

## مقایسه دو روش درمانی پروستاگلاندین E<sub>1</sub> و اژینال با پروستاگلاندین E<sub>1</sub> و اژینال و خوراکی در درمان طبی سقط فراموش شده سه ماهه اول

راضیه محمد جعفری<sup>\*</sup>، مهین نجفیان<sup>\*</sup>، مژگان براتی<sup>\*</sup>، نگار عسکری<sup>\*\*</sup>، افسانه آذرکیش<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: سقط فراموش شده به دلیل عوارض جدی از اهمیت ویژه ای برخوردار بوده و جهت درمان آن از روش های طبی و جراحی استفاده می شود. اخیراً به دلیل عوارض جراحی، درمان دارویی متداول تر شده است که در این میان داروی میزوپروستول (آنالوگ پروستاگلاندین E<sub>1</sub>) به علت مصرف خوراکی، قیمت ارزان، استفاده آسان و اثر سریع کاربرد وسیعی پیدا کرده است. این دارو به دو شکل و اژینال و خوراکی استفاده می شود ولی تجویز و اژینال آن بدلائل سطح سرمی معادل خوراکی، عوارض جانبی کمتر، تاثیر بیشتر و میانگین زمان درمان کوتاه تر ارجحیت دارد. هدف از این مطالعه مقایسه دو روش درمانی میزوپروستول و اژینال با میزوپروستول و اژینال و خوراکی در درمان طبی سقط فراموش شده سه ماهه اول بود.

روش بررسی: در این تحقیق که به روش کار آزمایی بالینی انجام شد، ۹۸ بیماری که در سال ۱۳۸۶ با تشخیص سقط فراموش شده به درمانگاه بیمارستان های امام خمینی (ره) و رازی اهواز مراجعه کرده بودند به روش نمونه گیری غیر تصادفی ساده انتخاب شده و به دو گروه ۴۹ نفری تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال قرار گرفته و سپس هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال دریافت داشتند. گروه دوم تحت درمان با ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال قرار گرفته و سپس هر ۸ ساعت ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال دریافت کردند. از آزمونهای آنالیز واریانس و کای دو و همچنین نرم افزار SPSS 13 برای تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده شد.

یافته ها: افرادی که با شیاف و اژینال تحت درمان بودند زودتر از افرادی که با شیاف و اژینال و قرص تحت درمان قرار گرفتند خونریزی پیدا کردند. افرادی که با ۸۰۰ میکروگرم شیاف و اژینال درمان شدند به طور متوسط ۴ ساعت و ۲۳ دقیقه بعد از مصرف اولین دوز دچار خونریزی شدند و گروه دیگر به طور متوسط بعد از ۷ ساعت و ۲ دقیقه که این میانگین ها با تست آماری ANOVA با یکدیگر مقایسه شدند و میزان P، ۰/۰۱۲ محاسبه گردید، که اختلاف آنها معنا دار بود (P=۰/۰۱۲). بیمارانی که با شیاف و اژینال تحت درمان قرار گرفتند بیش از تعداد افرادی که تحت درمان با شیاف و اژینال و قرص قرار گرفتند دچار دفع محصولات حاملگی شدند که از نظر آماری اختلاف آنها معنا دار بود (P=۰/۰۱۶). عوارض در گروهی که با شیاف و اژینال تحت درمان بودند کمتر از گروهی بود که با شیاف و قرص تحت درمان بودند که اختلاف آنها معنا دار بدست آمد (P=۰/۰۰۳).

نتیجه گیری: افراد تحت درمان با شیاف و اژینال نسبت به افراد تحت درمان با شیاف و قرص کمتر دچار عوارض شدند. پیشنهاد می شود برای درمان طبی سقط فراموش شده از این روش استفاده شود و با توجه به نتایج بدست آمده بنظر می رسد که مصرف میزوپروستول بصورت و اژینال برای دفع محصولات حاملگی در سه ماهه اول بارداری بسیار مناسب است.

