

# تعیین اثر میزوپروستول با و بدون لتروزول در القای سقط طبی موفق

دکتر مقدسه جهانشاهی<sup>۱</sup>، دکتر مریم منتظری<sup>۲</sup>، دکتر سمانه محمدرضا خانی نژاد<sup>۳\*</sup>،  
دکتر ابولفضل کارگر شورکی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۲. پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۳. متخصص زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۴. متخصص رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** رویکرد دارویی سقط جنین، یک جایگزین امن و مؤثر برای روش‌های جراحی است که با سطح بالایی از رضایت بیمار همراه است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر میزوپروستول با و بدون لتروزول در درمان سقط طبی موفق و ارتباط آن با سطح تیتراژ BHCG و طول سرویکس انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی دوگروه تصادفی شده در سال ۱۴۰۰ بر روی ۱۶۸ نفر از زنان باردار با سن حاملگی زیر ۱۸ هفته کاندیدای ختم حاملگی انجام شد. افراد به‌طور تصادفی‌سازی به دو گروه A (دریافت‌کنندگان میزوپروستول و لتروزول) و B (دریافت‌کنندگان میزوپروستول و پلاسیبو) تقسیم شدند. برای تمام بیماران در روز اول بستری، آزمایشات اولیه، تیتراژ BHCG، سونوگرافی حاملگی و بررسی طول سرویکس انجام شد. پس از دریافت دارو، تمام بیماران در روز پنجم تحت سونوگرافی بررسی بقایای حاملگی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کای اسکور، تی مستقل و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج، گروه میزوپروستول + لتروزول نسبت به میزوپروستول + دارونما (۸۸/۱٪ در مقابل ۵۹/۵٪) میزان سقط موفقیت‌آمیز بیشتری داشتند. افزایش طول دهانه رحم با احتمال بالاتر سقط جنین همراه بود ( $p < 0/001$ ), در حالی که تیتراسیون BHCG نقش پیش‌بینی‌کننده‌ای در القای سقط جنین را نشان نداد ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** اضافه کردن لتروزول به رژیم دارویی میزوپروستول جهت القای سقط، منجر به افزایش درصد سقط موفقیت‌آمیز و کاهش استفاده از کورتاژ می‌شود.

**کلمات کلیدی:** تیتراسیون BHCG، سقط، لتروزول، میزوپروستول

\* نویسنده مسئول مکاتبات: سمانه محمدرضا خانی‌نژاد؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. تلفن: ۰۱۷-۳۲۲۸۷۵۸۰؛ پست الکترونیک: mrkhn1366@gmail.com



## مقدمه

سقط جنین عبارت است از ختم حاملگی با بیرون راندن جنین از رحم که می‌تواند بدون مداخله خاصی به نام سقط خودبه‌خودی یا با مداخله‌ای به نام سقط القایی انجام شود (۱). تحقیقات جدید نشان می‌دهد که نزدیک به ۷۳/۳ میلیون سقط جنین از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۹ انجام شده است که نشان‌دهنده نرخ بروز سالانه ۳۹ در هر ۱۰۰۰ زن ۱۵-۴۹ ساله است (۲). شروع سقط جنین، بار مالی زیادی را بر دوش خانواده‌ها و سیستم مراقبت‌های بهداشتی وارد می‌کند. علاوه بر این، در صورت عدم انجام سقط در محیط مناسب و زیر نظر پزشک متخصص، می‌تواند با عوارض جانبی جدی مانند پارگی رحم، سپسیس و مرگ همراه باشد (۳). مطالعات نشان می‌دهد که حدود ۵۰٪ از سقط جنین‌ها ناامن بوده و هر ساله منجر به مرگ ۷۰,۰۰۰ مادر و بیش از ۵ میلیون مورد ناتوانی موقت یا دائم می‌شود (۴، ۵). روش‌های جراحی و پزشکی، دو روشی هستند که برای القای سقط استفاده می‌شوند. روش‌های جراحی شامل: اتساع و کورتاژ و آسپیراسیون وکیوم می‌باشد، اما چون این روش‌ها مقرون به‌صرفه نیستند، روش‌های دارویی اهمیت بیشتری دارند (۶).

