

مقایسه اثر دوز $400 \mu g$ و $600 \mu g$ میزوپروستول واژینال در ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری

شیرین نیرومنش (M.D.)^۱، مژگان السادات هاشمی فشارکی (M.D.)^۲

۱- استاد، گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
۲- دستیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: در موارد متعددی از جمله مرگ داخل رحمی جنین، پارگی زودرس کیسه آب، کوریوآمنیونیت و پره اکلامپسی، متخصصین زنان جهت حفظ سلامت مادر ناگزیر به ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری می‌باشند. روش‌های ختم بارداری در رحم بزرگتر از ۱۴ هفته شامل شروع خود به خودی انقباضات، شیاف‌های واژینال پروستاگلاندین E_1 و E_2 ، اکسی‌توسین وریدی، تزریق داخل مایع آمنیوتیک موادی مانند پروستاگلاندین $F_2\alpha$ ، اتاکرینیک اسید و سالین هایپرتونیک است. میزوپروستول یک ۱۶ متیل آنالوگ پروستاگلاندین E_1 می‌باشد که جهت پیشگیری از زخم معده استفاده می‌شود و در حال حاضر به دلیل اثرات انقباضی بر روی رحم (یوتروتونیک) و نرم‌کنندگی سرویکس در ختم حاملگی نیز استفاده می‌شود. تاکنون در ایران تأثیر این دارو در ختم حاملگی طی سه ماهه دوم بارداری بررسی نشده است؛ لذا هدف از انجام این کارآزمایی بالینی مقایسه تأثیر دو دوز $400 \mu g$ و $600 \mu g$ میزوپروستول در ختم بارداری، عوارض مادری، مدت بستری و میزان نیاز به کورتاژ می‌باشد تا بتوان روش موثر، ایمن و مقرون به صرفه‌ای را یافت که در زمان کمتری باعث ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری شود.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی ۱۰۰ بیمار با اندیکاسیون ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری، طی ۲ سال در بیمارستان میرزا کوچک خان بستری و به طور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری A و B تقسیم شدند. در گروه A میزوپروستول واژینال $400 \mu g$ و در گروه B $600 \mu g$ هر ۱۲ ساعت و حداکثر ۴ دوز در فورنیکس خلفی قرار داده شد و تأثیر این دو دوز در ختم حاملگی، عوارض مادری، مدت بستری و میزان نیاز به کورتاژ بررسی شد. برای مقایسه آماری نتایج از آزمون χ^2 و تست t استفاده شد.

نتایج: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ۸۴٪ در گروه A و ۸۰٪ در گروه B دفع کامل جنین و جفت داشتند. ۱۴٪ در گروه A و ۲۰٪ در گروه B تحت کورتاژ تخلیه‌ای قرار گرفتند. میزان موفقیت درمان (خروج جفت و جنین به طور کامل) بعد از ۴۸ ساعت در گروه A، ۹۸٪ و در گروه B، ۱۰۰٪ بود. زمان شروع القا تا خروج جنین در گروه B ($9/2 \pm 6/7$ ساعت) کوتاهتر از گروه A ($12/2 \pm 7/7$ ساعت) بود ($P=0/003$). همچنین این زمان در افرادی که به علت مرگ داخل رحمی ($7/4 \pm 2/8$ ساعت) حاملگی ختم شد کوتاهتر از افرادی بود که به علت پارگی کیسه آب ($11/9 \pm 9/6$ ساعت) ختم حاملگی داشتند ($P=0/005$). زمان خروج جفت بعد از خروج جنین در گروه A کمتر بود ($P=0/02$). طول مدت بستری، عوارض مادری از جمله میزان تهوع و استفراغ، اسهال، تب، درد شکمی غیرقابل تحمل و کاهش هموگلوبین در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

نتیجه گیری: میزوپروستول واژینال، رژیم کاملاً مؤثر، ایمن و مقرون به صرفه در ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری می‌باشد و در صورت نیاز به دفع سریع محصولات حاملگی مثل کوریوآمنیونیت و پره اکلامپسی می‌توان از دوز $600 \mu g$ میزوپروستول استفاده کرد. در غیر این صورت جهت کاهش هزینه از دوز $400 \mu g$ استفاده شود.

کل واژگان: میزوپروستول، سه ماهه دوم بارداری، پارگی زودرس کیسه آب، ختم بارداری، و مرگ داخل رحمی جنین.

آدرس مکاتبه: دکتر شیرین نیرومنش، گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان، خیابان استاد نجات الهی شمالی، خیابان کریم خان زند، تهران، ایران.

