

## مقایسه تأثیر ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن

## در درمان لکه بینی ناشی از IUD

مژگان نینوائی<sup>۱</sup>، نرجس بحری<sup>۲\*</sup>، حمیدرضا سلطانی<sup>۳</sup>، زهرا دولت آبادی<sup>۴</sup>،  
دکتر سقراط فقیه زاده<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی دکترای مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران.
۲. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.
۳. کارشناس ارشد روانشناسی، گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۴. کارشناس مامایی، مرکز بهداشت منطقه یک کرج، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.
۵. استاد گروه آمار حیاتی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۲۳

## خلاصه

**مقدمه:** IUD، یکی از روش های مؤثر و قابل برگشت پیشگیری از بارداری است. یکی از مهم ترین عوارض این روش که منجر به عدم تداوم استفاده و خارج کردن آن می شود، لکه بینی است. استفاده از داورهای ضد التهاب غیر استروئیدی جهت درمان این عارضه، روشی شناخته شده است اما در تحقیقات قبلی مشخص نشده است که کدامیک از این داروها مؤثرتر هستند، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر سه داور رایج ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن در درمان لکه بینی ناشی از IUD انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه نیمه تجربی سه گروه در سال ۱۳۸۸ بر روی ۹۴۲ زنی که یک ماه از جاگذاری Cu T 380A IUD در آن ها گذشته بود و با شکایت لکه بینی به مراکز بهداشتی درمانی شهر کرج مراجعه کرده بودند، انجام شد. افراد به یکی از سه گروه ناپروکسن (۲۵۰ میلی گرم هر هشت ساعت)، ایندومتاسین (۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) و ایبوپروفن (۲۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت) تخصیص یافتند. پس از تکمیل دوره ۵ روزه درمان، بهبود یا عدم بهبود لکه بینی مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای اسکوئر، آنالیز واریانس یک طرفه و تی دانشجویی انجام شد. سطح معنی داری حداقل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** نتایج مربوط به تأثیر درمانی دارو ها نشان داد که تجویز هر سه داور ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن در بهبود لکه بینی ناشی از IUD گذاری مؤثر بود، اما بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر در مقایسه اثرات درمانی این سه دارو، ناپروکسن در بهبود لکه بینی مؤثرتر از ایندومتاسین و ایبوپروفن بود ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه گیری:** ناپروکسن در درمان لکه بینی ناشی از IUD گذاری، مؤثرتر از ایندومتاسین و ایبوپروفن است. لذا استفاده از پروتکل درمانی تجویز ناپروکسن به مدت ۵ روز جهت درمان این عارضه پیشنهاد می شود.

**کلمات کلیدی:** ایبوپروفن، ایندومتاسین، لکه بینی، ناپروکسن، وسیله پیشگیری داخل رحمی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: نرجس بحری؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران. تلفن: ۰۵۳۳-۷۲۲۳۰۲۸؛ پست الکترونیک: nargesbahri@yahoo.com

