

## Comparison of Vaginal Misoprostol, Combined Letrozole and Misoprostol and Combined Laminaria and Misoprostol in the Preparation of Second-Trimester Cervical Abortion

Kahnamooi F<sup>1</sup>, Amani F<sup>2</sup>, vallaei M<sup>1</sup>, Azari M\*<sup>3</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, School of medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Community Medicine, School of medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. MSc in Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences and Health Services, Ardabil, Iran.

\*Corresponding author. Tel: +984533522088, Fax: +984533522082, E-mail: m.azari7980@yahoo.com

Received: Apr 19, 2017 Accepted: Sep 21, 2017

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Therapeutic abortion in the second trimester of pregnancy can be done by a number of medical or mechanical methods. The aim of this study was to compare the efficacy of vaginal misoprostol with and without letrozole and combination of misoprostol and laminaria in preoperative cervical ripening among women with under second-trimester abortion.

**Methods:** In this interventional study, 120 pregnant women with the gestational age of 20 weeks, who were candidates for therapeutic abortion, were selected and randomly divided into three groups (n=40). Proper counseling was done and a written informed consent was obtained before starting the treatment regimen. The first group received vaginal misoprostol alone and the second group received misoprostol in combination with laminaria and oral placebo. In the third group, in addition to cervical placebo on the first and second days, letrozole was prescribed, and on the third day, the patients were hospitalized and received vaginal misoprostol and third dose of letrozole. The patients were regularly examined every 4 hours, and in the absence of abortion, vaginal misoprostol was repeated after 4 hours.

**Results:** The results showed that termination of pregnancy was caused by embryo anomaly in 23 cases and fetal death in 97 cases. In this study, response to treatment was 90% in the group receiving laminaria and misoprostol 85% in the group receiving letrozole and misoprostol and 67% in the group receiving misoprostol. Regarding the duration and amount of bleeding, the groups receiving laminaria and misoprostol had the lowest duration and severity of bleeding, but this difference was not statistically significant. Combination of misoprostol and laminaria caused a significantly shorter time interval from the initiation of intervention to abortion, and pain relief was also higher than the other two groups.

**Conclusion:** Based on the obtained results, a combination of misoprostol and laminaria is recommended for induction of second-trimester therapeutic abortion.

**Keywords:** Laminaria; Misoprostol; Letrozole; Second-Trimester Abortion.

## مقایسه اثر استفاده از سه روش میزوپروستول و اژینال، ترکیب لتروزول و میزوپروستول و ترکیب لامیناریا و میزوپروستول در آماده سازی سرویکس در سقط‌های زیر سه ماهه دوم

فربیا کهنمویی اقدم<sup>۱</sup>، فیروز امانی<sup>۲</sup>، مهسا ولایی<sup>۱</sup>، مهناز آذری<sup>۳\*</sup>

۱. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. کارشناس ارشد مامائی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵ ۳۳۵۲۲۰۸۸ فاکس: ۰۴۵ ۳۳۵۲۲۰۸۲ پست الکترونیک: m.azari7980@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** سقط درمانی در سه ماهه دوم حاملگی، به دو روش دارویی و مکانیکی انجام می‌شود. از انواع روش‌های دارویی، استفاده از میزوپروستول و لتروزول و از انواع روش‌های مکانیکی، استفاده از لامیناریا قابل ذکر است. هدف از طراحی این مطالعه، بررسی مقایسه ای سه روش میزوپروستول و اژینال، ترکیب لتروزول و میزوپروستول و ترکیب لامیناریا و میزوپروستول در آماده سازی سرویکس در سقط‌های زیر سه ماهه دوم می باشد.

**روش کار:** در این مطالعه مداخله ای ۱۲۰ نفر بیمار در سن حاملگی زیر ۲۰ هفته که به علل مختلف باید تحت سقط درمانی قرار بگیرند به شکل تصادفی انتخاب شدند. این افراد به صورت تصادفی به ۳ گروه ۴۰ نفری تقسیم شده و به گروه اول میزوپروستول و اژینال و در گروه دوم لامیناریا و همزمان شیاف میزوپروستول به همراه پلاسیبو خوراکی استفاده گردید. بیماران گروه سوم علاوه بر پلاسیبو دهانه سرویکس، روز اول و دوم قرص لتروزول روزانه یک عدد به صورت سرپایی تجویز شده و روز سوم بیمار بستری شده و همراه با تجویز دوز سوم لتروزول، میزوپروستول دریافت نموده و هر ۴ ساعت بصورت منظم بیمار معاینه شد و در صورت عدم دفع جنین بعد از ۴ ساعت میزوپروستول و اژینال تکرار گردید. بیمارانی که دفع نسج داشتند تحت سونوگرافی ترنس واژینال قرار گرفتند. عدم گزارش بقایای حاملگی به عنوان سقط کامل در نظر گرفته شده و بیمار مرخص شد. در صورت گزارش بقایای بارداری بیماران تحت کورتاژ قرار گرفتند. داده ها در نرم افزار SPSS با استفاده از روش‌های آماری توصیفی و تحلیلی استفاده شد.