پست الکترونیک: drniromanesh@yahoo.com

مقدمه

متخصص زنان در موارد متعددی مانند مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)^۱، اولیگوهیدرآمنیوس شدید^۲ و پایدار و پارگی زودرس غشاهای جنینی^۳ (PROM) جهت حفظ جان مادر ناگزیر به ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری می‌باشد. در مواردیکه طول دوره بارداری ۱۴ هفته یا کمتر باشد اندازه رحم به حدی است که ختم حاملگی به روش کورتاژ میسر است (۱،۲). هنگامی که سن حاملگی بیش از ۱۴ هفته باشد راه‌های مختلفی برای ختم حاملگی وجود دارد؛ که می‌توان از روش‌های تحت نظر قرار دادن بیمار تا شروع خودبخودی انقباضات، شیاف‌های واژینال پروستاگلاندین E₁ و E₂، اکسی‌توسین وریدی و تزریق پروستاگلاندین F₂α، اتاکرینیک اسید و تزریق محلول نمکی هایپرتونیک داخل مایع آمنیوتیک نام برد (۵-۱). در ۸۰٪ موارد مرگ داخل رحمی جنین، مادر طی مدت ۲-۳ هفته به طور خود به خود وارد فاز زایمانی می‌شود؛ ولی به علت ایجاد مشکلات روحی برای مادر و احتمال ایجاد اختلالات انعقادی این روش استفاده نمی‌شود (۱). به علت عدم حساسیت نسبی رحم به اثرات اکسی‌توسین در سه ماهه دوم بارداری، جهت ختم حاملگی به دوز بالای این دارو نیاز می‌باشد که در این صورت احتمال ایجاد عوارض ناشی از اثرات آنتی‌دیورتیک آن، احتمال مسمومیت با آب و آریتمی قلبی وجود دارد (۶). تزریق محلول‌های نمکی هایپرتونیک داخل مایع آمنیوتیک به علت تهاجمی بودن روش و عوارض زیاد آن از جمله عفونت‌های رحمی کمتر استفاده می‌شود (۳،۵). در کشورهای توسعه یافته جمپرست^۴ (نوعی پروستاگلاندین E₁) واژینال به

تنهایی یا همراه با میفپریستون^۵ جهت ختم بارداری در سه ماهه دوم استفاده می‌شود؛ ولی به علت گران بودن این روش، در کشورهای در حال توسعه، استفاده از این روش مقرون به صرفه نمی‌باشد (۵).

با توجه به برخی کتب مرجع نظیر کتاب مامایی ویلیامز (۲۰۰۱) و همچنین مقالات انتشار یافته در این زمینه، به علت نقایص روش‌های طبی در ایجاد سقط، امروزه پروستاگلاندین به طور وسیع برای ختم حاملگی به ویژه در سه ماهه دوم بارداری استفاده می‌شود؛ ولی در بررسی لیست پایان نامه‌های دانشگاهی کشور و مقالات، مجلات علمی پژوهشی معتبر داخلی مشخص شد تحقیق جامعی در مورد ختم حاملگی در سه ماهه دوم حاملگی با استفاده از میزوپروستول و بررسی عوارض مادری و میزان کورتاژ این روش در ایران انجام نشده است. با توجه به بهای مناسب و عوارض جانبی کم و نگهداری ساده این دارو (بدون نیاز به یخچال) و تاثیر خوب میزوپروستول، این دارو برای مطالعه در نظر گرفته شد و تأثیر دو دوز ۴۰۰ μg و ۶۰۰ μg میزوپروستول واژینال در ختم حاملگی و عوارض مادری ناشی از درمان و میزان باقیماندن جفت و نیاز به کورتاژ با هم مقایسه شد تا کمترین دوز مؤثر با در نظر گرفتن عوارض مادری و مسائل اقتصادی جهت ختم حاملگی در سه ماهه دوم معرفی شود.

مواد و روشها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی^۶ است که به صورت تصادفی و آینده‌نگر و یک سوکور انجام شده است. ۱۰۰ خانم باردار در سه ماهه دوم حاملگی (از ابتدای ۱۴ هفته تا پایان ۲۵ هفته) با اندیکاسیون ختم حاملگی در طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ از بین مراجعین به بیمارستان میرزا کوچک خان تهران وارد مطالعه شدند.

- 1- Intra Uterine Fetal Death
- 2- Sever oligohydramnios
- 3- Premature Rupture Of Membrane
- 4- Gemeprost

5- Mifepriston (RU486)

6- Clinical Trial

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بارداری (شروع ۱۴ تا پایان ۲۵ هفتگی)، مرگ داخل رحمی جنین و یا اولیگوهایدرآمینوس شدید به علت پارگی زودرس کیسه آب و یا قرار گرفتن در معرض خطر ابتلا به کوریوآمینونیت به دنبال پارگی زودرس کیسه آب بود. همچنین خانم‌های بارداری که سابقه یک برش عرضی در سگمان تحتانی رحم همراه با شرایط ذکر شده فوق را داشتند در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت ابتلاء مادر به بیماری قلبی-عروقی، آسم و اختلالات انعقادی و یا سابقه برش کلاسیک رحم و یا سابقه بیش از یک بار سزارین با برش عرضی روی سگمان تحتانی رحم، این افراد از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است مادرانی که در آنها انقباضات منظم و مؤثر رحمی شروع شده بود و دیلاتاسیون سرویکس بیش از ۲cm داشتند نیز از مطالعه خارج گردیدند.

