



# Comparison of Oral and Vaginal Prescription of Misoprostol in Labor Induction of Post-Term Pregnancies

## ARTICLE INFO

### Article Type

Original Research

### Authors

Rezaie M.<sup>1</sup> MD,  
Seyedoshohadaei F.<sup>1</sup> MD,  
Mirzamohammadi S.\* MD,  
Gharibi F.<sup>2</sup> MPH

### How to cite this article

Rezaie M, Seyedoshohadaei F, Mirzamohammadi S, Gharibi F. Comparison of Oral and Vaginal Prescription of Misoprostol in Labor Induction of Post-Term Pregnancies. Quarterly of the Horizon of Medical Sciences. 2016;22(2):103-109.

\*Obstetrics & Gynecology Department, Medicine Faculty, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

<sup>1</sup>Obstetrics & Gynecology Department, Medicine Faculty, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

<sup>2</sup>Tohid Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

### Correspondence

Address: Keshavarz Street, Mardookh Junction, Be'sat Hospital, Sanandaj, Iran

Phone: +988733285910

Fax: +988733285911

sumimo54@yahoo.com

### Article History

Received: January 16, 2015

Accepted: June 2, 2016

ePublished: March 5, 2016

## ABSTRACT

**Aims** There is a considerable increase in the maternal and infancy mortality and side-effects in accordance with higher pregnancy ages. Due to such a risk, it is needed to start the labor induction from week 40. Misoprostol is one of the medications used in such conditions. The aim of this study was to compare the effects of oral misoprostol and vaginal misoprostol in the labor induction in the prolonged pregnancy.

**Materials & Methods** In the two-blinded random clinical trial, 180 pregnant women with more than 40 weeks gestational age referred to the labor ward of Sanadaj Besat Hospital were studied in 2013-2014. The samples were selected via randomized blocking sampling method. Through sixtuple random blocking method, the subjects were divided into three groups including 50µg oral misoprostol, 100µg oral misoprostol, and 25µg vaginal misoprostol. Having been recorded on a checklist, data was analyzed by SPSS 18 software using one-way ANOVA, Chi-square, and Fisher's exact tests.

**Findings** There were significant differences between the mean 1st minute Apgar score and the medication consumption dose in the groups ( $p=0.0001$ ). There were no differences between the groups in the mean 5th minute Apgar score, induction frequency, induction times, mode of delivery, and its side-effects ( $p>0.05$ ). Nevertheless, there were significant differences in fetal distress frequency and the infant hospitalization ( $p<0.05$ ). There were no significant differences in the mean interval between misoprostol consumption and the delivery time between the groups ( $p=0.28$ ).

**Conclusion** Considering the labor induction time and maternal and infancy outcomes, administration of 100µg oral misoprostol in the prolonged pregnant women is more useful than 50µg oral misoprostol and 25µg vaginal misoprostol.

**Keywords** Labor, Induced; Misoprostol; Pregnancy, Prolonged

## CITATION LINKS

[1] Danforths obstetrics and gynecology [2] William's obstetrics [3] Sublingual misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial [4] High risk pregnancy: Management options [5] Comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in nulliparous women [6] A randomized clinical trial comparing vaginal misoprostol versus cervical Foleyplus oral misoprostol for cervical ripening and labor induction [7] Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects [8] Use of misoprostol in first and second trimester abortion [9] Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration [10] A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination [11] Comparison of Vaginal Misoprostol and Oral Misoprostol with intracervical Dinoprostone gel for labour induction at term [12] A Comparison of Vaginal vs. Oral Misoprostol for Induction of Labor-Double Blind Randomized Trial [13] A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction [14] The effect of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for labor induction [15] Labour induction with randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol in post date multigravida women [16] Oral misoprostol vs vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term [17] A double blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction [18] Comparing the effects of vaginal misoprostol and oxytocin in successful induction of labor [19] Oral misoprostol for induction of labour [20] Induction of labour in nulliparous and multiparous women: A UK, multicentre, open label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone [21] O673 comparative study of oral vs vaginal misoprostol for induction of labour [22] Misoprostol versus prostaglandin E2 gel for labor induction in premature rupture of membranes after 34 weeks of pregnancy [23] Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: A national survey [24] Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor

## مقایسه تجویز خوراکی و واژینال میزوپروستول در القای زایمان پس از موعد

### مقدمه

زایمان طبیعی از نظر زمانی به حاملگی بین هفته‌های ۳۷ تا ۴۲ اطلاق شده و زمان آن از اولین روز آخرین قاعدگی محاسبه می‌شود. به حاملگی‌های بیشتر از ۴۲ هفته، "پس از موعد" (پس از ترم) گفته می‌شود که شیوع آن در حدود ۱۲-۳٪ حاملگی‌ها است<sup>[1]</sup>. با افزایش سن حاملگی و به‌خصوص بعد از هفته ۴۱ میزان عوارض و مرگ‌ومیر مادری و جنینی به‌طور مشخصی افزایش می‌یابد<sup>[2]</sup>. عوارض مادری شامل افزایش میزان سزارین، تروما به‌علت حمل جنین ماکروزوم، خونریزی بعد از زایمان و عوارض جنینی شامل آسیب جنینی، الیگوهایدرآمینوس و اسپیراسیون مکنیوم است<sup>[1]</sup>. با توجه به خطرات فوق‌الزام است از هفته ۴۰ به بعد القای زایمان شروع شود. القای زایمان به آغاز تحریکات زایمان به‌صورت مصنوعی اطلاق می‌شود<sup>[2]</sup>. وضعیت سرویکس شامل فرم، قوام و دیلاتاسیون آن تاثیر مهمی در پیش‌آگهی القا دارد<sup>[3]</sup>. برای رفع مشکل مذکور از روش‌های متفاوتی برای آماده‌سازی سرویکس استفاده می‌شود که شامل دو روش اصلی مکانیکی و دارویی است. روش‌های مکانیکی شامل استریپینگ پرده‌ها، دیلاتورهای هیدروسکوپیک (لامیناریا)، کاتتر بال‌ن‌دار و آمنیوتومی است. روش‌های دارویی شامل استفاده از داروهای پروستاگلندین E2 (دینوپروستون)، پروستاگلندین E1 (میزوپروستول)، اکسی‌توسین، استروژن، میفه‌پریستون و انابریستون است<sup>[4]</sup>. روش‌های مکانیکی معمولاً تهاجمی بوده، خطر ابتلا به عفونت مادری و جنینی را بالا برده و پذیرش آن به‌علت دردناک‌بودن و نیز دست‌کاری سرویکس توسط بیمار کم است. در بین روش‌های دارویی موجود هم پروستاگلندین‌ها نقش مهمی در القای زایمان دارند و به دو فرم دینوپروستون و میزوپروستول وجود دارند<sup>[2]</sup> دینوپروستون فقط به‌شکل واژینال موجود بوده، گران‌قیمت است و برای نگه‌داری به یخچال نیاز دارد<sup>[5]</sup>. اما در مقایسه، میزوپروستول به‌صورت خوراکی و واژینال قابل تجویز بوده و به‌دلیل میزان تاثیر بالا، ایمنی قابل ملاحظه، قیمت مناسب، استفاده راحت و نگه‌داری آسان در درجه حرارت اتاق، به‌طور گسترده به‌منظور القای زایمان به‌کار برده می‌شود<sup>[6]</sup>. همچنین عوارض جانبی مثل تهوع، استفراغ، اسهال، تب و درد شکم در میزوپروستول کمتر است<sup>[7]</sup>. در ضمن میزوپروستول برخلاف سایر پروستاگلندین‌ها، به‌صورت انتخابی روی رحم و سرویکس اثر می‌کند و اثر نامطلوبی روی برونش‌ها و عروق خونی ندارد<sup>[8]</sup>. حداکثر غلظت پلاسمایی میزوپروستول در تجویز خوراکی سریع‌تر از روش واژینال حاصل می‌شود، به‌طوری که در تجویز خوراکی در عرض ۳۰ دقیقه و در روش واژینال بعد از یک ساعت این امر صورت می‌گیرد<sup>[9]</sup>. ولی غلظت پلاسمایی موثر دارو در روش واژینال مدت بیشتری باقی می‌ماند، به‌طوری که میزوپروستول خوراکی در عرض ۳-۲ ساعت حذف می‌شود، ولی حذف میزوپروستول واژینال بیشتر از ۴ ساعت

### معصومه رضایی MD

گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### فریبا سید الشهدایی MD

گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### سوسن میرزا محمدی\* MD

گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### فردین غریبی MPH

بیمارستان توحید، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### چکیده

**اهداف:** با افزایش سن حاملگی، میزان عوارض و مرگ‌ومیر مادری و جنینی به‌طور مشخصی افزایش می‌یابد. با توجه به خطرات فوق‌الزام است از هفته ۴۰ به بعد القای زایمان شروع شود. میزوپروستول از جمله داروهایی که برای این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف این مطالعه، مقایسه تاثیر میزوپروستول خوراکی با میزوپروستول واژینال در القای زایمان در حاملگی‌های پس از موعد بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور روی ۱۸۰ زن باردار با سن حاملگی بیش از ۴۰ هفته، مراجعه‌کننده به بلوک زایمان بیمارستان بعثت سنندج در سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ انجام شد که به‌روش نمونه‌گیری بلوک‌بندی تصادفی انتخاب شدند. این افراد به‌روش بلوک‌بندی تصادفی ۶تایی به سه گروه؛ میزوپروستول خوراکی ۵۰میکروگرم، میزوپروستول خوراکی ۱۰۰میکروگرم و میزوپروستول واژینال ۲۵میکروگرم تقسیم شدند. داده‌ها ابتدا در چک‌لیست ثبت شده و سپس توسط نرم‌افزار SPSS 18 و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، مجذور کای و آزمون دقیق فیشر مورد تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین نمره آیارگ دقیقه اول و دوز مصرفی دارو در سه گروه دارای تفاوت معنی‌دار بود ( $p=0/0001$ ). گروه‌ها از نظر میانگین نمره آیارگ دقیقه پنجم، فراوانی ایندکشن، دفعات آن، نوع زایمان و عوارض آن با یکدیگر تفاوتی نداشتند ( $p>0/05$ )، ولی از نظر فراوانی دیسترس جنینی و بستری شدن نوزادان تفاوت معنی‌دار داشتند ( $p<0/05$ ). میانگین فاصله زمانی مصرف میزوپروستول تا زمان زایمان در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/28$ ).

