

استفاده از ترکیب میزوپروستول و لتروزول در مقابل میزوپروستول به تنهایی در ختم حاملگی: کارآزمایی بالینی

چکیده

زهرا رضایی^۱

سیده ساره حیدری بازاردهی^{۱*}

عزیزه قاسمی نژاد^۱

امیرسعید صادقی^۲

بتول قربانی یکتا^۳

۱- گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کریم‌خان، خیابان نجات‌الهی شمالی، بیمارستان جامع زنان

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۰۰۰۰۲

E-mail: sshb79@yahoo.com

مقدمه

استفاده از داروها در ختم حاملگی درمان موثر و ایمن می‌باشد. داروهای رایج برای این امر می‌فپریستون (Mifepristone) و میزوپروستول (Misoprostol) می‌باشد. میزوپروستول آنالوگ پروستاگلاندین است که در بیش از ۶۰ کشور دنیا برای درمان و پیشگیری از زخم‌های معده‌ای که در اثر استفاده درازمدت داروهای

دریافت: ۱۳۹۲/۰۲/۰۷ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۲۷ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۰/۱۱

زمینه و هدف: به‌منظور شناسایی روش موثرتر در سقط درمانی سه‌ماهه اول حاملگی، در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان جامع زنان طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰، ما نتایج درمانی ترکیب میزوپروستول و لتروزول در مقابل میزوپروستول به تنهایی در ختم حاملگی‌های از دست‌رفته زیر ۹ هفته را در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده مقایسه نمودیم.

روش بررسی: تعداد ۲۱۴ زن باردار با درخواست سقط پزشکی در سه‌ماهه اول حاملگی به دو گروه درمانی تجویز میزوپروستول و لتروزول و میزوپروستول به تنهایی تقسیم شدند. سقط موفقیت‌آمیز جنین، میزان کورتاژ، عوارض جانبی ثبت و آنالیز شد.

یافته‌ها: سقط کامل در ۱۷۴ بیمار (۸۱/۳٪) انجام پذیرفت که در گروه میزوپروستول در ۸۴ بیمار (۷۸/۵٪) و در گروه ترکیبی در ۹۰ بیمار (۸۴/۱٪) مشاهده شد. بعد از دریافت ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول در ۳۷ مورد (۱۷/۳٪) دفع کامل داشتیم که ۱۳ مورد (۱۲٪) مربوط به گروه میزوپروستول و ۲۴ مورد (۲۲/۵٪) مربوط به گروه ترکیبی بود. پس از دریافت ۱۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول در ۱۳۷ مورد (۷۷/۴٪) دفع کامل داشتیم که ۷۱ مورد (۷۵/۵٪) آن مربوط به گروه میزوپروستول و ۶۶ مورد آن (۷۹/۵٪) مربوط به گروه ترکیبی بود. این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنادار نبود (P>۰/۰۵). ۱۷ مورد (۱۵/۹٪) کورتاژ در گروه ترکیبی در برابر ۲۳ مورد (۲۱/۵٪) در گروه میزوپروستول به تنهایی ثبت شد (P>۰/۰۵). عوارض مانند اسهال، تب، تاکیکاردی و درد در دو گروه مشابه بودند (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: میزوپروستول به تنهایی به اندازه ترکیب میزوپروستول و لتروزول موثر می‌باشد. براساس نتایج این مطالعه استفاده از میزوپروستول در ترکیب با لتروزول روش موثر، ایمن و ارزان است.

کلمات کلیدی: سقط جنین در سه‌ماهه اول حاملگی، میزوپروستول، لتروزول.

غیراستروئیدی ضدالتهاپی ایجاد می‌شوند، استفاده می‌شود. میزوپروستول به‌طور وسیعی برای القای زایمان در سه‌ماهه دوم، نرم شدن سرویکس قبل از استفاده از وسیله، کورتاژ، هیستروسکوپی، سقط‌های درمانی، بیوپسی اندومتر، ختم زودرس حاملگی، درمان سقط ناقص یا سقط فراموش‌شده، درمان خون‌ریزی پس از زایمان و القای زایمان زمان ترم استفاده می‌شود.^۱ در روش‌های غیرجراحی ترکیب می‌فپریستون و یک آنالوگ پروستاگلاندین برای القای سقط

حاملگی زیر ۹ هفته که واجد شرایط ختم حاملگی به روش پزشکی بودند و شامل تمام موارد سقط فراموش شده و تخمک پوچ (Blighted ovum) می‌شد.