م ع پ ۱۳۸۸؛ ۸ (۲): ۲۱۸-۲۱۳

کلید واژگان: سقط فراموش شده، سه ماهه اول بارداری، میزوپروستول، پروستاگلاندین E<sub>1</sub>

\* استادیار گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\* متخصص زنان

\*\*\* دستیار گروه چشم، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسوول: Email: rmj41@yahoo.com

## مقدمه

سقط فراموش شده حالتی است که در آن رحم در پشت منفذ بسته سرویکس به مدت روزها و یا حتی هفته ها محصولات حاملگی را در خود نگه داشته و از شیوعی حدود ۶/۵ تا ۱۰ مورد در ۱۰۰۰ تولد زنده برخوردار است (۵-۱). سقط فراموش شده به دلیل عوارض جدی از اهمیت ویژه ای برخوردار بوده و از اورژانس های مامایی محسوب می شود. درمان های رایج شامل مداخلات طبی و جراحی بوده ولی درمان جراحی بعلت عوارضی که بدنبال دارد از مقبولیت کمتری برخوردار شده است (۳-۱ و ۶). اخیراً میزوپروستول (آنالوگ پروستاگلاندین E1) به علت مصرف خوراکی، قیمت ارزان، استفاده آسان و اثر سریع کاربرد وسیعی در ختم حاملگی پیدا کرده است؛ به نحوی که در برخی مطالعات میزان موفقیت آن در ختم حاملگی حدود ۶۶ درصد گزارش شده است. عوارضی که برای این دارو عنوان شده است شامل تهوع، استفراغ، اسهال، دردهای شکمی، تب و لرز می باشند (۷). این دارو به دو فرم خوراکی و واژینال استفاده می شود که تجویز واژینال آن به دلایل سطح سرمی معادل خوراکی، عوارض جانبی کمتر، تأثیر بیشتر و میانگین زمان درمان کوتاهتر ارجحیت داشته و روش مناسب تری در درمان سقط فراموش شده محسوب می شود (۷، ۲ و ۱).

هدف از این مطالعه مقایسه دو روش درمانی میزوپروستول واژینال با میزوپروستول واژینال و خوراکی در درمان طبی سقط فراموش شده سه ماهه اول بود.

## روش بررسی

در این تحقیق که به روش کارآزمایی بالینی انجام شد، ۹۸ بیمار که از ابتدای مرداد ماه تا پایان اسفند ماه سال ۱۳۸۶ با تشخیص سقط فراموش شده به درمانگاههای بیمارستان های امام خمینی (ره) و رازی اهواز مراجعه کرده بودند به دو گروه ۴۹ نفری به صورت تصادفی تقسیم شدند.

افرادی که دارای شرح حال عدم ادامه علایم حاملگی، معاینه بالینی نشان دهنده عدم پیشرفت حاملگی، عدم وجود شواهدی دال بر دفع خود به خودی محصولات حاملگی و سونوگرافی دال بر سقط فراموش شده بوده و تشخیص سقط فراموش شده برای آنها مطرح بود، وارد مطالعه شدند. ابتدا برای هر دو گروه یک پرسشنامه که شامل سن، گراویتی، پاریتی، سقط قبلی، اسهال، استفراغ و تب (قبل و حین دریافت دارو) بود پر می شد. بیمارانی که آمی شدید، حساسیت به پروستاگلاندین، استفاده از وسائل داخل رحمی، کوآگولوپاتی، بیماری کبدی فعال، بیماری قلبی و یا تشنج کنترل نشده داشتند از مطالعه خارج شدند.

گروه اول تحت درمان با ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال قرار گرفته و سپس هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال دریافت می کردند. گروه دوم تحت درمان با ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی و ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال به طور هم زمان (جمعاً ۸۰۰ میکروگرم) قرار گرفته و سپس هر ۸ ساعت ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال دریافت می کردند. درمان در هر دو گروه تا رسیدن به ماگزیمم دوز ۲۴۰۰ میکروگرم ادامه می یافت. بیماران هر دو گروه در صورت دفع یا عدم دفع کامل محصولات بارداری پس از گذشت ۴ تا ۵ روز از آخرین دوز دارو (یا خونریزی حجیم واژینال) تحت سونوگرافی واژینال قرار گرفته و در صورت وجود بقایای حاملگی کوتاهتر می شدند. در هر دو گروه تهوع، استفراغ، اسهال و تب (بیش از ۳۸ درجه سانتی گراد حرارت دهانی) بررسی گردید. از نظر اخلاقی از همان ابتدا راجع به نوع روش درمانی به بیماران توضیح داده می شد و سپس بیمار روش درمانی را انتخاب و رضایت خود را اعلام می کرد و در پایان برگ رضایت نامه توسط بیمار تکمیل و امضاء می شد. بعد از جمع آوری و تنظیم اطلاعات، با استفاده از نرم افزار SPSS 13 آنالیز آماری داده ها انجام شد و سپس جداول و نمودارهای مربوطه رسم گردید. همچنین

حاملگی شدند. با کمک آزمون کای دو نشان داده شد که این اختلاف معنا دار می باشد ( $P=0/016$ ).