**یافته ها:** نتیجه نشان داد که علت ختم حاملگی در ۲۳ نفر آنومالی جنین و ۹۷ نفر مرگ جنین بود. سه گروه از نظر سنی تفاوت معنی دار از لحاظ آماری نداشتند در این مطالعه میزان پاسخ به درمان در گروه دریافت کننده لامیناریا + میزوپروستول ۹۰ درصد، در گروه دریافت کننده لتروزول + میزوپروستول ۸۵ درصد و در گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی ۶۷ درصد بود. از لحاظ مدت و میزان خونریزی هم در گروه دریافت کننده لامیناریا + میزوپروستول کمترین مدت و شدت خونریزی مشاهده گردید ولی از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** بر مبنای این تحقیق استفاده از ترکیب درمانی لامیناریا + میزوپروستول جهت آماده سازی سرویکس در سقط‌های زیر سه ماهه دوم ارجح می‌باشد.

**واژه های کلیدی:** لامیناریا، میزوپروستول، لتروزول، سقط سه ماهه دوم

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۳۰

## مقدمه

سقط القایی، خاتمه دادن به حاملگی به روش‌های طبی یا جراحی قبل از دستیابی جنین به قابلیت ادامه حیات، به دلایل جنینی و یا مادری می‌باشد [۱]. از سال ۱۹۳۰ میلادی، درمان استاندارد سقط سه ماهه اول، دیلاتاسیون و کورتاژ بوده است که می‌تواند با عوارضی مانند پر فوراسیون رحم، خونریزی‌های شدید، پارگی سرویکس و عفونت همراه باشد [۲] و آماده‌سازی سرویکس قبل از مداخلات جراحی در کاهش این عوارض موثر می‌باشد. روش‌های مورد استفاده برای آمادگی سرویکس به دو روش مکانیکی و دارویی تقسیم می‌شود. تکنیک‌های مکانیکال متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک سرویکس می‌باشند. از انواع متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک لامیناریا دیجیتاتا<sup>۱</sup> و لامیناریا ژاپونیکا<sup>۲</sup> می‌باشند که از جلبک دریایی قهوه‌ای تهیه شده و جهت القای لیبر در داخل سرویکس گذاشته می‌شوند [۳-۴]. لامیناریا دیجیتاتا گونه‌ای از جلبک می‌باشد که در آب‌های سرد رشد می‌کند. ساقه این جلبک پس از بردن و کندن پوست آن، شکل داده شده خشک و استرلیزه گردیده و بر اساس اندازه بسته بندی می‌شود (کوچک ۳ تا ۵ میلیمتر، متوسط ۶ تا ۸ میلیمتر، بزرگ ۸ تا ۱۰ میلیمتر) این گیاه خاصیت جذب کنندگی آب دارد و وقتی در دهانه سرویکس تعبیه می‌شود از طریق جذب آب از کمپلکس‌های پروتئوگلیکان و تجزیه این کمپلکس‌ها سبب نرم و متسع شدن سرویکس می‌شود، قسمت اعظم این دیلاتاسیون در ۶ ساعت اول اتفاق می‌افتد. دیلاتاسیون آرام و تدریجی سرویکس به وسیله لامیناریا قبل از شروع سقط خطر زخم و تروما به سرویکس را کاهش می‌دهد از آنجایی که لامیناریا از منابع طبیعی استخراج می‌شود، لذا عوارض آن کم است. تنها کنترااندیکاسیون لامیناریا

حساسیت به آن می‌باشد [۲]. در دهه اخیر، روش‌های طبی، جایگزین مناسبی برای ختم بارداری در سه ماهه اول شده‌اند [۵،۶].