معیارهای خروج شامل هر نوع حساسیت به میزوپروستول، وسیله داخل رحمی، هر میزان غیرطبیعی در آزمایشات خون قبل از درمان شامل Complete Blood Count (CBC)، تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی شامل اوره خون، کراتینین، آلومین، گلوبولین، آنزیم‌های کبدی، الکترولیت‌ها، وضعیت‌های پزشکی خاص از قبیل آنمی شدید، اختلالات انعقادی، بیماری کبدی فعال، بیماری قلبی عروقی، گلوکوم، اختلالات تشنجی کنترل‌نشده، فشار دیاستولی بالای ۹۵ mmHg، سابقه یا شواهد ترومبوآمبولی، بیماری‌های آدرنال، سرطان وابسته به استروئید، پورفیری، اختلالاتی که نیازمند درمان با گلوکوکورتیکوئیدها هستند مثل آسم برونشیال.

در این مطالعه پس از این‌که از بیماران واجد شرایط رضایت‌نامه آگاهانه گرفته شد به‌طور تصادفی و براساس جدول اعداد تصادفی که توسط برنامه کامپیوتری به‌دست آمد به دو گروه A و B تقسیم شدند. لتروزول قرص‌های ۲/۵ mg (Iran Hormone Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) و پلاسیبو شامل قرص‌های پلاسیبو (Dr Zakeri Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) بود. تا زمان تکمیل مطالعه بیماران و محققان از این‌که در کدام گروه قرار دارند آگاه نبودند. سونوگرافی در زنان واجد شرایط بعد از اخذ شرح حال دقیق و معاینه بدنی کامل و چک CBC و تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی برای اثبات حاملگی داخل رحمی و تعیین سن حاملگی انجام شد. به گروه A روزانه ۱۰ mg لتروزول خوراکی در روزهای ۱-۳ داده شد و گروه B روزانه چهار عدد قرص پلاسیبو در روزهای ۱-۳ دریافت نمودند. دستیاران اورژانس در روز اول در مصرف اولین دوز لتروزول یا پلاسیبو نظارت کرده و بیماران دوز دوم را خودشان در روز دوم مطالعه در منزل مصرف کردند.

بیماران در صبح روز سوم مطالعه در بیمارستان بستری شده و دوز سوم لتروزول یا پلاسیبو را همراه با ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال، شامل چهار عدد قرص ۲۰۰ میکروگرمی Misoprostol (Cytotec; G.D. Searle LLC, Chicago, IL) دریافت کردند؛ به‌این صورت که چهار عدد قرص میزوپروستول ۲۰۰ میکروگرمی به‌طور هم‌زمان توسط رزیدنت کشیک در فورنیکس خلفی واژن قرار داده

ترجیح داده می‌شود.^{۳،۲} استفاده از رژیم ترکیبی میفپریستون و میزوپروستول به‌علت در دسترس نبودن میفپریستون محدود شده است و فقط در ۴۴ کشور در دسترس است،^۴ لتروزول (Letrozol) یک مهارکننده غیراستروئیدی آروماتاز است که برای درمان سرطان پستان وابسته به استروژن استفاده می‌شود. استروژن از تبدیل آندروژن‌ها توسط فعالیت آنزیم آروماتاز تولید می‌شود و وجود استروژن‌ها در ادامه حاملگی موثر است. لتروزول به‌طور قابل برگشت و رقابتی به آهن در سیتوکروم P450 باند می‌شود و از تولید استروژن به‌وسیله آنزیم آروماتاز جلوگیری می‌کند. مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول که به‌طور گسترده در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند.^۵

