

Comparison of therapeutic and side effects of misoprostol moistened with normal saline and acetic acid in induced abortion

T. Jahed Bozorgan*

N. Rahmati Jafarabadi**

Z. Zonoubi*

*Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Assistant of Obstetrics and Gynecology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Abstract

Background: Progress in the early diagnosis of fetal abnormalities and maternal life threatening diseases has increased the rate of second-trimester pregnancy termination.

Objective: The aim of this study was to compare the therapeutic and side effects of misoprostol moistened with normal saline and with acetic acid in second-trimester pregnancy termination.

Methods: In this randomized clinical trial study, 91 pregnant women in second trimester were randomly allocated to receive vaginal misoprostol moistened with acetic acid (47 cases) or with normal saline (44 cases) in Mahdieh hospital, Tehran. The successful abortion rate, induction-abortion interval, mean dose of misoprostol and adverse effects were compared between two groups using Chi-square test and T-test.

Findings: The abortion rate within 24 h was 85.1% and 56.8% in the acetic acid group and normal saline group, respectively. The mean induction-abortion interval was 26.5 ± 21.3 and 15.7 ± 14.2 hours in the normal saline group and acetic acid group, respectively. The mean dose of misoprostol was 1115 ± 570 and 775 ± 400 μg in the normal saline group and acetic acid group, respectively. The side effects and retained placenta were similar in both groups.

Conclusion: Moistening with acetic acid can increase the efficacy of misoprostol in second-trimester pregnancy termination and can decrease the dose of required medication.

Keywords: Misoprostol, Acetic Acid, Induced Abortion

Corresponding Address: Tayebeh Jahed Bozorgan, Mahdieh Hospital, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: tayebeh.jahed@yahoo.com

Tel: +98-21-55066263

Received: 23 Nov 2013

Accepted: 15 Jun 2014

مقایسه اثر درمانی و عوارض میزوپروستول مرطوب شده در نرمال سالین و اسید استیک برای القای سقط درمانی

دکتر طیبه جاهد بزرگان*

دکتر نیره رحمتی جعفرآبادی**

دکتر زهرا ذنوبی*

* استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** دستیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آدرس نویسنده مسؤول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، بیمارستان مهدیه، تلفن ۵۵۰۶۶۲۶۳-۰۲۱

Email: tayebeh.jahed@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۹۳/۳/۲۵

* چکیده

زمینه: پیشرفت‌های موجود در زمینه تشخیص زودرس ناهنجاری جنینی و بیماری‌های تهدیدکننده حیات مادر، باعث افزایش میزان ختم بارداری سه ماهه دوم شده است.

هدف: مطالعه به منظور مقایسه اثر درمانی و عوارض تجویز میزوپروستول واژینال مرطوب شده با نرمال سالین و اسید استیک در پایان دادن به بارداری در سه ماهه دوم انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. تعداد ۹۱ زن باردار در سه ماهه دوم بارداری و کاندید ختم حاملگی در بیمارستان مهدیه تهران به صورت تصادفی در دو گروه میزوپروستول واژینال مرطوب شده با نرمال سالین (۴۴ نفر) و مرطوب شده با اسید استیک (۴۷ نفر) قرار گرفتند. میزان بروز سقط، فاصله زمانی تجویز دارو تا سقط، میانگین دوز میزوپروستول مصرفی و عوارض دارویی در دو گروه براساس آزمون‌های آماری کای دو و تی تحلیل شدند.

یافته‌ها: سقط در ۲۴ ساعت اول در گروه نرمال سالین در ۵۶/۸٪ و در گروه اسید استیک ۸۵/۱٪ بود. میانگین فاصله تجویز دارو تا سقط در گروه نرمال سالین و اسید استیک به ترتیب $26/5 \pm 21/3$ و $15/7 \pm 14/2$ ساعت بود. میانگین دوز میزوپروستول مصرفی در گروه نرمال سالین و اسیداستیک به ترتیب 1115 ± 570 و 775 ± 400 میکروگرم بود. عوارض جانبی و احتباس جفت در دو گروه مشابه بود.

