

مقایسه اثر دو دوز میزوپروستول واژینال در سقط

سه ماهه بارداری

دکتر مرضیه قاسمی^۱، دکتر ترانه اربابزاده^۲، دکتر زهره برادران^{۳*}،

دکتر فاطمه سروی^۳

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۲. متخصص زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۰۹

خلاصه

مقدمه: سقط‌های سه ماهه دوم ۱۵-۱۰٪ تمام سقط‌های دنیا را به خود اختصاص می‌دهند و مسئول دو سوم عوارض مرتبط با سقط می‌باشند. برای ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری، میزوپروستول به‌عنوان یک داروی قوی و مؤثر شناخته می‌شود. تاکنون مطالعات مختلفی در مورد دوز مناسب این دارو انجام شده و نتایج مختلفی به‌دست آمده است، اما هیچ‌گونه توافقی در مورد دوز مناسب‌تر دارو وجود ندارد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دو دوز میزوپروستول واژینال جهت سقط سه ماهه دوم انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۲ بر روی ۱۰۰ زن باردار که جهت سقط سه ماهه دوم به بیمارستان دولتی علی‌بن‌ابیطالب زاهدان مراجعه و بستری شدند، انجام شد. در گروه ۱ میزوپروستول واژینال ۴۰۰ میکروگرم هر ۳ ساعت و در گروه دوم میزوپروستول واژینال ۶۰۰ میکروگرم هر ۶ ساعت حداکثر تا ۵ دوز واژینال تجویز شد. اطلاعات شامل دوز مصرفی، فاصله زمانی القاء تا ختم و عوارض در پرسشنامه درج گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های آماری کای‌اسکوئر و تی‌مستقل انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مورد تعداد کل داروی مورد استفاده، در گروه ۴۰۰ میکروگرم، مقدار داروی مورد استفاده به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$). عوارض و فواصل زمانی القاء تا خروج جنین نیز با دوز ۴۰۰ میکروگرم پایین‌تر بود، اما از نظر آماری اختلاف معناداری مشاهده نشد ($p = 0/108$).

نتیجه‌گیری: هر دو دوز دارویی ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم دارای قدرت اثر برابر و میزان عوارض مشابه هستند، اما با دوز ۴۰۰ میکروگرم، نیاز به دوز کلی دارو کمتر بوده و مدت زمان لازم برای دفع جنین نیز کمتر است.

کلمات کلیدی: حاملگی، سقط سه ماهه دوم بارداری، میزوپروستول

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره برادران؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک:

dr_zbaradaran@yahoo.com

مقدمه

سقط سه ماهه دوم بارداری که به صورت طبی یا جراحی انجام می‌شود، حدود ۱۵-۱۰٪ همه سقط‌های القایی را در بر می‌گیرد و مسئول ۵۰٪ مرگ‌های مادری مرتبط با سقط می‌باشد (۱). با پیشرفت تکنیک‌های تشخیصی پره‌ناتال، نیاز برای ختم سه ماهه دوم به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است (۲). تکنیک‌های مختلفی شامل دیلاتاسیون و کورتاژ، تجویز داروهای سیستمیک مانند اکسی‌توسین، میزوپروستول و واژینال، زیرزبانی، سرویکال، ترکیب میزوپروستول و میفه پریستون، کاربوپروست و یا تجویز موضعی سالین هیپرتونیک و یا اوره بررسی شده است (۳-۵). در دهه اخیر روش‌های طبی برای ختم سه ماهه دوم بارداری به‌طور چشم‌گیری بهبود پیدا کرده است و در نهایت ایمن‌تر و قابل پذیرش‌تر شده است (۶). برای ختم حاملگی در سه ماهه دوم، میزوپروستول به‌عنوان یک رقیب قوی می‌باشد (۷). میزوپروستول متعلق به یک گروه از هورمون‌ها به نام پروستاگلاندین E1 می‌باشد که برای جلوگیری و درمان زخم معده وابسته به داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) تأیید شده است (۸)، اما در مامایی می‌تواند موجب انقباضات رحمی و نرم کردن سرویکس شود (۹، ۱۰). میزوپروستول به صورت دهانی، رکتال و واژینال تجویز می‌شود (۱۱، ۱۲).