با توجه به اینکه مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود و نیز با توجه به محدود بودن تعداد بیماران دارای معیارهای لازم جهت ورود به مطالعه، محدودیت دوره دستگیری و حجم نمونه مورد بررسی در مطالعات دیگر، پس از مشاوره با استاد راهنما و مشاور آماری و تایید کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران حجم نمونه ۵۰ نفر در هر گروه تعیین شد.

بیماران با توجه به معیارهای ورود و خروج ذکر شده و با استفاده از بلوک‌های تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه A میزوپروستول واژینال (P.I.C High Wycombe, England) $400 \mu g$ و در گروه B میزوپروستول واژینال $600 \mu g$ هر ۱۲ ساعت در فورنیکس خلفی قرار داده شد تا انقباضات منظم و مؤثر رحمی ایجاد و باعث دفع جنین شود. حداکثر، این دوز ۴ بار تکرار گردید. در صورتیکه تا ۴۸ ساعت پس از قرار دادن اولین دوز میزوپروستول واژینال جنین و جفت به طور کامل و خود به خود دفع می‌شدند

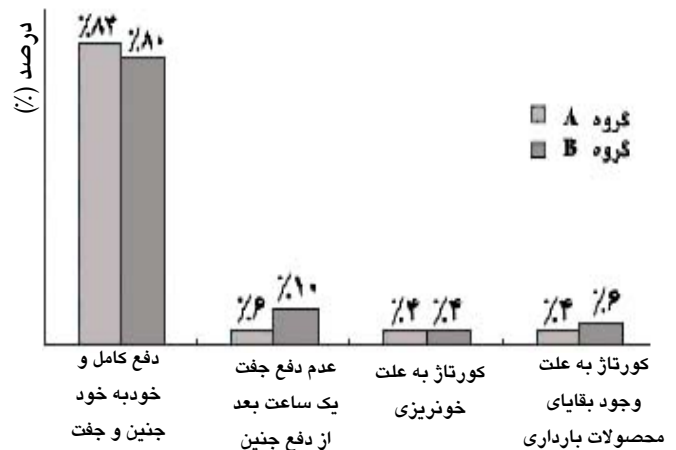
و یا خارج کردن بقایای جفت با روش کورتاژ انجام می‌گردید (سقط ناقص) این موارد به عنوان موفقیت درمان در نظر گرفته می‌شد. در صورت عدم زایمان بیمار بعد از ۴۸ ساعت، این موارد به عنوان شکست درمان تلقی می‌گردید و برحسب شرایط بیمار ادامه میزوپروستول با استفاده از اکسی‌توسین، PGE_2 و یا هیستروتومی برای ختم بارداری در نظر گرفته می‌شد. در طی مدت بستری علایم حیاتی^۱ و عوارض احتمالی از شروع القا (زمان قرار دادن اولین شیاف پروستاگلاندین در فورنیکس خلفی) تا یکساعت پس از خروج جنین و جفت ثبت می‌گردید. در صورت لزوم از داروی ضد درد پتدین (شرکت ادویه مخدر، ایران)، ضد تهوع و استفراغ پرومتازین (شرکت جالینوس، ایران) به میزان $20mg$ به صورت عضلانی به میزان $20mg$ به صورت عضلانی و نیز داروی ضد تب استامینوفن (شرکت دکتر عبیدی، ایران) به صورت قرص‌های $320mg$ استفاده می‌شد. زمان شروع القا و خروج جنین ثبت و جفت نیز از نظر کامل بودن بررسی می‌شد. در صورت عدم خروج کامل جفت یا عدم خروج آن یک ساعت بعد از دفع جنین و یا خونریزی شدید، تخلیه رحم با ابزار انجام می‌گردید. روز پس از دفع، توسط یک متخصص رادیولوژی ثابت برای تمامی افراد تحت مطالعه با استفاده از دستگاه سونوگرافی (General Electric, USA) RT2800 باقی ماندن بقایای حاملگی در رحم مورد بررسی قرار می‌گرفت. در صورت گزارش وجود بقایای جفت در سونوگرافی، بیمار تحت عمل کورتاژ قرار می‌گرفت و یا در صورت عدم رضایت بیمار برای کورتاژ، پس از مشاوره با وی و ارائه اطلاعات کافی و علایم هشدار، بیمار مرخص می‌گردید. از بیماران خواسته می‌شد که ۱۰ روز بعد برای انجام مجدد سونوگرافی مراجعه نمایند.