نتیجه گیری: مرطوب‌سازی میزوپروستول توسط اسید استیک می‌تواند تأثیر دارو را بر ختم بارداری در سه ماهه دوم، افزایش و نیاز به دارو را کاهش دهد.

کلیدواژه‌ها: میزوپروستول، اسید استیک، سقط القایی

* مقدمه:

میزوپروستول مشتق صناعی پروستاگلاندین E₁ است که در مقایسه با دیگر پروستاگلاندین‌ها به انقباض‌های قوی‌تر رحمی منجر می‌شود، در دمای اتاق قابل نگهداری است، عوارض جانبی کم‌تری دارد، ارزان قیمت، در دسترس و به سهولت قابل استفاده است. این دارو از طریق غشاهای مخاطی قابل جذب و به روش‌های خوراکی، واژینال، رکتال، زیر زبانی و دهانی قابل تجویز

امروزه دلایل مختلفی باعث ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری می‌شود از جمله: مرگ داخل رحمی جنین (IUD)، غیرطبیعی بودن جنین، بیماری‌های طبیعی مادر، کاهش شدید و پایدار مایع آمنیوتیک و پارگی زودرس غشاهای جنینی (PPROM). روش‌های مختلفی برای ختم بارداری وجود دارد که یکی از آن‌ها استفاده از پروستاگلاندین‌ها است.^(۱)

میومکتومی قبلی در رحم، آلرژی به پروستاگلاندین‌ها، خون‌ریزی واژینال قابل توجه قبل از درمان به دلیل احتمال خروج قرص واژینال، آنمی شدید ($Hgb \leq 7$)، اختلال‌های انعقادی، اختلال‌های طبعی قابل توجه (بیماری فعال کبدی، قلبی عروقی، نارسایی کلیوی، نارسایی مزمن آدرنال)، اختلال‌های نیازمند درمان با گلوکوکورتیکوئید، پارگی مامبران‌ها و واژینیت.

بیماران به صورت تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند: گروه اسید استیک (۴۷ نفر) که قرص‌های میزوپروستول با ۳ میلی‌لیتر اسید استیک ۵ درصد مرطوب و استفاده می‌شد و گروه نرمال سالین (۴۴ نفر) که مرطوب‌سازی با ۳ میلی‌لیتر نرمال سالین انجام می‌شد. در همه بیماران قرص‌های میزوپروستول با دوز اولیه ۴۰۰ میکروگرم و سپس ۲۰۰ میکروگرم هر ۶ ساعت تا حداکثر ۴۸ ساعت در فورنیکس خلفی واژن توسط پزشک تعبیه می‌شد. قبل از شروع درمان نمونه خون برای تعیین هموگلوبین، گروه خونی و Rh، عملکرد کبد، کلیه و سیستم انعقادی گرفته شد. در ضمن تمام بیماران برای اطمینان از عدم وجود واژینیت و آبریزش، ابتدا با اسپکولوم معاینه شدند و در صورت شک به آبریزش از آمینوشور برای اثبات پارگی پرده‌ها استفاده شد. طی درمان، علائم حیاتی و عوارض جانبی میزوپروستول شامل تب، لرز، تهوع، استفراغ و اسهال هر ۶ ساعت توسط پرستار بخش ثبت می‌شد.

بعد از سقط جنین، برای تمام بیماران ۲۰ واحد اکسی‌توسین در ۱ لیتر سرم رینگر با سرعت ۱۲۵ میلی‌لیتر در ساعت تزریق شد. در صورت عدم خروج جفت به صورت کامل تا یک ساعت بعد از تجویز اکسی‌توسین، کورتاژ انجام و بافت خارج شده جهت تأیید بافت‌شناسی برای آسیب‌شناسی ارسال می‌شد.