یکی از رایج‌ترین روش‌های دارویی، استفاده از پروستاگلاندین‌ها به‌تنهایی یا همراه با سایر داروها است (۶-۹). میزوپروستول که با نام پروستاگلاندین E1 نیز شناخته می‌شود، به‌دلیل ایمنی عالی و امکان استفاده سرپایی، توجه بیشتری را به‌خود جلب کرده است (۱۰). گزارش شده است که این دارو در ۶۳ روز اول بارداری، ۹۷٪ مؤثر است (۱۱) و در سه ماهه دوم نیز کافی است (۱۲). برای بهبود اثربخشی میزوپروستول، برخی مطالعات سعی کرده‌اند میزوپروستول را با داروهای دیگر، مانند ترکیبی از میفپریستون و میزوپروستول تکمیل کنند، اگرچه این مطالعات به‌دلیل کمبود میفپریستون محدود شده است (۱۳). لتروزول، به‌عنوان یک مهارکننده آروماتاز، به‌طور برگشت‌پذیر و رقابتی به آهن موجود در سیتوکروم P450 متصل می‌شود تا از تجمع استروژن توسط آروماتاز جلوگیری کند و از ادامه بارداری جلوگیری کند (۱۴). گزارش شده است که مصرف

ترکیبی لتروزول با میزوپروستول ممکن است در خاتمه بارداری مؤثرتر از میزوپروستول به‌تنهایی باشد، اگرچه معنی‌دار نبوده است (۱۵).

نیاز به روش ایمن و مقرون به‌صرفه سقط جنین با توجه به شرایط جهانی، به‌طور فزاینده‌ای آشکار می‌شود. علاوه بر این، استفاده از میزوپروستول به‌دلیل هزینه بالا و دردسترس نبودن آن به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه محدود است (۵). مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر میزوپروستول با و بدون لتروزول در ایجاد سقط درمانی موفق و ارتباط آن با تیتراسیون BHCG و طول دهانه رحم انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی و کنترل شده با دارونما در فاصله فروردین تا آذر ۱۴۰۰ بر روی ۱۶۸ نفر از زنان باردار واجد شرایط سقط دارویی و دارای سن حاملگی کمتر از ۱۸ هفته که در بیمارستان شهید

صیاد شیرازی گرگان مراجعه کردند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بالای ۱۸ سال، سن حاملگی کمتر از ۱۸ هفته (تأیید شده توسط سونوگرافی در روز اول مطالعه)، کاندیدهای سقط قانونی و پزشکی، سطح هموگلوبین بیش از ۱۰ گرم در لیتر و معیارهای خروج از مطالعه شامل: هر نوع حساسیت به میزوپروستول و لتروزول، داشتن وسیله داخل رحمی (IUD)، سابقه بیشتر از ۲ نوبت سزارین، میزان غیرطبیعی در آزمایشات خون قبل از درمان شامل CBC، تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی شامل اوره خون، کراتینین، آلبومین، گلوبولین، آنزیم‌های کبدی، الکترولیت‌ها، وضعیت‌های پزشکی خاص از قبیل آنمی شدید، اختلالات انعقادی، بیماری کبدی فعال، بیماری قلبی عروقی، گلوکوم، اختلالات تشنجی کنترل نشده، سابقه یا شواهد ترومبوآمبولی، بیماری‌های آدرنال، سرطان وابسته به استروئید، پورفیری و اختلالات نیازمند درمان با گلوکوکورتیکوئیدها مانند آسم برونشیال بود. معیارهای واجد شرایط بودن بر اساس مطالعه لی و همکاران (۱۶) انتخاب شدند.

حجم نمونه بر اساس مطالعه بهروزی لک و همکاران (۱۶) و با توجه به تأثیر ۸۵٪ میزوپروستول با لتروزول، ۶۷٪ میزوپروستول و دارونما در درمان سقط موفق و با در نظر گرفتن قدرت ۸۰٪ و ضریب اطمینان ۹۵٪، ۸۴ نفر در هر گروه (در مجموع ۱۶۸ نمونه) در نظر گرفته شد.

افراد شرکت کننده در مطالعه به روش بلوک‌سازی تصادفی<sup>۱</sup> به دو گروه A (دریافت کنندگان میزوپروستول و لتروزول) و B (دریافت کنندگان میزوپروستول و پلاسبو) تقسیم شدند؛ به این صورت که تمامی بلوک‌های چهارتایی ممکن (۱۲۰ بلوک) که شامل دو گروه می‌شد، نوشته شد و هر شماره‌ای به یکی از بلوک‌های جدول اختصاص یافت (ABBA, ABAB, AABB, BBAA, BABA, BAAB). بنابراین از هر حرف A و B، ۸۴ تا وجود داشت که با توجه به بلوک فوق، ۱۶۸ پاکت تهیه و در هر پاکت، حرف A یا B قرار داده و از ۱ تا ۱۶۸ شماره‌گذاری شد. در طی تصادفی‌سازی، همسان‌سازی بین دو گروه از نظر سن، پاریته مادر، نوع زایمان، سابقه سقط قبلی، ناهنجاری جنینی و مرگ جنین<sup>۲</sup> نیز انجام شد.