1- Vital Signs

بررسی رضایت آگاهانه مکتوب گرفته شد. قبل از اخذ رضایتنامه توضیحات کاملی درباره دارو و عوارض احتمالی آن داده می شد در صورت ایجاد عوارض غیرمتعارف و جدی افراد از مطالعه خارج می شدند. دوز دارو نیز براساس مطالعات قبلی و با تایید کمیته اخلاق در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (مورخ ۸۰/۱۲/۸) تعیین شد. در این مطالعه از آزمون‌های آماری t-test و χ^2 و تست اختلاف نسبت، جهت تحلیل داده‌ها استفاده و $P\text{-value} < 0/05$ ارزشمند تلقی شد.

نتایج

در این مطالعه سن مادران در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (در گروه B، $28 \pm 5/1$ سال و در گروه A، $27/8 \pm 5/6$ سال). همچنین در دو گروه مورد مطالعه سن حاملگی بر حسب هفته تفاوت آماری مشاهده نگردید (در گروه B، $37 \pm 3/9$ هفته و در گروه A، $35 \pm 3/3$ هفته). سایر پارامترها شامل: علل ختم حاملگی، معاینه اولیه دهانه رحم، تاریخچه مامایی دو گروه و نیز توزیع فراوانی آنها در جدول شماره ۱ آورده شده است. لازم به ذکر است که افراد با سابقه سزارین قبلی بر اساس داشتن یا نداشتن سابقه زایمان واژینال قبلی در یکی از



نمودار ۱- توزیع فراوانی نسبی دفع کامل و ناکامل جنین و جفت و

علل کورتاژ در مراجعه کنندگان به بیمارستان

میرزا کوچکخان ۸۲-۱۳۸۰

در صورت وجود بقایای محصولات حاملگی در این سونوگرافی بیمار حتماً تحت عمل کورتاژ قرار می گرفت. در تمام موارد بافت حاصل از کورتاژ و جفت توسط متخصص پاتولوژی بررسی می گردید. در بدو ورود بیمار و ۶ ساعت بعد از خروج جفت، هموگلوبین بیمار اندازه گیری و ثبت می شد.

لازم به ذکر است که بررسی سیر پیشرفت بالینی بیماران از شروع استفاده از دارو تا خاتمه بارداری و تغییرات حاصله توسط محقق، مشخص و در پرونده بیماران ثبت گردید. در این مطالعه، از افراد مورد

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی افراد مورد مطالعه بر حسب برخی پارامترهای مورد مطالعه به تفکیک

گروه‌های مورد مطالعه در مراجعه کنندگان به بیمارستان میرزا کوچکخان ۸۲-۱۳۸۰

گروه B		گروه A		گروه- فراوانی	
نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	پارامتر مورد مطالعه	
۶۴	۳۲	۷۲	۳۶	مرگ داخل رحمی جنین	
۳۶	۱۸	۲۸	۱۴	پارگی زودرس کیسه آب	
۸۸	۴۴	۹۲	۴۶	دیلاتاسیون کمتر از نیم سانتی متر	
۱۲	۶	۸	۴	دیلاتاسیون بین نیم تا دو سانتی متر	
۵۶	۲۸	۶۲	۳۱	سابقه زایمان واژینال قبلی	
۴۴	۲۲	۳۸	۱۹	بدون سابقه زایمان واژینال قبلی	
۱۸	۹	۲۴	۱۲	سابقه سزارین قبلی	

دو گروه، مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته و جداگانه ارزیابی نشده‌اند.

در گروه A، در ۸۴٪ موارد و در گروه B، در ۸۰٪ موارد جفت و جنین به طور کامل و بدون کورتاژ خارج شد (در سونوگرافی روز بعد بقایای جفت دیده نشد و یا در صورت مشاهده بقایای جفت در سونوگرافی، کورتاژ انجام شد که پس از بررسی پاتولوژی، دسیدوا گزارش گردید و یا در سونوگرافی مجدد ۱۰ روز بعد از دفع بقایای محصولات حاملگی دیده نشد).

میزان سقط ناقص در گروه A، در ۱۴٪ موارد و در گروه B، ۲۰٪ موارد را شامل گردید (علل کورتاژ در دو گروه در نمودار شماره ۱ آورده شده است).

