

## بررسی تأثیر میزوپروستول در ختم حاملگی سقطهای فراموش شده

دکتر مریم جهانگیر<sup>۱</sup>، دکتر میترا بهرشی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا فاضل<sup>۲</sup>، محسن اربابی<sup>۳</sup>

### خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع سقط فراموش شده، عوارض ناشی از جراحی آن و تناقضات موجود در بررسی آثار درمانهای دارویی و به منظور تعیین تأثیر میزوپروستول وازینال در ختم حاملگی سقطهای فراموش شده تا هفته ۱۲ حاملگی، این مطالعه طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲ در بیمارستان دکتر شبیه خوانی کاشان صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در مورد ۸۰ زن حامله مبتلا به سقط فراموش شده انجام شد. بیماران بطور تصادفی در دو گروه ۴۰ نفره درمان طبی و درمان جراحی قرار گرفتند. در روش درمان طبی ابتدا از دوز ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول وازینال استفاده شد، سپس در صورت نیاز هر ۴ ساعت ۴۰۰ میکروگرم (حداکثر تا سه دوز دیگر) برحسب مقدار خونریزی وازینال یا خوراکی تجویز گردید و در صورت وجود بقایای حاملگی در سونوگرافی ۱۵ روز بعد از دوز ابتدایی کورتاژ انجام می‌شد. در روش درمان جراحی از دیلتاسیون و شارپ کورتاژ استفاده گردید. اطلاعات مربوط به بیماران از قبیل سن، رتبه حاملگی، سن حاملگی براساس LMP و سونوگرافی، سابقه سزارین و سابقه سقط در فرم اطلاعاتی ثبت شد. نتایج درمانی با استفاده از آزمونهای آماری مجذور کای، دقیق فیشر، McNemar و T زوج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۸۷/۵ درصد گروه درمان طبی سقط کامل بدون نیاز به کورتاژ داشتند و در ۹۲/۵ درصد در گروه درمان جراحی هم محصولات حاملگی با کورتاژ بطور کامل تخلیه گردید. طول مدت خونریزی در گروه درمان طبی بطور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه درمان جراحی بود ولی هیچ اختلاف قابل توجهی در میزان هموگلوبین بعد از سقط وجود نداشت. شایعترین عارضه جانبی درمان طبی، درد در ناحیه تحتانی شکم و تب بود.

نتیجه‌گیری: استفاده از میزوپروستول یک روش مؤثر با عوارض جانبی قابل تحمل برای ختم حاملگی سقطهای فراموش شده سه ماهه اول حاملگی می‌باشد که می‌تواند به عنوان جایگزین روش جراحی مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: سقط فراموش شده، میزوپروستول، کورتاژ رحمی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۱/۲۷

تاریخ تایید مقاله: ۸۴/۵/۱۷

۱- دستیار، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه زنان و زایمان

۲- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه زنان

۳- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه بیهوشی

۴. عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه انگل شناسی

پاسخگو: دکتر مریم جهانگیر

کاشان، کیلومتر ۵ جاده راوند، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

### مقدمه

هر ۱۰۰ نفر، کمتر از یک زن دچار عارضه جدی می‌شود و از هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر، یک زن فوت می‌کند (۴،۵). در ایران جهت درمان سقط فراموش شده معمولاً از روش جراحی استفاده می‌شود. کورتاژ رحمی که بطور معمول جهت درمان سقط فراموش شده مورد استفاده قرار می‌گیرد در ۱۰-۴ درصد موارد منجر به خونریزی و عفونت می‌گردد. چسبندگیهای رحمی، ترومای سرویکس، پرفوراسیون رحم، عوارض بیهوشی و اثرات منفی بر حاملگی بعدی از دیگر عوارض کورتاژ می‌باشد (۳). یکی دیگر از روشهای درمان سقط فراموش شده درمان دارویی با استفاده از

