

سورة الاحقاف

12/05/2



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
شهید صدوقی یزد

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی

موضوع

مقایسه میزان تأثیر پروستاگلندین E_2 خارج آمینونی با

اکسی توسین با دوز بالا بر القاء سقط

استاد راهنما

دکتر محمد غفورزاده

استاد مشاور

دکتر راضیه دهقانی فیروزآبادی

نگارش

دکتر سعیده دشتی

فروردین ۱۳۸۸

روز اخذ نامت دارک علمی یزد
تسبب دارک

۱۳۸۸/۹/ ۳

۱۲۷۵۷۴

با تشکر از اساتید ارجمند:

جناب آقای دکتر محمد غفورزاده که راهنمای من در فراگیری علم بودند.

سرکار خانم دکتر راضیه دهقانی فیروزآبادی که در کلیه مراحل این

تحقیق راهنمای من بودند.

با قدردانی از سرکار خانم دکتر **تهمینه فرج‌خدا** به پاس راهنمایی‌های ارزنده
ایشان.

تقدیم به روح پدرم
که عاشقانه چون نسیم بر شانه‌های فرشتگان به دیدار معبود شتافت.

تقدیم به مادر عزیزم
که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر.

تقدیم به همسر عزیزم
که در این مسیر پر فراز و نشیب همواره همراه و یاریگرم بود.

تقدیم به فرزند دلبندم و بهانه‌ی بودنم، **شایان**

خلاصه فارسی

القاء سقط یکی از شایع ترین مشکلات بارداری محسوب شده که به این منظور روش های مختلفی اعم از طبی و جراحی مورد استفاده قرار می گیرد. از میان روش های ذکر شده می توان به پروستاگلندین ها اشاره نمود که می توانند به عنوان روشی مطمئن، مؤثر، در دسترس و کم هزینه به منظور القاء سقط مورد استفاده قرار گیرند. پروستاگلندین ها به اشکال مختلف مانند: قرص واژینال، ژل، تزریق داخل آمنیونی و خارج آمنیونی مورد استفاده قرار می گیرند.

هدف این مطالعه مقایسه تأثیر پروستاگلندین E_2 خارج آمنیونی با اکسی توسین با دوز بالا در القاء سقط بود که به این منظور ۶۰ زن مراجعه کننده جهت القاء سقط به بیمارستان شهید صدوقی یزد طی سال ۱۳۸۶-۱۳۸۷ به روش در دسترس به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره پروستاگلندین E_2 خارج آمنیونی و اکسی توسین با دوز بالا تقسیم شدند. روش گردآوری داده ها پرسشنامه بود و جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمونهای آماری توصیفی و استنباطی از جمله fisher's exact و کای دو استفاده گردید.

نتایج نشان داد بین متغیرهای نظیر سن مادر، تعداد بارداری و زایمان و سن حاملگی در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنادار آماری مشاهده نگردید. در مورد مقایسه تأثیر روش القاء سقط بین پروستاگلندین خارج آمنیونی و اکسی توسین با دوز بالا، نتایج نشان داد میزان موفقیت در گروه درمانی پروستاگلندین E_2 خارج آمنیونی بیشتر بود ($p=0/014$)، همچنین میانگین زمان القاء سقط در روش پروستاگلندین خارج آمنیونی کوتاه تر از روش اکسی توسین با دوز بالا بود ($p=0/0001$).

بررسی در مورد مقایسه میانگین زمان القاء تا سقط بر حسب وجود یا عدم وجود ضربان قلب جنین در دو گروه مورد مطالعه نشان داد میانگین زمان صرف شده تا سقط در بیماران دارای جنین مرده در هر دو گروه درمانی کوتاه‌تر است [$p=0/001$] در گروه پروستاگلندین و ($p=0/011$) در گروه اکسی‌توسین]. در دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه، میزان بروز عوارض ناشی از درمان نظیر خونریزی شدید، درد شدید، افزایش دمای بدن و افت فشار خون و... تفاوت معنادار آماری نداشت.