تعداد ۵۱ نفر از بیماران تحت مطالعه با مصرف دوز اول دچار دفع کامل محصولات حاملگی شدند به گونه ای که ۳۹ نفر (۷۶/۵ درصد) از بیمارانی که شیاف و اژینال دریافت داشتند و ۱۲ نفر (۲۳/۵ درصد) از بیمارانی که شیاف و اژینال و قرص خوراکی دریافت کردند با مصرف دوز اول دارو دچار دفع محصولات حاملگی شدند (جدول ۲). نتایج آزمون کای دو نشان داده شد که این تفاوت معنا دار بود ( $P=0/001$ ).

جدول ۳ مقایسه دو گروه تحت مطالعه را از نظر عوارض دارو نشان می دهد. ملاحظه می گردد که در گروهی که با شیاف و اژینال تحت درمان بودند ۱۹ نفر (۳۸/۸ درصد) و در گروهی که با شیاف و اژینال و قرص خوراکی تحت درمان بودند ۶ نفر (۲۴ درصد) هیچ گونه عارضه ای پیدا نکردند. نتایج آزمون کای دو بیانگر تفاوت معنا دار بین گروه های مورد ارزیابی بود ( $P=0/003$ ).

جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون های آماری کای دو و آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

### یافته ها

میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۲۶/۶ سال، سن حاملگی ۸/۵ هفته و تعداد حاملگی ۲/۲ بار بود. افرادی که با شیاف و اژینال درمان شدند به طور متوسط بعد از ۴ ساعت و ۲۳ دقیقه دچار خونریزی شدند و افرادی که با شیاف و اژینال و قرص درمان شدند به طور متوسط بعد از ۷ ساعت و ۲ دقیقه خونریزی پیدا کردند. با کمک آزمون آنالیز واریانس نشان داده شد که این اختلاف معنا دار بوده است ( $P=0/012$ ).

جدول ۱ بیمارانی را که دفع کامل محصولات حاملگی داشته اند را نشان می دهد. در این بررسی ۸۱ نفر دفع کامل محصولات حاملگی داشتند به طوری که ۴۵ نفر (۵۵/۵۶ درصد) از بیمارانی که با شیاف و اژینال و ۳۶ نفر (۴۴/۴۴ درصد) از بیمارانی که با شیاف و اژینال و قرص خوراکی تحت درمان بودند دچار دفع کامل محصولات

جدول ۱: مقایسه بیماران با دفع کامل محصولات حاملگی در دو گروه مورد مطالعه

بیماران با دفع کامل محصولات	تعداد	درصد
شیاف و اژینال	۴۵	۵۵/۵۶
شیاف و اژینال و قرص خوراکی	۳۶	۴۴/۴۴
جمع	۸۱	۱۰۰

جدول ۲: مقایسه دفع محصولات حاملگی بدنبال مصرف دوز اول دارو

بیماران تحت مطالعه	تعداد افرادی که دفع کامل داشتند	درصد
شیاف و اژینال	۳۹	۷۶/۵
شیاف و اژینال و قرص خوراکی	۱۲	۲۳/۵
جمع	۵۱	۱۰۰

جدول ۳: مقایسه بیماران بدون عارضه در دو گروه مورد مطالعه

بیماران بدون عارضه	تعداد	درصد
شیاف واژینال	۱۹	۷۶
شیاف واژینال و قرص خوراکی	۶	۲۴
جمع	۲۵	۱۰۰

### بحث

دچار دفع محصولات حاملگی شدند (۱۰) که این یافته ها با مطالعه ما همخوانی نشان می دهد.

در مطالعه انگوک (۸) ۲۰۰ زن باردار در سه ماهه اول که دچار سقط جنین شده بودند در دو گروه درمانی شیاف واژینال و قرص و شیاف واژینال میزوپروستول مقایسه شدند و دیده شد که هر دو روش مؤثر بوده و از نظر آماری اختلاف معنا داری بدست نیامد (۸) که این یافته در تضاد با یافته های پژوهش ما می باشد.