موفقیت درمان (وقوع سقط طی ۴۸ ساعت بعد از شروع تجویز میزوپروستول واژینال)، فاصله زمانی بین تجویز اولین دوز دارو تا القای سقط (خروج جنین)، میزان وقوع سقط در ۲۴ ساعت اول بعد از تجویز میزوپروستول،

در روش خوراکی و زیر زبانی به سرعت به حداکثر اثر خود می‌رسد و طی ۱ تا ۳ ساعت سطح سرمی آن کاهش می‌یابد. در روش واژینال و دهانی دیرتر به حداکثر اثر خود می‌رسد و برای مدت بیش‌تری در خون می‌ماند.^(۱) شایع‌ترین عوارض جانبی میزوپروستول عبارتند از عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال)، تب و لرز که به طور عمده در ۲۴ ساعت اول پس از تجویز دارو ایجاد می‌شوند.^(۲،۱)

مطالعه‌های انجام شده در رابطه با مرطوب‌سازی میزوپروستول با نرمال سالین قبل از ورود به واژن نشان داده است مرطوب‌سازی و غیر مرطوب‌سازی تأثیر یکسانی در القای سقط دارد.^(۳) برخی مطالعه‌ها نیز نشان داده‌اند که کاهش PH می‌تواند میزان جذب دارو و همچنین تأثیر آن را افزایش دهد.^(۴) بدین منظور برخی از متخصصین توصیه می‌کنند تا این دارو با اسید استیک مرطوب شود و سپس در کانال واژن قرار گیرد. در این خصوص، نتایج متفاوتی گزارش شده و برخی مطالعه‌ها حاکی از عدم تفاوت و برخی دیگر حاکی از برتری نتایج درمانی مرطوب‌سازی با یکی از این مواد بوده است.^(۶،۵) این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی و عوارض تجویز میزوپروستول واژینال مرطوب شده با نرمال سالین و اسید استیک در ختم بارداری در سه ماهه دوم انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شماره ثبت IRCT۲۰۱۳۱۲۰۳۱۵۶۳۴N۱ انجام شد. تعداد ۹۱ بیمار کاندید ختم بارداری در سه ماهه دوم بارداری بین هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ با بسته بودن سرویکس در بیمارستان مهدیه تهران در فاصله زمانی مهر ۱۳۸۸ تا مهر ۱۳۹۰ وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: داشتن سابقه بیش از یک مورد سزارین قبلی با برش عرضی یا سابقه برش رحمی کلاسیک یا تی شکل و

اسید استیک در ۸ بیمار (۱۷ درصد) و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/004$).

میانگین دوز میزوپروستول مصرفی در گروه نرمال سالین 1115 ± 570 میکروگرم و در گروه اسید استیک 775 ± 400 میکروگرم بود که تفاوت آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$).

احتباس بقایای جفت در گروه نرمال سالین در ۱۲ بیمار و در گروه اسید استیک در ۱۵ بیمار دیده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. بروز عوارض در گروه نرمال سالین و اسید استیک تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول شماره ۲).

جدول ۲- عوارض دارویی در دو گروه نرمال سالین (۴۴ نفر) و اسید استیک (۴۷ نفر)

سطح معنی‌داری	نرمال سالین		اسید استیک		گروه عوارض
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
$P > 0/05$	۴/۲	۲	۴/۲	۲	تب
	۶/۸	۳	۴/۲	۲	لرز
	۲/۲	۱	۲/۱	۱	تهوع
	۲/۲	۱	۲/۱	۱	استفراغ
	۲/۲	۱	۴/۲	۲	اسهال

* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد مرطوب‌سازی میزوپروستول با اسید استیک در مقایسه با نرمال سالین، باعث کاهش معنی‌داری در زمان سقط شد. مطالعه یلماز در سال ۲۰۰۵ بر روی ۶۶ مادر باردار (به منظور مقایسه اسید استیک و نرمال سالین در ختم سه ماهه دوم بارداری) نشان داد که میانگین زمان القای سقط در گروه اسید استیک به طور معنی‌داری کمتر از نرمال سالین بود (۱۲ در مقابل ۲۴ ساعت) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت.^(۵)