از روش‌های طبی استفاده از میزوپروستول<sup>۳</sup> و لتروزول<sup>۴</sup> می‌باشد. میزوپروستول یک آنالوگ صناعی پروستاگلندین ۱ است که جهت پیشگیری و درمان اولسر پپتیک ناشی از استفاده طولانی مدت داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به کار می‌رفت. این داروی ارزان قیمت در دمای اتاق نگهداری شده و عوارض جانبی اندکی دارد [۷]. قابلیت بیولوژیک سیستمیک میزوپروستول در شکل واژینال آن سه برابر، بیشتر از شکل خوراکی این دارو است [۸]. مطالعات انجام شده با میزوپروستول نشان می‌دهند که این نوع پروستاگلندین، جایگزین مناسبی برای دیلاتاسیون و کورتاژ است و بیماران را از خطرات حاصل از جراحی و بیهوشی رهایی می‌بخشد [۹].

میزوپروستول به طور وسیعی برای القای زایمان در سه ماهه دوم، نرم شدن سرویکس قبل از استفاده از وسیله، کورتاژ، هیستروسکوپ، سقط‌های درمانی، بیوپسی اندومتر، ختم زودرس حاملگی، درمان سقط ناقص یا سقط فراموش شده، درمان خونریزی پس از زایمان و القای زایمان زمان ترم استفاده می‌شود [۵].

مهارکننده‌های آروماتاز نسل سوم از جمله مهارکننده غیراستروئیدی مانند لتروزول اثرات برگشت پذیر و قوی دارند. فقدان اثرات آنتی استروژنی از دیگر مزایای مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول به شمار می‌آید که این امر موجب جلوگیری از تداخل مورفولوژی اندومتر و مخاط سرویکس می‌گردد [۶]. مهارکننده آروماتاز اثرات آندروژنی پروژسترونی و یا استروژنی ندارند به همین دلیل به نظر می‌رسد که مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول می‌تواند بستر جدیدی در علم پزشکی در حوزه زنان باز کرده و به عنوان یک انتخاب درمانی قابل توجه باشد [۱۰].

<sup>1</sup> Laminaria Digitata

<sup>2</sup> Laminaria Japonica

<sup>3</sup> Misoprostol

<sup>4</sup> Letrozol

بعضی مطالعات نشان داده اند که لامیناریا موجب افزایش زمان القا تا زایمان و نیز زمان خروج جفت می‌شود؛ درحالی که از نظر عوارض نشان می‌دهند که زمان القای لیبر تا زایمان در گروه لامیناریا نسبت به میزوپروستول کوتاهتر بوده، بدون آن که عوارض بیشتری داشته باشد [۱۱]. برخی مطالعات نیز نشان داده اند که در مقایسه با روش‌های مکانیکال، پروستاگلاندین‌ها بیشتر باعث تحریک بیش از حد رحم می‌شوند، ولی عوارض عفونی با لامیناریا بیشتر است [۱۱، ۱۲]. در برخی مطالعات دیگر میزان بروز عوارض جانبی در گروه‌های لامیناریا و پروستاگلاندین‌ها تفاوت معنی‌داری نداشته است [۱۳].

در حال حاضر القای فعال لیبر در حال شایع‌تر شدن است ولی برخی صاحب نظران به دلایلی مانند خطر لیبر سریع و یا افزایش میزان زایمان سزارین به ویژه در زنان بارداری اول از اینکار حمایت نکرده اند، با این حال نیاز به القای فعال لیبر در بسیاری از موارد اورژانسی مانند پارگی پرده‌ها همراه با کوریوآمیونیوتیس<sup>۱</sup> و یا اکلامپسی شدید بر همگان مشخص است. وضعیت سرویکس و مطلوب بودن آن برای القای لیبر بسیار مهم است و در بسیاری از وضعیت‌های نیازمند القای زایمان قبل از شروع لیبر، وضعیت سرویکس نامطلوب است. به همین دلیل امروزه توجه خاصی به آماده سازی سرویکس قبل از القای زایمان شده است [۱۴]، لذا باتوجه به عدم مقایسه سه روش با هم، تصمیم گرفته شد که هر سه روش با هم بررسی و مورد مقایسه قرار گیرد.