بررسی ارتباط بین سن حاملگی بر حسب میانگین زمان القاء سقط در دو گروه درمانی نشان داد میانگین زمان القاء سقط در هفته‌های ۱۴-۱۲ طولانی‌تر از هفته‌های ۱۱-۸ و ۱۹-۱۵ بوده که در گروه پروستاگلندین این تفاوت واضح‌تر بود ($p=0/001$).

به طور کلی می‌توان گفت استفاده از روش پروستاگلندین E_p خارج آمنیونی در القاء سقط مؤثرتر از اکسی‌توسین با دوز بالا بوده و علاوه بر این با کوتاه کردن زمان القاء سقط و کاهش نیاز به کورتاژ می‌تواند سبب کوتاه‌تر شدن زمان بستری بیمار و کاهش هزینه‌های بستری و درمان و افزایش رضایتمندی بیماران گردد.

نتایج این مطالعه بر مؤثر بودن، مطمئن بودن و کم عارضه بودن روش پروستاگلندین E_p خارج آمنیونی در القاء سقط تأکید دارد.

واژگان کلیدی: سقط، پروستاگلندین E_p خارج آمنیونی، اکسی‌توسین

فصل اول: کلیات

۲ بیان مسأله و اهمیت آن
۸ مروری بر مطالعات
۱۵ اهداف پژوهش
۱۵ اهداف ویژه
۱۵ فرضیه
۱۶ تعریف واژه‌ها

فصل دوم: روش مطالعه

۲۰ نوع پژوهش
۲۰ جامعه پژوهش
۲۱ روش کار
۲۳ جدول متغیرها
۲۴ ابزار جمع‌آوری اطلاعات
۲۴ تجزیه و تحلیل داده‌ها
۲۴ محدودیت‌ها و مشکلات
۲۵ ملاحظات اخلاقی

فصل سوم: نتایج

نتایج ۲۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

بحث ۳۹

نتیجه گیری ۴۲

پیشنهادات ۴۴

کاربرد نتایج پژوهش ۴۴

خلاصه انگلیسی ۴۵

منابع ۴۷

پرسشنامه ۴۹

فصل ۱

کلیات

بیان مسأله و اهمیت آن

مروری بر مطالعات

اهداف پژوهش

اهداف ویژه

فرضیه

تعریف واژه‌ها

بیان مسأله و اهمیت آن:

سقط یکی از شایع ترین مباحث در طب زنان محسوب می شود (۱) که روند رو به رشدی داشته (۲) به گونه ای که شیوع سقط در سال ۲۰۰۵ معادل ۲۱ میلیون نفر در آمریکا برآورد شده (۳) و تقریباً هر سال ۴۶ میلیون سقط در دنیا انجام می شود (۴). یکی از نتایج پیشرفتهای چشمگیر و قابل توجه در تشخیص پره ناتال، افزایش نیاز به القاء سقط می باشد (۵).

سقط به معنای پایان یافتن حاملگی به صورت خود بخودی یا عمدی قبل از رسیدن جنین به تکامل کافی برای ادامه حیات است (۶، ۷، ۸). بطور قراردادی سقط بمعنای پایان یافتن حاملگی قبل از هفته ۲۰ حاملگی تعریف می شود (۶، ۸، ۹).

هنگامی که سقط بدون استفاده از عوامل طبی یا مکانیکی رخ می دهد به آن سقط خود بخودی اطلاق شده و Miscarriage واژه دیگری است که بطور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد (۶).

سقط فراموش شده (Missed abortion) به مواردی گفته می شود که رحم محصولات حاملگی را به مدت روزها یا هفته ها در پشت منفذ بسته سرویکس در خود نگه می دارد. اگر سقط فراموش شده خود بخود خاتمه پیدا کند، روند خارج سازی همانند سایر انواع سقط خواهد بود (۶).

سقط القاء شده یا (Induced abortion) نیز به معنای خاتمه دادن به حاملگی با روش‌های طبی یا جراحی قبل از رسیدن جنین به قابلیت ادامه حیات است (۷،۶).

رایج‌ترین تعریف سقط درمانی خاتمه دادن به حاملگی قبل از قابلیت حیات جنین به منظور حفظ جان مادر است (۸،۶).