این ترکیبات به‌طور مستقیم بیوستنز استروژن را مهار کرده و منجر به افزایش ترشح Follicle-stimulating hormone (FSH) از هیپوفیز می‌شوند، ولی اثرات جانبی آنتی‌استروژن بر روی مخاط رحم و سرویکس ندارند. مهارکننده‌های آروماتاز نسل سوم از جمله مهارکننده غیراستروئیدی لتروزول اثرات برگشت‌پذیر و قوی دارند. فقدان اثرات آنتی‌استروژنی از دیگر مزایای مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول به‌شمار می‌آید که این امر موجب جلوگیری از تداخل مورفولوژی اندومتر و مخاط سرویکس می‌گردد.^۶ مهارکننده آروماتاز اثرات آندروژنی، پروژسترونی و یا استروژنی ندارد.^۷ به‌همین دلیل به‌نظر می‌رسد که مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول می‌تواند بستر جدیدی در علم پزشکی در حوزه زنان باز کرده و به‌عنوان یک انتخاب درمانی قابل توجه باشد. هدف این مطالعه بررسی میزان اثر ترکیب میزوپروستول و لتروزول و مقایسه میزان کارایی استفاده از ترکیب آن‌ها در مقابل میزوپروستول به‌تنهایی در ختم حاملگی‌های از دست‌رفته زیر ۹ هفته در جمعیت مورد بررسی بود.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی مداخله‌ای، تصادفی، کور شده با دارونما و تک‌مرکزی بود که در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان میرزاکوچک خان تهران در طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه افراد کاندید ختم حاملگی‌های از دست‌رفته زیر ۹ هفته بود. معیارهای ورود شامل تمام خانم‌های حامله با سن

نظر بالینی معنادار در نظر گرفته شد.^۹ بنابراین حجم نمونه محاسبه شده با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان مطالعه ۸۰٪ در هر گروه ۸۹ مورد بود که با توجه به حجم نمونه ۱۰۷ مورد در هر گروه توان مطالعه ما ۸۹٪ محاسبه شد. قبل از ورود بیماران به طرح، توضیحات لازم در مورد این کار تحقیقاتی، اهداف آن، روش انجام آن، مزایا و خطرات احتمالی آن برای بیمار داده شد. در صورت موافقت آنان رضایت نامه کتبی از خود بیمار و همسر وی گرفته شد. با توجه به عدم وجود شرایط سقط قانونی برای جنین های زنده سالم در کشورمان، در معیارهای ورود، تنها از موارد سقط فراموش شده و تخمک پوچ استفاده شد. در ضمن به علت ملاحظات اخلاقی و فرهنگی و احتمال عدم مراجعات و پی گیری های بعدی بیماران و اجتناب از ایجاد عوارض ناشی از بقایای بارداری، در روش اجرا، فاصله زمانی کورتاژ به علت دفع ناکامل که در مطالعات مشابه حدود یک ماه بود در مطالعه ما به سه روز کاهش یافت.

یافته ها

در این مطالعه ۲۱۴ زن حامله مورد بررسی قرار گرفت که ۱۰۷ بیمار (۵۰٪) در گروه تجویز میزوپروستول همراه لتروزول و ۱۰۷ بیمار (۵۰٪) در گروه تجویز میزوپروستول به تنهایی قرار گرفتند. علت ختم بارداری در ۸۶ زن (۴۰/۲٪) سقط فراموش شده و در ۱۲۸ زن (۵۹/۸٪) تخمک پوچ بود. دو گروه از هر نظر هم تاسازی شده بودند که خلاصه آن در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مقایسه متغیرهای زمینه ای در دو گروه مورد مطالعه

گروه ها و متغیرها	گروه ترکیبی	گروه میزوپروستول	P
سن	۲۷/۹۱±۴/۹	۲۶/۷±۴/۵۶	>۰/۰۵
قد	۱۶۰/۷۳±۵/۶	۱۶۲/۰۱±۶/۰	>۰/۰۵
وزن	۶۰/۷۴±۷/۳۸	۶۱/۹۹±۶/۶۷	>۰/۰۵
سن حاملگی	۵۹/۵۲۳±۳/۰	۵۹/۲۸±۳/۷۱	>۰/۰۵
تعداد سقط قبلی	۰/۲۴±۰/۵۴	۰/۲۳±۰/۵۲	>۰/۰۵
پاریتی	۲/۵±۰/۸۹	۲/۵۶±۰/۹۷	>۰/۰۵
نوزاد زنده	۱/۳±۰/۹۵	۱/۳۴±۰/۹۸	>۰/۰۵