مداخله به این صورت بود که گروه مورد به مدت ۳ روز، روزانه ۱۰ میلی‌گرم لتروزول (شامل ۴ قرص لتراکس ۲/۵ میلی‌گرمی، داروخانه ابوریحان، ایران) و گروه شاهد قرص‌های دارونما (تولید شده توسط گروه داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گلستان) که از نظر ظاهر و طعم مشابه قرص لتروزول بود را به صورت خوراکی برای ۳ روز دریافت کردند. بیماران هر دو گروه در روز سوم مطالعه در بیمارستان بستری شدند و ۸۰۰ میلی‌گرم میزوپروستول واژینال (قرص میزوگلاندین ۲۰۰ میکروگرم، سامی‌ساز، ایران) شامل ۴ قرص ۲۰۰ میکروگرمی دریافت کردند؛ به این ترتیب که ۴ قرص ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول به‌طور همزمان توسط رزیدنت در قسمت خلفی واژن قرار داده شد و ۲۴ ساعت فرصت داشتند تا محصولات بارداری را دفع کنند. عدم دفع یا عدم شروع خونریزی یا خونریزی به میزان کمتر

روز اول قاعدگی تا ۲۴ ساعت، ۸۰۰ میکروگرم دیگر (دوز دوم میزوپروستول) برای آنها تجویز می‌شد.

پس از گرفتن اطلاعات دموگرافیک و معاینه فیزیکی، شمارش کامل خون (CBC)، گروه خون و تیتر آنتی RH و BHCG بررسی شد و اندازه‌گیری طول دهانه رحم در زمان ثبت‌نام نیز با سونوگرافی توسط متخصص زنان انجام شد. در طول مطالعه، علائم حیاتی هر ۴ ساعت یکبار بررسی و عوارض جانبی مانند تب (بیش از ۳۸ درجه)، تعریق، خستگی، تهوع و استفراغ و سایر شرایط عمومی توسط رزیدنت ثبت شد.

در بیمارانی که از تب، تهوع و استفراغ و درد شکم شکایت داشتند، پاراستامول ۳۲۵ میلی‌گرم، پرومتازین ۲۵ میلی‌گرم و پتیدین ۲۵ میلی‌گرم استفاده شد. برای بیمارانی که در طول بستری شدن در بیمارستان دچار خونریزی شدید واژن شده بودند، کورتاژ برای برداشتن بقایای بارداری انجام شد. در نهایت، تمام بیماران در روز پنجم تحت سونوگرافی ترانس واژینال با دستگاه سونوگرافی فیلیپس Affiniti 70 مدل ۲۰۱۴ توسط همان متخصص قرار گرفتند و در صورت عدم مشاهده بقایای حاملگی یا ضخامت آندومتر کمتر از ۱۰ میلی‌متر، درمان کامل سقط در نظر گرفته شد. در صورتی که بقایای حاملگی یا ضخامت آندومتر ۱۰ میلی‌متر یا بیشتر بود و هیچ بافتی خارج نشد، بیماران تحت کورتاژ و برداشتن بقایای بارداری قرار گرفتند (۱۷).

در این مطالعه سقط کامل به‌عنوان پیامد اولیه در نظر گرفته شد و در صورتی که تا دوره قاعدگی بعدی نیاز به کورتاژ اورژانسی یا انتخابی نبود، به‌عنوان سقط کامل تعریف شد. بقیه موارد به‌عنوان سقط ناقص طبقه‌بندی شدند و در این زنان کورتاژ انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و شاپیروویلیک، جهت مقایسه متغیرهای پیوسته بین دو گروه از آزمون تی مستقل، برای مقایسه متغیرهای پیوسته قبل و بعد از درمان از آزمون تی زوجی، جهت مقایسه متغیرهای طبقه‌ای از آزمون دقیق فیشر و کای اسکور و برای بررسی نقش پیش‌بینی‌کننده میزوپروستول/ لتروزول،

<sup>1</sup> Block Randomization

<sup>2</sup> Fetal Death

لتروزول) و کنترل (میزوپروستول و دارونما) وارد مطالعه شدند (شکل ۱).