### روش کار

این مطالعه یک مطالعه مداخله ای چند سو کور از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد که در سال ۱۳۹۵ بر روی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان علوی اردبیل که در سن حاملگی زیر ۲۰ هفته بدلیل مرگ ثابت‌شده جنین باید تحت سقط درمانی قرار می‌گرفتند، انجام

شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه ۴۰ نفر برآورد شد. در این مطالعه ۱۲۰ نفر بیمار در سن حاملگی زیر ۲۰ هفته با استفاده از روش تصادفی سازی بلوکی در گروه‌های سه گانه قرار گرفته و بعد از اخذ شرح حال دقیق و معاینه بدنی کامل، نمونه خون برای شمارش سلول‌های خونی قبل و بعد از مداخله، تست عملکرد کبدی و کلیوی گرفته شد. معیار ورود در مطالعه شامل حاملگی زیر ۲۰ هفته، کاندید سقط درمانی بعلت مرگ ثابت شده جنین که با سونوگرافی تاییدشده یا آنومالی شدیدی که جنین قابلیت ادامه حیات نداشته باشد، بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه سزارین، بیماری‌های آدرنال، کانسره‌های وابسته به استروئید، آسم، سابقه ترومبوآمبولی بود. به بیماران در وهله نخست درمورد روش‌های درمان و مزایا و عوارض آنها توضیح داده شده و رضایت آگاهانه اخذ گردید. این افراد براساس طرح بلوک تصادفی و بدون اطلاع فرد به ۳ گروه ۴۰ نفری تقسیم شده و توسط مجری طرح به گروه اول میزوپروستول واژینال (۶۰۰ میکروگرم هر ۴ ساعت تا ۱۳ هفتگی و ۲۰۰ میکروگرم از ۱۴ تا ۲۰ هفتگی هر ۴ ساعت تا ۵ دوز به همراه پلاسموهای خوراکی) و به گروه دوم لامیناریا بر حسب اندازه داخل سرویکس فرو برده شده و همزمان شیاف میزوپروستول با دوزهای فوق‌الذکر در فورنیکس خلفی واژن گذاشته شد (در این گروه پلاسمو خوراکی هم استفاده شد) و به گروه سوم علاوه بر پلاسمو، روز اول و دوم قرص لتروزول ۱۰ میلی‌گرم روزانه یک عدد به صورت سرپایی تجویز شده و روز سوم بیمار بستری شده و همراه با تجویز دوز سوم لتروزول، بر حسب هفته حاملگی شیاف میزوپروستول استفاده گردیده و هر ۴ ساعت بصورت منظم بیمار معاینه شد و در صورت عدم دفع جنین بعد از ۴ ساعت میزوپروستول واژینال تکرار گردید. بیمارانی که در طی مدت بستری در بیمارستان دچار خونریزی واژینال شدید شدند کورتاژ

<sup>۱</sup> Chorioamnionitis

### یافته ها

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار وارد مطالعه شدند که علت ختم حاملگی در ۲۳ نفر آنومالی جنین و ۹۷ نفر مرگ جنین بود. میانگین سنی بیماران در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $۲۷/۰۶ \pm ۳/۹۵$  سال و در گروه دریافت کننده میزوپروستول + لامیناریا  $۲۸/۵۳ \pm ۵/۲۴$  سال و در گروه میزوپروستول + لتروزول  $۲۸/۱۲ \pm ۴/۳۳$  سال بود. گروه بندی سنی بیماران نشان داد که اکثر بیماران در گروه سنی بین ۲۱ تا ۳۰ سال قرار دارند. سه گروه از نظر سنی تفاوت معنی دار از لحاظ آماری نداشتند ( $p=۰/۰۸۷$ ).

میانگین سن بارداری بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $۱۷/۷۷ \pm ۱/۱۱$  هفته و در گروه دریافت کننده میزوپروستول + لامیناریا  $۱۹/۱۱ \pm ۱/۱۸$  هفته و در گروه دریافت کننده میزوپروستول + لتروزول  $۱۸/۸۵ \pm ۱/۲۳$  بود. همچنین میانگین سن بارداری بر اساس سونوگرافی در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $۱۷/۱۳ \pm ۰/۶۸$  هفته و در گروه میزوپروستول + لامیناریا  $۱۸/۸۰ \pm ۱/۵۸$  هفته و در گروه دریافت کننده میزوپروستول + لتروزول  $۱۷/۰۳ \pm ۱/۵۲$  بود. گروه های مورد مطالعه از لحاظ سن بارداری تفاوت معنی دار آماری با همدیگر نداشتند.