سقط فراموش شده عبارتست از هر حاملگی شکست خورده همراه با عدم خروج جنین و یا باقیماندن محصولات مرده حاملگی در رحم به مدت چند هفته (۱) که بطور کلی در ۲۰-۱۵ درصد حاملگی‌ها بروز می‌کند (۲،۳). در صورت باقیماندن محصولات حاملگی به مدت طولانی عوارضی همچون اختلالات انعقادی، عفونت و بطور نادر مرگ مادر رخ می‌دهد که مورد آخر با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. در صورت عدم سقط خودبخودی نیاز به مداخله جراحی می‌باشد که در این صورت از

میزوپروستول (*15-desoxy, 16-hydroxy, 16-methyl analogue of prostaglandin E1*) است. میزوپروستول دارویی ارزانست که در هوای اتاق پایدار می‌باشد و می‌تواند به صورت واژینال و خوراکی تجویز گردد (۶). در مورد اثرات استفاده از میزوپروستول در درمان سقط فراموش شده گزارشهای متناقضی ارائه شده است. یک سری از مطالعات بر موفقیت میزوپروستول واژینال جهت ختم حاملگی سقطهای فراموش شده دلالت دارند (۳، ۷، ۸). در عین حال برخی از مطالعات مصرف میزوپروستول را برای درمان سقط فراموش شده مورد تردید قرار داده‌اند (۹، ۱۰). با توجه به شیوع سقط فراموش شده، عوارض جراحی و تناقضهای موجود در اثرات درمان دارویی و به منظور تعیین تأثیر درمان طبی با میزوپروستول واژینال بر روی سقط فراموش شده، این مطالعه بر بیماران بستری در بیمارستان دکتر شبیه‌خوانی کاشان طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲ صورت گرفت.

#### مواد و روشها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی روی ۸۰ بیمار انجام شد. زنان دارای سن ۴۲-۱۹ سال مبتلا به سقط فراموش شده با ۱۲ هفته حاملگی (تایید شده توسط سونوگرافی) وارد مطالعه شدند. زنانی که سابقه بیماری قلبی، هیپرتانسیون، آسم، گلوکوم، بیماری التهابی روده، اپی‌لپسی کنترل نشده، آلرژی شناخته شده به پروستاگلاندین *E1* بیماری کبدی شدید، خونریزی شدید و باز بودن دهانه داخلی سرویکس بودند و یا در دوران شیردهی بسر می‌بردند، از مطالعه حذف شدند. بعد از تایید کمیته اخلاق دانشگاه، بیماران در مورد روشهای درمانی و عوارض بالقوه آنها توجیه شده و از تمامی بیماران رضایتنامه دریافت شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه ۴۰ نفری شامل گروه مورد (دریافت‌کننده میزوپروستول) و گروه شاهد (دیلاتاسیون و شارپ کورتاژ) تقسیم شدند.

بیماران گروه جراحی (گروه شاهد) تحت عمل دیلاتاسیون و شارپ کورتاژ توسط متخصص زنان قرار گرفتند. در صورتی که در اتاق عمل دیلاتاسیون سرویکس امکانپذیر نبود بیمار بعد از انتقال به بخش درمان دارویی شده تا بهبودی کامل مورد پیگیری قرار می‌گرفت و از مطالعه نیز حذف می‌گشت. در گروه درمان طبی (گروه مورد) ابتدا از ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال (۴ قرص ۲۰۰ میکروگرمی) استفاده شد، سپس برحسب نیاز هر ۴ ساعت ۴۰۰ میکروگرم و حداکثر تا سه دوز میزوپروستول تجویز گردید. قرصها در فونیکس خلفی واژن قرار داده می‌شدند. در طول بستری از زمان شروع اولین دوز تا ۴