شد. فشار خون، تعداد ضربان قلب و درجه حرارت بیماران هر چهار ساعت توسط پرستار بخش چک شد و عوارض جانبی شامل تب، تعریق، گرگرفتگی، آرتراژی و خستگی تهوع، استفراغ، درد استخوان، سرگیجه، درد عضلانی، اسهال، درد شکمی، درد معده، خونریزی واژینال، درد برست، درد حین ادرار کردن، سختی در ادرار کردن، سرفه، راش، علائم شبه آنفلوآنزا، سختی در به خواب رفتن یا در خواب ماندن و میزان خونریزی و هم چنین زمان دفع نسج توسط رزیدنت کشیک در پرونده بیمار ثبت گردید. در صورت بروز تب استامینوفن، در صورت داشتن تهوع استفراغ پرومتازین ۲۵ میلی گرم ساخت شرکت تهران شیمی و در صورت نیاز به مسکن به علت دردهای شکمی شدید پتدین ۲۵ میلی گرم ساخت شرکت کاسپین تامین داده شد. بیمارانی که در طی مدت بستری در بیمارستان دچار خونریزی واژینال شدید شدند تحت کورتاژ اورژانس قرار گرفتند. در روز چهارم مطالعه، بیمارانی که دفع نسج داشتند تحت سونوگرافی ترانس واژینال قرار گرفتند، در صورت عدم گزارش بقایای حاملگی یا ضخامت اندومتر زیر ۱۵ mm در سونوگرافی نتیجه درمان سقط کامل در نظر گرفته شد و بیماران مرخص شدند.

در صورت گزارش بقایای حاملگی یا ضخامت اندومتر ۱۵ mm و بیش تر در سونوگرافی هم چنین در بیماران با عدم دفع نسج، دوباره ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال در هر دو گروه داده شد. همه بیماران برای روز پنجم تحت سونوگرافی ترانس واژینال قرار گرفته و در صورت عدم گزارش بقایای حاملگی یا ضخامت اندومتر زیر ۱۵ mm در سونوگرافی نتیجه درمان سقط کامل در نظر گرفته شد. در صورت گزارش بقایای حاملگی یا ضخامت اندومتر ۱۵ mm و بیش تر در سونوگرافی و هم چنین بیماران با عدم دفع نسج تحت کورتاژ قرار گرفتند. داده ها با نرم افزار SPSS ویراست ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه توسط Student's t-test و مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه توسط Fisher exact test صورت پذیرفت. از نظر آماری $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد. برای محاسبه حجم نمونه از مطالعات قبلی استفاده شد.^{۹،۱۰}

بر اساس یافته های آن ها میزان سقط موفقیت آمیز در سن حاملگی زیر ۶۳ روز در گروه لتروزول ۸۶/۹٪ و در گروه پلاسبو ۷۲/۶٪ به دست آمد. تفاوت ۱۴/۳٪ در میزان موفقیت در گروه لتروزول از

جدول ۲: مقایسه عوارض درمانی در دو گروه مطالعه

گروه‌ها و متغیرها	گروه ترکیبی	گروه میزوپروستول	P
میزان کورتاژ	۱۷(۱۵/۹)	۲۳(۲۱/۵)	>۰/۰۵
شدت خونریزی کم‌تر از سیکل قاعدگی	۸(۷/۵)	۱۱(۱۰/۳)	>۰/۰۵
شدت خونریزی مساوی با سیکل قاعدگی	۹۶(۸۹/۷)	۹۴(۸۷/۹)	>۰/۰۵
شدت خونریزی بیش‌تر از سیکل قاعدگی	۳(۲/۸)	۲(۱/۹)	>۰/۰۵
افزایش ضربان قلب	۱۰(۵۵/۶)	۸(۴۴/۴)	>۰/۰۵
بروز تب	۹(۸/۴)	۶(۵/۶)	>۰/۰۵
میزان تهوع	۱۴(۱۳/۱)	۱۷(۱۵/۹)	>۰/۰۵
میزان بروز استفراغ	۷(۶/۵)	۷(۶/۵)	>۰/۰۵
میزان بروز اسهال	۱۸(۱۶/۸)	۷(۶/۵)	>۰/۰۵

ختم بارداری‌های زیر ۶۳ روز ۶۵٪ نشان داد.^۸ در مطالعه Nagi، میزان موفقیت در دفع میزوپروستول مرطوب‌شده با آب در سقط زیر ۹ هفته ۸۵٪ بود^۹ ولی در مطالعه Jain، میزان موفقیت میزوپروستول در ختم بارداری‌های زودرس ۷۲٪ بود.^{۱۰}

با این‌حال گزارشات Prasad و Casper نشان داد که میزوپروستول مرطوب‌شده با سالین به‌تنهایی میزان موفقیت ۹۴/۲٪ در دفع کامل محصولات حاملگی در سن حاملگی زیر ۴۹ روز داشته است.^{۱۱} براساس مطالعات Prasad و Fekieh میزان سقط کامل به‌واسطه پروستاگلاندین‌ها مانند میزوپروستول در سه‌ماهه اول بارداری بالای ۹۰٪ گزارش شده است.^{۱۲} القای سقط به‌واسطه داروهای آنتی‌پروژسترون مانند میفپرستون باعث افزایش حساسیت نسبت پروستاگلاندین‌ها می‌گردد.

