Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

Volume 20, Issue 4 (Autumn 2018), 603-807

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

مقایسه تاثیر تجویز پیشگیرانه میزوپروستول و ترانگزامیک اسید به همراه اکسی‌توسین در کاهش خونریزی پس از سزارین: یک کارآزمایی بالینی تصادفی

صنم مرادان [۱](M.D)، رویا مهدوی انارکی [۱](M.D)، مجید میرمحمدخانی [۲*](M.D, Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات خونریزی‌های غیر طبیعی رحم، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۵۳۱۷۶۳۴ Majidmirmohammadkhani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹٦/۳/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۲۹

چکیده

هدف: خون‌ریزی پس از زایمان یک عارضه‌ی مهم و از عوامل مرگ مستقیم مادری به‌شمار می‌رود و پیشگیری موثر از آن، نقش بسزایی در کاهش عوارض، به‌ویژه مرگ مادر دارد. هدف از این مطالعه مقایسه‌ی اثر پیشگیرانه افزودن میزوپروستول و ترانگزامیک اسید به اکسی‌توسین در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان سزارین بود.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی ۲۸۵ نفر از بانوان باردار کاندید انجام سزارین غیراورژانس با سن حاملگی ۳۸ الی ۳۹هفته، وارد مطالعه شده و به صورت تصادفی به سه گروه اختصاص یافتند. پس از بی‌حسی نخاعی با پروتوکل یکسان و انجام سزارین، بلافاصله بعد ازکلامپ بند ناف، به افراد گروه اول ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول رکتال و به گروه دوم ۱۰ mg/Kg ترانگزامیک اسید وریدی تجویز شد. به دو گروه‌های اول و دوم (به عنوان گروه‌های مداخله) و نیز گروه سوم (به عنوان شاهد) به ترتیب ۳۰ و ۶۰ واحد اوکسی‌توسین حین عمل و در عرض ۱۲ ساعت بعد از آن تجویز شد. شمارش گازها بعد از اتمام عمل و سنجش میزان هموگلوبین/ هماتوکریت ۲۴ ساعت بعد انجام شد.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سن ۳/۸±۲۹/۷۲ سال بود که در سه گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۱۷۰) و ۲۴۶ نفر از شرکت‌کنندگان (۸۴/۸٪) پاریتی دوم بودند. گروه‌های مورد بررسی تفاوتی از نظر تعداد پاریتی نداشتند (p=۰/۱۷۰). میانگین تعداد گاز مصرفی ۶/۹۹ عدد بود. گروه‌های مورد بررسی از نظر تعداد گاز مصرفی با هم تفاوت معنی‌دار داشتند (p<۰/۰۰۱). مقادیر هماتوکریت قبل و بعد از مداخله حاکی از معنی‌دار بودن اختلاف در سه گروه بود (p<۰/۰۰۱). مقایسه میانگین کاهش هماتوکریت حاکی از تأثیر بهتر بر کاهش خونریزی در گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه شاهد بود (p<۰/۰۰۱)، ولی دو داروی میزوپروستول و ترانگزامیک اسید تاثیر متفاوتی در کاهش خونریزی نشان ندادند (p=۰/۱۱۷).

نتیجه‌گیری: افزودن هر یک از دو داروی میزوپروستول و ترنگزامیک اسید به اکسی‌توسین در مقایسه با گروه اکسی‌توسین به تنهایی اثرات بهتری بر کاهش خونریزی دارند ولی چون در مقایسه دو داروی میزوپروستول و ترنگزامیک اسید، اثرات درمانی این دو دارو مشابه است لازم است در انتخاب دارو به شرایط بالینی بیمار و عوارض احتمالی هر یک از دو دارو توجه شود.

واژه‌های کلیدی: میزوپزوستول، ترانگزامیک اسید، خونریزی پس از زایمان، سزارین

مقدمه

خون‌ریزی پس از زایمان، یک عارضه‌ی مهم و خطرناک پس از تولد است. طبق گزارش‌های ارائه‌شده توسط مرکز مادر و کودک انگلستان این عارضه ششمین عامل مرگ مستقیم مادری می‌باشد [۱]. خون‌ریزی پس از زایمان با از دست دادن ۵۰۰ میلی‌لیتر از حجم خون مادر و یا بیش‌تر در مرحله‌ی سوم زایمان تعریف می‌شود [۳،۲]. این عارضه در بین ۵ تا ۱۵ درصد از زایمان‌ها در سراسر جهان اتفاق می‌افتد [۵،۴]. زایمان به روش سزارین یک عامل خطر بالقوه برای مرگ مادر تلقی می‌شود [۶]. این در حالی است که امروزه در کشور با افزایش فراوانی این شیوه از زایمان حتی در زنان چندزا مواجه هستیم [۸،۷]. بنابراین، اداره‌ی فعال روند زایمان سزارین در کنار انجام اقدامات پیشگیرانه، به نحوی که باعث کاهش این خطر جدی شود، از اهمیت زیادی در حفظ سلامت و حیات مادر برخوردار است.