**نتیجه‌گیری:** تجویز میزوپروستول خوراکی ۱۰۰میکروگرمی در زنان باردار پس از موعد از نظر زمان القای زایمان و پیامدهای مادری و نوزادی مناسب‌تر از میزوپروستول خوراکی ۵۰میکروگرم و ۲۵میکروگرمی واژینال است.

**کلیدواژه‌ها:** القای زایمان، میزوپروستول، حاملگی پس از موعد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۱۲

\*نویسنده مسئول: sumimo54@yahoo.com

در بدو ورود، سن حاملگی زنان مورد مطالعه براساس سونوگرافی تریمستر اول تعیین شد و کلیه افراد تحت معاینات بالینی کامل به‌خصوص معاینه لگنی و کنترل علائم حیاتی و معاینه واژینال برای تعیین نمره بیشاپ توسط رزیدنت مسئول مطالعه و دو نفر رزیدنت آموزش‌دیده زنان قرار گرفتند. سپس آزمایشات اولیه و روتین شامل گروه خون و شمارش سلول‌های خونی درخواست شد و آزمون بدون استرس (NST) اولیه به‌منظور اطمینان از سلامت جنین انجام گرفت. داروها در سه جعبه هم‌شکل تهیه شده و براساس قرارگرفتن زنان در گروه‌ها داروها تحویل می‌شد که محقق از گروه‌بندی‌ها هیچ گونه اطلاعی نداشت.

القای زایمان در گروه اول توسط قرص‌های میزوپروستول خوراکی با دوز ۵۰ میکروگرم، در گروه دوم با میزوپروستول خوراکی با دوز ۱۰۰ میکروگرم و در گروه سوم با دوز ۲۵ میکروگرم واژینال (تعبیه در فورنیکس خلفی) انجام شد و براساس شرایط هر ۶ ساعت تا ۴ دوز تکرار می‌شد. قبل از تکرار هر دوز، معاینه واژینال برای تعیین مجدد نمره بیشاپ و اطمینان از ضربان قلب جنین انجام می‌شد. علائم حیاتی مادر هر ۴ ساعت و ضربان قلب جنین در صورت امکان تحت مونیترینگ قرار می‌گرفت.

در صورت افزایش نمره بیشاپ، ولی عدم انقباضات موثر رحمی، اینداکشن با اکسی‌توسین با دوز کم شروع شد و اندیکاسیون‌های سزارین شامل شکست اینداکشن، هیپرآستیمولیشن، دیسترس جنینی و دفع مکنونیوم بود. زمان شروع القا با میزوپروستول تا شروع انقباضات رحمی و زمان القا تا زایمان در هر سه روش و میزان سزارین و زایمان طبیعی و سایر بررسی‌ها شامل تاکی‌سیستول، هیپرآستیمولیشن و سایر متغیرها در چک‌لیست ثبت شد.

در تمام موارد بلافاصله بعد از زایمان، قطعه‌ای ۲۰ سانتی‌متری از بند ناف ایزوله شد و خون شریانی از قطعه ایزوله بند ناف به داخل سرنگ ۲ میلی‌لیتری حاوی هپارین کشیده شد و داخل یخ به آزمایشگاه منتقل شده و اسیدپته آن مورد سنجش قرار گرفت.

طی مطالعه ۹ نفر از گروه میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم، ۶ نفر از گروه میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرم و ۱۵ نفر از گروه میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم به‌دلیل دفع مکنونیوم، دیسترس جنینی یا عدم جواب به اینداکشن تحت سزارین قرار گرفتند.

به‌منظور رعایت مسایل اخلاق پژوهش، پس از توضیحات لازم در خصوص هدف و نحوه انجام مطالعه به بیمار، رضایت آگاهانه از بیمارارن اخذ شد و بیمارارن حق خروج رضایتمندانه از مطالعه را داشتند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان تایید و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 و آمار توصیفی و استنباطی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه فاصله زمانی شروع انقباضات رحمی، فاصله زمانی شروع زایمان، نمره آپگار دقیقه یک و پنج نوزادان،

طول می‌کشد<sup>[5]</sup>. در عین حال، میزوپروستول خوراکی موجب معاینات واژینال کمتری شده، احتمال عفونت مادری و جنینی را کاهش می‌دهد و آزادی بیشتری برای مادر برای حرکت ایجاد می‌کند. همچنین تجویز خوراکی آن آسان‌تر، با رضایت بیشتر مادر و قابل استفاده در خارج از بیمارستان است<sup>[2]</sup>.

در مطالعه شیلا و همکاران، به گروه اول میزوپروستول خوراکی به‌میزان ۵۰ میکروگرم هر ۶ ساعت حداکثر پنج دوز و به گروه دوم میزوپروستول واژینال به‌میزان ۲۵ میکروگرم هر ۶ ساعت تا پنج دوز داده شد. نتایج مطالعه نشان داد که هیچ تفاوت محسوسی بین دو روش میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم و میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم وجود ندارد<sup>[11]</sup>. جیندل و همکاران در مطالعه خود به مقایسه ۵۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی و میزوپروستول واژینال پرداختند. آنها روش واژینال را به‌عنوان روش بهتر گزارش کردند<sup>[12]</sup>. در مطالعات مشابه اثر میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم بهتر از اثر میزوپروستول واژینال ۵۰ میکروگرم گزارش شده است<sup>[13-15]</sup>.