میزان دفع محصولات حاملگی بدنبال مصرف دوز اول در هر دو گروه بررسی شد و ملاحظه گردید که در گروهی که تحت درمان با شیاف واژینال بودند ۳۹ نفر (۷۶/۵ درصد) و گروهی که تحت درمان با شیاف و قرص بودند ۱۲ نفر (۲۳/۵ درصد) دچار دفع محصولات حاملگی شدند. بنابراین نشان داده می شود که روش درمانی واژینال مؤثرتر بوده و این تفاوت از نظر آماری معنا دار بود.

عوارض در افراد تحت درمان با شیاف واژینال نسبت به افراد تحت درمان با شیاف و قرص کمتر بود و از نظر آماری نیز اختلاف معنا دار بدست آمد. در پژوهش کرینین (۹) دو گروه تحت درمان با شیاف واژینال و شیاف و قرص مقایسه شدند و دیده شد که عوارض در گروه تحت درمان با شیاف واژینال کمتر بود که این یافته ها با مطالعه ما همخوانی دارد. از طرفی در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۴ انجام پذیرفت، یک گروه تحت درمان با شیاف واژینال و یک گروه تحت درمان با قرص قرار گرفتند. در این بررسی ملاحظه گردید که این یافته از نظر

یافته های این پژوهش نشان داد که افراد تحت درمان با شیاف واژینال سریع تر از افراد تحت درمان با شیاف و قرص دچار خونریزی شده بودند که این اختلاف از نظر آماری معنا دار بود. در سال ۲۰۰۴ در کشور ویتنام (۸) ۲۰۰ زن باردار در سه ماهه اول بارداری و مورد شناخته شده سقط فراموش شده بررسی شدند. این بیماران تحت درمان با میزوپروستول قرار گرفتند به طوری که در یک دسته از آنها دارو به صورت واژینال و در دسته دیگر به صورت خوراکی مصرف شد. متوسط زمان دفع محصولات حاملگی در گروه خوراکی ۲۱/۰۴ ساعت و در گروه واژینال ۱۳/۴۷ ساعت بود که این اختلاف از نظر آماری معنا دار بوده و با مطالعه ما هماهنگی دارد. افراد تحت درمان با شیاف واژینال بیشتر از افراد تحت درمان با شیاف و قرص دچار دفع محصولات حاملگی شدند که این اختلاف از نظر آماری معنا دار بود.

در یک مطالعه که در آمریکا سال (۱۹۹۷) انجام شد، ۲۰ زن که در سه ماهه اول بارداری دچار سقط فراموش شده بودند با میزوپروستول خوراکی و واژینال تحت درمان قرار گرفتند. از ۸ نفری که تحت درمان با داروی واژینال بودند ۷ نفر (۸۸ درصد) تمامی محصولات حاملگی را دفع کردند در حالی که این رقم در کسانی که قرص خوراکی مصرف کرده بودند از ۱۲ نفر ۳ نفر (۲۵ درصد) بود. بنابراین درمان در گروهی که داروی واژینال گرفته بودند مؤثرتر بود. در مطالعه مشابهی که توسط زیمانسکا روی ۶۶ بیمار دارای سقط فراموش شده انجام شد، برای دفع محصولات حاملگی از میزوپروستول واژینال استفاده گردید. در این مطالعه ۵۶ درصد بیماران

مخدوش کننده و حجم نمونه بالاتر در مورد استفاده از میزوپروستول در ختم بارداری انجام شود.

### قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت تامین هزینه مالی، دکتر ورشوچی پزشک عمومی، خانم شهاب مشاور آمار و خانم اسکندری تایپیست به جهت کمک در تهیه این مطالعه ابراز می دارند.

بروز عوارض در هر دو گروه اختلاف معنا داری وجود ندارد که در تضاد با یافته های مطالعه ما می باشد (۸).

با توجه به نتایج به دست آمده مصرف میزوپروستول برای دفع محصولات حاملگی در سه ماهه اول بارداری بسیار مناسب به نظر می رسد. از طرفی مصرف این دارو به صورت و اژینال و به صورت دوز های ۸۰۰ میکروگرمی مؤثرتر و کم عارضه تر از مصرف این دارو از راه خوراکی می باشد.