میزوپروستول نیاز به نگهداری در یخچال ندارد و در درجه حرارت اتاق قابل نگهداری است. استفاده آسان و عوارض جانبی کم و همچنین سهولت دسترسی و ارزان بودن آن، میزوپروستول را پرمصرف‌تر از سایر روش‌ها نموده است؛ به‌طوری‌که در بسیاری از کشورها میزوپروستول به‌عنوان یک درمان استاندارد برای ختم بارداری سه ماهه دوم شناخته شده است (۱).

مطالعات نشان می‌دهند که دوزهای بالاتر میزوپروستول مؤثرتر از پروستاگلاندین و اکسی‌توسینی است که در اغلب موارد با دوز پایین استفاده می‌شود. اما به‌طور کلی این مطالعات برای مشخص کردن این موضوع که خطر پارگی رحم با دوزهای بالاتر میزوپروستول افزایش می‌یابد یا نه، بسیار ناچیز است و تحقیقات بیشتری برای

نشان دادن ایمن بودن و تعیین بهترین دوز میزوپروستول لازم است (۱۳).

در مورد دوزهای مصرف این دارو مطالعات مختلفی ذکر شده است از جمله باتاچاریا و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند در سه ماهه دوم دوز ۶۰۰ میکروگرم اولیه و در ادامه درمان دوز ۲۰۰ میکروگرم اثربخشی بهتری در مقایسه با دوز ۴۰۰ میکروگرم دارد (۷)، اما کاربونل و همکاران (۲۰۰۸) اثربخشی دوزهای ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم را برابر گزارش کردند (۱۱).

علی‌رغم مطالعات انجام شده بر روی میزوپروستول، توافقی در مورد مؤثرترین دوز، فاصله مناسب بین دوزها و روش تجویز میزوپروستول وجود ندارد و به‌نظر می‌رسد نیاز به طراحی مطالعات بیشتر برای به‌دست آوردن پروتکل با تأثیر بالاتر و کمترین میزان عوارض جانبی برای بیماران وجود دارد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دو دوز میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرمی هر ۳ ساعت و میزوپروستول ۶۰۰ میکروگرمی هر ۶ ساعت و واژینال جهت سقط سه ماهه دوم انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۲ بر روی ۱۰۰ زن باردار که جهت سقط سه ماهه دوم (۱۴ تا پایان ۲۰ هفتگی) به بیمارستان دولتی علی‌بن‌ابیطالب زاهدان مراجعه و بستری شدند، انجام شد. روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس بود؛ بدین‌ترتیب افراد مورد مطالعه به صورت تصادفی و یک‌سوکور در یکی از دو گروه مطالعه قرار گرفتند که محقق به یک گروه کد ۱ و به دیگری کد ۲ را اختصاص داد و به‌جز خودش، کمک پژوهشگرها و بیماران از اینکه در کدام گروه قرار گرفته‌اند، اطلاعی نداشتند. اولین بیماری که وارد مطالعه گردید بر حسب قرعه‌کشی در گروه ۲ قرار گرفت و بیماران بعدی به ترتیب اولویت در گروه ۱ و ۲ قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: اندیکاسیون انجام سقط الکتیو به‌علت اختلالات کروموزومی جنین یا تالاسمی ماژور، پارگی زودرس کیسه آب و سن بارداری بر اساس سونوگرافی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: آنمی شدید، وجود پلاستنتا پروبیا، دکولمان و