القاء سقط به دو روش جراحی و طبی و یا ترکیبی از این دو روش صورت می‌گیرد (۹،۶).

روش جراحی شامل کورتاژ، هیستروتومی و هیستروکتومی بوده و روش طبی شامل داروهای نظیر اکسی‌توسین، پروستاگلندین، میفه‌پریتون، تزریق داخل رحمی مواد هیپرتونیک مانند سالین و اوره می‌باشد (۸،۷).

یک روش ایده‌آل القاء سقط روشی است که در عین موثر بودن، بی‌خطر نیز باشد (۱۰). روش جراحی و طبی هر دو گزینه‌های قابل قبولی محسوب می‌شوند که هر یک مزایا و معایب خاص خود را دارند (۷،۶).

فاکتورهای موثر بر انتخاب تکنیک شامل: سن حاملگی، تجربه پزشک، ترجیح بیمار، اهمیت کلینیکی دفع کامل جنین، وجود عوارض طبی و سایر شرایط بالینی می‌باشد (۷).

در سال‌های قبل جراحی یک روش درمانی ارجح، در ختم حاملگی محسوب می‌شد اما از اواسط دهه ۱۹۹۰ با توسعه درمان‌های دارویی انجام روش طبی القاء سقط امکان‌پذیر شد (۱۱). جراحی عموماً روش قطعی و قابل پیش‌بینی است اما روش تهاجمی، عارضه‌دار و پرهزینه محسوب شده و علاوه بر این انجام آن در تمام زنان ضرورت ندارد (۶). مطالعات

انجام شده در این خصوص نشان داده‌اند که عوارض سقط طبی کمتر و مزایای هزینه-
 اثربخشی روش داروئی نسبت به جراحی بیشتر است (۲).

بنابر این از میان روشهای مختلف ختم حاملگی روش طبی، متد ارجح در اغلب مراکز
 محسوب شده (۷) که روند رو به رشدی نیز داشته است (۳). امروزه سعی بر این است که از
 روشهای طبی برای القاء سقط استفاده شود (۱۰).

بیش از ۱۵ سال است که رژیم اکسی توسین تغلیظ شده با اثر بخشی فراوان و ایمنی بالا در
 دانشگاه آلاباما مورد استفاده قرار گرفته و در ۹۰-۸۰٪ موارد منجر به سقط شده است (۴)،
 (۱۲، ۱۳). در این روش ابتدا در عرض سه ساعت، انفوزیونی از ۵۰ واحد اکسی توسین در
 ۵۰۰CC دکستروز ۵٪ یا نرمال سالین تجویز می‌شود. سپس به مدت ۱ ساعت اکسی توسین
 تجویز نشده و پس از آن به مدت سه ساعت ۱۰۰ واحد اکسی توسین در ۵۰۰CC سرم به
 مدت سه ساعت انفوزیون می‌گردد. پس از یک ساعت قطع انفوزیون، اینکار به تناوب
 تکرار می‌شود، علاوه بر این میزان اکسی توسین در هر دوره ۵۰ واحد افزایش می‌یابد تا به
 ۳۰۰ واحد در ۵۰۰CC سرم رسیده و یا علائم دفع محصولات حاملگی بروز نماید (۴).

در این روش دوز بالای اکسی توسین به خصوص همراه با محلول آبی دکستروز و بدون
 الکترولیت ممکن است به علت اثر آنتی دیورز (شبهت ساختمانی اکسی توسین به
 وازوپرسین) و هیپوناترمی حاصل از آن منجر به تشنج مادر شود. از طرفی استفاده از
 اکسی توسین با دوز بالا در صورت عدم کنترل دقیق قطرات می‌تواند منجر به افزایش شدت

انقباضات رحمی، دکولمان جفت، پارگی رحم و خونریزی شدید واژینال شده که گاهاً برای درمان این عوارض، جراحی ناخواسته به صورت هیستروتومی به مادر تحمیل می‌گردد. علاوه بر آن ممکن است القای اولیه موفقیت آمیز نباشد، بنابراین اکسی‌توسین با دوز بالا به عنوان یک درمان طبی به علت عوارض دارویی، جراحی و طولانی بودن زمان استفاده از آن تا دفع محصولات حاملگی، ممکن است مشکلات مراقبتی زیادی را برای پزشک و مادر باردار به همراه داشته باشد (۴، ۱۴).