با توجه به استفاده روتین از هر دو روش واژینال و خوراکی و نبود آمار دقیق از میزان اثربخشی این دو روش در کشور و با عنایت به مزایا و معایب هر دو روش خوراکی و واژینال میزوپروستول و با امید به کوتاه‌کردن مسیر زایمان، کاهش هزینه و کاهش عوارض و مرگ‌ومیر مادری و جنینی، این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر میزوپروستول خوراکی و میزوپروستول واژینال در القای زایمان در حاملگی‌های پس از موعد انجام شد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به‌روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور روی ۱۸۰ زن باردار مراجعه‌کننده به بلوک زایمان بیمارستان بعثت سنج در سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ انجام شد که به‌روش نمونه‌گیری بلوک‌بندی تصادفی انتخاب شدند. با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵٪ و قدرت ۸۰٪ و با فرض تفاوت ۲۰ درصدی در القای زایمان بین دو گروه، حجم نمونه برابر ۶۰ نفر در هر گروه برآورد شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن حاملگی بیشتر یا مساوی ۴۰ هفته و ۶ روز با پزانتاسیون سفالیک، نمره بیشاپ کمتر از ۴ و قد بیشتر از ۱۵۰ سانتی‌متر و معیارهای خروج شامل: داشتن بیماری‌های آلرژی، آسم، عفونت لگنی حاد، بیماری عروقی مغز، بیماری قلبی، تشنج، جفت سرراهی، سابقه سزارین یا جراحی قبلی رحم، تنگی لگن، نمره بیشاپ بیشتر از ۴ و خونریزی غیرطبیعی واژینال بود. حجم نمونه مورد مطالعه ۱۸۰ نفر بود که به‌روش بلوک‌بندی تصادفی ۶تایی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت القا با میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم، گروه دوم تحت القا با میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرم و گروه سوم تحت القا با میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم قرار گرفتند.

تاکی سیستول رحم و سطح اسیدپتیه شریان بند ناف استفاده شد. همچنین آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر برای مقایسه تحریک بیش از حد رحم، فراوانی زجر جنینی و فراوانی دفع مکنونیوم در سه گروه مورد استفاده قرار گرفت.

جدول (۱) مقایسه متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	میزوپروستول واژینال ۲۵µg	میزوپروستول خوراکی ۱۰۰µg	میزوپروستول خوراکی ۵۰µg	سطح معنی داری
<b>شاخص‌های دموگرافیک</b>				
سن	۲۷/۶۰ ± ۵/۱۰	۲۷/۷۰ ± ۴/۷۰	۲۸/۴۰ ± ۵/۹۰	۰/۶۸
شاخص توده بدن	۲۹/۱۰ ± ۳/۸۰	۳۱/۵۰ ± ۳/۹۰	۳۰/۳۰ ± ۴/۵۰	۰/۰۰۶
تعداد بارداری	۱/۷۰ ± ۰/۸۰	۱/۶۰ ± ۰/۹۰	۱/۹۰ ± ۱/۰۰	۰/۲۲
تعداد زایمان	۱/۴۰ ± ۰/۶۰	۱/۵۰ ± ۰/۶۰	۱/۷۰ ± ۰/۸۰	۰/۲۹
تعداد سقط	۱/۰۰ ± ۰/۰۱	۱/۱۰ ± ۰/۳۸	۱/۲۰ ± ۰/۵۵	۰/۷۷
تعداد فرزند	۱/۳۰ ± ۰/۴۸	۱/۴۰ ± ۰/۴۹	۱/۷۰ ± ۰/۸۰	۰/۱
<b>شاخص‌های مربوط به پیامدهای بارداری</b>				
آپگار دقیقه اول	۹/۶۰ ± ۰/۵۰	۹/۷۰ ± ۰/۵۰	۹/۲۰ ± ۰/۶۰	۰/۰۰۱
آپگار دقیقه پنج	۱۰/۰۰ ± ۰/۰۱	۹/۹۰ ± ۰/۲۰	۹/۹۰ ± ۰/۳۰	۰/۰۶
وزن نوزاد (گرم)	۳۳۶۵/۰۰ ± ۲۵۴/۰۰	۳۳۸۸/۰۰ ± ۲۱۲/۰۰	۳۴۱۰/۰۰ ± ۳۰۴/۰۰	۰/۶۴
PH بند ناف	۷/۲۷ ± ۰/۰۷	۷/۲۸ ± ۰/۰۹	۷/۲۱ ± ۰/۱۸	۰/۱۳
دوز داروی مصرفی	۱/۹۰ ± ۰/۷۷	۱/۲۰ ± ۰/۵۳	۱/۷۰ ± ۰/۷۴	۰/۰۰۱

جدول (۲) مقایسه فراوانی متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه (اعداد داخل پرانتز درصد هستند)