## مقدمه

وسيله پيشگيري داخل رحمى (IUD)<sup>۱</sup>، يك روش پيشگيري ايمن، مؤثر و طولانى اثر، ارزان و با قابليت برگشت سريع بارورى است (۱). اين وسيله پيشگيري از باردارى براى اولين بار در دهه هاى ۱۹۷۰ وارد بازار شد و مورد استقبال وسيعى قرار گرفت؛ به طورى كه بر اساس گزارش وزارت امور اقتصادى و اجتماعى آمريكا در سال ۲۰۰۴، حدود ۱۴۵ ميليون زن در سراسر جهان از اين روش استفاده مى كرده اند (۲) و برخى گزارشات در سال ۲۰۰۶ پيش بينى كرده اند كه هر ساله حدود ۴۱ ميليون مورد جديد IUD گذارى اتفاق بيفتد (۳). از دهه هاى ۱۹۹۰، انواع مختلفى از IUD ها طراحى و توليد شده اند، اما همچنان انواع مسى آن با پذيرش بيشترى روبرو بوده است (۴). IUD مسى 380A به عنوان يكي از روش هاى پيشگيري از باردارى بسيار مؤثر شناخته شده است؛ به طورى كه نتايج مطالعات مرتبط با اثربخشى CuT380A نشان داده است كه ميزان باردارى در سال اول استفاده از آن به ميزان ۰/۵-۰/۸ درصد براى تمام سنين است. اخيراً سازمان بهداشت جهانى و كالج آمريكايى زنان و مامايى (ACOG)<sup>۲</sup> اين روش را حتى براى نوجوانان نيز توصيه كرده اند (۵). اما استفاده از اين نوع IUD با عوارض متعدد شناخته شده اى همراه است كه از آن جمله مى توان به درد هاى لگنى، خونريزى و لكه بينى اشاره كرد (۶، ۷). بسيارى از اين عوارض در ماه هاى ابتدايى گذاشتن IUD اتفاق مى افتند و به مرور زمان کاهش مى يابند. در مطالعه سويسارى (۱۹۹۶) كه بر روى ۶۲ زنى كه IUD مسى گذاشته بودند انجام شد، دوره هاى خونريزى غير طبيعى طى سه ماه از ۲۴ درصد به ۱۹ درصد کاهش يافت و در طى يك سال به صفر رسيد. اما به هر حال اين عوارض، بسيار آزار دهنده بوده و باعث مى شوند كه برخى زنان قبل از کاهش اين عوارض، IUD خود را بردارند. در اين رابطه هوباخر و همكاران (۲۰۰۶) گزارش كردند كه دو

عارضه افزايش خونريزى و درد باعث مى شود كه ۱۵ درصد مصرف كنندگان، IUD را طى يك سال اول جاگذارى بردارند (۹).

برخى محققين علت اين عوارض را به التهاب مقاومى نسبت مى دهند كه به دليل جاگذارى IUD ايجاد مى شود. اين التهاب ناشى از افزايش ديپلاتاسيون و تراوايى عروق در آندومتر مجاور محل جاگذارى IUD است (۹). از لحاظ بافت شناسى، IUD باعث دژنراسيون اپى تليوم رحمى و تغييرات نكروتيك در غدد اندومتریال و ارتشاح وسيع لكوسيت ها در رحم مى شود (۱۰). نتايج برخى مطالعات نشان داده است كه گذاردن IUD در يكي از شاخ هاى رحم موش؛ باعث افزايش وزن رحم در همان طرف مى شود كه اين مسئله به توليد پروستاگلاندين ها نسبت داده شده و نتايج اين مطالعات حاكى از آن بود كه درمان حيوان با داروهاى ضد التهاب غير استروئيدى باعث پيشگيري از اين عارضه شده است (۱۱، ۱۲). توليد موضعى پروستاگلاندين ها مى تواند در ايجاد خونريزى رحمى دخيل باشد (۱۳). اين تغييرات به طور نسبى با داروهاى ضد التهاب غير استروئيدى درمان مى شوند و اين داروها مى توانند ديواره عروق رحمى را ضخيم كنند (۱۳). در مطالعات مختلف تأثير داروهاى ضد التهاب غيراستروئيدى (NSAIDs)<sup>۳</sup> بر لكه بينى و خونريزى ناشى از IUD مورد بررسى قرار گرفته است. از جمله روى و همكار (۱۹۸۱) و هوباخر و همكاران (۲۰۰۶) در دو مطالعه جداگانه، تأثير داروى ايبوپروفن بر درمان لكه بينى ناشى از آبودى را تأييد كردند (۱۴، ۱۵). در مطالعه بارسوال و همكار (۱۹۹۰) ايندومتاسين در کاهش التهاب رحم ناشى از IUD گذارى در ميمون ها مؤثر بود (۱۶). توپوزادا و همكاران (۱۹۸۰) و جينينگ و همكاران (۲۰۰۸) نيز در دو مطالعه مستقل، تجويز ۲۵ ميلى گرم ايندومتاسين، سه بار در روز به مدت ۵ روز را در کاهش خونريزى ناشى از IUD آزمودند كه نتايج هر دو مطالعه نشان داد كه اين درمان باعث کاهش ميزان خونريزى ناشى از IUD مى شود (۱۷، ۱۸). تأثير مگناميك اسيد در کاهش خونريزى