از میان روشهای طبی پیشنهادی، تجویز پروستاگلندین‌ها (PG^1)، جایگاه خاصی را در القاء سقط داشته است (۱۰).

پروستاگلندین‌ها متابولیت‌های اکسیژنه $C-20$ کربوکسیلیک اسید می‌باشند که در اغلب بافتهای بیولوژیک یافت شده و به صورت واسطه‌های سلولی عمل می‌کنند (۱۳، ۱۴).

مطالعات متعدد نقش پروستاگلندین‌ها را در تولید مثل و زایمان نشان داده است. جهت پایان دادن به حاملگی (در هر مرحله) از پروستاگلندین‌های E و F و آنالوگهای آنها استفاده شده که قادرند موجب انقباضات رحمی و دیلاتاسیون سرویکس شوند (۱۴).

آنالوگهای PGE_2 نسبت به پروستاگلندین‌های F به دلیل عمل انتخابی بیشتر بر روی میومتر و عوارض گوارشی کمتر مقبولیت بیشتری داشته و بیشتر در القاء سقط مورد استفاده قرار می‌گیرند (۷).

عوارض جانبی این دارو عبارتند از: استفراغ، اسهال، تب و انقباض برونشها. عوارض دیگری که ممکن است رخ دهند، مربوط به اثرات وازوموتور و وازوواگال PGE_2 بوده و شامل افت فشار خون، افزایش فشار خون، سنکوپ، گیجی، برافروختگی می‌باشد (۱۴).

پروستاگلندین‌ها می‌تواند به اشکال مختلف نظیر قرص واژینال، ژل، تزریق داخل آمنیونی و خارج آمنیونی و یا ترکیبی از روشهای مختلف مورد استفاده قرار گیرد که علاوه بر کم خطر بودن از تأثیر مناسبی نیز برخوردار است (۱۰).

در مطالعه‌ای که جاروین و همکاران درباره‌ی القاء سقط به وسیله PG داخل و خارج آمنیونی انجام دادند، نتایج نشان داد که تجویز PG خارج آمنیونی روشی مناسب جهت درمان طبی سقط در جنینهای مرده محسوب می‌شود و میانگین زمان القاء سقط تا ختم حاملگی را نیز کاهش می‌دهد (۱۵).

تجویز پروستاگلندین به صورت خارج آمنیونی روشی مؤثر، ایمن و کم هزینه است و خصوصاً در کشورهای در حال توسعه همراه با نتایج عالی بوده و توصیه شده است (۱۶).

در این روش بعد از قرار گرفتن بیمار در وضعیت لیتوتومی، شستشوی واژن و گذاشتن اسپکولوم، کاترفولی شماره ۱۶ زیر دید مستقیم از کانال سرویکس عبور داده می‌شود و کاتتر، با تزریق آب مقطر ثابت می‌گردد. سپس آمپول پروستاگلندین E_2 (۵mg/۰.۵ml) (Dinoprostone) با ۱۹ml آب مقطر رقیق شده و ۴cc دوز اولیه از طریق کاتتر، انفوزیون

می شود و سپس هر دو ساعت ۲cc تا بروز علائم دفع محصولات حاملگی یا خارج شدن کاتتر، انفوزیون ادامه می یابد (۱۷).

از مزایای این روش می توان دوز کم داروی مورد استفاده و عوارض جانبی کمتر و همچنین کاهش هزینه های درمانی را نام برد (۲).

Jaschvatsky و همکاران نیز که به مقایسه انفوزیون خارج آمنیونی PG و اکسی توسین داخل وریدی به منظور القاء سقط پرداخته بودند نشان دادند که پروستاگلندین خارج آمنیونی روش موثرتری در القاء سقط در مقایسه با اکسی توسین با دوز بالا بوده است (۱۸). همچنین Sharami و همکاران استفاده از اکسی توسین با دوز بالا به علاوه سالین خارج آمنیونی را نسبت به ژل پروستاگلندین روش موثرتری دانسته اند (۱۹).