میانگین سنی بیماران  $28/98 \pm 5/85$  سال و میانگین سن حاملگی  $12/53 \pm 3/45$  هفته بود. اکثر بیماران شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع داشتند. در مجموع، ۱۷ بیمار (۱/۱۰٪) تحت سقط طبی قرار گرفته بودند و ۱۲۱ بیمار (۲/۷۲٪) پاریته ۱ و بیشتر داشتند. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

طول دهانه رحم و تیتراسیون BHCG از رگرسیون لجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۲۱۰ بیمار انتخاب شدند که از این تعداد ۳۵ نفر به دلیل نداشتن معیارهای ورود و ۷ نفر به دلیل امتناع از شرکت از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۱۶۸ بیمار در دو گروه ۸۴ نفره مورد (میزوپروستول و

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران گروه مداخله و کنترل

متغیرهای مطالعه	گروه مداخله (۸۴ نفر)	گروه شاهد (۸۴ نفر)	سطح معنی داری
کمتر از ۳۰	۴۲ (۵۰)	۳۵ (۴۱/۷)	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶ (۳۱)	۲۴ (۲۸/۶)	**۰/۲۶۰
بیشتر از ۳۵	۱۶ (۱۹)	۲۵ (۲۹/۸)	
پاریته $1 \leq$	۵۹ (۷۰/۲)	۶۲ (۷۳/۸)	**۰/۰۸۳
سابقه سقط پزشکی	۱۰ (۱۱/۹)	۷ (۸/۳)	**۰/۴۴۳
سن (سال)	$28/56 \pm 5/63$	$29/39 \pm 6/108$	*۰/۳۵۸
سن حاملگی (هفته)	$12/58 \pm 3/48$	$12/43 \pm 3/45$	*۰/۷۷۲
طول دهانه رحم (میلی متر)	$35/92 \pm 7/73$	$36/46 \pm 7/64$	*۰/۶۴۵
تیتراسیون BHCG (میکروواحد/ میلی لیتر)	$189261/54 \pm 92039/58$	$777480/94 \pm 71836/94$	*۰/۳۶۷

\* آزمون تی مستقل، \*\* آزمون کای اسکوئر

متغیرهای کمی بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

میزوپروستول بیشتر بود، اما تفاوت آماری معنی داری با گروه میزوپروستول با لتروزول نداشت ( $p=0/074$ ) (جدول ۲).

شایع‌ترین عارضه جانبی در هر دو گروه از بیماران، خونریزی واژینال بود که در گروه دریافت کننده میزوپروستول به تنهایی (۶٪) بیشتر بود. همچنین عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ و تب، اگرچه در گروه

جدول ۲- مقایسه عوارض جانبی دو گروه مداخله و کنترل

عوارض جانبی	گروه مداخله (۸۴ نفر)	گروه شاهد (۸۴ نفر)	سطح معنی داری
تب	۱ (۱/۲)	۲ (۲/۴)	
خونریزی واژینال	۱ (۱/۲)	۵ (۶)	**۰/۰۷۴
اسهال	۰	۳ (۳/۶)	
تهوع و استفراغ	۱ (۱/۲)	۲ (۲/۴)	

\*\* آزمون کای اسکوئر

با توجه به جدول ۳، تعداد سقطهای موفق در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود و کورتاژ هیستروسکوپی نیز در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود ( $p>0/001$ ).

بر اساس نتایج، داده‌های سن مادر توزیع نرمال داشتند، اما داده‌های مربوط به طول دهانه رحم، سطح BHCG و سن حاملگی توزیع غیرنرمال داشتند.

جدول ۳- مقایسه پیامدهای مطالعه دو گروه مداخله و کنترل

پیامدهای مطالعه	گروه مداخله (۸۴ نفر)	گروه شاهد (۸۴ نفر)	سطح معنی داری
سقط موفقیت آمیز	۷۴ (۸۸/۱)	۵۰ (۵۹/۵)	<۰/۰۰۱
کورتاژ	۱۰ (۱۱/۹)	۳۲ (۳۸/۱)	<۰/۰۰۱

گردید ( $p < 0.001$ ). علاوه بر این، به ازای هر واحد کاهش در سایز دهانه رحم، شانس موفقیت ۰/۶۷ واحد کاهش می‌یافت؛ به عبارت دیگر، به ازای هر افزایش در سایز دهانه رحم، شانس موفقیت ۱/۴۷۹ برابر می‌شد. ( $p < 0.001$ ) (جدول ۴).