استفاده از داروهای منقبض‌کننده‌ی عروقی رحم نظیر اکسی‌توسین (Oxytocin) در پیشگیری از آتونی و کاهش خون‌ریزی بعد از سزارین، نقش بسیار مهمی را برعهده دارند. میزوپروستول (Misoprostol)، یک آنالوگ پروستاگلاندین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

E1 می‌باشد که هم در پیشگیری و هم در درمان خون‌ریزی پس از زایمان، مورد بررسی قرار گرفته است. این دارو، دارای مزایای گوناگونی شامل قیمت ارزان، پایداری در دمای اتاق، نیمه عمر طولانی، جذب سریع‌تر، عوارض کم‌تر، عدم نیاز به زنجیره‌ی سرما، تجویز به‌شکل قرص بوده و دارای کنتراندیکاسیون‌های محدودی می‌باشد [۸]. از طرفی چون نیاز به تجویز وریدی ندارد، در بیرون از بیمارستان نیز به سادگی قابل استفاده می‌باشد [۹]. در برخی مطالعات قبلی، حتی میزوپروستول را جایگزین اکسی‌توسین در درمان خون‌ریزی پس از زایمان دانسته‌اند [۱۰-۱۲]. نتایج دو متاآنالیز مختلف نیز نشان می‌دهد که این دارو، در خون‌ریزی حین و هم پس از زایمان، موثرتر از داروهای مشابه هم‌چون اکسی‌توسین عمل می‌کند [۱۳-۱۶]. برای میزوپروستول، عوارضی شامل تب و لرز گزارش شده است، اما اثرات مفید و موثر آن در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان باعث می‌شود، این عوارض به طور نسبی خفیف و کم‌اهمیت تلقی شده و استفاده از آن توصیه گردد [۱۸،۱۷].

ترانگزامیک اسید (Tranexamic Acid)، دسته‌ای از داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک است که اثر ثابت‌شده‌ای در کاهش خون‌ریزی پس از اعمال جراحی ارتوپدی [۱۹]، قلب و عروق [۲۰] و حوادث و تروماها [۲۱] دارد. این دارو، محل اتصال لیزین روی پلاسمینوژن را مسدود می‌کند و از اثر فیبرینولیزی آن و در نتیجه گسترش خون‌ریزی می‌کاهد [۲۲]. ترانگزامیک اسید، به علت کاهش بیش‌تر ریسک مرگ و میر و نارسایی کلیوی، از داروهای مشابه مانند آپروتینین (Aprotinin) محبوب‌تر است [۲۳]. طبق راهنمای بالینی سازمان بهداشت جهانی، در مواردی که اکسی‌توسین و داروهای مشابه، در جلوگیری از خون‌ریزی‌های پس از زایمان ناکام بمانند، ترانگزامیک اسید می‌تواند جایگزین مناسبی باشد [۱۸]. این در حالی است که شواهد کافی جهت تایید کارآیی این دارو در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان وجود ندارد و انجام مطالعات بیش‌تر در این خصوص لازم و مورد توصیه می‌باشد [۲۴-۲۶،۲۲]. کارآزمایی بالینی حاضر، با هدف تعیین تاثیر تجویز دو داروی میزوپروستول و ترانگزامیک اسید در حالت افزوده به اکسی‌توسین (به عنوان عامل منقبض‌کننده عروق رحمی) در مقایسه با تاثیر اکسی‌توسین به تنهایی و نیز با یک‌دیگر در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان به منظور کسب شواهد بالینی بیش‌تر در این خصوص انجام شده است.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، بانوان باردار کاندید انجام سزارین غیر اورژانس با سن حاملگی ۳۸ تا ۳۹هفته، با نمایش سفالیک و حاملگی تک‌قلو، پس از اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. بیماران با پره‌اکلامپسی، حاملگی چندقلویی، زایمان زودرس، پارگی طولانی‌مدت کیسه آب، اتصال غیر طبیعی جفت و حساسیت به پروستاگلاندین‌ها و کسانی که کاندید دریافت کلگزان بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. نمونه‌گیری در این مطالعه پس از اخذ تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان و شماره ثبت کارآزمایی بالینی انجام شد. جامعه آماری شامل تمامی خانم‌های باردار حائز شرایط فوق بودند که در فاصله سال‌های ۱۳۹۴ و ۱۳۹۵ جهت انجام زایمان، به بیمارستان امیرالمومنین (ع) شهر سمنان مراجعه نموده و برای مشارکت در مطالعه با ارائه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اعلام آمادگی نموده بودند. هر یک از شرکت‌کنندگان در مطالعه – بدون انجام هر گونه همسان‌سازی– به طور کاملاً تصادفی به یکی از گروه‌های سه‌گانه مداخله تخصیص می‌یافتند.