همین محقق در سال ۲۰۰۷ مطالعه‌ای با عنوان اثر مرطوب‌سازی قرص میزوپروستول واژینال مرطوب شده با نرمال سالین (۴۱ بیمار) با میزوپروستول واژینال خشک (۴۰ بیمار) در القای سقط سه ماهه دوم انجام و نشان داد میزان وقوع سقط و میانگین دوز مصرفی دارو در هر دو

دوز میزوپروستول، تعداد موارد احتباس جفت و بروز عوارض جانبی میزوپروستول در دو گروه درمانی مقایسه شدند.

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ۱۵ و آزمون‌های آماری کای دو و تی تحلیل شدند. حد آماری معنی‌دار $P < 0/05$ بود.

* یافته‌ها:

میانگین سن بیماران، سن بارداری، شاخص توده بدنی و میانه نوبت بارداری در دو گروه مشابه بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- متغیرهای زمینه‌ای در دو گروه نرمال سالین و اسید استیک

متغیر	نرمال سالین	اسید استیک	سطح معنی‌داری
میانگین سن بیمار (سال)	$26/6 \pm 6/5$	$27/1 \pm 6/3$	۰/۷۵۱
میانگین سن بارداری (هفته)	$17 \pm 2/3$	$16/4 \pm 2/5$	۰/۱۹۳
میانگین شاخص توده بدنی (توان ۲ قد/وزن)	$24/1 \pm 2/5$	$24/8 \pm 3/6$	۰/۲۲۴
میانه نوبت بارداری (پارینه)	۲	۲	۰/۹۳۲

در گروه نرمال سالین در ۴۰ بیمار (۹۰/۹ درصد) و در گروه اسید استیک در ۴۶ بیمار (۹۷/۹ درصد) سقط طی ۴۸ ساعت رخ داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

میانگین فاصله تجویز دارو تا سقط در گروه نرمال سالین و اسید استیک به ترتیب $26/5 \pm 21/3$ و $15/7 \pm 14/2$ ساعت بود که تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد ($P=0/006$).

سقط در ۲۴ ساعت اول در گروه نرمال سالین در ۲۵ بیمار (۵۶/۸ درصد) و در گروه اسید استیک در ۴۰ بیمار (۸۵/۱ درصد) رخ داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/003$).

در گروه نرمال سالین هیچ موردی از سقط با تجویز اولین دوز دارو دیده نشد، در حالی که این میزان در گروه

گروه یکسان بود.^(۳)

مطالعه عبدالمعبود بر روی زنان باردار ۱۴ تا ۲۶ هفته دچار مرگ جنین نشان داد که زمان سقط در PH واژن کم‌تر از ۵ در مقابل PH واژن بیش‌تر از ۵ کاهش می‌یافت (۸ در مقایسه با ۱۴ ساعت، $P < 0/001$).^(۴) در مقابل، در مطالعه پونگ ساتا بر روی ۱۷۹ خانم باردار با سن حاملگی ۱۴ تا ۲۸ هفته، میانگین زمان سقط در دو گروه میزوپروستول مرطوب شده با اسید استیک و نرمال سالین تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($24/98 \pm 16/42$) در مقابل $25/89 \pm 10/34$ (ساعت) که با مطالعه حاضر همخوانی نداشت.^(۷)

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۳۲۲ زن حامله کاندید ختم بارداری در سن حاملگی ۱۳ تا ۲۰ هفته، اثرات درمانی و عوارض میزوپروستول واژینال مرطوب شده با اسید استیک و میزوپروستول واژینال مرطوب نشده مقایسه گردید، تفاوت میانگین زمان سقط در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($12/5 \pm 1/6$) در مقابل $12/8 \pm 1/5$ (ساعت).^(۶)