درصد موفقیت درمان در گروه A در ۲۴ ساعت اول در ۸۸٪ موارد و در ۴۸ ساعت اول در ۹۸٪ موارد بود که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ($P=0/18$). یک مورد شکست درمان در این گروه با دوز $600\mu g$ بعد از ۴ دوز $400\mu g$ پاسخ داد و جنین و جفت بعد از $53/1$ ساعت خود به خود دفع شدند. درصد موفقیت در گروه B در ۲۴ ساعت اول ۹۸٪ و بعد از ۴۸ ساعت شامل ۱۰۰٪ موارد بود که با توجه به $P=0/18$ در ۲۴ ساعت اول و $P=0/26$ در ۴۸ ساعت اول بین دو گروه مورد

مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد. میانگین زمان شروع القا تا خروج جنین در گروه A، $12/2 \pm 7/7$ ساعت و در گروه B، $9/2 \pm 6/7$ ساعت بود که اختلاف آماری معنی‌دار داشت ($P=0/003$).

میانگین زمان شروع القا تا خروج جنین در افرادی که با اندیکاسیون مرگ داخل رحمی ($9/4 \pm 4/6$ ساعت) ختم بارداری شدند در مقایسه با افرادی که دچار پارگی کیسه آب بودند ($12/8 \pm 9/7$ ساعت) کمتر بود ($P=0/005$) و در افرادی که زایمان واژینال قبلی ($9/4 \pm 5/9$ ساعت) داشتند این مدت کمتر از افراد بدون زایمان واژینال قبلی ($12/4 \pm 7/6$ ساعت) بود ($P=0/01$). در این مطالعه میانگین افرادی که میزان دیلاتاسیون دهانه رحم آنها در معاینه بین $0/5$ cm تا 2 cm ($7/4 \pm 3/7$ cm) بود کمتر از افرادی بود که با معاینه دهانه رحم کمتر از $0/5$ cm ($10/9 \pm 7/2$ cm) القا برای آنها شروع شده بود ($P=0/008$). میانگین و انحراف معیار زمان شروع القا تا خروج جنین در جدول شماره ۲ آورده شده است. میانگین زمان خروج جفت بعد از خروج جنین در گروه A، $11/58 \pm 7/5$ دقیقه) کمتر از گروه B ($11/04 \pm 14/5$ دقیقه) بود ($P=0/02$).

دوز متوسط دارو برای دفع جنین در گروه A به میزان

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار زمان شروع القا تا خروج جنین براساس اندیکاسیون ختم، سابقه زایمان واژینال و معاینه دهانه رحم در دو گروه مورد مطالعه در مراجعه کنندگان به بیمارستان میرزا کوچکخان ۸۲-۱۳۸۰

P-value	مجموع دو گروه M±SD	گروه B M±SD	گروه A M±SD	گروه- میانگین و انحراف معیار	
				زمان شروع القا تا خروج جنین	
0/003	10/7±7/2	9/2±6/7	12/2±7/7	به طور کلی	
0/005	9/4±4/6	7/4±2/8	11/6±6/7	مرگ داخل رحمی جنین	بر اساس علت ختم حاملگی
0/005	12/8±9/7	11/9±9/6	12/8±9/9	پارگی کیسه آب	
0/01	9/4±5/9	7/9±6/3	10/9±5/5	با سابقه زایمان قبلی واژینال	بر اساس سابقه زایمان واژینال قبلی
0/01	12/4±7/6	9/9±6/7	15±8/7	بدون سابقه زایمان قبلی واژینال	
0/0008	10/9±7/2	9/5±6/9	12/5±7/8	دیلاتاسیون کمتر از نیم سانتی‌متر	بر اساس معاینه دهانه رحم هنگام بستری
0/0008	7/4±3/7	6/4±2/9	8/5±4/7	دیلاتاسیون بین نیم تا دو سانتی‌متر	

و همکاران، در این مطالعه میزان سقط ناقص در گروه $600 \mu g$ بیشتر بود.

در مواردی که ضخامت اندومتر روز پس از دفع در سونوگرافی کمتر از $25mm$ بود نتیجه بررسی پاتولوژی کورتاژ بافت دسیدوا بود. پس می توان نتیجه گرفت که اقدام خاصی در این موارد نیاز نبوده و سقط کامل از نظر بالینی انجام شده است و در صورت مشاهده و تأیید تیم پزشکی بر کامل بودن دفع محصولات حاملگی و عدم خونریزی زیاد، حتی می توان بدون سونوگرافی بیمار را پیگیری کرد.