<sup>1</sup> Intrauterine device (IUD)

<sup>2</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

<sup>3</sup> Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

ناشی از IUD، توسط پدرون و همکاران (۱۹۸۲) نیز مورد مطالعه قرار گرفت که گزارش کردند که درمان با مفنمیک اسید باعث کاهش خونریزی در زنان مبتلا به هیپرمنوره ثانویه به IUD گذاری می شود (۱۹). در مطالعه برث وال و همکار (۱۹۹۱) تأثیر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (ایبوپروفن، ناپروکسن و ایندومتاسین) و داروهای آنتی فیبریولیتیک در کاهش میزان خونریزی ناشی از آیودی در میمون ها تا ۶۹٪ برآورد شد (۱۳). در مطالعه سیورت<sup>۱</sup> و همکار (۲۰۱۲) که بر روی موش ها انجام شد، از لحاظ تأثیر داروها، ایندومتاسین بهتر از ناپروکسن و ناپروکسن بهتر از ایبوپروفن بود (۹).

بررسی کلی مطالعات انجام شده نشان می دهد که اگرچه در تمامی این مطالعات اثرات مفید ایبوپروفن، ناپروکسن و ایندومتاسین در درمان لکه بینی ناشی از IUD به اثبات رسیده است، اما در هیچ یک از مطالعات انسانی تأثیر این سه دارو با یکدیگر مقایسه نشده است. از طرف دیگر عارضه لکه بینی مداوم و عدم وجود روزهای بدون خونریزی، در کشور ما و سایر کشورهای اسلامی به دلیل اینکه منجر به مشکلات جدی در انجام فرائض دینی می شود، اهمیت بیشتری یافته و لذا پیدا کردن یک درمان قطعی برای آن ضروری به نظر می رسد، زیرا در صورت عدم درمان این عارضه، بسیاری از زنان استفاده از این روش را قطع خواهند کرد. لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر سه داروی ایبوپروفن، ناپروکسن و ایندومتاسین در درمان لکه بینی ناشی از IUD طراحی و انجام شد.

## روش کار

این مطالعه نیمه تجربی سه گروه با طرح قبل و بعد، در سال ۱۳۸۸ در شهر کرج انجام شد. حجم نمونه با توجه به نتایج یک مطالعه پایلوت که بر روی ۹۰ نفر (سه گروه ۳۰ نفره) از زنان واجد شرایط شرکت در مطالعه انجام شد و با استفاده از فرمول مقایسه نسبت ها با فاصله اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰ درصد و  $d=0/5$ ، ۳۰۰ نفر در هر گروه محاسبه شد که با احتمال

ریزش نمونه ها در طی مطالعه، ۳۱۴ نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که داده های حاصل از مطالعه پایلوت در آنالیز نهایی وارد نشدند. آزمودنی ها زنانی بودند که در یک ماه اخیر IUD Cu T 380A ساخت کشور هندوستان گذاشته و با شکایت لکه بینی به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه کرده بودند. در این مطالعه، لکه بینی به شرایطی اطلاق می شد که زن تنها به مصرف یک نوار بهداشتی در روز نیاز داشته باشد. سن زنان شرکت کننده در مطالعه بین ۴۰-۲۰ سال بود، سابقه بیماری های طبی و اختلالات انعقادی و بیماری های زنان و همچنین سابقه خونریزی غیرطبیعی واژینال و یا لکه بینی تا قبل از IUD گذاری نداشتند. جهت انجام نمونه گیری، سه مرکز بهداشتی-درمانی از بین ۱۶ مراکز بهداشتی منطقه یک شهر کرج به صورت تصادفی انتخاب شدند. سپس با توجه به آمار تعداد کل موارد IUD گذاری در سه ماه اخیر، سهمیه هر مرکز از کل حجم نمونه مشخص شد و در این مراکز، نمونه گیری با استفاده از روش نمونه گیری آسان برای انتخاب آزمودنی ها انجام شد. افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، به طور تخصیص تصادفی<sup>۲</sup> به یکی از سه گروه ناپروکسن (۳۱۴ نفر)، ایندومتاسین (۳۱۴ نفر) و ایبوپروفن (۳۱۴ نفر) تخصیص یافتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بروز مشکلات گوارشی با مصرف دارو، عدم مصرف منظم داروها و عدم تمایل آزمودنی ها جهت ادامه پروتکل درمانی بود. بر این اساس، ۸ نفر در گروه ناپروکسن (۳ نفر به دلیل بروز مشکل گوارشی و ۵ نفر به دلیل عدم رعایت پروتکل درمانی)؛ ۱۲ نفر در گروه ایندومتاسین (۵ نفر به دلیل بروز مشکل گوارشی و ۷ نفر به دلیل عدم رعایت پروتکل درمانی) و ۱۰ نفر در گروه ایبوپروفن (۲ نفر به دلیل مشکل گوارشی و ۸ نفر به دلیل عدم رعایت پروتکل درمانی) از مطالعه خارج شدند که این تعداد مجدداً توسط آزمودنی های جدید جایگزین شدند.