متغیرها	میزوپروستول واژینال ۲۵µg	میزوپروستول خوراکی ۱۰۰µg	میزوپروستول خوراکی ۵۰µg	سطح معنی داری
<b>اینداکشن</b>				
بلی	۳۱ (۵۱/۷)	۲۲ (۳۶/۷)	۳۳ (۵۵/۰)	۰/۱
خیر	۲۹ (۴۸/۳)	۳۸ (۶۳/۳)	۲۷ (۴۵/۰)	
<b>دفعات ایندکشن</b>				
یک بار	۲۵ (۸۰/۶)	۱۹ (۸۶/۴)	۳۰ (۹۰/۹)	۰/۶۶
دو بار	۴ (۱۲/۹)	۳ (۱۳/۶)	۲ (۶/۱)	
سه بار	۲ (۶/۵)	۰	۱ (۳/۰)	
<b>نوع زایمان</b>				
طبیعی	۴۳ (۷۱/۷)	۵۰ (۸۳/۳)	۴۷ (۷۸/۳)	۰/۲۴
سزارین	۱۵ (۲۵/۰)	۶ (۱۰/۰)	۹ (۱۵/۰)	
با وسیله	۲ (۳/۳)	۴ (۶/۷)	۴ (۶/۷)	
<b>عوارض القای زایمان</b>				
دیسترس جنینی	۵ (۵۵/۶)	۵ (۷۱/۴)	۴ (۲۶/۷)	۰/۳۲
دفع مکنونیوم	۳ (۳۳/۳)	۲ (۲۸/۶)	۷ (۴۶/۷)	
هر دو	۱ (۱۱/۱)	۰	۴ (۲۶/۷)	
<b>علت سزارین</b>				
دفع مکنونیوم	۵ (۳۳/۳)	۲ (۳۳/۳)	۴ (۵۰/۰)	۰/۸
دیسترس جنینی	۵ (۳۳/۳)	۳ (۵۰/۰)	۳ (۳۷/۵)	
عدم جواب به ایندکشن	۵ (۳۳/۳)	۱ (۱۶/۷)	۱ (۱۲/۵)	
<b>جنسیت</b>				
پسر	۳۳ (۵۵/۰)	۳۲ (۵۳/۳)	۳۱ (۵۱/۷)	۰/۹۸
دختر	۲۷ (۴۵/۰)	۲۸ (۴۶/۷)	۲۹ (۴۸/۳)	
<b>دیسترس جنینی</b>				
بلی	۱ (۱/۷)	۴ (۶/۷)	۸ (۱۳/۳)	۰/۰۵
خیر	۵۹ (۹۸/۳)	۵۶ (۹۳/۳)	۵۲ (۸۶/۷)	
<b>بستری نوزاد</b>				
بلی	۱ (۱/۷)	۳ (۵/۲)	۹ (۱۵/۰)	۰/۰۲
خیر	۵۹ (۹۸/۳)	۵۷ (۹۴/۸)	۵۱ (۸۵/۰)	

## یافته‌ها

میانگین سنی زنان باردار، تعداد بارداری، زایمان، سقط و تعداد فرزند زنده در سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین نمره آپگار دقیقه اول در سه گروه دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود، اما میانگین نمره آپگار دقیقه پنجم تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین از نظر میانگین وزن بدو تولد نوزادان و اسیدیته بند ناف نیز در سه گروه تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد. میانگین دوز مصرفی داروها در گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری دارای تفاوت معنی‌دار بود (جدول ۱).

سه گروه از نظر فراوانی ایندکشن، دفعات ایندکشن، نوع زایمان، عوارض القای زایمان، علت سزارین و جنس با یکدیگر تفاوتی نداشتند، ولی از نظر فراوانی دیسترس جنینی و بستری شدن نوزادان تفاوت آماری معنی‌دار داشتند (جدول ۲).

جدول ۲) مقایسه فراوانی متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه (اعداد داخل پرانتز درصد هستند)

متغیرها	واژینال ۲۵µg	خوراکی ۱۰۰µg	خوراکی ۵۰µg	سطح معنی‌داری
ایندکشن	۳۱ (۵۱/۷)	۲۲ (۳۶/۷)	۳۳ (۵۵/۰)	۰/۱
	۲۹ (۴۸/۳)	۳۸ (۶۳/۳)	۲۷ (۴۵/۰)	
دفعات ایندکشن	۲۵ (۸۰/۶)	۱۹ (۸۶/۴)	۳۰ (۹۰/۹)	۰/۶۶
	۴ (۱۲/۹)	۳ (۱۳/۶)	۲ (۶/۱)	
	۲ (۶/۵)	۰	۱ (۳/۰)	
نوع زایمان	۴۳ (۷۱/۷)	۵۰ (۸۳/۳)	۴۷ (۷۸/۳)	۰/۳۴
	۱۵ (۲۵/۰)	۶ (۱۰/۰)	۹ (۱۵/۰)	
	۲ (۳/۳)	۴ (۶/۷)	۴ (۶/۷)	
عوارض القای زایمان	۵ (۵۵/۶)	۵ (۷۱/۴)	۴ (۲۶/۷)	۰/۳۲
	۳ (۳۳/۳)	۲ (۲۸/۶)	۷ (۴۶/۷)	
	۱ (۱۱/۱)	۰	۴ (۲۶/۷)	
علت سزارین	۵ (۳۳/۳)	۲ (۳۳/۳)	۴ (۵۰/۰)	۰/۸
	۵ (۳۳/۳)	۳ (۵۰/۰)	۳ (۳۷/۵)	
	۵ (۳۳/۳)	۱ (۱۶/۷)	۱ (۱۲/۵)	
جنسیت	۳۳ (۵۵/۰)	۳۲ (۵۳/۳)	۳۱ (۵۱/۷)	۰/۹۸
	۲۷ (۴۵/۰)	۲۸ (۴۶/۷)	۲۹ (۴۸/۳)	
دیسترس جنینی	۱ (۱/۷)	۴ (۶/۷)	۸ (۱۳/۳)	۰/۰۵
	۵۹ (۹۸/۳)	۵۶ (۹۳/۳)	۵۲ (۸۶/۷)	
بستری نوزاد	۱ (۱/۷)	۳ (۵/۲)	۹ (۱۵/۰)	۰/۰۲
	۵۹ (۹۸/۳)	۵۷ (۹۴/۸)	۵۱ (۸۵/۰)	