به عنوان یک مطالعه اکتشافی و اولیه که هدف اصلی آن مقایسه دو داروی میزوپروستول و ترانگزامیک اسید با یک‌دیگر بر خون‌ریزی بعد از زایمان سزارین بوده است، با توجه به عددی بودن متغیرهای اصلی وابسته (شامل هماتوکریت و حجم خون‌ریزی بعد از زایمان) و با در نظر گرفتن قضیه حد مرکزی حداقل حجم نمونه لازم در هر گروه به شرط انتساب تصادفی و همسان‌سازی دقیق حداقل ۳۰ نفر تعیین شد. اما به منظور دستیابی به مقایسه‌ی قابل قبول‌تر میان گروه‌های مورد مطالعه خصوصاً از نظر عوارض کم تعداد احتمالی و با در نظر گرفتن محدودیت‌های زمانی و اجرایی طرح، نمونه‌گیری بر اساس تمام شماری یعنی ورود همه شرکت‌کنندگان حائز شرایط و دارای رضایت در طی دو سال در بیمارستان فوق‌الذکر به عنوان یک مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی ریفرال انجام شد.

اطلاعات اولیه به کمک چک‌لیستی حاوی سوالات مربوط به اطلاعات دموگرافیک بیمار، شرح حال، معاینه بالینی و پاراکلینیک، جمع‌آوری شده و در مراجعات بعد پیگیری شد. این اطلاعات شامل سن مادر، پاریتی، سن بارداری، نیاز به عوامل منقبض‌کننده‌ی رحمی اضافی، و نیاز به ترانسفیوژن، مقدار خون از دست داده و تعداد گازهای خیس شده با خون، میزان هموگلوبین و هماتوکریت بود.

شرکت‌کنندگان قبل از انجام سزارین در سه گروه تقسیم شدند. گروه اول اکسیتوسین و میزوپروستول، گروه دوم اکسیتوسین و ترانگزامیک اسید، و گروه سوم فقط اکسیتوسین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

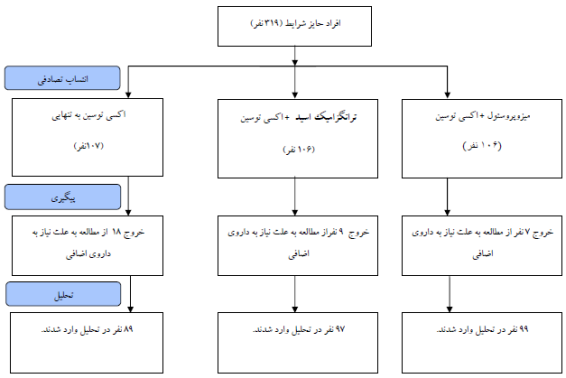
دریافت کردند. تصادفی‌سازی با استفاده از بلاک‌های تصادفی سه تایی (شش بلاک) و تابع RAND (از توابع نرم‌افزار اکسل) برای تولید اعداد تصادفی استفاده شد.

قبل از شروع مداخله، چک‌لیست‌های مربوط به طرح و آزمایش‌های مربوط به سطوح هموگلوبین و هماتوکریت توسط مجری طرح تکمیل شد. سپس، در شروع عمل پس از بی‌هوشی که به‌صورت بی‌حسی نخاعی با پروتوکول واحد با یک نوع دارو برای تمامی بیماران، به افراد گروه اول، ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول رکتال (با نام تجاری Mizoglandin به صورت قرص ۲۰۰ میکروگرمی، شرکت داروسازی سامی‌ساز) بلافاصله بعد از کلامپ بند ناف و به گروه دوم، ۱۰ Kg/mg ترانگزامیک اسید (با نام تجاری TRANEXIPبه صورت آمپول ۵۰۰ میلی‌گرمی، شرکت داروسازی کاسپین تأمین)، با انفوزیون وریدی، درست قبل از شروع عمل داده شد. به هر سه گروه، طبق دستورالعمل بیمارستان ۳۰ واحد اکسی‌توسین حین عمل، ۶۰ واحد اکسی‌توسین در عرض ۱۲ ساعت بعد عمل نیز داده شد. تجویز دارو توسط کارشناس بی‌هوشی و طبق لیست انتخاب تصادفی واحدهای پژوهشی که در اختیار داشت صورت گرفت. تمام واحدهای پژوهشی داروی اکسی‌توسین را نیز به‌صورت هم‌زمان دریافت نمودند. در صورت نیاز، در مرحله‌ی بعد، مترژن استفاده شد. پس از اتمام زایمان، سطح هموگلوبین و هماتوکریت واحدهای پژوهشی، ۲۴ ساعت بعد از زایمان نیز اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، در مرحله‌ی سوم زایمان، یعنی فاصله‌ی زمانی از تولد نوزاد تا خروج جفت، میزان خون از دست رفته اندازه‌گیری شد. چون جمع‌آوری خون توسط ساکشن و در ظرف مدرج به دلیل آمیخته شدن با مایع آمنیوتیک معیار مناسبی از میزان خون از دست رفته نبوده و لذا از ساکشن فقط برای تخلیه مایع آمنیوتیک استفاده شده و خون موجود در محل عمل تماماً توسط گاز و لانگ گاز جمع‌آوری گردید. طی ترمیم، تعداد گاز و لانگ گاز خیس‌شده از خون، شمارش شده و در چک‌لیست مربوطه یادداشت گردید، به‌منظور مقایسه‌ی بهتر نتایج، هر گاز، معادل ۳۰ سی‌سی خون و هر لانگ گاز، معادل ۱۰۰ سی‌سی خون در نظر گرفته شد. در نهایت، حجم خون‌ریزی حین سزارین اندازه‌گیری و ثبت شد هم‌چنین پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی به‌دست آمده در گروه‌ها با هم مقایسه شد.