در این مطالعه ابزار مورد استفاده جهت گردآوری داده ها شامل یک فرم دو قسمتی بود. قسمت اول مربوط به

<sup>2</sup> Random Allocation

<sup>1</sup> Sievert

نشان داده اند که مدت زمان ۵ روز برای گرفتن تأثیر درمانی برای بهبود لکه بینی کافی می باشد (۱۹-۲۱). به تمام مشارکت کنندگان توصیه شد که در طی مدت درمان از روش های کمکی پیشگیری از بارداری استفاده کنند. از آزمودنی ها درخواست شد که پس از تکمیل دوره درمان به مرکز بهداشتی مراجعه کنند. در این مراجعه ابتدا معیارهای خروج از مطالعه بررسی شد و چنانچه آزمودنی ها به هر دلیلی رژیم درمانی را به طور صحیح رعایت نکرده بودند، از سیر مطالعه خارج می شدند. در صورتی که درمان به طور صحیح انجام شده بود، نحوه پاسخ به درمان بر اساس اظهار آزمودنی ها به صورت بهبود یا عدم بهبود لکه بینی در فرم مربوطه ثبت می شد. همچنین در صورت عدم مراجعه آن ها، پیگیری تلفنی و یا به صورت مراجعه به منازل آزمودنی ها انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. در ابتدا نرمالیتی توزیع متغیرهای کمی از طریق آزمون کولموگروف-اسمیرنوف تک نمونه ای سنجیده شد و سپس از آزمون های آماری کای اسکوئر، تی گروه های مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. سطح معنی داری آماری حداقل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. این مطالعه در شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی کرج تصویب شد و در تمام مراحل مطالعه، کدهای اخلاقی رعایت شده است.

### یافته ها

در مطالعه حاضر میانگین سن واحدهای پژوهش ۲۸/۰۵±۲/۱ سال بود و تمام افراد مورد مطالعه خانه دار بودند. میانگین تحصیلات افراد ۱۰/۲۵±۲/۲ سال و میانگین تعداد بارداری های قبلی افراد ۱/۸۰±۰/۸ بود و آخرین زایمان در ۴۶۰ نفر (۴۸/۹٪) از آزمودنی ها به روش سزارین بوده است. بر اساس نتایج آزمون های آماری، افراد سه گروه از نظر این متغیرها اختلاف آماری معنی داری نداشتند (جدول ۱).

پرسشنامه مشخصات فردی و مشتمل بر سؤالاتی در مورد مشخصات فردی آزمودنی ها از جمله سن، تحصیلات، شغل، وضعیت اقتصادی و محل سکونت بود. در قسمت دوم این فرم، پاسخ به درمان پس از مصرف دارو (بهبود یا عدم بهبود لکه بینی) ثبت می شد.