در مطالعه Cameorn و Bygdeman در ترکیب داروی آنتی‌پروژسترون و پروستاگلاندین القای سقط به بالای ۹۵٪ رسید.^{۱۳} بنابراین این رژیم به‌عنوان اولین خط درمانی در سقط سه‌ماهه اول توصیه می‌شود. به‌علت گران بودن و عدم دسترسی به میفپرستون یافتن جایگزینی برای آن توصیه می‌شود. لتروزول به‌عنوان سومین نسل داروهای مهارکننده آروماتاز که در درمان سرطان پستان استفاده می‌شود. یک آنزیم سیتوکروم P450 می‌باشد که در جفت و سلول‌های گرانولی تخمدان بیان می‌شود.^{۱۵}

در ارتباط با نتایج درمانی مطالعه ما تعداد ۴۰ مورد (۱۸/۷٪) از زنان کورتاژ شده و در ۱۷۴ مورد (۸۱/۳٪) کورتاژ صورت نگرفت. سقط کامل در ۱۷۴ بیمار (۸۱/۳٪) انجام پذیرفت که ۸۴ بیمار (۷۸/۵٪) در گروه میزوپروستول و ۹۰ بیمار (۸۴/۱٪) در گروه ترکیبی بودند.

بعد از دریافت ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول، ۳۷ مورد (۱۷/۳٪) دفع کامل داشتیم که ۱۳ مورد (۱۲٪) مربوط به گروه میزوپروستول و ۲۴ مورد (۲۲/۵٪) مربوط به گروه ترکیبی بود. سپس از دریافت ۱۶۰۰ میکروگرم میزوپروستول، ۱۳۷ مورد (۷۷/۴٪) دفع کامل رخ داد که ۷۱ مورد (۷۵/۵٪) آن مربوط به گروه میزوپروستول و ۶۶ مورد آن (۷۹/۵٪) آن مربوط به گروه ترکیبی بود. این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنادار نبود. عوارض نیز به‌طور مشخص بین دو گروه مقایسه و در جدول ۲ به‌طور خلاصه آمده است.

بحث

در این مطالعه، میزان کارایی استفاده از ترکیب میزوپروستول و لتروزول در مقابل میزوپروستول به‌تنهایی در ختم حاملگی‌های از دست‌رفته زیر ۹ هفته در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان جامع زنان (میرزا کوچک‌خان) مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. نتایج Lee میزان موفقیت میزوپروستول واژینال به‌تنهایی را در

مطالعه ما ۱۳/۱٪ در گروه ترکیبی در برابر ۱۵/۹٪ در گروه میزوپروستول بود، در حالی که در مطالعه Lee میزان شیوع تهوع در گروه ترکیبی در گروه میزوپروستول به طور معناداری کم تر بود (۸/۳٪ در برابر ۱۹٪).^۴ میزان استفراغ در مطالعه ما در گروه ترکیبی مشابه گروه میزوپروستول و ۶/۵٪ بود در حالی که در مطالعه Lee این مقدار ۱/۲٪ در گروه ترکیبی در برابر ۳/۶٪ در گروه میزوپروستول بود.^۴ میزان عوارض در مجموع در دو گروه معنادار نبود. در پژوهش ما میزوپروستول به عنوان داروی بی خطر و دارای تحمل خوب شناخته شده است. درگیری های سیستم غدد، بیوشیمی، تنفسی، ایمنی و یا قلبی - عروقی از آن گزارش نشده است. علائم گوارشی ایجاد شده از قبیل اسهال و استفراغ خود محدود شونده بوده و عارضه جدی ایجاد نمی کند.

بالتر بودن میزان سقط کامل پس از دریافت ۸۰۰ میکروگرم در گروه میزوپروستول و لتروزول نسبت به گروه دیگر هر چند معنادار نبود ولی می تواند بیان کننده این باشد که همراه کردن لتروزول با میزوپروستول باعث شده است که در روز اول درصد سقط کامل نسبت به گروهی که میزوپروستول و پلاسبو گرفتند بیش تر باشد ولی در مواردی که سقط کامل در روز اول انجام نشده است افزودن دوز میزوپروستول تاثیری در میزان سقط کامل در دو گروه نداشته است.