پس از بررسی وضعیت توزیع داده‌ها از نظر پیش‌فرض نرمال بودن با استفاده از آزمون آماری شاپیروولکس، با عنایت به رد شدن این پیش‌فرض در اغلب زیرگروه‌ها، از میانه و دامنه میان چارکی (مقادیر چارک اول، دوم و سوم) برای توصیف داده‌ها و از آزمون‌های ناپارامتریک کروسکال والیس برای مقایسه سه گروه و ویلکاکسون برای مقایسه قبل و بعد در هر گروه استفاده شد. برای مقایسه دو به دو میان گروه‌ها از آزمون یو من‌ویتنی با تطبیق بون‌فرونی استفاده شد. گزارش و مقایسه توزیع عوارض میان سه گروه با استفاده از جدول توافقی و آزمون کای دو پیرسون انجام شد. در تمام آزمون‌ها، مقدار پی کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

نتایج

از مجموع ۳۱۹ فرد مراجعه‌کننده و حائز شرایط برای ورود در مطالعه، ۷ نفر از گروه میزوپروستول + اکسی‌توسین، ۹ نفر از گروه ترانگزامیک اسید + اکسی‌توسین و ۱۸ نفر از گروه اکسی‌توسین به تنهایی (مجموعاً ۳۴ نفر) جهت کنترل خون‌ریزی نیاز به داروی اضافی پیدا کردند، به طوری که از این افراد برای ۳ نفر در گروه اکسی‌توسین به تنهایی و ۱ نفر از گروه ترانگزامیک اسید + اکسی‌توسین ترانسفیوزیون خون انجام شد. با خروج این ۳۴ نفر از مطالعه، اطلاعات ۲۸۵ نفر شامل ۹۹ نفر در گروه میزوپروستول + اکسی‌توسین، ۹۷ نفر در گروه ترانگزامیک اسید + اکسی‌توسین و ۸۹ نفر در گروه اکسی‌توسین به تنهایی مورد تحلیل نهایی قرار گرفت (شکل ۱).



نمودار ۱. نمودار شرکت کنندگان در مطالعه به تفکیک سه گروه

میانگین سنی افراد ۳/۶±۲۹/۵۶ سال بود (۲۲ تا ۴۰ سال). از بیماران مورد بررسی ۱۴۳ نفر کم‌تر از ۳۰ سال، ۱۴۱ نفر ۳۰ تا ۳۹ سال و ۱ نفر بیش‌تر از ۴۰ سال سن داشتند. میانگین سنی (± انحراف معیار) در زیرگروه‌های مورد بررسی برای گروه میزوپروستول+ اکسی‌توسین ۳/۵±۲۹/۱۸ سال، در گروه ترانگزامیک اسید + اکسی‌توسین ۳/۸±۲۹/۸۶ سال و گروه اکسی‌توسین به تنهایی ۳/۴±۲۹/۶۴ سال بود، میانگین سنی در سه گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

(P=۰/۵۰۲). گروه‌های مورد بررسی از نظر تعداد پاریتی با هم تفاوت معنی‌دار نداشتند (p=۰/۶۳۳).

میانه و دامنه میان چارکی متغیرهای کمی مورد مطالعه در هر گروه در جدول ۱ درج شده است. جدول ۲ نشان می‌دهد که میانگین (انحراف معیار) هماتوکریت در بیماران مورد بررسی در دوره قبل از مداخله ۲/۴±۳۶/۵۳ و بعد از مداخله ۲/۸±۳۴/۳۱ بوده است. بین سه گروه از نظر میانگین تعداد گاز مصرفی تفاوت معنی‌داری قابل گزارش نبوده (p=۰/۸۸۸)، تعداد لانگ گاز مصرفی برای هر یک از سه گروه ۲ عدد بود.

آزمون آماری مقایسه مقادیر هماتوکریت قبل و بعد از مداخله (به عنوان شاخص اصلی میزان خون‌ریزی) حاکی از نبود اختلاف قابل گزارش در هر سه گروه مورد بررسی می‌باشد (جدول ۱). دو گروه از نظر تعداد گاز و لانگ گاز مصرفی نیز با هم تفاوت قابل گزارشی نداشتند.

مقایسه دو بدو گروه‌ها از نظر کاهش هماتوکریت نشان داد که دو داروی میزوپروستول و ترانگزامیک اسید افزوده به اکسی‌توسین در مقایسه با اکسیتوسین به تنهایی کنترل بهتری بر کاهش خونریزی دارند (p<۰/۰۰۱) ولی در مقایسه با یک‌دیگر تفاوتی ندارند (p=۰/۱۱۷). (مقادیر پی آزمون یو من‌ویتنی در جدول ۱ آورده نشده است)

از ۹۵ بیمار گروه میزوپروستول + اکسی‌توسین ۱۹ نفر و از گروه ترانگزامیک اسید + اکسی‌توسین فقط ۳ نفر دچار عارضه شدند تعداد موارد عارضه در گروه اکسی‌توسین به تنهایی ۵ نفر بود (جدول ۳). شرح عوارض در جدول ۲ قابل ملاحظه می‌باشد (در برخی بیماران بیش از یک عارضه بروز کرد).