مقایسه تجویز خوراکی و واژینال میزوپروستول در القای زایمان پس از موعد ۱۰۷ میانگین فاصله زمانی مصرف میزوپروستول تا شروع انقباضات رحمی، فاصله زمانی شروع انقباضات رحمی تا زمان زایمان و فاصله زمانی مصرف میزوپروستول تا زمان زایمان در سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

جدول ۳) مقایسه میانگین فاصله زمانی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	میانگین آماری (ساعت)	سطح معنی‌داری
فاصله زمانی مصرف قرص تا شروع انقباضات رحمی (القای زایمان)	میزوپروستول واژینال ۸/۱±۴/۳	۰/۱۹
	میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ ۷/۵±۴/۴	
	میزوپروستول خوراکی ۵۰ ۶/۶±۳/۶	
فاصله زمانی شروع انقباضات رحمی تا زمان زایمان	میزوپروستول واژینال ۴/۵±۲/۸	۰/۹۳
	میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ ۴/۶±۲/۷	
	میزوپروستول خوراکی ۵۰ ۴/۴±۳/۲	
فاصله زمانی مصرف قرص تا زمان زایمان	میزوپروستول واژینال ۱۲/۶±۵/۷	۰/۲۸
	میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ ۱۱/۶±۴/۹	
	میزوپروستول خوراکی ۵۰ ۱۱/۰±۵/۰	

## بحث

در این مطالعه سه گروه میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ و ۵۰ میکروگرم و میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم در القای زایمان با هم مقایسه شدند. میانگین فاصله زمانی مصرف میزوپروستول تا زمان زایمان در گروه میزوپروستول واژینال ۱۲/۶ ساعت، میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرم ۱۱/۶ ساعت و در گروه میزوپروستول ۵۰ میکروگرم ۱۱ ساعت بود که تفاوت معنی‌دار آماری با هم نداشتند. در مطالعه شیلا و همکاران نیز هیچ تفاوت محسوسی بین دو روش میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم و میزوپروستول واژینال ۲۵ میکروگرم وجود نداشت [11]. در مطالعه جیندل و همکاران در زنانی که میزوپروستول واژینال نسبت به میزوپروستول خوراکی دریافت کردند، زمان زایمان کمتر بود [12]. اما در مطالعه وینگ اثربخشی میزوپروستول واژینال و خوراکی در القای زایمان برابر است [13]. در مطالعه فاست و همکاران نیز فاصله بین شروع القا تا زایمان در گروه میزوپروستول خوراکی کمتر از میزوپروستول واژینال بود [16] که اگر چه نسبتاً طولانی بود، اما مشابه مطالعه ما بود. البته این تفاوت در زمان ممکن است به دلیل دوز مصرفی دارو باشد. در مطالعه آیاز و همکاران، زمان زایمان در گروه دریافت‌کننده میزوپروستول خوراکی کمتر از گروه واژینال بود [15]. در مطالعه دیرو و همکاران مصرف مقادیر ۲۵ میکروگرم و ۵۰ میکروگرم میزوپروستول از نظر میزان موفقیت القای زایمان تفاوت نداشت، اما با دوز ۵۰ میکروگرم مراحل اول و دوم زایمان کوتاه‌تر بود [17]. یافته‌های اکثر مطالعات مشابه بر تاثیر بهتر میزوپروستول خوراکی نسبت به واژینال تاکید دارند که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد.

تاندون و همکاران در مطالعه خود به مقایسه میزوپروستول خوراکی و واژینال با دوز ۵۰ میکروگرم در القای زایمان در زنان ترم پرداختند. آنها نشان دادند که از نظر نوع زایمان و پیامدهای نوزادی و مادری تفاوتی بین دو گروه وجود ندارد. البته فراوانی انقباضات غیرطبیعی در گروه واژینال بیشتر بود. آنها نتیجه گرفتند که میزوپروستول خوراکی با دوز ۵۰ میکروگرم موثرتر از روش واژینال است [21]. نتایج این مطالعه در راستای مطالعه حاضر است، اگر چه دوز مصرفی آنها ۵۰ میکروگرم بود. البته نباید فراموش کرد که جامعه مورد مطالعه آنها زنان ترم بود، در حالی که جامعه مورد مطالعه ما زنان پس از ترم بود.