بروز کرامپ شکمی دردناک، پتیدین تجویز می‌شد. همچنین در بیماران Rh منفی، ۳۰۰ میکروگرم روگام عضلانی تزریق می‌شد. بعد از دفع جنین، در صورت عدم دفع جفت در عرض ۲ ساعت از خروج جنین، انفویون اکسی‌توسین برای کمک به دفع جفت داده می‌شد و اگر تا ۲ ساعت بعد جفت خارج نمی‌شد و یا در هر مرحله‌ای خونریزی شدید بروز می‌کرد، بیمار کاندید کورتاژ می‌شد. در همه بیماران پس از دفع جنین و جفت، سونوگرافی ترانس واژینال جهت بررسی بقایای بارداری انجام شد و در صورت مشاهده ضخامت آندومتر بیشتر از ۱۵ میلی‌متر، بیمار تحت کورتاژ قرار می‌گرفت. هموگلوبین در زمان بستری و ۶ ساعت بعد از سقط سنجیده شد.

قبل از ترخیص بیمار، یک پرسشنامه توسط پژوهشگر تکمیل می‌شد و لیستی شامل متغیرهای سن، سن بارداری، پاریتی، ارزیابی بالینی، داده‌های پاراکلینیکی، تعداد دوزهای میزوپروستول مصرفی و بروز هرگونه عوارض جانبی تکمیل می‌گردید. پیامد اولیه مورد نظر، فاصله زمانی تا ختم بارداری و میزان دوز مصرفی بود و پیامد ثانویه بروز عوارض، میزان کاهش هموگلوبین، نیاز به ترانسفیوژن و نیاز به کورتاژ در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و روش‌های آمار توصیفی (رسم نمودار، تنظیم جداول توزیع فراوانی، تعیین شاخص‌های مرکزی و پراکندگی انجام شد. جهت مقایسه کاهش هموگلوبین بین دو گروه و فاصله‌القاء تا خروج جنین و فاصله خروج جنین تا جفت از آزمون تی مستقل استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. این مطالعه با رعایت کدهای اخلاقی متعدد و مربوطه (کسب رضایت آگاهانه، تفهیم موارد لازم به بیماران و ...) انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار (۵۰ نفر در هر گروه) کاندید سقط مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن (میانگین سنی افراد مورد مطالعه $28/5 \pm 5/5$ سال با محدوده ۴۰-۱۷ سال)، سن حاملگی، شاخص توده بدنی، تعداد افراد نولی‌پار و مولتی‌پار و اندیکاسیون‌های

هرگونه خونریزی واژینال، سابقه سزارین با هرگونه برش رحمی، بیماری قلبی - عروقی، اختلالات انعقادی، مصرف داروهای ضد انعقادی، بیماری کرونری قلب، گلوکوم، وسایل داخل رحمی، بیماری فعال کبدی، هیپاتیت حاد، اختلالات تشنجی کنترل نشده، سایر بیماری‌های زمینه‌ای، نیاز به درمان با گلوکوکورتیکوئید (مانند آسم شدید)، شروع انقباضات رحمی و دیلاتاسیون بیشتر از ۲ سانتی‌متر بود.

در ابتدا و قبل از شروع القاء، توضیحات کافی و کامل در مورد اهداف طرح توسط پزشک به بیمار داده شد، سپس رضایت‌نامه از بیماران اخذ گردید. در بررسی اولیه افراد تحت ارزیابی کامل شامل شرح حال، معاینه و انجام آزمایشات مورد نیاز قرار گرفتند. در این مطالعه از قرص‌های سیتوتک ۲۰۰ میکروگرم (Cytotec) شرکت pfizer استفاده شد.