از نظر فراوانی عوارض سه گروه با یک‌دیگر تفاوت معنی‌دار داشتند به طوری که میزان بروز عوارض در گروه میزوپروستول + اکسی‌توسین از دو گروه دیگر بیش‌تر بود (p<۰/۰۰۱).

جدول ۱ : میانه ودامنه میان چارکی متغیرهای کمی به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

گروه		مشخصات						
		هماتوکریت قبل از مداخله	هماتوکریت بعد از مداخله	مقدار پی آزمون ویلکاکسون	تعداد گاز مصرفی	تعداد لانگ گاز مصرفی	پاریتی	سن مادر
میزوپروستول+اکسی توسین	چارک اول	۳۴/۲	۳۲/۱	<۰/۰۰۱	۶/۰	۲/۰	۲/۰	۲۷/۰
	میانه	۳۷/۰	۳۵/۱		۶/۰	۲/۰	۲/۰	۲۹/۰
	چارک سوم	۳۸/۳	۳۶/۹		۷/۰	۲/۰	۲/۰	۳۱/۰
ترانگزامیک اسید+اکسی توسین	چارک اول	۳۴/۳	۳۳/۲	<۰/۰۰۱	۶/۰	۲/۰	۲/۰	۲۷/۰
	میانه	۳۶/۸	۳۵/۲		۶/۰	۲/۰	۲/۰	۳۰/۰
	چارک سوم	۳۸/۴	۳۷/۱		۷/۰	۲/۰	۲/۰	۳۲/۰
اکسی توسین	چارک اول	۳۴/۳	۳۱/۱	<۰/۰۰۱	۷/۰	۲/۰	۲/۰	۲۷/۰
	میانه	۳۷/۲	۳۴/۱۵		۸/۰	۲/۰	۲/۰	۳۰/۰
	چارک سوم	۳۸/۳۵	۳۶/۲		۸/۰	۲/۰	۲/۰	۳۲/۷۵
مقدار پی آزمون کروسکال والیس		۰/۷۷۲	۰/۳۲۷	-	۰/۸۸۸	>۰/۹۹۹	۰/۳۳۸	۰/۲۴۷

جدول ۲: توزیع فراوانی عوارض در گروه‌های مورد بررسی

عارضه		میزوپروستول + اکسی توسین	ترانگزامیک اسید + اکسی توسین	اکسی توسین تنها	کل
فاقد عارضه		۷۶	۹۲	۹۰	۲۵۸
بروز عارضه		۱۹	۳	۵	۲۷
نوع عارضه	تب	۲	۰	۰	۲
	لرز	۸	۰	۰	۸
	تهوع و استفراغ	۷	۳	۵	۱۵
	تب و لرز	۱	۰	۰	۱
	لرز و تهوع و استفراغ	۱	۰	۰	۱

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

بحث و نتیجه‌گیری

در متاآنالیز انجام شده توسط فرائونی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در خصوص به‌کارگیری ترانگزامیک اسید در سه حوزه‌ی پیشگیری از خون‌ریزی بعد از زایمان در مورد سزارین انتخابی، پیشگیری از خون‌ریزی بعد از زایمان در مورد زایمان طبیعی و درمان خون‌ریزی بعد از زایمان، نتایج حاکی از اثرپروفیلاکسی مثبت ترانگزامیک اسید در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان بوده است (میانگین اختلاف خون از دست رفته حین زایمان ۱۷۷/۹- سی سی و میانگین اختلاف کل خون از دست رفته ۱۸۳/۹۴- سی سی). نتایج این متاآنالیز نشان داد که اگر چه به کارگیری ترانگزامیک اسید، در بسیاری از موارد باعث کاهش خون‌ریزی پس از زایمان شده است، اما به‌هرحال، نیاز است تا با انجام مطالعات بیش‌تر، اثربخشی و عوارض این دارو بیش از پیش روشن گردد [۲۷]. نتایج مطالعه حاضر در این خصوص با مطالعات قبل هم جهت می‌باشد.

در مطالعه‌ای چادهوری و همکاران در هند، تجویز شیاف میزوپروستول و اکسی‌توسین در درمان خون‌ریزی پس از زایمان با هم مقایسه شدند. در این مطالعه شیوع خون‌ریزی پس از زایمان و میزان آن، تا ۲۴ساعت پس از زایمان، و سطح هموگلوبین، نیاز یا عدم نیاز به تزریق خون و نیز، عوارض ناشی از دارو پس از ۲۴ بررسی شد. در این مطالعه خون‌ریزی پس از زایمان در گروه میزوپروستول، به‌طور معنی‌داری، کم‌تر از گروه اکسی‌توسین بود ($p<۰/۰۰۱$) و از نظر سایر پیامدها و بروز عوارض دو گروه با هم تفاوتی نداشتند [۸].