از نظر پاسخ به درمان و انجام سقط کامل در گروه دریافت کننده لامیناریا + میزوپروستول،  $۳۶$  ( $۹۰/۰$ ) نفر از بیماران پس از دریافت لامیناریا و میزوپروستول سقط داشتند و  $۴$  نفر ( $۱۰/۰$ ) سقط کامل نداشتند و کاندیدای کورتاژ جراحی شدند. در گروه دریافت کننده لتروزول + میزوپروستول نیز  $۳۴$  ( $۸۵/۰$ ) نفر از بیماران پس از دریافت لتروزول و میزوپروستول سقط داشتند و  $۶$  نفر سقط کامل نداشتند و کاندیدای کورتاژ جراحی شدند. در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $۲۷$  ( $۶۷/۵$ ) نفر

اورژانسی شده و بیمارانی که دفع نسج داشتند تحت سونوگرافی ترنس واژینال قرار گرفته در صورت عدم گزارش بقایای حاملگی به عنوان سقط کامل در نظر گرفته شده و بیمار مرخص گردید. در صورت گزارش بقایای بارداری بالای ۱۰ سی سی و یا عدم دفع نسج تحت کورتاژ قرار گرفتند. در این تحقیق بیمارانی که سابقه سزارین هستند و یا خونریزی شدید یا آبریزش یا سابقه آلرژی به داروی خاص و یا آسم، گلوکوم، بیماری قلبی ریوی دارند از مطالعه خارج شدند. در این تحقیق قبل از تجویز دارو درباره شیوه درمان، عوارض دارویی و فواید آن به بیماران توضیحات کافی داده شد و در صورت اخذ رضایت کتبی از بین افراد داروهای مذکور تجویز و در صورت عدم رضایت بیمار از پژوهش خارج شدند. بیماران تا پایان سقط درمانی تحت نظارت کامل و دقیق قرار داشتند و از جهت میزان داروهای مورد نیاز، تعداد روزهای بستری، نیاز به کورتاژ (در صورت باقی ماندن جفت و بقایای حاملگی بر اساس سونوگرافی روز بعد از دفع جنین)، نیاز به داروی مسکن، علائم و عوارض داروها (تهوع، استفراغ، راش، اسهال، تب ولرز) و فاصله زمانی شروع درمان تا دفع جنین بر اساس ساعت، مورد بررسی قرار گرفتند. برای هر یک از بیماران پرسشنامه ای شامل شدت درد بر مبنای  $VAS^1$ ، سن حاملگی بر اساس سونوگرافی و یا تاریخ آخرین قاعدگی، سابقه آلرژی و علت ختم حاملگی، میزان خونریزی، تب، تهوع، اسهال و... تکمیل گردید و نتایج هر نوبت ویزیت در پرسشنامه ها ثبت شد. داده ها در نرم افزار SPSS با استفاده از روش های آماری توصیفی و تحلیلی بصورت استفاده از جداول و نمودارهای آماری بصورت میانگین و انحراف معیار و همچنین با استفاده از آزمون های تحلیلی واریانس آنوا و آزمون تی مستقل برای مقایسه داده ها استفاده شد.

<sup>1</sup> Visual Analogue Score

پس از دریافت میزوپروستول سقط داشتند، در نهایت ۱۳ نفر (۳۲/۵٪) از افراد سقط کامل نداشتند و کاندیدای درمان دیگری شدند. از نظر پاسخ به درمان تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده گردید ( $p < 0/011$ ).

سطح اولیه هموگلوبین در ابتدای مطالعه در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول  $12/30 \pm 0/92$  میلی‌گرم در دسی لیتر، در گروه دریافت کننده لتروزول+ میزوپروستول  $11/88 \pm 0/86$  میلی‌گرم در دسی لیتر و در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $12/12 \pm 0/14$  میلی‌گرم در دسی لیتر بود. گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطح اولیه هموگلوبین با یکدیگر تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ( $p = 0/092$ ).

سطح هموگلوبین در انتهای مطالعه در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول  $11/70 \pm 1/00$  میلی‌گرم در دسی لیتر، در گروه دریافت کننده لتروزول+ میزوپروستول  $11/32 \pm 0/26$  میلی‌گرم در دسی لیتر و در گروه دریافت کننده میزوپروستول  $11/02 \pm 0/97$  میلی‌گرم در دسی لیتر بود. هیچ کدام از بیماران در طی سقط درمانی احتیاج به تجویز خون پیدا نکردند. سطح هموگلوبین در انتهای مطالعه در گروه‌های مورد مطالعه دارای اختلاف آماری معنی‌داری نبودند ( $p = 0/085$ ). همچنین در مقایسه درون گروهی، گروه‌های مورد مطالعه در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه سطح هموگلوبین پایین‌تری داشتند.