در گروه ۱ میزوپروستول واژینال ۴۰۰ میکروگرمی هر ۳ ساعت و در گروه ۲ میزوپروستول واژینال ۶۰۰ میکروگرمی هر ۶ ساعت، حداکثر تا ۵ دوز در فورنیکس خلفی داده شد. در هر دو گروه قبل از هر دوز، انقباضات چک می‌شد و اگر انقباضات بیشتر از ۳ تا در ۱۰ دقیقه با شدت مناسب بود، دوز بعدی تا یک ساعت به تعویق می‌افتاد و پس از یک ساعت اگر انقباضات مورد نظر کاهش یافته بود، مجدداً دوز بعدی تجویز شده و در غیر این‌صورت یک ساعت بعد مجدداً ارزیابی صورت می‌گرفت. در صورتی که تا ۴۸ ساعت پس از قرار دادن اولین دوز میزوپروستول واژینال، جفت و جنین به‌طور کامل و خودبه‌خود دفع شده و یا خارج کردن بقایا با کورتاژ انجام می‌گردید، به‌عنوان موارد موفق در نظر گرفته می‌شدند و در پرونده بیمار ثبت می‌شد و در صورت عدم دفع بعد از ۴۸ ساعت به عنوان شکست تلقی شده و بر حسب شرایط بیمار، ادامه درمان با دوز بالای اکسی‌توسین و تخلیه در نظر گرفته می‌شد. در طی مدت بستری علائم حیاتی (درجه حرارت، فشارخون و نبض) به‌طور منظم هر ۲ ساعت چک می‌شد و اگر هر کدام بروز می‌کرد، به رزیدنت آنکال اطلاع داده می‌شد. در صورت بروز تب، استامینوفن داده شده و در صورت بروز تهوع و استفراغ، پرومتازین تجویز می‌گردید و در صورت

دوز و در ۱۹ نفر (۳۸٪) نیاز به ۳ دوز بود، در حالی که در گروه ۶۰۰ میکروگرم، نیاز به یک دوز در ۵۰٪ موارد و نیاز به ۲ دوز در ۵۰٪ موارد وجود داشت (جدول ۱).

ختم بارداری تفاوت آماری نداشتند. در مورد تعداد کل داروی مورد استفاده، در گروه ۴۰۰ میکروگرم، دوز مورد استفاده کمتر بود. در گروه ۴۰۰ میکروگرم در ۱۲ نفر (۲۴٪) نیاز به یک دوز، در ۱۹ نفر (۳۸٪) نیاز به ۲

جدول ۱- ارتباط بین مقدار داروی کلی بین دو گروه مورد مطالعه

| گروه | دوز کلی | | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) |
| ۴۰۰ میکروگرم | ۱۲ (۲۴) | ۱۹ (۳۸) | - | ۱۹ (۳۸) |
| ۶۰۰ میکروگرم | - | - | ۲۵ (۵۰) | ۲۵ (۵۰) |

میانگین کاهش هموگلوبین در افرادی که تحت درمان با میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم بودند، 0.49 ± 0.37 و در افرادی که تحت درمان با میزوپروستول ۶۰۰ میکروگرم بودند، 0.72 ± 0.75 بود که بر اساس آزمون آماری تی مستقل، بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0.57$).

۷ نفر (۱۴٪) از بیمارانی که تحت درمان با دوز ۴۰۰ میکروگرم بودند و ۱۲ نفر (۲۴٪) از بیمارانی که تحت درمان با دوز ۶۰۰ میکروگرم بودند، نیاز به آنالژزیک داشتند که بر اساس آزمون کای اسکور، ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0.15$).

۵ نفر از بیماران گروه میزوپروستول ۶۰۰ میکروگرم، نیاز به کورتاژ داشتند و خروج ناکامل جفت در این گروه بیشتر بود (جدول ۲).

پاسخ به دارو در تمام بیماران هر دو گروه مشاهده شد و سقط موفق داشتند، لذا هر دو دوز مصرفی قدرت اثر برابر داشت. از نظر بروز عوارضی از جمله تب ($p=0.418$)، تهوع، استفراغ و اسهال ($p=0.23$) و نیاز به کورتاژ ($p=0.56$) دو گروه اختلاف آماری معناداری با هم نداشتند (جدول ۲)، در ضمن در دو گروه هیچ موردی از عفونت یا پارگی رحم مشاهده نشد.