در مرحله جمع آوری اطلاعات، پژوهشگران پس از شناسایی افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، ضمن توضیح مختصری در مورد اهداف و نحوه انجام مطالعه از آن ها جهت شرکت در مطالعه دعوت به عمل می آوردند. در صورت تمایل این افراد، رضایت کتبی و آگاهانه از آن ها اخذ شد و سپس به صورت تصادفی به یکی از سه گروه ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن تخصیص می یافتند. سپس پژوهشگران ضمن در اختیار گذاشتن داروی مربوط به هر گروه (۲۱ کپسول ناپروکسن، ۱۴ کپسول ایندومتاسین و یا ۳۰ قرص ایبوپروفن) در خصوص نحوه استفاده، دوزاژ و مدت زمان مصرف داروی هر آزمودنی به طور کامل توضیح می دادند و از آن ها درخواست می کردند که دارو را مطابق دستورالعمل مصرف کرده، دوره درمان را کامل کنند و در طی مدت درمان، از داروهای دیگر و یا داروهای گیاهی و خانگی استفاده نکنند. همچنین توصیه شد که در صورت وقوع هرگونه عارضه ای از جمله دردهای گوارشی، بلافاصله مصرف دارو را قطع کرده و با پژوهشگر تماس حاصل کنند.

پروتکل تجویز دارو به این صورت بود که قرص ناپروکسن ۲۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت یک بار، کپسول ایندومتاسین ۲۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت و قرص ایبوپروفن ۲۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت یک بار تجویز شد. در هر سه گروه مدت زمان درمان، ۵ روز در نظر گرفته شد. در خصوص انتخاب این پروتکل درمانی لازم به ذکر است که این رژیم دارویی پس از مشورت با متخصصین داروسازی و استفاده از کتب مرجع فارماکولوژی انتخاب شد. دوره درمانی ۵ روزه عوارضی ندارد و عوارض جانبی این داروها پس از مصرف یک هفته ای ایجاد می شوند. از طرف دیگر مطالعات گذشته

جدول ۱- مقایسه برخی از متغیرهای فردی در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه ناپروکسن (درصد)تعداد	گروه ایندومتاسین (درصد)تعداد	گروه ایبوپروفن (درصد)تعداد	نتایج آزمون های آماری
سن (سال)	۲۰-۳۵ بیشتر از ۳۵	(۸۷/۵)۲۷۵ (۱۲/۵)۳۹	(۸۹/۸)۲۸۲ (۱۰/۲)۳۲	$p > 0.05^*$
تعداد بارداری های قبلی	کمتر یا مساوی یک بیشتر یا مساوی دو	(۵۰)۱۵۷ (۵۰)۱۵۷	(۵۲/۳)۱۶۴ (۴۷/۷)۱۵۰	$p > 0.05^*$
نوع زایمان آخر	سزارین طبیعی	(۴۷/۵)۱۴۹ (۵۲/۵)۱۶۵	(۴۹)۱۵۴ (۵۱)۱۶۰	$p > 0.05^{**}$

\*آزمون آنالیز واریانس یک طرفه

\*\*آزمون کای اسکوتر

در خصوص هدف اصلی مطالعه مبنی بر مقایسه اثرات درمانی این سه دارو، بررسی کلی پاسخ آزمودنی ها به درمان نشان داد که ۲۵۱ نفر (۳۸/۱٪) از کل موارد درمان یافته مربوط به گروه ناپروکسن، ۲۲۰ نفر (۳۳/۴٪) مربوط به گروه ایندومتاسین و ۱۸۸ نفر (۲۸/۵٪) در گروه ایبوپروفن بود. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوتر، افراد سه گروه از نظر میزان پاسخ به درمان اختلاف آماری معنی داری داشتند ( $p < 0.001$ ). در این میان، درمان با ناپروکسن در بهبود لکه بینی از ایندومتاسین و ایبوپروفن مؤثرتر بود (جدول ۲).

نتایج این مطالعه در ارتباط با اثر داروها نشان داد که در گروه ناپروکسن ۲۵۱ نفر (۷۹/۹٪) از آزمودنی ها به درمان پاسخ دادند و ۶۳ نفر (۲۰/۱٪) تغییری را در میزان لکه بینی گزارش نکردند. همچنین بررسی پاسخ به درمان در گروه ایندومتاسین نشان داد که ۲۲۰ نفر (۷۰/۱٪) از آزمودنی ها به درمان پاسخ دادند و ۹۴ نفر (۲۹/۹٪) آن ها تغییری در میزان لکه بینی نداشتند. در گروه ایبوپروفن نیز ۱۸۸ نفر (۵۹/۹٪) از آزمودنی ها به درمان پاسخ دادند و ۱۲۶ نفر (۴۰/۱٪) آن ها عدم بهبود در وضعیت لکه بینی را گزارش کردند.