اهمیت پژوهش:

از آنجایی که ختم حاملگی زیر ۲۰ هفته یکی از پیامدهای جدی و شایع دوران بارداری می باشد و در صورت اداره نامناسب، می تواند عوارض مادری سویی را به دنبال داشته باشد، این پژوهش به منظور مقایسه تأثیر پروستاگلندین E_2 خارج آمنیونی با انفوزیون اکسی توسین با دوز بالا در القاء سقط طراحی گردید.

مروری بر مطالعات

(۱) در مطالعه‌ای که توسط Ryantova M در سال ۲۰۰۸ بر روی ۱۲۰ زن انجام گرفت سطوح پروستاگلندین E_2 در موکوس سرویکس فاز تخمک‌گذاری در زنان با سابقه سقط خودبخودی و زنان بارور سالم مقایسه گردید (با روش ELIZA) و نشان داده شد که در زنان با سقط مکرر غیر قابل توجیه، سطح PGE_2 در فاز تخمک‌گذاری بالاتر از گروه کنترل بود که از نظر آماری معنادار بود (۲۰).

(۲) در یک مطالعه مشاهده‌ای گذشته‌نگر، با عنوان فرایند سقط در مراقبتهای ثالثیه در هند که توسط Choudhary در سال ۲۰۰۵ بر روی ۱۲۸۷ زن که روشهای مختلف ختم حاملگی را انتخاب کرده بودند، نتایج زیر حاصل گردید:

از این تعداد ۱۰۸۸ نفر (۸۵٪) سقط تریمستر اول و ۱۹۹ نفر (۱۵٪) سقط تریمستر دوم داشتند. ساکشن کورتاژ روش ارجح در تریمستر اول و ژل دینوپروستون و extra- amniotic salin همراه با انفوزیون اکسی‌توسین روش غالب (۷۱٪) در سقط تریمستر دوم شناخته شد.

سوراخ شدن رحم در ۰/۰۹٪ از بیماران بعد از سقط تریمستر اول گزارش شد و خونریزی زیاد و باقی ماندن جفت عوارض اصلی همراه با سقط تریمستر دوم بود. سقط ناکامل و عفونت خفیف نیز در ۲/۳٪ بیماران مشاهده شد (۲۱).

۳) مطالعه دیگری توسط Debby A و همکارانش در سال ۲۰۰۳ با عنوان پروستاگلندین E_2 خارج آمنیونی برای ختم حاملگی در نیمه اول بارداری برای جنین‌های زنده و مرده انجام گرفت. از مجموع ۲۷۵ زن که تحت سقط تریمستر دوم با $extra-ovular\ PGE_2$ (خارج آمنیونی) قرار گرفتند ۳۵٪ دارای جنین مرده و ۶۵٪ دارای جنین زنده بودند.

در این روش پروستاگلندین با دوز ۲۰۰ میکروگرم هر ۲ ساعت تا ۲۰ دوز داده شد و کورتاژ در اکثر بیماران انجام گرفت.

در دو گروه، سن متوسط حاملگی و عوارض یکسان بود. در این مطالعه در حاملگی‌های با جنین مرده، PGE_2 همراه با مدت ایندکشن کوتاه‌تر نسبت به حاملگی‌های دارای جنین زنده بود و نتیجه‌گیری شد که ختم حاملگی با $extra-amniotic\ PGE_2$ روشی مطمئن با عوارض کم برای ختم حاملگی‌های تریمستر دوم است (۲۲).