ساعت بعد از تجویز آخرین دوز دارو، علایم حیاتی بیمار از جمله فشار خون، تعداد نبض و درجه حرارت هر یک ساعت کنترل و در برکه مخصوص ثبت می‌گردید. در صورت ایجاد درد شدید شکم، داروی مسکن از قبیل آمپول میریدین ( $50\text{ mg}$  عضلانی) یا شیاف دیکلوفناک سدیم ( $100\text{ mg}$ ) و در صورت وجود تب بالاتر از  $38$  درجه سانتیگراد، استامینوفن (هر ۴ ساعت) تجویز می‌شد. در صورت وجود خونریزی شدید در طول درمان، بیمار تحت عمل کورتاژ قرار می‌گرفت. در صورت عدم سقط تا ۲۴ ساعت بعد از دوز اول، درمان طبی شکست خورده تلقی شده و بیمار کورتاژ می‌شد. اما نتیجه حاصله در یافته‌های مربوط به گروه شاهد قرار نمی‌گرفت. بیماران هر دو گروه صبح روز بعد، از بیمارستان ترخیص می‌شدند، ضمن آنکه در صورت منفی بودن گروه خون بیمار ۳۰۰ میکروگرم آمپول روگام عضلانی تجویز می‌شد. عوارض مشاهده شده در گروه درمان جراحی و درمان طبی در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت می‌گردید. بعد از کورتاژ بیماران گروه جراحی یک دوره کوتاه مدت داکسی‌سیکلین تجویز شد. بیماران گروه درمان طبی، ۱۵ روز بعد از دوز اول تحت سونوگرافی قرار گرفتند و در صورت مشاهده بقایای حاملگی، کورتاژ شدند. برای بیماران گروه جراحی در صورت وجود خونریزی غیرطبیعی یا علایم عفونت، سونوگرافی انجام شد که در صورت رویت بقایای حاملگی مجدداً تحت عمل کورتاژ قرار گرفتند. ۱۵ روز بعد از سقط، هموگلوبین در هر دو گروه اندازه‌گیری شد و از بیماران در مورد طول دوران خونریزی پرسش بعمل آمد.

اطلاعات مربوط به بیماران، نتایج معاینه و میزان هموگلوبین در فرم اطلاعاتی ثبت شد. داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه‌بندی و نتایج با استفاده از آزمونهای آماری مجدور کای، دقیق فیشر و  $T$  زوج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، ضمن آنکه بروز عوارض در هر گروه با استفاده از آزمون آماری *McNemar* بررسی شد.

#### یافته‌ها

تحقیق روی ۸۰ بیمار در دو گروه مساوی انجام گرفت. خصوصیات بیمار اعم از سن، سن حاملگی برحسب *LMP* و سونوگرافی، سابقه سزارین، سابقه سقط و نولی پاریتی به تفکیک گروههای درمانی در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است که نشان می‌دهد این خصوصیات در دو گروه، مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $P > 0.05$ ).

جدول ۱- خصوصیات فردی زنان دارای سقط فراموش شده بر حسب گروههای درمانی

گروه درمانی	خصوصیات		سن حاملگی		سن حاملگی	
	سن (سال)	سن براساس LMP (روز)	براساس سونوگرافی (روز)	سابقه سزارین (نفر)	سابقه سقط (نفر)	نولی پاریته (نفر)
گروه جراحی	28±5/6*	77/9±15	52/9±11/1	8	6	14
گروه طبی	28±5/9	81/3±16/5	52/5±12/3	6	8	16

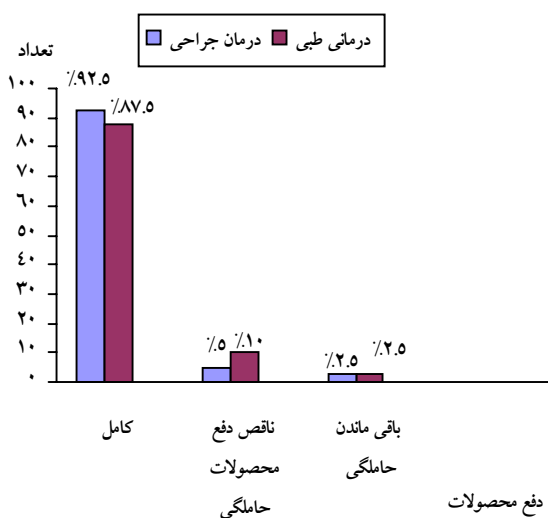
\*مقادیر بر اساس mean ±SD است.

در دو گروه معنی دار می باشد ( $P < 0/002$ ) ولی اختلاف قابل توجهی بین میزان هموگلوبین بعد از سقط در گروه درمان طبی ( $12/16 \pm 1/25$  میلیگرم در دسی لیتر) و گروه درمان جراحی ( $12/31 \pm 1/18$  میلی گرم در دسی لیتر) ملاحظه نشد ( $p > 0/05$ ) و هیچ کدام از بیماران دو گروه نیاز به تزریق خون پیدا نکردند.