در مطالعه حاضر بیماران مورد بررسی ما میزوپروستول ترنگزامیک اسید را همراه با اکسیتوسین دریافت نموده و گروه سوم فقط اکسیتوسین دریافت نمودند. روش مطالعه ما با مطالعه مذکور متفاوت بود اما نتایج حاصل تا حدی مشابه بود. در مطالعه ما تجویز میزوپروستول همراه با اکسیتوسین در مقایسه با گروه تجویز اکسیتوسین به تنهایی کنترل بهتر خون‌ریزی را در پی داشت. نکته متفاوت مطالعه ما بروز عوارض بیش‌تر در گروهی بود که میزوپروستول دریافت کرده بودند و در گروه اکسی‌توسین به تنهایی فقط سه مورد عارضه (تهوع) مشاهده شد.

در مطالعه‌ی مروری سیستماتیک هسن و همکاران در سال ۲۰۱۴ ترانگزامیک اسید پروفیلاکسی در افرادی که در ریسک خون‌ریزی پس از زایمان قرار داشتند، بررسی شد؛ در این مطالعه میزان خون‌ریزی پس از زایمان، به‌طور معنی‌داری در زنانی که ترانگزامیک اسید پروفیلاکسی را دریافت کرده بودند، کم‌تر بود. در بیمارانی که تران اگزامیک اسید پروفیلاکسی دریافت کرده بودند، نیاز به ترانسفوزیون خون کم‌تر بوده و عوارض مشاهد شده عوارض گوارشی بودند البته در موارد معدودی تشنج و عوارض ترومبوآمبولی نیز گزارش شده بود. این مطالعه توصیه داشت که هر چند ترانگزامیک اسید پروفیلاکسی می‌تواند میزان خون‌ریزی پس از زایمان و نیاز به ترانسفوزیون را کاهش دهد، اما لازم است تا جهت تایید این موضوع و بررسی عوارض ناشی از تجویز آن، مطالعات بیش‌تری صورت گیرد [۲۲].

در مطالعه ما افزودن ترنگزامیک اسید به اکسی‌توسین برای کنترل خون‌ریزی بعد از زایمان سزارین در مقایسه با گروه کنترل که فقط اکسیتوسین دریافت نموده بودند عوارض بیش‌تری نداشت (۵ مورد در مقایسه با ۳ مورد عارضه تهوع) ($p=۰/۴۱۷$). از طرفی کاهش خون‌ریزی در گروهی که ترنگزامیک اسید دریافت نموده بودند در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$). نتایج مطالعه ما مشابه مطالعه هسن بود. البته وجه تمایز مطالعه ما این بود که ما در مطالعه خود تجویز میزوپروستول و ترنگزامیک اسید همراه با تجویز اکسیتوسین را با تجویز اکسیتوسین به تنهایی را مورد بررسی قرار دادیم که در مطالعه ما نیز به این نکته که ترنگزامیک اسید می‌تواند داروی مناسبی در کنترل و کاهش خون‌ریزی بعد از زایمان باشد رسیدیم.

در یک مطالعه متاآنالیز گزارش شده که میزوپرستول، خطر ایجاد خون‌ریزی‌های شدید بعد از زایمان (بیش‌تر از یک لیتر) را به میزان ۸۰٪ بیش‌تر از پلاسبو کاهش می‌دهد. هم‌چنین، میزوپرستول، خطر ایجاد خون‌ریزی‌های متوسط بعد از زایمانی (بیش‌تر از نیم‌لیتر) را به میزان ۵۰٪ بیش‌تر از پلاسبو کاهش می‌دهد. این مطالعه ۸۰۰ میکروگرم زیرزبانی میزوپرستول را به‌عنوان جایگزین اکسی‌توسین در پیشگیری و درمان خون‌ریزی پس از زایمان توصیه کرده است. این مطالعه عوارض ناشی از میزوپرستول را اسهال، تهوع، استفراغ، ترمور و تب بیش‌تر از ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد گزارش کرده بود. در کل، نتایج این متاآنالیز نشان داد که زمانی که اکسی‌توسین در دست نباشد، تنها یک دوز واحد ۶۰۰ میکروگرمی میزوپرستول زیر زبانی (سه قرص ۲۰۰ میکروگرمی)، می‌تواند از خون‌ریزی پس از زایمان جلوگیری نماید گرچه برای تایید و روشن‌تر شدن اثر میزوپرستول در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان انجام مطالعات بیش‌تری را توصیه نموده است [۲۸].

در مطالعه سلیمانی و آقازاده، در سال ۲۰۱۴، افراد به صورت تصادفی در دو گروه میزوپروستول + اکسی‌توسین و دارونما + اکسی‌توسین قرار گرفته و ۴۰۰ میکروگرم

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

میزوپروستول زیر زبانی یا پلاسبو بلافاصله بعد از کلامپ بندناف دریافت کردند. تمام بیماران محلول رقیق اکسی‌توسین به صورت انفوزیون وریدی در هنگام خروج جفت نیز دریافت کردند. هدف اصلی مطالعه، تعیین میزان خون‌ریزی حین عمل اختلاف میزان هموگلوبین و هماتوکریت قبل و بعد از عمل بود. از این مطالعه نتیجه‌گیری شد که میزوپروستول زیرزبانی در پیش‌گیری از خون‌ریزی به‌دنبال سزارین، داروی موثری است [۲۹].