درصد موفقیت در 48 ساعت اول در گروه A، 98% موارد و در گروه B، 100% افراد بود که کمی بیشتر از مطالعات قبلی می باشد. در مطالعه Herabutya و همکاران میزوپروستول با دوزهای $200 \mu g$ ، $400 \mu g$ و $600 \mu g$ با روشی مشابه روش مطالعه حاضر تجویز شده است. لازم به ذکر است که داروی مورد استفاده ساخت یک شرکت می باشد. در مطالعه فوق درصد موفقیت در 48 ساعت اول در گروه $400 \mu g$ ، 82% موارد و در گروه $600 \mu g$ ، برای 96% موارد گزارش شده است (۵). احتمالاً تفاوت میزان موفقیت آن با مطالعه حاضر به علت تفاوت نژادی و اختلاف در متابولیسم دارو می باشد. در مطالعه Bebbington و همکاران (۲۰۰۲) که میزوپروستول $400 \mu g$ هر 4 ساعت جهت ختم حاملگی سه ماهه دوم استفاده شده، میزان موفقیت 85% در طی 24 ساعت اول ذکر شده است (۱۷).

$590 \mu g$ و در گروه B، به میزان $720 \mu g$ بود. میانگین مدت بستری بر حسب روز در بیمارستان در گروه A، $1/38 \pm 5/7$ روز و در گروه B، به مدت $1/36 \pm 5/7$ روز بود که اختلاف معنی دار آماری نداشت ($P=0/4$). توزیع عوارض جانبی مادری ناشی از دریافت دو دوز $400 \mu g$ و $600 \mu g$ دارو در دو گروه در جدول شماره ۳ آورده شده است که تفاوت قابل توجهی در دو گروه نداشت.

میانگین افت هموگلوبین طی 6 ساعت پس از دفع جفت در گروه A، به میزان $0/94 \pm 0/91 mg/dl$ و در گروه B، مقدار آن $1/01 \pm 0/85$ بود که تفاوت آماری در دو گروه وجود نداشت ($P=0/28$).

تنها عارضه ناشی از یک مورد کهیر در گروه A در اولین دوز مورد استفاده بود که با استفاده از داروی پرومتازین برطرف و در دوزهای بعدی این عارضه مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه با تجویز میزوپروستول واژینال هر 12 ساعت و حداکثر 4 دوز در گروه A، 84% و در گروه B، 80% موفق به دفع کامل جفت و جنین بدون کورتاژ شدند که نشان دهنده موفقیت میزوپروستول در کاهش تعداد جراحی می باشد. 14% در گروه A و 20% در گروه B کورتاژ شدند که به علت بازبودن دهانه رحم، کورتاژ به راحتی قابل انجام بود. برخلاف مطالعه Herabutya

جدول ۳ - فراوانی مطلق و نسبی عوارض مادری در دو گروه مورد مطالعه در مراجعه کنندگان به بیمارستان میرزا کوچک خان $82-1380$

P-value	گروه B		گروه A		عوارض
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
0/5	16	8	16	8	تهوع و استفراغ
0/5	12	6	12	6	تب
0/35	8	4	6	3	اسهال
0/4	40	20	38	19	دردشکمی غیرقابل تحمل

علیرغم تفاوت در روش تجویز داروی مشابه، میزان موفقیت در این مطالعه مشابه میزان موفقیت در ۲۴ ساعت اول در مطالعه حاضر در گروه A (۸۸٪) می‌باشد. در مطالعه Bugalho و همکاران (۱۹۹۳) نیز که در ۱۶۹ خانم باردار با اندیکاسیون ختم بارداری در سه ماهه دوم انجام شده از دوزهای ۲۰۰ μg ، ۴۰۰ μg و ۸۰۰ μg استفاده شده است و در کل میزان موفقیت در ۴۸ ساعت اول ۹۱٪ گزارش گردید (۱۰). درصد موفقیت هر کدام از دوزها در این مطالعه به صورت جداگانه محاسبه نشد. در مطالعه Nutila و همکاران که از میزوپروستول واژینال با دوز ۲۰۰ μg هر ۱۲ ساعت جهت ختم بارداری در مادران باردار ۱۲ تا ۲۴ هفته استفاده شد، درصد موفقیت ۹۲٪ گزارش گردید (۱۶). در مطالعه Cittacharoen و همکاران (۲۰۰۳) که از ۲۰۰ μg هر ۱۲ ساعت جهت ختم حاملگی استفاده شده است، میزان موفقیت در ۲۴ ساعت اول ۶۷/۵٪ گزارش شده است (۱۸). علت تفاوت نتایج این سه مطالعه با مطالعه حاضر می‌تواند مصرف دوز کمتر دارو باشد.