در گروه درمان طبی ۲ بیمار (۵٪) به دلیل خونریزی شدید در ساعات اولیه درمان کورتاژ شدند. در ۱ نفر (۲/۵٪) به دلیل عدم جذب مناسب دارو از طریق واژن و باقیماندن حاملگی تا ۲۴ ساعت بعد از مصرف دوز اول، کورتاژ صورت گرفت و در ۲ بیمار (۵٪) نیز به دلیل مشاهده بقایای حاملگی ۱۵ روز بعد از درمان، کورتاژ انجام شد. دیلاتاسیون سرویکس در تمام بیماران گروه درمان طبی که نیاز به کورتاژ پیدا کردند لازم نشد. در مجموع ۵ نفر (۱۲/۵٪) به درمان طبی جواب ندادند و آماره McNemar نشان داد این میزان عدم پاسخ به درمان به لحاظ آماری معنی دار است ( $p < 0/06$ ). شایعترین عوارض در گروه درمان طبی شامل درد ناحیه تحتانی شکم و تب بصورت قابل توجهی از گروه جراحی بیشتر بود. سایر عوارض همچون خونریزی، لرز، استفراغ و باقیماندن بقایای حاملگی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (نمودار شماره ۲).

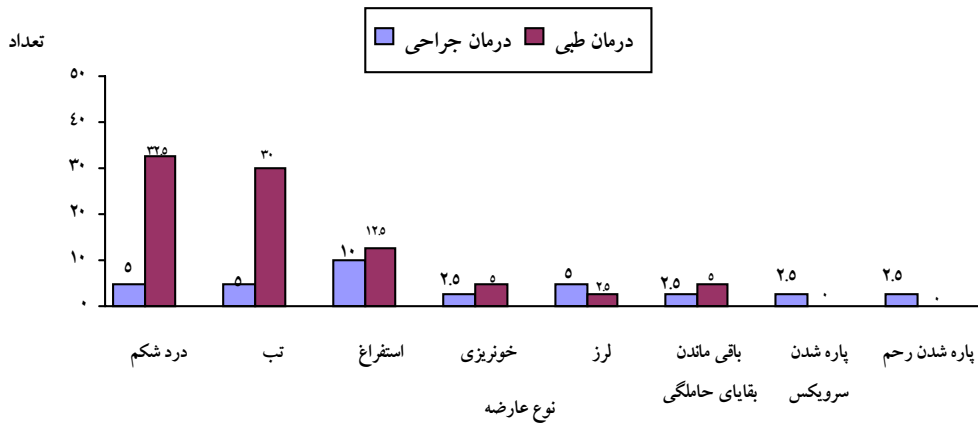
عارضه مهم در گروه جراحی، وقوع ۱ مورد (۲/۵٪) پرفوراسیون رحمی بود. از موارد مهم دیگر، یک مورد خونریزی شدید، یک مورد پارگی سرویکس، یک مورد عفونت و یک مورد باقیماندن بقایای حاملگی بعد از کورتاژ بود. در این روش مجموعاً ۵ مورد (۱۲/۵٪) عارضه مهم وجود داشت که آماره McNemar نشان داد این اختلاف نیز به لحاظ آماری معنی دار است ( $p < 0/06$ )

وضعیت دفع محصولات حاملگی بر حسب گروههای درمانی در نمودار شماره ۱ ارائه گردیده است که نشان می دهد وضعیت دفع کامل و ناقص و باقیماندن محصولات در دو گروه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ( $P > 0/05$ ).



نمودار ۱- وضعیت دفع محصولات حاملگی بر حسب گروههای درمانی

این تحقیق نشان داد در گروه درمان طبی، فاصله زمانی بین دوز اول تا شروع خونریزی  $4/8 \pm 2/5$  ساعت و فاصله زمانی بین دوز اول تا دفع محصولات حاملگی  $10 \pm 3/4$  ساعت بود. همچنین متوسط طول دوران خونریزی در گروه درمان طبی ( $3/7 \pm 12/1$ ) روز و در گروه جراحی ( $9 \pm 1/7$ ) روز بود که در روش طبی ۳ روز یا حدود ۳۴ درصد بیشتر از روش جراحی بطول می انجامید. آزمون آماری *t-test* نشان داد اختلاف مشاهده شده



نمودار ۲- توزیع ۸۰ بیمار یا سقط فراموش شده بر حسب بروز عوارض به تفکیک گروه درمانی

## بحث

بهبودی می‌یابند، در مطالعات مشابه دیگر نیز عارضه خاصی گزارش نشده است (۱۵،۱۶).