جدول ۲- مقایسه میزان پاسخ به درمان در سه گروه مورد مطالعه

پاسخ به درمان	گروه ناپروکسن (درصد)تعداد	گروه ایندومتاسین (درصد)تعداد	گروه ایبوپروفن (درصد)تعداد
بهبود لکه بینی	(۷۹/۹)۲۵۱	(۷۰/۱)۲۲۰	(۵۹/۹)۱۸۸
عدم بهبود لکه بینی	(۲۰/۱)۶۳	(۲۹/۹)۹۴	(۴۰/۱)۱۲۶
نتیجه آزمون کای اسکوتر	$p < 0.001$		

و بهبود لکه بینی در پاسخ به درمان در افرادی که آخرین زایمان آن ها واژینال بود، بیشتر بود.

### بحث

در این مطالعه هر سه داروی ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن در درمان لکه بینی ناشی از IUD Cu T 380A مؤثر بودند. این یافته مشابه نتایجی است که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است. از جمله گریمز و همکاران (۲۰۰۶) در یک مطالعه نظام مند کوکران به بررسی درمان های موجود در درمان لکه بینی ناشی از جاگذاری IUD پرداختند. نتایج این

هم چنین در این مطالعه ارتباط بین پاسخ به درمان با برخی متغیرها آزمون شد. از جمله نتایج آزمون تی دانشجویی نشان داد که بین سن و بهبود در پاسخ به درمان ارتباط آماری معنی داری وجود داشت ( $p = 0.002$ )؛ به طوری که با افزایش سن، میزان پاسخ به درمان و بهبود لکه بینی افزایش می یافت. بر اساس آزمون تی دانشجویی، بین تعداد بارداری های قبلی و میزان پاسخ به درمان اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد ( $p < 0.001$ ). نتایج آزمون کای اسکوتر نشان داد که بین نوع آخرین زایمان و پاسخ به درمان ارتباط آماری معنی داری وجود داشت ( $p < 0.001$ )

در موش ها؛ ایندومتاسین مؤثرتر از ناپروکسن و ناپروکسن مؤثرتر از ایبوپروفن بود (۱۳). اگرچه بین تأثیر ایندومتاسین و ناپروکسن در مطالعه برث وال با مطالعه حاضر تفاوت وجود داشت ولی در هر دو مطالعه، ایبوپروفن کمترین تأثیر را نسبت به ایندومتاسین و ناپروکسن بر بهبود لکه بینی نشان داد. گودفری و همکاران (۲۰۱۳) نیز در مرور سیستماتیک خود به مطالعه ای اشاره کردند که در جمعیت قابل توجهی انجام شده و از کیفیت مناسبی نیز برخوردار بوده است. آن ها اشاره کردند که در این مطالعه تجویز پروفیلاکتیک ایبوپروفن اثری بر تداوم استفاده از IUD نداشته است (۲۳).

یافته های جانبی این مطالعه در خصوص ارتباط برخی متغیرها در پاسخ به درمان نشان داد که بین سن آزمودنی ها و موفقیت درمانی ارتباط معنی داری وجود داشت و تأثیر رژیم های درمانی با افزایش سن بهتر بود. اگرچه در این مطالعه میانگین سنی آزمودنی ها در حدود ۲۸ سال بود؛ ولی با توجه به اینکه در مطالعات پیشین این ارتباط مورد بررسی قرار نگرفته است، یافتن علتی برای این ارتباط و انجام مطالعه ای دیگر با تمرکز بر ارتباط گروه های سنی و پاسخ به درمان پیشنهاد می شود.

هم چنین نتایج این مطالعه بیانگر اثر بیشتر رژیم های دارویی در زنانی بود که آخرین زایمان آن ها به روش واژینال انجام شده بود. در مورد این ارتباط نیز در مطالعات قبلی هیچ بررسی صورت نگرفته است، اما شاید علت این باشد که التهاب ایجاد شده در رحم افراد با زایمان طبیعی ناپایدارتر و برگشت پذیرتر است.