از نظر میزان نیاز به کورتاژ و از نظر عوارض در بین دو گروه اختلاف معنادار مشاهده نشد.

بنابراین در مقایسه با گروه میزوپروستول به تنهایی، ترکیب میزوپروستول و لتروزول تعداد بیشتری از موارد دفع کامل محصولات حاملگی را با مصرف ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول از نگاه کلینیکی نشان داد اما این اختلاف محرز نبود و از نظر آماری معنادار نبود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه تحت عنوان "مقایسه میزان کارایی استفاده از ترکیب میزوپروستول و لتروزول در مقابل میزوپروستول به تنهایی در ختم حاملگی های از دست رفته زیر ۹ هفته در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان زنان (میرزا کوچک خان) در سال های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱" در سال ۹۲-۱۳۹۱ در مقطع دکتری تخصصی زنان و زایمان در سال ۱۳۹۲ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

در زنان قبل از شروع دوره یائسگی، لتروزول باعث افزایش ترشح گنادوتروپین ها به علت اثر فیدبک منفی استروژن بر محور هیپوتالاموس و القای تخمک گذاری می گردد.^{۱۹-۱۶} اثرات استروژن و پروژسترون در نگه داری و حفظ حاملگی اهمیت زیادی دارد.

Albercht نشان داد که تجویز مهارکننده های اروماتاز باعث کاهش استرادیول ها و سقط شد.^{۲۰} در حالی که غلظت پروژسترون تغییر نکرد و استروژن به طور مستقیم یا غیرمستقیم از پروژسترون باعث نگه داری و حفظ حاملگی در پریمات ها شد. Shi نشان داد که دوزهای کم میفهریستون در ترکیب با مهارکننده آروماتاز (نه به تنهایی) باعث اثرات جمع شونده بر خوک، موش، رت می گردد و میزان سقط ۱۰۰٪ را به وجود می آورد.^{۲۱}

هم چنین دو محدودیت در معیارهای ورود و روش مطالعه نیز می تواند توجیه کننده تفاوت نتیجه مطالعه ما نسبت به مطالعه های مشابه باشد که شامل موارد ذیل است:

با توجه به عدم وجود شرایط سقط قانونی برای جنین های زنده سالم در کشورمان، تنها از موارد سقط فراموش شده و تخمک پوچ استفاده شد که چه بسا در تفاوت نتیجه نسبت به مطالعه های مشابه موثر بوده است. به علت ملاحظات اخلاقی و فرهنگی و احتمال عدم مراجعات و پی گیری های بعدی بیماران و اجتناب از ایجاد عوارض ناشی از بقایای بارداری، فاصله زمانی کورتاژ به علت دفع ناکامل که در مطالعات مشابه حدود یک ماه بود در مطالعه ما به سه روز کاهش یافت که می تواند در افزایش گزارش تعداد موارد دفع ناکامل موثر باشد.

در مطالعه ما عوارض به صورت اسهال شایع ترین عارضه جانبی در هر دو گروه بود. میزان اسهال ۱۶/۸٪ در گروه ترکیبی و ۱۴٪ در گروه میزوپروستول در جمعیت مورد مطالعه ثبت شد و در مطالعه Lee این مقدار ۶٪ در گروه ترکیبی در برابر ۸/۳٪ در گروه میزوپروستول بود.^۴ براساس مطالعات قبلی،^{۱۸،۱۷} در ۵۷-۳۲٪ زنان پس از دریافت میزوپروستول تب شدید ($\geq 40^{\circ}\text{C}$) گزارش شد. براساس نتایج این مطالعه میزان تب از این گزارش ها کم تر (۷٪) بود.^{۲۲،۲۳}

در مطالعه Lee موردی از تب در گروه میزوپروستول دیده نشد، اما میزان تب در گروه ترکیبی ۳/۶٪ بود در حالی که در مطالعه ما در گروه ترکیبی ۸/۴٪ و در گروه میزوپروستول ۵/۶٪ بود. میزان تهوع در