شیوع عوارض جانبی در دو گروه مورد مطالعه پس از دریافت دارو و در طول مدت مطالعه (تهوع، استفراغ، اسهال، آب ریزش بینی، سردرد و تب) بررسی گردید از نظر شیوع عوارض جانبی گروه‌های مورد مطالعه در هیچ کدام از موارد تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

میانگین میزان دیلاتاسیون سرویکس در گروه‌های درمانی ۶ ساعت بعد از مداخله با آزمون آنوا نشان داد که این اختلاف در گروه‌های درمانی معنی‌دار بوده

و میانگین مقیاس عددی سنجش شدت درد در گروه دریافت کننده میزوپروستول+ لامیناریا در زمان سقط از همه گروه‌های مورد مطالعه کمتر می‌باشد. فاصله زمانی استفاده از دارو تا سقط در گروه‌های مورد مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که این فاصله زمانی در گروه دریافت کننده میزوپروستول به طور معنی‌داری بیشتر از بقیه گروه‌ها می‌باشد و کمترین فاصله زمانی مربوط به گروه دریافت کننده میزوپروستول+ لامیناریا می‌باشد ( $p = 0/045$ ). نتایج ارزیابی با آنالیز آماری با تی تست نشان داد که این اختلاف در بین گروه دریافت کننده میزوپروستول با لتروزول+ میزوپروستول معنی‌دار بوده ( $p = 0/033$ ) و در میزوپروستول با لامیناریا+ میزوپروستول نیز این معنی‌داری وجود دارد ( $p = 0/013$ ) در بین گروه دریافت کننده میزوپروستول+ لتروزول با میزوپروستول+ لامیناریا نیز معنی‌داری مشاهده گردید ( $p = 0/043$ ).

از لحاظ مقدار خونریزی در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول، ۵ نفر (۱۲/۵٪) از افراد خونریزی کم، ۲۷ نفر (۶۷/۵٪) از افراد خونریزی متوسط و ۸ نفر (۲۰٪) افراد خونریزی زیاد داشتند. در گروه دریافت کننده لتروزول+ میزوپروستول ۳ نفر (۷/۵٪) از افراد خونریزی کم، ۲۹ نفر (۷۲/۵٪) از افراد خونریزی متوسط و ۸ نفر (۲۰٪) از افراد خونریزی زیاد داشتند و در گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی ۳۱ نفر (۷۷/۵٪) از افراد خونریزی متوسط و ۹ نفر (۲۲/۵٪) از افراد خونریزی زیاد داشتند. از لحاظ مدت خونریزی، در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول، ۴ نفر (۱۰٪) از افراد در حدود چند ساعت، ۲۱ نفر (۵۲/۵٪) از افراد در حدود یک روز و ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) از افراد بیشتر از یک روز خونریزی را تجربه کردند. در گروه دریافت کننده لتروزول+ میزوپروستول، ۲ نفر (۵٪) از افراد در حدود چند ساعت خونریزی داشتند، ۲۰ نفر

[۱۵] بود. در مطالعه رضایی و همکاران در ارتباط با مقایسه میزان تاثیر ترکیب لتروزول+ میزوپروستول، و میزوپروستول به تنهایی، میزان القای سقط کامل در گروه ترکیبی ۸۴/۱ درصد و در گروه میزوپروستول تنها، ۷۸/۵ درصد بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ). در نهایت این مطالعه گزارش کرد که میزان تاثیر استفاده از میزوپروستول+ لتروزول به اندازه تاثیر استفاده از میزوپروستول به تنهایی، می‌باشد [۱۶].

لی و همکاران نیز در یک مطالعه کارآزمایی در سال ۲۰۱۱ بر روی ۱۶۸ زن با سن حاملگی زیر ۶۳ روز، درمان با لتروزول قبل از میزوپروستول را بررسی کردند. در این مطالعه، افراد گروه مداخله روزانه ۱۰ میلی‌گرم لتروزول به مدت ۳ روز دریافت کردند، سپس ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول داخل واژنی تک دوز دریافت کردند. افراد گروه کنترل تنها، میزوپروستول تک دوز را دریافت کردند. میزان سقط کامل در گروه لتروزول به همراه میزوپروستول ۸۶/۹ درصد و در گروه میزو پروستول ۷۲/۶ درصد بود. میزان موفقیت در انجام سقط کامل در گروه دریافت کننده لتروزول به طور معنی‌داری بیشتر از گروه میزوپروستول تنها بود. همچنین در این مطالعه تفاوت معنی‌داری از لحاظ بروز عوارض جانبی در میان دو گروه مشاهده نشد [۱۷]. همچنین یانگ و همکاران نشان دادند که استفاده از ۱۰ mg لتروزول به مدت ۷ روز قبل از استفاده از ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول به صورت واژینال، میزان سقط کامل را تا ۹۵ درصد افزایش می‌دهد [۱۸].