در مطالعه حاضر میزان رخداد سقط در ۲۴ ساعت اول در گروه اسید استیک به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه نرمال سالین بود (۸۵/۱ درصد در گروه اسید استیک و ۵۶/۸ درصد در گروه نرمال سالین). در مطالعه یلماز، ۹۶/۷ درصد بیماران گروه اسید استیک در مقابل ۷۸/۱ درصد بیماران گروه نرمال سالین طی ۲۴ ساعت اول سقط جنین داشتند ($P < 0/001$).^(۵) در مطالعه عبدالمعبود ۱۰۰ درصد بیماران گروه اسید استیک در مقابل ۶۴ درصد بیماران گروه نرمال سالین طی ۲۴ ساعت اول سقط جنین داشتند که به طور نسبی با مطالعه حاضر همخوانی داشت.^(۴) در حالی که در برخی مطالعه‌ها تفاوت معنی‌داری در این زمینه گزارش نشده است.^(۷)

در مطالعه حاضر میزان رخداد سقط در عرض ۴۸ ساعت پس از تجویز میزوپروستول در گروه اسید استیک ۹۷/۹ درصد و در گروه نرمال سالین ۹۰/۹ درصد بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. یلماز و همکاران

موفقیت القای سقط طی ۴۸ ساعت در گروه اسید استیک را ۱۰۰ درصد گزارش کردند^(۵) که با مطالعه حاضر تفاوت چندانی نداشت.

در مطالعه حاضر میانگین دوز میزوپروستول مصرفی در گروه نرمال سالین به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه اسید استیک بود که با مطالعه‌های یلماز و عبدالمعبود مطابقت داشت.^(۵)

در مطالعه حاضر افزایش جذب میزوپروستول در گروه اسید استیک با افزایش عوارض جانبی همراه نبود و میزان دفع جفت نیز در دو گروه مورد مطالعه، تفاوتی نداشت که این نتایج با یافته‌های سایر مطالعه‌ها مشابه بود.^(۵)

به طور کلی به نظر می‌رسد محیط اسیدی واژن یا مرطوب‌سازی میزوپروستول توسط اسید استیک می‌تواند تأثیر دارو را افزایش و نیاز به دارو را کاهش دهد، بدون آن که عوارض دارویی افزایش یابد. از آنجا که فرایند سقط درمانی فرایندی دردناک و توأم با تنش است، کوتاه شدن زمان در این دوره برای بیمار و گروه درمانی حایز اهمیت است. رسیدن به نتایج بهتر، نیازمند بررسی‌های بیش‌تر در بیماران است. لیکن به دلیل بی‌عارضه بودن، بی‌هزینه بودن و عدم نیاز به امکانات و تجهیزات، می‌توان این روش را در درمانگاه‌های تخصصی زنان و زایمان و بیمارستان‌ها پیشنهاد نمود.

* مراجع:

1. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects. *Int J Gynecol Obstet* 2007 Dec; 99 Suppl 2: S160-7
2. Clark W, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy. Available at: www.uptodate.com: Updated in 2013 Aug 21
3. Ylimaz B, Kelekci S, Ertas IE, et al. Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline

moistened or dry misoprostol. Arch Gynecol Obstet 2007 Nov; 276 (5): 511-6

4. Abd-El-Maeboud KH, Ghazy AA, Nadeem AA, et al. Effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of midtrimester abortion. J Obstet Gynaecol Res 2008 Feb; 34 (1): 78-84

5. Ylimaz B, Kelekci S, Ertas IE, et al. Misoprostol moistened with acetic acid or saline for second trimester pregnancy termination: a randomized prospective double-blinded trial. Hum Reprod 2005 Nov; 20 (11): 3067-71

6. Bhattacharjee N, Saha SP, Ganguly RP, et al. A randomized comparative study on vaginal administration of acetic acid-moistened versus dry misoprostol for mid-trimester pregnancy termination. Arch Gynecol Obstet 2012 Feb; 285 (2): 311-6

7. Pongsatha S, Tongsong T. Randomized controlled study comparing misoprostol moistened with normal saline and with acetic acid for second-trimester pregnancy termination. Is it different? J Obstet Gynaecol Res 2011 Jul; 37 (7): 882-6