زمان شروع القا تا خروج جنین در گروه B کوتاهتر بود ($P=0/003$). بنابراین در کسانی که جهت حفظ سلامت مادر نیاز به ختم سریعتر حاملگی در سه ماهه دوم می‌باشد، از جمله کوریوآمنیونیت، بهتر است از دوز ۶۰۰ μg استفاده شود. میانگین زمان شروع القا تا خروج جنین با مطالعه Herabutya و همکاران (۵) با توجه به $P=0/001$ اختلاف معنی‌دار آماری دارد. همانطور که ذکر شد احتمالاً این اختلاف به علت تفاوت نژادی و اختلاف در متابولیسم دارو می‌باشد. در مطالعه Cittacharoen و همکاران (۲۰۰۳) میانگین زمان شروع القا تا خروج جنین $10/38 \pm 18/87$ ساعت ذکر شده است که تفاوت آن با مطالعه اخیر در مصرف دوز کمتر دارو می‌باشد (۱۸). نتایج این بررسی نشان داد در صورتیکه فرد سابقه زایمان واژینال داشته باشد و یا در معاینه دهانه رحم

دیلاتاسیون بیشتری (۲/۵-۰/۵) داشته باشد زمان القا تا خروج جنین کمتر می‌شود. همچنین افرادی که به علت مرگ داخل رحمی جنین ختم بارداری شدند در مقایسه با بیماران دچار پارگی کیسه آب، زمان کوتاهتری داشتند که نشانه شروع مکانیزم‌های اولیه در بدن جهت دفع جنین می‌باشد که باعث تقویت القا دارویی شده و جنین زودتر دفع شده است.

زمان خروج جفت بعد از خروج جنین در دو گروه تفاوت آماری داشت و در گروه B کمی بیشتر بود که شاید به علت زمان کوتاهتر القاء در این گروه بوده است.

از نظر طول مدت بستری در بیمارستان تفاوت آماری وجود نداشت. در مطالعه حاضر از نظر عوارض مادری میزان تهوع و استفراغ در هر دو گروه A و B، ۱۶٪ و ۱۲٪ تب در هر دو گروه A و B، ۱۲٪ و میزان اسهال در گروه A، ۶٪ و در گروه B، ۸٪ و میزان درد شکمی غیرقابل تحمل در گروه A، ۳۸٪ و در گروه B، ۴۰٪ بوده است. در مطالعه Herabutya و همکاران میزان تهوع و استفراغ در گروه ۴۰۰ μg ، ۱۲٪ و در گروه ۶۰۰ μg ، ۲۰٪ و میزان تب در گروه ۴۰۰ μg ، ۴٪ و در گروه ۶۰۰ μg ، ۲۸٪ و میزان اسهال در گروه ۴۰۰ μg ، ۶٪ و در گروه ۶۰۰ μg ، ۲۲٪ بوده است که علیرغم تفاوت نژادی، عوارض مادری در این دو مطالعه قابل مقایسه می‌باشد. در مطالعه Thong و همکاران میزان استفراغ ۳۱٪ و میزان اسهال ۵٪ و میزان درد شکمی غیرقابل تحمل ۴۸٪ می‌باشد (۱۳). با توجه به اینکه در این مطالعه از نوع دیگر پروستاگلاندین E_1 یعنی جمپروست استفاده شده تفاوت میزان استفراغ قابل توجه است و در بقیه عوارض، میزان قابل مقایسه با مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه Srisom و همکاران میزان تهوع و استفراغ ۶٪، میزان تب ۸٪، میزان اسهال ۲٪ و نیاز به ضد درد به علت درد شکمی غیرقابل تحمل ۶۲٪ بوده است (۱۴). همانطور که قبلاً نیز ذکر شد در

ماهه دوم حاملگی است؛ حتی در افرادی که سابقه یکبار سزارین قبلی با برش در سگمان تحتانی می‌باشند و از نظر عوارض مادری، طول مدت بستری و میزان دفع کامل و یا نیاز به کورتاژ و کاهش میزان هموگلوبین تفاوت معنی‌دار آماری در دو گروه A و B وجود ندارد و فقط زمان القا تا دفع جنین در گروه B کمتر می‌باشد و زمان دفع جفت بعد از دفع جنین در گروه A کمتر است. پس در صورتیکه به عللی نظیر پره‌اکلامپسی، کوریوآمیونیوت و ... نیاز به دفع سریع محصولات حاملگی به منظور حفظ سلامت مادر باشد، می‌توان از دوز $600 \mu g$ استفاده کرد و در غیر این صورت جهت کاهش هزینه می‌توان از دوز $400 \mu g$ استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

در خاتمه لازم می‌دانم از زحمات دستیاران زنان و زایمان و پرسنل داروخانه و بخش جراحی II بیمارستان میرزا کوچک خان که در معرفی نمونه و اجرای طرح و تهیه دارو، نویسندگان را یاری نمودند قدردانی نمائیم.