بر اساس نتایج رگرسیون لجستیک، برخلاف تیتراسیون BHCG ( $p = 0.371$ )، طول دهانه رحم نقش پیش‌بینی‌کننده‌ای در تعیین سقط موفق داشت؛ به طوری که زمانی که از میزوپروستول و لتروزول (گروه مورد) استفاده شد، شانس سقط موفق ۹/۳۴۴ برابر

جدول ۴- رگرسیون لجستیک بدون تعدیل متغیرهای جمعیت‌شناختی

نسبت شانس (سطح اطمینان %۹۵)	سطح معنی داری	مقدار آماره والد	S.E (خطای استاندارد)	B (ضریب رگرسیون لجستیک)	
۹/۳۴۴ (۳/۴۰۵-۲۵/۶۴۰)	<۰/۰۰۱	۱۸/۸۲۹	۰/۵۱۵	۲/۲۳۵	گروه (مورد/ کنترل)
۰/۶۷۶ (۰/۵۸۰-۰/۷۸۷)	<۰/۰۰۱	۲۵/۳۵۶	۰/۰۷۸	۰/۳۹۲	طول دهانه رحم
۱/۰۰۰ (۱/۰۰۰-۱/۰۰۰)	۰/۳۷۱	۰/۸۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	تیتراسیون BHCG
۷۰۶۲۶۹/۹۴۰	<۰/۰۰۱	۲۴/۹۳۳	۳/۱۵۸	۱۵/۷۷۰	مقدار ثابت

می‌داد ( $p = 0.003$ ). به طور مشابه، شاخص توده بدنی زیر ۳۰ و شاخص توده بدنی بین ۳۰ و ۳۵، شانس سقط جنین موفق را به ترتیب ۱۳/۴۴۵ و ۷۲/۰۹۴ برابر در مقایسه با شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۵ ( $p < 0.001$ ) افزایش دادند، در حالی که ارتباطی بین سن مادر، سن باروری و تیتراسیون BHCG در میزان موفقیت سقط مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ) (جدول ۵).

متغیرهای گروه، طول دهانه رحم، باروری و شاخص توده بدنی، نقش پیش‌بینی کننده معنی داری داشتند. استفاده از میزوپروستول و لتروزول، شانس سقط جنین موفق را ۱۱/۲۸۱ برابر افزایش می‌داد ( $p = 0.002$ ). برای هر واحد افزایش در طول دهانه رحم، شانس سقط موفق ۱/۴۵۳ برابر افزایش می‌یافت ( $p < 0.001$ ). افزایش ۱ واحدی در باروری، شانس سقط جنین موفق را ۵/۸۳۹ برابر افزایش

جدول ۵- رگرسیون لجستیک با تعدیل متغیرهای جمعیت‌شناختی

نسبت شانس (سطح اطمینان %۹۵)	سطح معنی داری	Wald	S.E	B	
۱۱/۲۸۱ (۲/۵۲۴-۵۰/۴۲۹)	۰/۰۰۲	۱۰/۰۵۹	۰/۷۶۴	۲/۴۲۳	گروه (مورد/ کنترل)
۰/۶۸۸ (۰/۵۷۲-۰/۸۲۷)	<۰/۰۰۱	۱۵/۹۲۱	۰/۰۹۴	-۰/۳۷۴	طول دهانه رحم
۱/۰۰۰ (۱/۰۰۰-۱/۰۰۰)	۰/۵۹۴	۰/۲۸۴	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	تیتراسیون BHCG
۰/۹۱۲ (۰/۸۰۶-۱/۰۳۳)	۰/۱۴۷	۲/۱۰۷	۰/۰۶۳	-۰/۰۹۲	سن مادر
۱/۰۷۸ (۰/۸۸۵-۱/۳۱۲)	۰/۴۵۷	۰/۵۵۲	۰/۱۰۰	۰/۰۷۵	سن بارداری
۵/۸۳۹ (۱/۷۹۳-۱۹/۰۱۷)	۰/۰۰۳	۸/۵۸۰	۰/۶۰۲	۱/۷۶۵	پاریته
---	<۰/۰۰۱	۱۸/۵۵۸			BMI بیشتر از ۳۵
۱۳/۴۴۵ (۲/۸۷۰-۶۲/۹۸۱)	۰/۰۰۱	۱۰/۸۷۸	۰/۷۸۸	۲/۵۹۹	BMI بالاتر از ۳۰
۷۲/۰۹۴ (۹/۵۷۲-۵۴۳/۰۲۰)	<۰/۰۰۱	۱۷/۲۴۴	۱/۰۳۰	۴/۲۷۸	BMI بین ۳۰-۳۵
۷۱۱۹۳۳/۸۸۲	<۰/۰۰۱	۱۲/۲۸۹	۳/۸۴۴	۱۳/۴۷۶	مقدار ثابت