مهمترین عارضه گروه جراحی، پرفوراسیون رحمی بود که تحت لاپاراتومی تجسسی قرار گرفت. از عوارض دیگر گروه جراحی پارگی سرویکس، خونریزی شدید، عدم موفقیت در انجام کورتاژ، بروز عفونت و باقیماندن بقایا به دنبال کورتاژ بود. در مطالعه *Pridmore* و همکاران (۱۷) در آلمان شیوع پرفوراسیون رحمی ۰/۰۵ درصد بود. *Muffley* و همکاران (۳) نیز در مطالعه ای مشابه در گروه کورتاژ، یک مورد پرفوراسیون رحمی و یک مورد خونریزی شدید را گزارش کردند، ضمن آنکه در همه موارد پرفوراسیون، دیلاتاسیون مشکل سرویکس وجود داشت. در مطالعه حاضر نیز پرفوراسیون رحمی و همچنین پارگی سرویکس در اثر دیلاتاسیون مشکل سرویکس ایجاد شد. با وجود این که پرفوراسیون یک عارضه نادر در ختم حاملگی است اما عارضه‌ای جدی تلقی می‌شود که می‌تواند در کوتاه مدت باعث خونریزی تهدیدکننده حیات شود و در درازمدت نیز عوارضی نظیر باقی گذاشتن اسکار و اثرات منفی روی باروری و حاملگیهای بعدی داشته باشد (۳).

تحقیق نشان داد که در گروه درمان طبی متوسط زمان دفع محصولات حاملگی نسبت به دوز اول ۱۱ ساعت می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط *GOC* و همکاران (۱۸) در ویتنام انجام شد با مقایسه دو روش واژینال و خوراکی برای درمان سقط فراموش شده متوسط زمان دفع محصولات حاملگی در روش خوراکی ۵/۰ ساعت و در روش واژینال ۱۳/۵ ساعت بود. میزوپروستول واژینال اثر بیشتر و طولانی‌تری بر انقباض‌پذیری رحم دارد به همین دلیل در روش واژینال مدت زمان کمتری برای دفع محصولات نیاز است. بررسی عوارض درازمدت از قبیل چسبندگیهای رحمی، کاهش باروری، نارسایی سرویکس و اثرات

این تحقیق نشان داد میزان سقط کامل و بروز عوارض در گروه درمان طبی و گروه جراحی مشابه بوده است. در مطالعات انجام شده توسط *Muffley* و همکاران (۳) و *sahin* و همکاران (۱۱) نیز پاسخ به درمان در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. لیکن در مطالعات دیگر (۱۲،۱۳) میزان موفقیت درمان طبی کمتر از درمان جراحی بوده است، در این گونه مطالعات یا دوز ابتدایی کم بوده است و یا تکرار دوزهای بعدی (که برای موفقیت درمان، ضروری می‌باشد) به درستی انجام نشده است. شکست در درمان همچنین ممکن است به علت جذب ناقص یا تاخیری میزوپروستول داخل واژن رخ داده باشد. فارماکوکینتیک میزوپروستول نشان می‌دهد که حداکثر غلظت پلاسمایی آن تا ۴ ساعت بعد از تجویز واژینال حفظ می‌شود و نیز جذب آن در محیط اسیدی بهتر صورت می‌گیرد، لذا منطقی است که میزوپروستول هر ۴ ساعت تجویز شود (۳).

نتایج این تحقیق نشان داد علیرغم این که طول مدت خونریزی در درمان طبی بیشتر از درمان جراحی می‌باشد اما تفاوت معنی داری بین هموگلوبین در دو گروه وجود ندارد. در مطالعه انجام شده توسط *Davis* و همکاران (۱۴) در آمریکا طول مدت خونریزی یا لکه‌بینی با میزوپروستول طولانی‌تر بوده ولی هموگلوبین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است، این نتایج مورد تایید سایر مطالعات هم قرار گرفته است (۳،۱۱،۱۵).