بیشترین میزان دیلاتاسیون سرویکس در زمان اندازه‌گیری به ترتیب در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول، لتروزول+ میزوپروستول و میزوپروستول قرار داشت. این نتایج با نتایج بهرشی و همکاران که در مطالعه خود نتیجه گرفتند میزان دیلاتاسیون سرویکس در گروه دریافت کننده لامیناریا

(۵۰٪) از افراد در حدود یک روز و ۱۸ نفر (۴۵٪) از افراد بیش از مدت یک روز خونریزی را تجربه کردند و در گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی، ۱ نفر (۲/۵٪) از افراد در حدود چند ساعت خونریزی داشت، ۱۹ نفر (۴۷/۵٪) از افراد در حدود یک روز و ۲۰ نفر (۵۰/۰٪) از افراد بیش از مدت یک روز خونریزی را تجربه کردند. از لحاظ مدت خونریزی بین گروه‌های مورد مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $p = 0/126$ ).

میانگین مقیاس عددی سنجش شدت درد در گروه‌های درمانی در ۴ ساعت بعد از مداخله و در زمان سقط اندازه‌گیری و ارزیابی گردید. نتایج آماری با آزمون آنوا نشان داد که این اختلاف در گروه‌های درمانی معنی‌دار بوده و میانگین مقیاس عددی سنجش شدت درد در گروه دریافت کننده میزوپروستول+ لامیناریا در زمان سقط از همه گروه‌های مورد مطالعه کمتر می‌باشد.

## بحث

سقط درمانی توسط دارو به عنوان جایگزینی برای کورتاژ جراحی در موارد جنین دارای آنومالی و یا جنین غیرقابل حیات و همچنین در موارد سقط فراموش شده می‌باشد. استفاده از این روش هم هزینه کمتری داشته و هم عوارض جراحی نظیر خونریزی و میزان عفونت و نیز استرس بیماران را کاهش می‌دهد.

در این مطالعه میزان پاسخ به درمان در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول ۹۰ درصد، در گروه دریافت کننده لتروزول+ میزوپروستول ۸۵ درصد و در گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی ۶۷ درصد بود. این نتایج با نتایج سالاری و همکاران [۱] که عنوان کردند نیاز به کورتاژ در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول کمتر از گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی است مطابقت دارد. همچنین این نتایج همسو با نتایج جاین و همکاران

۴/۴ برابر بیشتر از گروه دریافت کننده میزوپروستول در القای لیبر می‌باشد، مطابقت دارد.

فاصله زمانی سقط نیز در در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول از گروه‌های دیگر کمتر بود. این نتایج با نتایج سالاری و همکاران، و پاز و همکاران [۱۹] که عنوان کردند فاصله بین شروع درمان تا دفع جنین در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول کمتر از گروه دریافت کننده میزوپروستول است مطابقت داشته ولی با نتایج بورگاتا و همکاران [۲۰] غیر همسو می‌باشد.

در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری بین عوارض و علایم دارویی در بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نگردید که مشابه مطالعات جاین و همکاران [۱۵] و سالاری و همکاران [۱] می‌باشد.

از لحاظ مدت و میزان خونریزی در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول کمترین مدت و شدت خونریزی مشاهده گردید ولی از لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار نبود.

میزان هموگلوبین دو گروه در ابتدا تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند، اما در انتهای مطالعه میزان هموگلوبین گروه دریافت کننده میزوپروستول کمتر از گروه‌های دیگر بود ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در گروه‌های مورد مطالعه عوارض جانبی اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند که همسو با نتایج لی و همکاران [۱۷] می‌باشد.

در مطالعه جاژن و همکاران [۲۱] میانگین نمره درد در گروهی که تنها لامیناریا استفاده کرده بود بیشتر از گروه میزوپروستول بود. در این مطالعه میانگین نمره درد در گروه دریافت کننده لامیناریا+ میزوپروستول

از گروه‌های دیگر کمتر بود که این نتایج همسو با نتایج خوشیده و همکاران [۲۲] می‌باشد.

### نتیجه گیری

استفاده از لامیناریا و لتروزول به همراه میزوپروستول در آماده‌سازی سرویکس در سقط‌های زیر سه ماهه دوم در مقایسه با استفاده از میزوپروستول به تنهایی نتیجه بخش‌تر بوده و به نظر می‌رسد ترکیب لامیناریا و میزوپروستول دارای اثرات مثبت بیشتری نسبت به ترکیب لتروزول با میزوپروستول می‌باشد.