نتایج مطالعه مروری ژانگ و همکاران، اثربخشی و ایمن بودن میزوپروستول خوراکی در القای زایمان را نشان داد [22]. ویگت و همکاران در مطالعه خود نشان داد که بیشترین دلایل استفاده از میزوپروستول در القای زایمان، اثربخشی، خوب تحمل شدن توسط بیماران، تایید شدن برای اقدامات بالینی و به صرفه بودن هستند [23]. همچنین عبدالرحیم در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اثربخشی و به صرفه بودن میزوپروستول خوراکی در القای زایمان را گزارش کرد [24]. آکس و همکاران هم در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، استفاده از میزوپروستول خوراکی در القای زایمان را توصیه کردند [16]. آلفیرویک و ویگس در یک مطالعه به بررسی استفاده از میزوپروستول خوراکی در القای زایمان در زنان باردار پرداختند. آنها با بررسی کارآزمایی‌های بالینی موجود در بانک اطلاعاتی کاکرن به این نتیجه رسیدند که استفاده از میزوپروستول خوراکی در القای زایمان موثرتر از روش واژینال است [18].

در بررسی ما، سطح اسیدیته شریان بند ناف اندازه‌گیری شد که در هیچ مطالعه دیگری اندازه‌گیری نشده بود، اگر چه تفاوتی در میانگین سطح آن در سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد.

محدودیت‌های مطالعه ما شامل عدم وجود مونیتورینگ داخلی برای کنترل مناسب کنتراکشن‌ها بود. به منظور مقایسه تاثیر دوزهای ۵۰ میکروگرم با ۱۰۰ میکروگرم میزوپروستول، مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر به صورت چندمرکزی پیشنهاد می‌شود. همچنین طراحی مطالعه کوهورت برای بررسی پیامدهای میزوپروستول با دوزهای مختلف و بررسی فارماکوکینتیک دارویی در خصوص نحوه اثر میزوپروستول خوراکی و واژینال توصیه می‌شود.

اگر چه استفاده از میزوپروستول می‌تواند خطر مرگ مادر و نوزاد را به میزان قابل توجهی کم کند، اما باید به خاطر داشت که میزوپروستول دارویی قوی بوده که باید با اطلاعات کامل تجویز شود و برای جلوگیری از مصرف نادرست آن باید با توجه به اطلاعات مبتنی بر شواهد مناسب‌ترین دوز را انتخاب کرد. با توجه به تاثیرات بهتر و پیامدهای کمتر میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرمی پیشنهاد می‌شود از این دوز دارو برای القای زایمان در زنان باردار پس از ترم استفاده شود.

در مطالعه ما، تعداد دوز دارو در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت داشتند، زیرا در گروه میزوپروستول واژینال ۶۳/۳٪، در گروه میزوپروستول ۵۰ میکروگرم ۵۳/۴٪ و در گروه میزوپروستول ۱۰۰ میکروگرم ۱۸/۳٪ نیاز به دوزهای دوم و سوم داشتند. اما در مطالعه جیندل نتیجه برعکس یافته‌های ما بود [12]. علت این تفاوت ممکن است مربوط به تفاوت در دوز داروی تجویزی در دو مطالعه باشد.

در مطالعه حاضر فراوانی عوارض دیسترس جنینی و دفع مکنونوم در گروه میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم با ۲۵٪ بیشتر از گروه واژینال (۱۵٪) و گروه میزوپروستول ۱۰۰ میکروگرم (۱۱/۷٪) بود. در بررسی پیامدهای بارداری در مطالعه محمدیاری و همکاران در زنان دریافت‌کننده میزوپروستول ۲۵ میکروگرمی دفع مکنونوم و دیسترس جنینی بیشتر بود [18]. در مطالعه آیاز و همکاران عوارض مادری و جنینی در گروه میزوپروستول خوراکی و واژینال مشابه گزارش شد [15]. مطالعه دیرو و همکاران نشان داد که مصرف میزوپروستول ۲۵ یا ۵۰ میکروگرم از نظر پیامدهای جنینی تفاوت ندارند [17] تا حدودی این یافته‌ها با مطالعه ما همخوانی دارد.

میزان هیپراستیمولیشن و دفع مکنونوم جنین با دوزهای بالاتر از ۲۵ میکروگرم میزوپروستول افزایش می‌یابد [17, 19]. اینکه دفع مکنونوم در جنین ناشی از اثر مستقیم دارو بر دستگاه گوارش جنین است یا ناشی از تحریک بیش از حد رحم، هنوز مشخص نیست [20]. در مطالعه انجام‌شده، اینداکشن و دفعات آن در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت، اما فراوانی آن در گروه میزوپروستول ۱۰۰ میکروگرم کمتر بود. در مطالعه آیاز و همکاران میزان موفقیت اینداکشن در دریافت‌کنندگان میزوپروستول خوراکی بیشتر از واژینال گزارش شد (۸۴٪ در برابر ۷۷٪) [15] که با یافته‌های ما تطابق ندارد و شاید علت آن مربوط به تفاوت در دوز داروی تجویزی باشد، زیرا در مطالعه ما از دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرمی خوراکی استفاده شد، در حالی که در مطالعه آیاز از دوز ۵۰ میکروگرمی استفاده شده است.