References

1. Map of Misoprostol Approval page. 2008 Nov 10 [cited 2013 Nov 15]; Available from: <http://gynuity.org/downloads/>
2. World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Geneva: World Health Organization, 2003.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Care of Women Requesting Induced Abortion. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
4. Lee VC, Tang OS, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. A prospective double-blinded, randomized, placebo-controlled trial on the use of letrozole pretreatment with misoprostol for second-trimester medical abortion. *Contraception* 2011;84(6):628-33.
5. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Karmakar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(3):311-4.
6. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009;92(3):853-7.
7. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;106(1-5):71-5.
8. Lee VC, Tang OS, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. A pilot study on the use of letrozole with either misoprostol or mifepristone for termination of pregnancy up to 63 days. *Contraception* 2011;83(1):62-7.
9. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2000;15(5):1159-62.
10. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17(6):1477-82.
11. Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 mcg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril* 2009;(1):28-31.
12. Fekih M, Fathallah K, Ben Regaya L, Bouguizane S, Chaieb A, Bibi M, et al. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109(1):67-70.
13. Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception* 1985;32(1):45-51.
14. Cameron IT, Michie AF, Baird DT. Therapeutic abortion in early pregnancy with antiprogesterone RU486 alone or in combination with prostaglandin analogue (gemeprost). *Contraception* 1986;34(5):459-68.
15. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007;370(9595):1338-45.
16. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Technol* 2001;10:244-7.
17. Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005;83(1):229-31.
18. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85(2):277-84.
19. Badawy A, Metwally M, Fawzy M. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2007;14(5):559-62.
20. Albrecht ED, Aberdeen GW, Pepe GJ. The role of estrogen in the maintenance of primate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):432-8.
21. Shi L, Shi SQ, Given RL, von Hertzen H, Garfield RE. Synergistic effects of antiprogesterins and iNOS or aromatase inhibitors on establishment and maintenance of pregnancy. *Steroids* 2003;68(10-13):1077-84.
22. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9543):1248-53.
23. Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al. Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112(9):1277-83.

Letrozole and misoprostol versus misoprostol alone for termination of pregnancy: a randomized clinical trial

Zahra Rezai M.D.¹
Seydeh Sareh Heydari
Bazardehi M.D.^{1*}
Azizeh Ghasemi Nezhad M.D.¹
Amir Saeid Sadeghi M.D.²
Batool Ghorbani Yekta Ph.D.³

1- Department of Gynecology,
School of Medicine, Tehran Uni-
versity of Medical Sciences, Tehran,
Iran.

2- Department of Gastroenterology,
School of Medicine, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

3- Medical Sciences Research
Center, Islamic Azad University,
Tehran Medical Branch, Tehran,
Iran

* Corresponding author: Zanan Hospital,
Karimkhan Zand St., North Nejatollahi
St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88900002
E-mail: sshb79@yahoo.com

Abstract

Received: 27 Apr. 2013 Accepted: 19 Oct. 2013 Available online: 01 Jan. 2014

Background: To compare the success rate and side effects of letrozole and misoprostol versus misoprostol alone for medical termination of early pregnancy.

Methods: The patients requesting termination of pregnancy up to 63 days of gestation were randomized into two groups. The letrozole group received letrozole 10 mg daily for 3 days followed by 800 micrograms of vaginal misoprostol, while the placebo group received placebo for 3 days followed by the same dosage of misoprostol. The complete abortion rate and the side effects profiles of the two groups were compared. The primary outcome measure was the abortion rate.

Results: A total of 214 women were recruited. Overall complete abortion rate was 81.3%, complete abortion rate in the letrozole group was not significantly higher than that of the placebo group (84.1% compared 78.5%). After receiving 800 mcg misoprostol, 37 case (17.3%) had complete abortion that 13 cases (12%) of the misoprostol group and 24 patients (22.5%) of the combination group and after receiving 1600 mcg, misoprostol, in 137 cases (77.4%) had complete abortion that 71 patients (75.5%) of the misoprostol group and 66 cases (79.5%) was obtained for the combination group. This difference was not statistically significant ($P > 0.05$). D & C in 40 cases (18.7%) reported that was not significantly different in the two groups, 17 cases (15.9 %) in the combination group versus 23 (21.5%) in the misoprostol group. Side effects such as fever, tachycardia, diarrhea and pain were similar in the two groups there were not significantly fewer women complaining of side effects in the letrozole group than those in the placebo group ($P > 0.05$).

Conclusion: Combination of letrozole and misoprostol is as effective as misoprostol alone in complete abortion rate. Based on these results, the use of misoprostol in combination with letrozole is safe and not expensive.

Keywords: abortion, misoprostol, pregnancy.