این مطالعه دوزهای مختلف $200 \mu g$ ، $400 \mu g$ ، $600 \mu g$ و $800 \mu g$ میزوپروستول استفاده و عوارض در کل محاسبه شد؛ ولی علیرغم آن میزان عوارض با مطالعه حاضر قابل مقایسه می‌باشد. در نتیجه‌گیری کلی باید بیان شود که میزان عوارض مادری از نظر فراوانی نسبی در دو گروه مشابه و با مطالعات قبلی قابل مقایسه بود. عوارض مادری شامل تهوع، استفراغ و اسهال و تب و درد شکمی غیرقابل تحمل و خونریزی و کهیر بود که فراوانی نسبی در دو گروه مشابه بود و با مطالعات (۱۴-۱۳، ۵) قابل مقایسه بود.

در این مطالعه میزوپروستول در افراد با سابقه سزارین قبلی نیز استفاده شد (حتی با سابقه ۲ بار سزارین قبلی با برش سگمان تحتانی در ۴ مورد هر دو دوز استفاده شد) که هیچگونه عارضه از جمله خونریزی بیش از حد یا پارگی رحم دیده نشد. پس میزوپروستول در ختم حاملگی سه ماهه دوم در افراد با سابقه یکبار سزارین قبلی، مؤثر و ایمن است و برای تأیید ایمنی کامل ختم حاملگی در سه ماهه دوم در افراد با سابقه ۲ بار سزارین قبلی نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد.

در نتیجه‌گیری کلی باید بیان شود که میزوپروستول روشی مؤثر و ایمن و مناسب جهت ختم حاملگی در سه

References

- 1- Rivlin M.E., Martin r.N. Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 1997;pp:117-122.
- 2- Cunningham F.C., Gant N.F., Leveno, Gilstrap L.C., Hauth J.C., Wenstrom D.D. Williams Obstetrics. 21st Edition. Mc graw- hlll, Medical Publishing Division. 2001;pp:874-877.
- 3- Suthutvoravut S., Supacharapongkul V., Bhirrom Swasdi S. Mid trimester abortion by hypertonic saline instillation experience in Ramathibodi Hospital. J Med Assoc Thai. 1983;66 (3):176-82.
- 4- Herabutya Y., O- Prasertsawat P. Mid-trimester abortion using hypertonic saline or prostaglandin E2 gel: an analysis of efficacy and complications.

- J Med Assoc Thai. 1994;77(3):148-152.
- 5- Herabutya Y., O- Prasertsawat P. Second trimester abortion using intra vaginal misoprostol. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60(2):161-5.
- 6- Owen J., Hauth J.C., Winkler C.L., Gray S.E. Mid trimester pregnancy termination: a randomized trial of prostaglandin E₂ versus concentrated oxytocin. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(4Pt1): 1112-6.
- 7- Herabutya Y., Israngura Na., Ayudthaya N. Mid trimester abortion using prostaglandin E2 gel. Int J Gynaecol Obstet. 1991;34(2):169-73.
- 8- Cameron I.T., Michie A.F., Baird D. Prostaglandine induced pregnancy termination: Further stu-

dies using gemeprost (16,16,dimetlyl-trans-2-PGE metlyl ester) vaginal pessaries in the early second trimester prostaglandin. *Int J Gynecol & Obs.* 1987; 24:111-117.

9-Rodger M.W., Baird D.T. Pretreatment with Mifepristone (Ru 486) reduces interval between prostaglandine administration and expulsion in second trimester abortion. *Br J Obstet Gynecol.* 1990;91:41-45.

10- Bugalho A., Bique E., Almeidu L., Faundes A. The effectiveness of intra vaginal misoprostol (cytotec) in inducing abortion after 11 weeks of pregnancy. *Stud Fam Plan.* 1993;24:319-323.

11- Bugalho A., Bique C., Pereira C., Graju A.C., Bergstrom S. Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy interruption. *Acta Obstet Gynecol Second.* 1996;75: 270-273.

12- Hill N.C., Selinger M., Ferguson J., MacKenzie I.Z. Mid-trimester termination of pregnancy with 16,16-dimethyl-trans-delta 2 PGE1 vaginal pessaries: a comparison with intra- and extra-amniotic prostaglandin E2 administration. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991; 35(4)337-340.

13- Thong R.J., Baird D.T. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br J Obstet Gynecol.* 1993;100:758-761.

14- Srisom boon J., Tongsong T., pongpisuttinan S. Mid trimester abortion using intra vaginal misoprostol. *J-Med Assoc Thui.* 1997;80(4):242-6.

15- Carbonell J.L., Valera L., Velazco A., Tanda R., Sanchez C. Vaginal misoprostol for early second-trimester abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1998;3(2):93-8.

16- Nutila M., Toironen J., Ylikorkala O. Mid trimester abortion using intra vaginal misoprostol and gemeprost. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):896-9.

17- Bebbington M. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet & Gynecol.* 2002;187(4):853.

18- Chittacharoen A. A Randomized trial of oral and vaginal Misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet & Gynecol.* 2003;101 (1):70-73.