یافته‌های ما نشان داد که نوع زایمان در سه گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند، اما تعداد زایمان به‌روش سزارین در گروه واژینال بیشتر از گروه‌های خوراکی بود و فراوانی زایمان طبیعی به ترتیب از گروه میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرم به ۵۰ میکروگرم و واژینال کاهش یافته بود. در مطالعه محمدیاری و همکاران، زایمان در ۷۰٪ زنان دریافت‌کننده میزوپروستول به‌روش طبیعی بود [18]. در مطالعه شیلا و همکاران میزان زایمان طبیعی در روش خوراکی کمتر از روش واژینال گزارش شد که برخلاف مطالعه ما بود [11]. دیرو تفاوتی در نوع زایمان با دوزهای مختلف میزوپروستول نشان نداد [17]. علت تفاوت در فراوانی نوع زایمان در مطالعات مختلف می‌تواند به جامعه آماری انتخاب‌شده، دوزاژ و نوع داروی مصرفی ارتباط داشته باشد.

- 9- Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997;90(1): 88-92.
- 10- Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, et al. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):853-7.
- 11- Sheela CN, Mhaskar A, George S. Comparison of Vaginal Misoprostol and Oral Misoprostol with intracervical Dinoprostone gel for labour induction at term. *J Obstet Gynaecol India.* 2007;57(4):327-30.
- 12- Jindal P, Avasthi K, Kaur M. A Comparison of Vaginal vs. Oral Misoprostol for Induction of Labor-Double Blind Randomized Trial. *J Obstet Gynaecol India.* 2011;61(5):538-42.
- 13- Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002;25(9):665-76.
- 14- Jalilian N, Tamizi N, Rezaei M. The effect of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for labor induction. *Behbood.* 2010;14(3):206-10. [Persian]
- 15- Ayaz A, Saeed S, Farooq MU, Ahmad I, Ali Bahoo ML, Saeed M. Labour induction with randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol in post date multigravida women. *Malays J Med Sci.* 2009;16(1):34-8.
- 16- Faucett AM, Daniels K, Lee HC, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ. Oral misoprostol vs vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term. *J Perinatol.* 2014;34(2):95-9.
- 17- Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez A, Salamat SM, et al. A doubleblinded randomized trial of two dose regimensof misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(3):114-8.
- 18- Mohammad-Yari F, Mohit M, Bakhtiyari M, Khezli M, Latifi A. Comparing the effects of vaginal misoprostol and oxytocin in successful induction of labor. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2012;22(89):77-86. [Persian]
- 19- Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD001338.
- 20- Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: A UK, multicentre, openlabel study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(10):1279-88.
- 21- Tandon L, Gupta H, Singh U, Mehrotra S. O673 comparative study of oral vs vaginal misoprostol for induction of labour. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(Suppl 3):S497.
- 22- Zhang Y, Wang J, Yu Y, Xie C, Xiao M, Ren L. Misoprostol versus prostaglandin E2 gel for labor induction in premature rupture of membranes after 34 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(3):214-8.
- 23- Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: A national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:85-9.
- 24- Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N, Alsinani N, Darhouse K. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):56.e1-6.

## نتیجه گیری

تجویز میزوپروستول خوراکی ۱۰۰ میکروگرمی در زنان باردار پس از موعد از نظر زمان القای زایمان و پیامدهای مادری و نوزادی مناسبتر از میزوپروستول خوراکی ۵۰ میکروگرم و ۲۵ میکروگرمی واژینال است.

**تشکر و قدردانی:** این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره دستیاری رشته زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی کردستان است. بدین وسیله از کارکنان بلوک زایمان بیمارستان بعثت سنندج تشکر و قدردانی می شود. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان به دلیل حمایت مالی از این مطالعه تشکر و قدردانی می شود.

**تأییدیه اخلاقی:** این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان تصویب و با کد اخلاق 14/26288 مورخ ۱۳۹۳/۷/۷ ثبت شده است. همچنین در سامانه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به شماره IRCT2014 110812789N3 ثبت شده است.

**تعارض منافع:** نویسندگان مقاله اعلام می کنند که هیچ گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

**منابع مالی:** این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شده است.

## منابع

- 1- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. *Danforths obstetrics and gynecology.* 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 2- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth CY, Dashe J. *William's obstetrics.* 24<sup>nd</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2014.
- 3- Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):365-71.
- 4- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy: Management options.* 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Co; 2010.
- 5- Inal HA, Ozturk Inal ZH, Tonguc E, Var T. Comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in nulliparous women. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1326-31.
- 6- Hill JB, Thigpen BD, Bofill JA, Magann E, Moore LE, Martin JN. A randomized clinical trial comparing vaginal misoprostol versus cervical Foley plus oral misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Perinatol.* 2009;26(1):33-8.
- 7- Tang O, Gemzell-Danielsson K, Ho P. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(Suppl 2):S160-7.
- 8- Scheepers HC, van Erp EJ, van den Bergh AS. Use of misoprostol in first and second trimester abortion. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54(9):592-600.