۴) در مطالعه‌ای که با عنوان مقایسه سه روش برای ختم حاملگی در تریمستر دوم و اوایل تریمستر سوم در سال ۲۰۰۶ توسط Bani- Irshaid بر روی ۲۸۳ زن انجام شد سه روش برای ختم قانونی حاملگی استفاده گردید. کاتتر فولی با یا بدون تراکشن و قرص واژینال PGE_2 با هم مقایسه شدند. میزان شکست و مدت زمان ایندکشن در گروه دریافت‌کننده کاتتر فولی بدون تراکشن ۱۶/۵٪ (ساعت ۱۶/۵) بیشتر از گروه دارای تراکشن ۱۰٪ (۱۴/۲ ساعت) و گروه PG، ۸٪ (۱۱/۲ ساعت) بود.

کاتتر فولی به عنوان یک روش ختم حاملگی در تریمستر دوم و اوایل تریمستر سوم روشی مطمئن و ارزان شناخته شد که اثر آن با اضافه شدن تراکشن نتایج مشابهی با PGE_2 داشت (۲۳).

۵) در مطالعه گذشته‌نگری که در سال ۱۹۹۵ توسط Rech F و همکاران با عنوان نقش پروستاگلندین E_2 در آمادگی سرویکس و القاء زایمان انجام گردید، نتایج نشان داد در مامائی جایگزین‌هایی برای القاء لیبر وجود دارد که بکار بردن PG ها بجای اکسی‌توسین، احتمالاً موفقیت القاء لیبر را افزایش داده و استفاده از PGE_2 با ۸۸٪ موفقیت همراه بوده است (۲۴).

۶) در مطالعه‌ای که توسط Atad J. و همکاران در سال ۱۹۹۹ درباره اثربخشی کورتاژ روتین بعد از سقط سه ماهه دوم بوسیله PGE_2 خارج آمیونی، بصورت کارآزمایی بالینی و با عنوان کورتاژ رحمی متعاقب سقط سه ماهه دوم به وسیله PGE_2 انجام شد، ۵۵ زن با سن حاملگی ۲۴-۱۵ هفته که تحت القاء سقط با استفاده از PGE_2 خارج آمیونی قرار گرفته بودند بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۲۵ زن که تحت هیچ مداخله‌ای بعد از سقط قرار نگرفتند و گروه دوم ۳۰ نفر که تحت کورتاژ با انجام بیهوشی قرار گرفتند.

نیاز به کورتاژ براساس پارامترهای کلینیکی و سونوگرافی در روز اول بعد از سقط تعیین شد و عوارض عمده و کم اهمیت در دو گروه بررسی شدند.

نتایج نشان داد کورتاژ روتین در بیماران که تحت سقط با PGE_2 خارج آمیونی قرار گرفتند، مزیت بیشتری نداشت (۲۵).

(۷) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Islam A با عنوان استفاده از کاتر فولی و $PGF_{2\alpha}$ برای ختم حاملگی در تریمستر دوم صورت گرفت. ۶۰ زن با سن حاملگی ۱۵-۲۳ هفته در دو گروه کاترفولی به تنهایی و کاترفولی همراه با پروستاگلندین $PGF_{2\alpha}$ خارج آمیونی مورد بررسی قرار گرفتند.

در گروه دریافت کننده پروستاگلندین خارج آمیونی زمان دفع حدود ۳-۵ ساعت کوتاه‌تر ($P < 0.001$) و هزینه کلی درمان نیز کمتر بود.

نتایج نشان داد استفاده از پروستاگلندین خارج آمیونی روشی مؤثر، ایمن و کم هزینه می‌باشد و خصوصاً در کشورهای در حال توسعه همراه با نتایج عالی بوده و توصیه می‌گردد (۱۶).

(۸) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط De heus R و همکارانش با عنوان مقایسه روش‌های طبی ختم حاملگی در تریمستر دوم و سوم صورت گرفت، اثربخشی میزوپروستول و سولپروستون (پروستاگلندین استفاده شده در ختم حاملگی) برای ختم حاملگی بین جنین‌های زنده همراه با آنومالی و جنین‌های مرده مقایسه شد و نتیجه‌گیری شد تأثیر درمان در این دو گروه متفاوت بوده و در گروه دارای جنین مرده پاسخ بهتری به درمان دیده شد و تفاوتی بین میزوپروستول و سولپروستون از نظر زمان دفع محصولات حاملگی