### پیشنهادات

با توجه به برخی نتایج بدست آمده در این مطالعه، جهت رسیدن به نتایج قطعی‌تر، انجام مطالعات مشابه در این زمینه در حجم نمونه بزرگتر و با در نظر گرفتن سایر عوامل نظیر سن جنینی، سن مادران، جنسیت جنین (به دلیل اثرات هورمونی) توصیه می‌شود.

### محدودیت‌های مطالعه

عدم همکاری خانواده‌ها برای اجرای طرح، سابقه سزارین، بیماری‌های آدرنال، کانسره‌های وابسته به استروئید، آسم، سابقه ترومبوآمبولی و استفاده از داروهای خاص.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه خانم مهسا ولایی رزیدنت زنان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می‌باشد و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT) به شماره 2016100923559N6 ثبت گردیده است.

### References

- 1- Salari Z, Sharifi L, Aali B-SH. Comparison of the Efficacy of Vaginal Misoprostol with and without Laminaria in Second Trimester Induction Abortion. JKMU.2012 Jan-Feb;19(2):160-167.[Full Text in Persian]
- 2-Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al . Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> ed. USA, New York: McGraw-Hill, 2015: 241-2.



- 3- Mirmohammadi Meybodi R, Karimzadeh Meybodi MA, Faraj Khoda T, Dehghani Firoozabadi R, Tabatabaei M. Efficacy of vaginal Misoprostol in the management of missed abortion. *JSSU*. 2005 Summer; 13(3):31-8.
- 4- Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG*. 2008 Apr; 115(5): 663-9.
- 5- Tsereteli T, Chong E, Louie K, Bokhua Z, Winikoff B. Acceptability and feasibility of 400 µg buccal misoprostol after 200 mg mifepristone for early medical abortion in Georgia. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016 Oct; 21(5):367-71.
- 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 Sep; 92(3):853-7.
- 7- Collins PW. Misoprostol: discovery, development and clinical application. *Med Res Rev*. 1990; 10:149-72.
- 8- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. 1997 Jul; 90(1):88-92.
- 9- Beucher G, Baume S, Bekkari Y, Legrand-Horras M, Herlicoviez M, Dreyfus M. Medical treatment of early spontaneous miscarriages: a prospective study of outpatient management using misoprostol. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Sep; 33(5):401-6.
- 10- Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Aug-Sep; 106(1-5):71-5.
- 11- Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomized placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG*. 2002 May; 109(5):561-5.
- 12- Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Jun; 30(3):221-5.
- 13- Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2000 Dec; 96(6):890-4.
- 14- Zargar M, Nazari MA, Hormozy L, Madovi Mohammadi H. Efficacy of transcervical foley catheter and laminaria on induction of labor in post-term pregnancy: a clinical study. *Tehran Univ Med J*. 2014 June; 72(3): 161-166. [Full Text in Persian]
- 15- Jain JK, Mishell DR, Jr. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jul; 175(1): 173-7.
- 16- Rezaei Z, Heydari S, Ghasemi Nejad A, Sadeqi A, Ghorbani yekta B. Letrozole and misoprostol versus misoprostol alone for termination of pregnancy: a randomized clinical trial. *Tehran Univ Med J*. 2014 Feb; 71(11):700-706. [Full Text in Persian]
- 17- 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 Jan; 83(1):62-7.
- 18- Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 mg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril* 2009 Jan; 91(1):28-31.
- 19- Paz B, Ohel G, Tal T, Degani S, Sabo E, Levitan Z. Second trimester abortion by laminaria followed by vaginal misoprostol for intrauterine prostaglandin F2 alpha: a randomized trial. *Contraception* 2002 Jun; 65(6):411-3.
- 20- Borgatta L, Chen AY, Vragovic O, Stubblefield PG, Magloire CA. A randomized clinical trial of the addition of laminaria to misoprostol and hypertonic saline for second-trimester induction abortion. *Contraception* 2005 Nov; 72(5): 358-61.
- 21- Gagné A, Guilbert E, Ouellet J, Roy V, Tremblay JG. Assessment of pain after elective abortion relating to the use of misoprostol for dilatation of the cervix. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Mar; 32(3):244-53.

22- Khooshideh M, Yarmohammadi N, Shahriari A, Sheikh M. Sublingual misoprostol plus laminaria for cervical preparation before surgical management of late first trimester missed abortions, a randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2017 Feb; 30(3):317-22.