با توجه به میزان اثربخشی بالا، قیمت ارزان و عوارض بسیار کم این دارو در مقابل روش رهای تهاجمی پیشنهاد می شود که مطالعات کامل تری با کنترل عوامل

### منابع

- 1- Kenneth O, Gary CF, Norman GF. mole hydatidiform and preterm labor .Williams Obstetrics & Gynecology. 21st ed. Philadelphia USA pA19106 Mc Graw Hill. 2001:265-80,471-4, 867-877.
- 2- Rock gohn A, Jones Howard W..Management of abortion. Telind's operative gynecology. 9th ed. PhiladelphiapA USA pA19106. Lippincott williams & wilkins. 2003:485-498.
- 3- Joyce H.S. You<sup>1</sup> and Tony K.H. Chung. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. Human Reproduction 2005 20(10):2873-2878; doi: 10.1093/humrep/dei163
- 4- Kovavisarch E, Sathapanuchaiu. Intravaginal 400 microg misoprostol for pregnancy termination in cases of blighted ovum. A randomized controlled trial. Aust. N.z.j. Obstet Gynaecol 2002; 42(2):161-3.
- 5- Clark S, Blum J, Blanchard K. Misoprostal use in Obstetrics and Gynecology in Brazil, Gamaica, the United States. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76(1):65-94.
- 6- Speroff Leon, A Fritz Marc. Clinical Gynecology and Infertility. 7th ed. Philadelphia USA pA19106 Lippincott Williams wilkins. 2005: 1069-1102 .
- 7- EL Refaey H. Induction of abortion with mifepristone (Ru 489) and oral or vaginal misoprostol. N Engl J of Med 1995; 332: 983-7.
- 8- Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. Int J Gynaecol Obstetric 2004;87(2):138-42.
- 9- Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. Obstet Gynecol 1997; 89(5 Pt 1):768-72.
- 10- Szymańska M, Suchońska B, Ziółkowska K, Bablok L. Use of misoprostol in the termination of missed abortion. Med. Wieku .Rozwoj 2003; 7(3 Suppl 1):307-12.

(Original Article)

## Comparison of vaginal with vaginal plus oral prostaglandine E<sub>1</sub> in medical treatment of missed abortion in first trimester

Mohammadjafari\*<sup>1</sup> R, Najafiyan<sup>1</sup> M, Barati<sup>1</sup> M, Askari<sup>2</sup> M, Azarkish A<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Obstetrics & Gynecology Department, <sup>3</sup> Ophthalmology Department, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

### Abstract

**Background and Objective:** Missed abortion, due to its severe complications, has both medical and surgical treatments. Because of surgical complications, medical treatment has recently more commonly used. As misoprostol (a prostaglandin E<sub>1</sub> analogue) has oral route formulation, low expense, ease of administration and quick effect, has been widely prescribed. The aim of this study was to compare the effectiveness of misoprostol when given by vaginal with that given both vaginal plus oral misoprostol in the treatment of missed abortion in the first trimester.

**Subjects and Methods:** In this clinical trial, which was performed during 2007, 98 patients with missed abortion who were referred to Ahvaz Imam Khomeini and Razi hospitals were enrolled and divided into two groups with 49 patients in each. Group I was prescribed 800 µg of vaginal misoprostol and every 12-24 hours, an additional 800 µg was administered. Group II was prescribed 400 µg of oral and 400 µg of vaginal misoprostol simultaneously with additional 400 µg of vaginal misoprostol every 8 hours. For analysis of the data ANOVA and Chi squared tests and SPSS 13 software were used.

**Results:** Vaginal bleeding started significantly sooner in group I than group II 4 hour and 23 minute in contrast to 7 hour and 2 minute (P< 0.05). Group I expelled gestational products more than group 39(76/5%) in contrast to 12(23/5%) (P< 0.05). Patients in group I had less complications including nausea, vomiting, diarrhea, fever than the patients in group II (P<0.01).

**Discussion:** The overall results of this study confirms the previous studies that misoprostol is an effective drug in controlling complications of first trimesters missed abortions. Furthermore vaginal route of administration is preferable method to vaginal plus oral route for treatment of missed abortion.

**Keywords:** Missed abortion, First trimester of gestation, Misoprostol, Prostaglandin E<sub>1</sub>

Received: 7/ Dec/ 2008

Revised: 22/Feb/2009

Accepted: 14/Apr/2009

\*Corresponding author email: rmj41@yahoo.com