Walraven G. Misoprostol in addition to routine treatment of postpartum hemorrhage: a hospital-based randomized-controlled trial in Karachi, Pakistan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008 Aug 21;8:40.
11. Singh G, Radhakrishnan G, Guleria K. Comparison of sublingual misoprostol, intravenous oxytocin, and intravenous methylergometrine in active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Nov;107(2):130-4.
12. Benchimol M, Gondry J, Mention JE, Gagneur O, Boulanger JC. Placement of misoprostol in the direction of the delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001 Oct;30(6):576-83.
13. Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA. Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 Jul;37(7):715-21.
14. Baskett TF. *Essential management of obstetric emergencies*. 3rd ed. Bristol: Clinical Press; 1999:196-201.
15. Villar J, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Forna F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002 Dec;100(6):1301-12. Review.
16. Cook CM, Spurrett B, Murray H. A randomized clinical trial comparing oral misoprostol with synthetic oxytocin or syntometrine in the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999 Nov;39(4):414-9.
17. Chandhiok N, Dhillon BS, Datey S, Mathur A, Saxena NC. Oral misoprostol of prevention of postpartum hemorrhage by paramedical workers in India. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Feb;92(2):170-5.
18. Prata N, Hamza S, Gypson R, Nada K, Vahidnia F, Potts M. Misoprostol and active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Aug;94(2):149-55.