پژوهشگران در این مطالعه با محدودیت هایی مواجه بوده اند که اگرچه تا حد امکان سعی در کنترل آن ها داشته اند، اما کنترل کامل آن ها از قدرت پژوهشگران خارج بوده است. از جمله اینکه پژوهشگران ناچار بودند به اظهارات آزمودنی ها در خصوص اجرای درست پروتکل درمانی اعتماد کنند و امکان مشاهده مستقیم نحوه مصرف دارو وجود نداشت. همچنین پژوهشگران در مورد بهبود یا عدم بهبود لکه بینی به

مرور نظام مند که جمعیتی معادل ۲۷۰۲ زن را شامل می شد، نشان داد که تمام داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی از جمله ناپروکسن، سوپورفن، مفنامیک اسید، ایبوپروفن، ایندومتاسین و دیکلوفناک در درمان خونریزی های ناشی از IUD مؤثر هستند (۲۲). در یک مرور نظام مند دیگر که توسط گودفری و همکاران (۲۰۱۳) انجام شد نیز نتایج مشابهی گزارش شد (۲۳). در مطالعه روی و همکار (۱۹۸۱) که جهت بررسی تأثیر ایبوپروفن بر خونریزی IUD انجام شد، میزان خونریزی با مصرف ایبوپروفن کاهش معنی داری داشت (۱۴)، با این وجود در مطالعه هوباخر و همکاران (۲۰۰۶) میزان برداشتن IUD به دلیل خونریزی یا درد در گروه مصرف کنندگان پروفیلاکتیک ایبوپروفن در مقایسه با گروه پلاسیبو اختلاف آماری معنی داری نداشت (۳)، آن ها علت نتایج متناقض خود را به دوز درمانی ناکافی و احتمال عدم مصرف صحیح دارو توسط آزمودنی ها نسبت دادند. در مطالعه چادهاری و همکاران (۱۹۷۵) گزارش شد که IUD های حاوی ایندومتاسین، توانایی کاهش میزان خونریزی را دارند (۱۱). در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۳) نیز میزان عوارض جانبی در زنانی که IUD حاوی ایندومتاسین گذاشته بودند نسبت به زنانی که IUD مسی داشتند، به طور معنی داری کمتر بود، اگرچه در مطالعه آن ها در مورد برداشتن IUD به دلیل عوارض درد و خونریزی بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (۱). نتایج مشابهی در مورد خونریزی کمتر و تداوم بیشتر در استفاده از IUD های حاوی ایندومتاسین در بین زنان چینی توسط لی و همکاران (۲۰۱۱) گزارش شد (۲۴).

نتایج مطالعه حاضر در مقایسه تأثیرات درمانی این سه دارو نشان داد که به ترتیب ناپروکسن، ایندومتاسین و ایبوپروفن اثرات درمانی بیشتری در بهبود لکه بینی ناشی از IUD گذاری داشتند. در بررسی مطالعات گذشته، پژوهشی که به مقایسه تأثیر این سه دارو در انسان پرداخته باشد، پیدا نشد. اما برث وال و همکار (۱۹۹۱) در مطالعه ای که بر روی موش ها انجام داد، گزارش کردند که در درمان لکه بینی پس از جاگذاری

اظهارات آزمودنی‌ها اعتماد کرده و امکان ارزیابی این مورد نیز به طور مستقیم وجود نداشت.

IUD است، استفاده شود و پروتکل پنج روزه درمان جهت استفاده از ناپروکسن توصیه می‌شود.