در این تحقیق در گروه درمان با میزوپروستول عارضه قابل توجهی دیده نشد. تب و درد ناحیه تحتانی شکم از عوارض شایع بود که تب به واسطه اثر پروستاگلاندینی میزوپروستول و درد به خاطر ایجاد اسپاسم در عضلات رحم جهت دفع محصول حاملگی ایجاد می‌گردد و با مصرف مسکن و تب بر، به راحتی

منفی بر حاملگی بعدی در دو گروه درمان طبی و جراحی خارج از زمان مطالعه ما بود.

#### نتیجه‌گیری

برای ختم حاملگی سقطهای فراموش شده تا هفته

۱۲ حاملگی استفاده از میزوپروستول، روشی ایمن، موثر و آسان با عوارض جانبی قابل تحمل است که از عوارض بیهوشی و جراحی نیز جلوگیری می‌نماید، از این رو توصیه می‌شود این روش در ایران هم برای درمان مورد استفاده قرار گیرد. ضمناً مطالعه دیگری جهت بررسی تاثیر PH واژن در جذب میزوپروستول واژینال لازم می‌باشد.

#### Reference:

- 1-Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. **Management of spontaneous abortion.** *Am Fam Physician.* 2005 Oct 1;72(7):1243-50
- 2-Beucher G, Beillat, T, Dreyfus M. **Management of first trimester miscarriages.** *J Gynecol Biol Reprod (Paris)* 2003 Apr, 32(2):198.
- 3- Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. **Early intrauterine pregnancy failure: a randomized trial of medical versus surgical treatment.** *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):321-5; discussion 325-6
4. Scroggins KM, Smucker WD, Krishen AE. **Spontaneous pregnancy loss: evaluation, management, and follow up counseling.** *Prim Care* 2000;27:153-67
5. Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, Pymar HC. **Early pregnancy failure-current management concepts.** *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:105-13
- 6- Gilstrap LC, Cunningham,FG, Van Dorsten JP. **Operative Obstetrics, 2<sup>nd</sup> ND Edition –2002 Chapter 30.** 535:562
- 7-Sing K, Fang YF,Dong F. **A viable alternative to surgical vacuum aspiration: Repeated dose of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks.** *B J* 2003 feb,110(2) : 175-80
- 8-Szyman M, Suchonka B, ziol K, Bablock. **Use of Misoprostol in the termination of missed abortion.** *Med wieku Roz Woj.* 2003 Jul – Sep 7: 307-12
- 9- Gilstrap LC, Cunningham,FG, Van Dorsten JP. **Operative Obstetrics, 2<sup>nd</sup> Editon – 2002 Chapter 29:** 523-534
- 10- Beucher G, Beillat T, Dreyfus M. **Management of first trimester miscarriages.** *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003 Apr;32(2):198
- 11- Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. **Randomized outpatient clinical trial of medical evacuation and surgical curettage in incomplete miscarriage.** *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001 Sep;6(3):141-4
- 12- Graziosi GC, Mol BW, Reuwer PJ, Drogtrorp A, Bruinse HW. **Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial.** *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1894-9
- 13-Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. **Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol.** *Fertil Steril.*1999 Jun;71(6):1054-9
- 14- Davis AR, Robilotto CM, westhoff CL, forman S, shang J. **Bleeding Patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure.** *Hum repord.* 2004 Jul, 19 (7): 1655-8
- 15-Demetroulis C,Saridogan E,Kuda D.A **prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure.** *Human Reproduction* 200116(2):365-369
- 16-Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. **Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis.** *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1104-13
- 17- Pridmore BR, Chambers DG. **Uterin perforation during surgical abortion.** *Obstet Gyneocol* 1999, 39: 349-53
- 18- Goc NT, Bum J, Westheimer E, Winikoff B. **Medical treatment of missed abortion using misoprostol.** *Int J Gynaecol obstet – 2004 Nov; 87(2): 138-42*