## بحث

در این مطالعه که با هدف تعیین تأثیر میزوپروستول با و بدون لتروزول بر القای سقط درمانی موفق و ارتباط آن با تیتراژ BHCG و طول دهانه رحم انجام شد، گروه میزوپروستول + لتروزول نسبت به گروه میزوپروستول + دارونما (۱/۸۸٪ در مقابل ۵/۵۹٪) میزان سقط موفقیت‌آمیز بیشتری داشتند. نتایج حاضر نشان می‌دهد که استفاده از میزوپروستول و لتروزول در گروه مورد، احتمال سقط جنین موفق را افزایش می‌دهد. افزایش طول دهانه رحم با احتمال بالاتر سقط جنین همراه است. مطالعات قبلی نتایج متغیری را پس از تجویز میزوپروستول واژینال به‌تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها پیدا کرده‌اند. در مطالعه مقطعی بهنام‌فر و همکاران (۲۰۱۳)، ۳/۵۶٪ از سقط‌های کامل پس از تجویز اولیه میزوپروستول واژینال (۸۰۰ میکروگرم) و ۴/۹۲٪ پس از دوز دوم (۱۶۰۰ میکروگرم) رخ داده بود (۱۸). در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده باتاچارج و همکاران (۲۰۱۲)، با مقایسه ختم بارداری در سه ماهه دوم با میزوپروستول نمکی مرطوب یا خشک، استفاده از ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال منجر به ۹/۸۲٪ ختم کامل (در عرض ۲۴ ساعت) شد. در گزارش‌های دیگر، استفاده از میزوپروستول به‌تنهایی منجر به ۸۱-۶۸٪ سقط جنین کامل شد (۱۹، ۲۰). این نتایج اثربخشی قابل توجه میزوپروستول را در القای سقط موفق نشان می‌دهد. بدیهی است که تفاوت در میزان موفقیت مربوط به دوز، مدت درمان و شرایط زایمان در این بیماران است.

در مطالعه کارآزمایی بالینی علامه و همکاران (۲۰۲۰)، که اثربخشی میزوپروستول با لتروزول را در مقایسه با میزوپروستول با دارونما در زنانی که سقط سه ماهه اول ناموفق داشتند، ارزیابی کردند، میزان خاتمه کامل در هر دو گروه به‌ترتیب ۸۰٪ و ۷۵٪ بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (۱۴). در مطالعه تورکی و همکاران (۲۰۱۸)، تجویز ۱۰ میلی‌گرم لتروزول ۲ بار در روز به‌مدت ۳ روز و به‌دنبال آن ۸۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال منجر به سقط کامل ۷۸ درصدی شد. هنگامی که میزوپروستول به‌تنهایی تجویز شد،

میزان آن ۳۹٪ بود ( $p > 0.05$ ) (۲۱). در مطالعه کارآزمایی کنترل شده با دارونما جوان‌منش و همکاران (۲۰۱۸) که بر روی ۴۶ زن با سن حاملگی کمتر از ۲۰ هفته که کاندید سقط قانونی بودند، انجام شد، در گروه مداخله لتروزول ۱۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۳ روز به‌صورت خوراکی و در گروه دارونما، دارونما به‌مدت ۳ روز تجویز شد. در نهایت پس از ۳ روز، میزوپروستول زیرزبانی بر اساس سن حاملگی به تمام شرکت‌کنندگان تجویز شد که بر اساس نتایج، میزان خاتمه موفقیت‌آمیز بارداری در گروه لتروزول به‌طور قابل توجهی بیشتر از گروه دارونما بود (۳/۷۸٪ در مقابل ۱۳٪) ( $p = 0.001$ ) (۳).