در بین بیمارانی که تحت درمان با دوز ۴۰۰ میکروگرم بودند، ۳ بیمار (۶٪) و در بین بیمارانی که تحت درمان با ۶۰۰ میکروگرم بودند، ۲ بیمار (۴٪) نیاز به تزریق خون داشتند. چون تعداد مورد نظر بیمار برای انجام آزمون کای اسکور به حد کفایت نرسید (حداقل ۵ بیمار برای هر طبقه)، لذا از آزمون دقیق فیشر استفاده شد و بین دو گروه از نظر نیاز به تزریق خون ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0.214$).

جدول ۲ - فراوانی عوارض با میزوپروستول درمان در بین دو گروه

| عوارض | گروه ۴۰۰ میکروگرم | | گروه ۶۰۰ میکروگرم | | سطح معنی‌داری |
|----------------------|-------------------|------|-------------------|------|---------------|
| | فراوانی | درصد | فراوانی | درصد | |
| تب | ۲۳ | ۴۶ | ۱۹ | ۳۸ | */۰.۴۱ |
| تهوع استفراغ و اسهال | ۹ | ۱۸ | ۲۳ | ۴۶ | */۰.۲۳ |
| نیاز به کورتاژ | ۰ | ۰ | ۵ | ۱۰ | **/۰.۵۶ |
| نیاز به کوراژ | ۲ | ۴ | ۴ | ۸ | **/۰.۱۸۱ |

* آزمون کای اسکور، ** آزمون فیشر

همچنین میانگین فاصله خروج جنین تا خروج جفت در گروه میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم، 0.33 ± 0.22 ساعت و در گروه میزوپروستول ۶۰۰ میکروگرم، 0.26 ± 0.22 ساعت بود که بر اساس آزمون آماری تی مستقل، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0.153$).

میانگین فاصله القاء تا خروج جنین در گروهی که میزوپروستول ۴۰۰ دریافت نمودند، 10.12 ± 5.22 ساعت و در گروهی که میزوپروستول ۶۰۰ دریافت نمودند، 12.14 ± 7.06 ساعت بود که بر اساس آزمون آماری تی مستقل، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0.108$).

بحث

با گسترش تشخیص‌های پیش از تولد جنین، ختم بارداری سه ماهه دوم یک موضوع بسیار مهم در درمان بیماران شده است. ختم بارداری با روش جراحی سریع‌تر بوده، اما با عوارض بیشتری از جمله پارگی و سوراخ شدن رحم، چسبندگی‌های داخل رحمی یا داخل شکمی، نارسایی سرویکس در حاملگی‌های بعدی و خونریزی شدید همراه است (۱۴)، لذا ختم بارداری به روش‌های طبی از جمله استفاده از میزوپروستول، میفپریستون، متوتروکسات و ... در حال حاضر مدنظر پزشکان و پژوهشگران قرار گرفته است (۱۴، ۱۵).

علی‌رغم درمان‌های متعدد مطرح شده برای ختم بارداری در سه ماهه دوم، هنوز برای متخصصین زنان روش درمان استاندارد وجود ندارد. در مورد ختم بارداری با میزوپروستول، در مطالعه حاضر استفاده از دوز ۴۰۰ میکروگرم برای ختم بارداری سه ماهه دوم سبب ختم بارداری طی مدت کوتاه‌تر و با دوز دارویی کمتری نسبت به دوز دارویی ۶۰۰ میکروگرم شد، همچنین نیاز به کورتاژ جهت خروج بقایای بارداری در این دوز نسبت به دوز ۶۰۰ میکروگرم کمتر بود.