در مطالعه کارآزمایی بالینی صحاف و همکاران، در سال ۲۰۱۵، اثر تجویز وریدی ترانگزامیک اسید و میزوپرستول روی خون‌ریزی پس از زایمان مورد مقایسه قرار گرفت. در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۲۰۰ نفر از مادرانی با زایمان سزارین و یا طبیعی که پس از زایمان دچار خون‌ریزی بعد از زایمان شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. اثر تجویز وریدی ترنگزامیک اسید و میزوپرستول روی خون‌ریزی پس از زایمان در هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه ترنگزامیک اسید و میزوپروستول را با گروه شاهد ($p<۰/۰۰۱$) نشان داد ولی میانگین کاهش هماتوکریت در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=۰/۲۵۰$). نتایج مطالعه ما نیز از نظر مقایسه اثر دو داروی مورد بحث مشابه مطالعه صحافی بوده است.

در مطالعه دیگری، مک‌کلور و همکاران، در سال ۲۰۱۵، اثر ترن اگزامیک اسید در کاهش خون‌ریزی پس از زایمان را در قالب یک مطالعه مروری سیستماتیک بررسی کردند. در این مرور سیستماتیک، مطالعاتی که زنان باردار در افریقای جنوبی را تحت درمان با ترانگزامیک اسید قرار داده بودند و از نظر خون‌ریزی بعد از زایمان ارزیابی کرده بودند، انتخاب شده و مورد آنالیز قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ترانگزامیک اسید به صورت موقت در بیمارستان، شانس بروز خون‌ریزی بعد از زایمان را فقط ۲٪ کاهش داده بود؛ در حالی که اگر تجویز پروفیلاکتیک ترانگزامیک اسید، در منزل و به‌صورت طولانی‌مدت‌تری انجام شده بود، احتمال ایجاد خون‌ریزی بعد از زایمان را حتی تا ۳۰٪ نیز کاهش داده بود [۳۱]. به عنوان یک یافته فرعی نتایج مطالعه ما نشان داد که با افزایش سن مادر و نیز پاریتی احتمال افزایش میزان خون‌ریزی وجود دارد.

اثرات درمانی بین میزوپروستول و ترنگزامیک اسید مشابه بوده و میزان بروز عوارض در ترنگزامیک اسید بسیار کم‌تر بوده و هر دو داروی مذکور در مقایسه با اکسیتوسین به تنهایی اثرات درمانی بهتری داشتند که با توجه به بروز عارضه کم‌تر در ترنگزامیک اسید و اثرات درمانی مشابه آن با میزوپروستول می‌توان گفت که احتمالاً ترنگزامیک اسید داروی ارجح می‌باشد.

این مطالعه به عنوان یک مطالعه مقدماتی و اکتشافی دارای برخی محدودیت‌ها است که در تفسیر نتایج باید مورد توجه قرار بگیرد. مهم‌ترین آن‌ها محدودیت در تعداد نمونه بوده است. محدودیت دیگر عدم تعمیم‌پذیری آن به جامعه به دلیل وجود معیارهای اجتناب‌ناپذیر ورود و خروج می‌باشد که باید مورد توجه قرار بگیرد. پیشنهاد نویسندگان برای تحقیقات بعدی استفاده از مطالعات چندمرکزی بزرگ با حضور گروه‌های نزدیک‌تر به ترکیب جامعه از زنان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرالمومنین (ع) دانشگاه علوم پزشکی سمنان بابت همکاری و تامین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع

[1] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. the eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the united kingdom. BJOG 2011; 118: 1-203.

[2] F. Gary Cunningham M, Kenneth J. Leveno, MD, Steven L. Bloom, MD, Catherine Y. Spong, MD, Jodi S. Dashe, MD, Barbara L. Hoffman, MD, Brian M. Casey, MD, Jeanne S. Sheffield, MD. Williams Obstetrics, McGraw-Hill's Access Medicine. 24 ed. New York, N.Y.: McGraw Hill Medical; 2014.

[3] Chelmow D. Postpartum haemorrhage: prevention. BMJ clinical evidence 2011/04/06 ed2011.

[4] Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2013; 123: 254-256.

[5] Smith HJ, Colvin CJ, Richards E, Roberson J, Sharma G, Thapa K, Gulmezoglu AM. Programmes for advance distribution of misoprostol to prevent post-partum haemorrhage: a rapid literature review of factors affecting implementation. Health policy Plan 2016; 31: 102-113.

[6] Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura-Pereira M, Saucedo M0, Bouvier-Colle MH, Leal Mdo C. Caesarean delivery and postpartum maternal mortality: a population-based case control study in Brazil. PLoS One 2016; 11: e0153396.