در مطالعه نقشینه و همکاران (۲۰۱۵)، سقط کامل در گروه مورد (تجویز خوراکی روزانه ۱۰ میلی‌گرم لتروزول به‌مدت ۳ روز و به‌دنبال آن میزوپروستول زیرزبانی) ۷۶/۷٪ و در گروه شاهد (تجویز خوراکی روزانه دارونما) ۴۲/۶٪ رخ داد ( $p < 0.0001$ ) (۵). در مطالعه عباسعلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸)، سقط کامل در ۹۳/۷۵٪ از بیماران گروه مداخله پس از درمان با میزوپروستول و لتروزول رخ داد و تنها ۴ بیمار (۶/۲۵٪) تحت عمل کورتاژ قرار گرفتند. در گروه شاهد ۶۸/۷۵٪ از بیماران پس از درمان با میزوپروستول سقط کامل داشتند و ۳۱/۲۵٪ تحت کورتاژ قرار گرفتند که این تفاوت معنی‌دار بود ( $p = 0.001$ ) (۲۲). در مطالعه حاضر در دریافت‌کنندگان لتروزول قبل از درمان با میزوپروستول (گروه A)، میزان سقط موفق ۸۸/۱٪ و در گروه شاهد (گروه B) ۵۹/۵٪ بود که معنی‌دار بود. در این راستا، میزان کورتاژ در گروه لتروزول به‌طور قابل توجهی کمتر از گروه میزوپروستول به‌تنهایی بود. تجویز میزوپروستول و لتروزول (گروه مورد) احتمال سقط جنین موفق را ۹/۳۴۴ برابر افزایش داد.

تفاوت بین نتایج مطالعه حاضر و نتایج سایر مطالعات ممکن است به تفاوت در رژیم درمانی، سن حاملگی، نژاد، ژنتیک، شرایط مطالعه و ساختار دارو نسبت داده شود. روش تجویز واژینال میزوپروستول در مقابل تجویز زیرزبانی یا خوراکی ممکن است علت تفاوت بین پیامدهای موجود و نتایج مطالعات دیگر را روشن کند.

در این مطالعه بین میزان موفقیت آمیز بودن سقط جنین و سطح BHCG و سابقه سقط بین دو گروه ارتباط معنی داری وجود نداشت، با این حال، BMI، طول دهانه رحم و برابری مادری، میزان سقط موفق را در هر دو گروه افزایش داد. در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۱)، وقتی عوامل فوق مورد بررسی قرار گرفت، سابقه سقطهای قبلی و برابری مادری در گروه لتروزول کمتر از گروه دارونما بود، اما این تفاوت معنی دار نبود (۱۵).

میزوپروستول، آنالوگ پروستاگلاندینها، پس از اتصال به سلولهای میومتر باعث انقباضات شدید میومتر می شود و در نهایت بافت جنینی ترشح می کند. همچنین باعث نرم شدن و گشاد شدن دهانه رحم می شود که در نهایت منجر به بلوغ دهانه رحم می شود (۲۳). یکی دیگر از مهارکننده های آروماتاز، لتروزول با نیمه عمر نسبتاً کوتاه ۴۵ ساعت است که آنزیم آروماتاز را در جهت معکوس مهار می کند. مسدود شدن سنتز استروژن توسط این دارو منجر به افزایش گنادوتروپین درون زنا و در نهایت رشد فولیکولهای تخمدان می شود. علاوه بر این، این دارو ممکن است با مهار سنتز استروژن در سقط جنین نقش داشته باشد (۲۴، ۲۵). به نظر می رسد مهار آنزیم آروماتاز و مهار سنتز استروژن، مکانیسم بسیار مؤثرتری نسبت به عملکرد پروستاگلاندینها باشد. عوارض گزارش شده در مطالعه حاضر مشابه عوارض گزارش شده در سایر مطالعات بود (۲۶، ۲۷). شایع ترین عارضه جانبی در هر دو گروه از بیماران، خونریزی واژینال بود که بیشتر در گروه میزوپروستول رخ داد. اگرچه عوارض جانبی بیشتری مانند حالت تهوع، استفراغ و تب در گروه میزوپروستول رخ داد، اما تفاوت معنی داری با گروه لتروزول نداشت.

## منابع

1. Grimes DA, Stuart G. Abortion jabberwocky: the need for better terminology. *Contraception* 2010; 81(2):93-6.
2. Bell SO, Shankar M, Moreau C. Global Epidemiology of Induced Abortion. In *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*; 2021.
3. Javanmanesh F, Kashanian M, Mirpang S. Comparison of Using Misoprostol with or without Letrozole in Abortion Induction: A Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research (JOGCR)* 2018; 3(2):49-52.
4. Shah I, Åhman E. Unsafe abortion: global and regional incidence, trends, consequences, and challenges. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2009; 31(12):1149-58.

یکی از محدودیت های این پژوهش، تعداد محدود نمونه بود. از دیگر محدودیت ها می توان به عدم ارزیابی تمامی عوارض ذکر شده از جمله عدم ارزیابی میزان و شدت خونریزی به عنوان یکی از عوارض اصلی لرز و کاهش فشار خون در مطالعه اشاره کرد. محدودیت دیگر، عدم ارزیابی سطح کلسیم سرم قبل از تجویز کربنات کلسیم به عنوان دارونما بود.