در مطالعه کارآزمایی بالینی باتاچاریا و همکاران (۲۰۰۶)، استفاده از میزوپروستول واژینال ۶۰۰ میکروگرم در سه ماهه دوم بارداری به‌عنوان دوز اولیه و متعاقباً ۲۰۰ میکروگرم هر ۳ ساعت، اثربخشی قابل مقایسه و نیاز کمتر به مصرف دارو در مقایسه با رژیم ۴۰۰ میکروگرم هر ۳ ساعت داشت (۷). در مطالعه حاضر نیز موفقیت و همچنین زمان القاء بین دو گروه تفاوت آشکاری نداشت، ولی در گروه ۴۰۰ میکروگرم میزان دوز کلی کمتر بود.

در مطالعه کارآزمایی بالینی کاربونل و همکاران (۲۰۰۸)، در مقایسه اثربخشی دوزهای ۶۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم واژینال میزوپروستول، اثربخشی هر دو گروه مشابه ذکر شد که در توافق با نتایج مطالعه حاضر بود (۱۱).

در مطالعه فیگو (۲۰۱۱) در مقایسه سه رژیم ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرمی میزوپروستول، تجویز میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم هر ۶ ساعت بهترین رژیم بود؛ به عبارتی مؤثرتر از رژیم ۲۰۰ میکروگرم و کم‌عارضه‌تر از رژیم ۶۰۰ میکروگرم بود (۱۶).

مطالعات نظام‌مند مروری کوکران (۲۰۱۰) نشان داد فاصله زمانی القاء تا سقط با تجویز میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم هر ۳ ساعت به‌طور چشمگیری کوتاه‌تر از تجویز هر ۶ ساعت است، بدون اینکه عوارض جانبی افزایش یابد (۱۷). در مطالعه حاضر با دوز ۴۰۰ میکروگرم، هم‌نیاز به دوز دارو کاهش داشت و هم بروز تهوع و استفراغ کمتر بود، اما فاصله زمانی تا دفع جنین اگرچه کوتاه‌تر بود، اما تفاوت آشکاری نداشت که علت آن می‌تواند تعداد کم بیماران در مطالعه حاضر باشد.

در مطالعه ستین و همکاران (۲۰۱۶)، طول زمان ختم بارداری با میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرمی زیربانی حدود ۲۳/۶ ساعت ذکر شد که در مطالعه حاضر این زمان به‌وضوح کوتاه‌تر بود (حدود ۱۰ ساعت) که علت این اختلاف ممکن است به‌علت ماهیت آینده‌نگری مطالعه حاضر و بررسی دقیق‌تر بیماران و ثبت به‌موقع وقایع باشد. همچنین در مطالعه ستین، دو مورد پارگی رحم در بین بیماران با سابقه سزارین قبلی گزارش شد، ولی در مطالعه حاضر بیماری با سابقه سزارین وجود نداشت و هیچ موردی از پارگی رحم گزارش نشد (۱۰). در مطالعه آیتی و همکاران (۲۰۱۲) که به مقایسه دو دوز ۴۰۰ میکروگرمی واژینال و زیربانی با ماکزیمم دوز ۱۶۰۰ میکروگرم در سه ماهه دوم بارداری در بیماران با سابقه سزارین قبلی پرداختند، بیماران از نظر عوارض، نیاز به کورتاژ و پرفوراسیون رحم تفاوتی نداشتند (۱۸). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان‌دهنده عوارض کم میزوپروستول در القاء سقط سه ماهه دوم و عدم بروز پارگی رحمی و نیاز اندک به کورتاژ که جزئی از محاسن مصرف میزوپروستول است، بود.

از محدودیت‌های این مطالعه، زمان طولانی برای به‌دست آوردن حجم نمونه کافی و خروج افراد با هرگونه بیماری زمینه‌ای یا ریسک فاکتور منجر به خونریزی و در نتیجه کاهش حجم بیشتر نمونه بود، لذا انجام یک مطالعه مولتی سنتریک و گسترده‌تر پیشنهاد می‌گردد، زیرا با مطالعه‌ای با تعداد نمونه بیشتر، امکان تفکیک بر اساس سن حاملگی در هفته‌های ۲۰-۱۴ فراهم می‌گردد. همچنین با توجه به اهمیت یافتن بهترین روش ختم بارداری به روش طبی، پیشنهاد می‌شود این روش با

دوزهای متعدد در بیماران با سابقه سزارین قبلی نیز در مطالعات مدنظر قرار گیرد.