[7] Maroufizadeh S, Bagheri Lankarani N, Esmailzadeh A, Almasi-Hashiani A, Amini P, Sepidarkish M, et al. Prevalence of cesarean section and its related factors among multiparous in Tehran province, Iran. Koomesh 2017; 19: 742-748. (Persian)

[8] Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Omani-Samani R. Relationship of gestational weight gain with cesarean delivery risk, low birth weight and preterm labor in underweight women. Koomesh 2018; 20: 7-14. (Persian).

[9] Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A. Rectally administrated misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing post-partum hemorrhage after cesarean delivery. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 2023-2030.

[10] Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. The Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: Cd000494.

[11] Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R. The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

bleeding after caesarean section. J Obstet Gynaecol 2009; 29: 633-636.

[12] Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. Int J Gynaecol Obstet 2010; 109: 25-29.

[13] Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA. Effect of sublingualmisoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 715-721.

[14] Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013; 209: 40.e1-.e17.

[15] Hua J, Chen G, Xing F, Scott M, Li Q. Effect of misoprostol versus oxytocin during caesarean section: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2013; 120: 531-540.

[16] Kundodyiwa TW, Majoko F, Rusakaniko S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 2001; 75: 235-241.

[17] Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97: 2-5.

[18] 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 randomised controlled trial in rural India. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22: 24-28.

[19] Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic Acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. BMC Res Notes 2013; 6: 184.

[20] Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2012; 345: e5798.

[21] Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: Cd004896.

[22] Heesen M, Bohmer J, Klohr S, Rossaint R, van de Velde M, Dudenhausen JW, Straube S. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 1075-1085.

[23] Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2012; 345: e5798.

[24] Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9: 29.

[25] Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic Acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: Cd007872.

[26] Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with Tranexamic Acid in pregnancy and postpartum. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 503-516.

[27] Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. [Efficacy and safety of Tranexamic Acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. Ann Fr Anesth Reanim 2014; 33: 563-571.

[28] Garrigue A, Pierre F. [Misoprostol: off-label use in the treatment of post-partum hemorrhage]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2014; 43: 179-189.

[29] Soleimani z, Aghazadeh Naini A. The effectiveness of sublingual misoprostol in prevention of bleeding during cesarean delivery. Iran J Obstet Gynecol Infert 2014; 17: 1-7. (Persian).

[30] Sahhaf F, Abbasalizadeh S, Ghojazadeh M, Velayati A, Khandanloo R, Saleh P, et al. Comparison effect of intravenous Tranexamic Acid and misoprostol for postpartum haemorrhage. Niger Med J 2014; 55: 348-353.

[31] McClure EM, Jones B, Rouse DJ, Griffin JB, Kamath-Rayne BD, Downs A, Goldenberg RL. Tranexamic acid to reduce postpartum hemorrhage: A MANDATE systematic review and analyses of impact on maternal mortality. Am J Perinatol 2015; 32: 469-474.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

Prophylactic effect of misoprostol versus tranexamic acid in conjunction with oxytocin in reduction of post-partum hemorrhage after cesarean sectionin: A randomized clinical trial

Sanam Moradan (M.D)[1], Roya Mahdavi Anaraki (M.D) [1], Majid Mirmohammadkhani (M.D, Ph.D)[*2]
1 - Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
2 - Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
* Corresponding author. +98 9125317634 Majidmirmohammadkhani@yahoo.com
Received:22 May 2017; Accepted: 19 May 2018

Introduction*:* Postpartum hemorrhage is an important complication and is a direct cause of maternal death and its effective prevention has a significant role in reducing complications, especially maternal mortality. In this way, the purpose of this study was to compare the prophylactic effect of the addition of misoprostol and transxamic acid to oxytocin in reducing postpartum hemorrhage after cesarean section.

Materials and Methods*:* In a clinical trial, 285 pregnant women with gestational age of 38 to 39 weeks candidates for elective cesarean section enrolled in the study and were randomly assigned to three groups. After spinal anesthesia and cesarean section, immediately after clamping of the umbilical cord, patients in the first group received misoprostol 400 mcg rectal, patients in the second group received 10 mg/Kg tranexamic acid by intravenous infusion. First and second groups (as intervention groups) and third one (as control group) all received 30 units oxytocin during operation and 60 units within 12 hours after the section. Counting the gases was performed after the operation and measuring hematocrit levels 24 hours later.

Results: The mean± SD of age was 29.72 ± 3.8 years and was not significantly different in the three groups (P = 0.171) and 246 participants (84.4%) came for their second parity. The studied groups did not differ in parity number (p = 0.170). The average number of consumpted gauzes was 6.99. Three groups were different in terms of consumpted gauzes during section (p < 0.001). Mean of hematocrit before and after intervention showed significant differences in the three groups (p < 0.001). Intervention groups have a better effect on bleeding compared to control one in terms of hematocrit changes (p < 0.001), however, two misoprostol and tranexamic acid drugs showed no difference in reducing it (p = 0.117).

Conclusion: Adding each of the misoprostol or tranzamic acid to oxytocin alone has a better effect in reducing bleeding alone, but since the therapeutic effects of these two drugs are similar, it is necessary to select the drug according to the patient's clinical condition and possible side effects of either drug.

Keywords*:* Misoprostol, Tranexamic Acid, Postpartum hemorrhage, Cesarean section.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]