## نتیجه گیری

افزودن لتروزول به رژیم میزوپروستول برای القای سقط، منجر به افزایش میزان ختم موفقیت آمیز و کاهش استفاده از کورتاژ می شود.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه منتج از پایان نامه دکتر سمانه محمدرضاخانی، متخصص زنان و زایمان (با کد ثبت IR.GOUMS.REC.1399.076 و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20200702047985N1) می باشد که پس از تأیید کمیته اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی به راهنمایی خانم دکتر مقدسه جهانشاهی و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و مرکز تحقیقات توسعه بالینی صیاد انجام شد. بدین وسیله از پرسنل بخش زنان و زایمان بیمارستان شهید صیاد شیرازی شهر گرگان بابت همکاری در انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می شود.

## تعارض منافع

بین نویسندگان این مقاله هیچ تعارضی وجود نداشت.

5. Naghshineh E, Allame Z, Farhat F. The effectiveness of using misoprostol with and without letrozole for successful medical abortion: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2015; 20(6):585.
6. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(8):761-9.
7. Wu HL, Marwah S, Wang P, Wang QM, Chen XW. Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific reports* 2017; 7(1):1-9.
8. Grønlund A, Grønlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard Ø. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone+ misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002; 81(11):1060-5.
9. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG: an international journal of obstetrics & gynaecology* 2006; 113(8):879-89.
10. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane database of systematic reviews* 2004(1).
11. Chen MJ, Creinin MD. Mifepristone with buccal misoprostol for medical abortion: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2015; 126(1):12-21.
12. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(1).
13. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99(4):563-6.
14. Allameh Z, Goharian M, Eslamian M. Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2020; 151(2):214-8.
15. Lee VC, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Misoprostol with or without letrozole pretreatment for termination of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2011; 117(2):317-23.
16. Behroozi-Lak T, Derakhshan-Aydenloo S, Broomand F. Evaluation of effect of letrozole prior to misoprostol in comparison with misoprostol alone in success rate of induced abortion. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 2018; 47(3):113-7.
17. Teimoori B, Esmailpoor M, Ashkezari AK, Farzaneh F. Comparison of induction abortion in the first trimester using misoprostol alone and misoprostol with estrogen priming. *blood vessels* 2019; 7:8.
18. Behnamfar F, Mahdian M, Rahimi F, Samimi M. Misoprostol Abortion: Ultrasonography versus Beta-hCG testing for verification of effectiveness. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2013; 29(6):1367.
19. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reproduction* 2000; 15(3):709-12.
20. Bhattacharjee N, Saha SP, Ganguly RP, Patra KK, Jha T, Barui G, et al. A randomized comparative study on vaginal administration of acetic acid-moistened versus dry misoprostol for mid-trimester pregnancy termination. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 285(2):311-6.
21. Torky HA, Marie H, ElDesouky E, Gebreel S, Raslan O, Moussa AA, et al. Letrozole vs. placebo pretreatment in the medical management of first trimester missed miscarriage: a randomized controlled trial. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018; 78(01):63-9.
22. Abbasalizadeh F, Sahhaf F, Sadeghi-Shabestari P, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Naghavi-Behzad M. Comparison between effect of letrozole plus misoprostol and misoprostol alone in terminating non-viable first trimester pregnancies: a single blind randomized trial. *Journal of family & reproductive health* 2018; 12(1):27.
23. Moreno JJ. Eicosanoid receptors: Targets for the treatment of disrupted intestinal epithelial homeostasis. *European Journal of Pharmacology* 2017; 796:7-19.
24. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International journal of women's health* 2011; 3:25.
25. Kallner HK, Ho PC, Gemzell-Danielsson K. Effect of letrozole on uterine tonus and contractility: a randomized controlled trial. *Contraception* 2012; 86(4):419-24.
26. Rezai Z, Heydari Bazardehi SS, Ghasemi Nezhad A, Saeid Sadeghi A, Ghorbani Yekta B. Letrozole and misoprostol versus misoprostol alone for termination of pregnancy: a randomized clinical trial. *Tehran University Medical Journal.* 2014;71(11).
27. Yazdani S, Zeinalzadeh M, Bouzari Z. Investigating the comparative effect of combined regimens of letrozole with misoprostol alone for first trimester medical abortion. *Caspian Journal of Reproductive Medicine.* 2018;4(2):17-22.