میکروگرم، نیاز به دوز کلی دارو کمتر بوده و مدت زمان لازم برای دفع جنین نیز کمتر است.

نتیجه‌گیری

هر دو دوز دارویی ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم دارای قدرت اثر برابر و میزان عوارض مشابه هستند، اما با دوز ۴۰۰

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس پایان‌نامه دکترای تخصصی خانم دکتر زهره برادران تهیه و تنظیم شده است، بدین‌وسیله از زحمات ایشان تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(5):765-75.
2. Rahimi-Sharbat F, Adabi K, Valadan M, Shirazi M, Nekuie S, Ghaffari P, et al. The combination route versus sublingual and vaginal misoprostol for the termination of 13 to 24 week pregnancies: a randomized clinical. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(6):660-5.
3. Akkenapally PL. A comparative study of misoprostol only and mifepristone plus misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66(Suppl 1):251-7.
4. Desai GS, Chandavarkar A, Gopal S, Sawant G, Desai SV. Second trimester medical termination of pregnancy with combined intracervical and intravaginal misoprostol: comparative analysis with intravaginal misoprostol-a pilot study. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66(Suppl 1):157-60.
5. Pongsatha S, Tongsong T. Randomized controlled trial comparing efficacy between a vaginal misoprostol loading and non-loading dose regimen for second-trimester pregnancy termination. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(1):155-60.
6. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(1):37-52.
7. Bhattacharyya SK, Mukherji J, Kamilya GS, Ray S, Hazra A. Two regimens of vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy—a prospective randomised trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(12):1458-62.
8. Reilly CH, Wickersham RM, Schweain SL, Corrigan CA, Harms KD, Meekins JL, et al. Misoprostol. In: Reilly CH, editor. *Drug facts and comparisons*. 60th ed. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2006. P. 1459-60.
9. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4:CD004901.
10. Cetin C, Buyukkurt S, Seydaoglu G, Kahveci B, Soysal C, Ozgunen FT. Comparison of two misoprostol regimens for midtrimester pregnancy terminations after FIGO's misoprostol dosage recommendation in 2012. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(8):1314-7.
11. Carbonell JL, Torres MA, Reyes R, Ortega L, García-Gallego F, Sánchez C. Second-trimester pregnancy termination with 600-microg vs. 400-microg vaginal misoprostol and systematic curettage postexpulsion: a randomized trial. *Contraception* 2008; 77(1):50-5.
12. Drezett J, Bessa MM, Pedrosa D, Silva AC, Gebrim LH, de Vasconcellos DM, et al. Misoprostol for induction of second trimester abortion in pregnancies resulting from sexual violence: effectiveness analysis of a protocol applied in the Brazilian public health service. *Reprod Climat* 2014; 29(3):105-11.
13. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10:CD000941.
14. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(1):37-52.
15. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for midtrimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD005216.
16. FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences; International Federation of Gynecology and Obstetrics. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115(1):1-4.
17. Preparation of the uterine cervix before evacuation of second-trimester pregnancy. *Cochrane*. Available at: URL: http://www.cochrane.org/CD007310/FERTILREG_preparation-of-the-uterine-cervix-before-evacuation-of-second-trimester-pregnancy; 2010.
18. Ayati S, Vahidoodsari F, Amini M, Shakeri MT, Hasanzadeh M, Barhemat A. Vaginal and sublingual misoprostol for termination at second trimester pregnancy in patients with previous cesarean section. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 15(24):1-7. (Persian).