## نتیجه‌گیری

در درمان لکه بینی ناشی از IUD گذاری، داروی ناپروکسن مؤثرتر از ایندومتاسین و ایبوپروفن است. لذا پیشنهاد می‌شود که در صورت وقوع لکه بینی در ماه‌های اول IUD گذاری، ناپروکسن به منظور مقابله با عارضه لکه بینی که از علل اصلی خارج کردن داوطلبانه

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی کرج به شماره ۴/۲۷۱ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج به جهت حمایت مالی از این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

## منابع

1. Wang LY, Li SZ, Wu SY, Zhao YH, Wang Y. A random control study of indomethacin-containing MYCu intrauterine contraceptive device for 60 months. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Feb 19;93(7):496-9.
2. Hubacher D, Chen P, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? *Contraception*. 2009 May ; 79(5): 356–362. doi:10.1016/j.contraception.2008.11.012.
3. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Pierre-Louis B, Zepeda A, Chen PL & et.al.Preventing copper intrauterine device removals due to side effects among first-time users: randomized trial to study the effect of prophylactic ibuprofen.*Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1467-72.
4. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87(3): 319–30.
5. Patchen L, Berggren E.K.Use of the Copper T380A Intrauterine Device by Adolescent Mothers: Continuation and Method Failure.*J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 April ; 24(2): 71–73. doi:10.1016/j.jpag.2010.07.010.
6. Hu LX, He J, Hou L, Wang H, Li J, Xie C & et.al. Biological evaluation of the copper/low-density polyethylene nanocomposite intrauterine device.*PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e74128. doi: 10.1371/journal.pone.0074128. eCollection 2013.
7. Topozoda M.Treatment of increased blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36(1) : 145-57.
8. Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54(4):201–8.
9. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Zepeda A, Chen PL, Croxatto H. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen.. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 ;195(5):1272-7.
10. Li W, Cao L, Chen Z, Li W, Du Q, Chen G. Study on the effects of FCu-IUD and FICu-IUD on matrix metalloproteinases in human uterine flushing and endometrium. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2002;22(1):9-11, 16.
11. Chaudhuri G. Inhibition by aspirin and indomethacine of uterine hypertrophy induced by an IUD. *J Reprod fertile*. 1975 ;43(1):77-81.
12. Pinkerton JV. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. *Menopause* 2011 Apr;18(4):453-61. doi: 10.1097/gme.0b013e318212499c.
13. Brthwal M,Srivsta K. Management of IUD- associated menorrhagia in female rhesus monkeys(Macaca mulatta). *Adv contracept*. 1991 ;7(1) : 67-76.
14. Roy S, Shaw ST Jr. Role of prostoglandins in IUD-associated uterine bleeding– effect of a prostaglandin synthetase inhibitor (ibuprofen). *Obstet Gynecol* 1981 ; 58(1): 101-6.
15. Barthwal M.Srivsta K.Histologic studies on endometrium of menstruating monkeys wearing IUDs.comparative evaluation of drugs.*Adv contracept*. 1990 ;6(2) 113-24.
16. Topozada M,EL-Attar A,EL- Ayyat MA,Khamis Y.Management of uterine bleeding by prostoglandins or their synthesis inhibitors *Adv prostoglandin thromboxane Res*.1980; 8:1459-63.
17. Jinying L, Ying L, Xuan G, Yanli G, Jianping L. Investigation of the release behavior of cupric ion for three types of Cu-IUDs and indomethacin for medicated Cu-IUD in simulated uterine fluid. *Contraception*. 2008 ;77(6):468.
18. Pedron N, Lozano M, Aznar R. Treatment of hypermenorrhoea with Mefenamic acid in women using IUDs. *Contracept Deliv Syst*. 1982 ;3(2):135-9.
19. Topozada M , EL-Attar A, EL-Ayyat MA, Khamis Y. Management of uterine bleeding by prostaglandins or their synthesis inhibitors. *Adv prostaglandins thromboxane Res* 1980; 8:1459-63.
20. Tang DC,Wu XR , Zhao BR, Liu YQ and Li Y. Influence of Naproxen on uterine PGF2 $\alpha$  and the anti infertility effect of IUDs in rats. *Eicosanoids*. 1989;2(1):47-9.

21. Grimes DA1, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006034.
22. Godfrey EM1, Folger SG, Jeng G, Jamieson DJ, Curtis KM. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. *Contraception* 2013 May;87(5):549-66.
23. Li Y, Zhang SM, Chen F, Zhang CY, Li YP, Zhou J & et.al. A multi-center randomized controlled trial of intrauterine device use in Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011 Dec 6;91(45):3172-5.