

## بررسی نتایج درمان طبی سقط ناقص تریمستر اول با متیل ارگونوین

دکتر لیلی سخاوت<sup>۱</sup>، دکتر امید بیکی بندرآبادی<sup>۲</sup>، دکتر ملیحه هاشمی نژاد<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** تقریباً از هر چهار زن یکی در طول زندگی خود سقط ناقص را تجربه می کند. در تمام طول قرن بیستم سقط ناقص توسط تخلیه محتویات رحم باردار درمان می شد و برای این کار از فورسپس و کورتاژ استفاده می کردند. ارزیابی مجدد درمانهای موجود برای این بیماری کاملاً محسوس است. هدف از این مطالعه ارزیابی نتایج درمان طبی سقط ناقص تریمستر اول با متیل ارگونوین می باشد.

**روش بررسی:** یک مطالعه مشاهده ای توصیفی - تحلیلی جهت ارزیابی اثر حداکثر چهار دوز ۲ mg متیل ارگونوین تزریقی بر روی سقط ناقص در تریمستر اول طراحی گردید. در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان حضرت فاطمه الزهرا<sup>(س)</sup> شهرستان مهریز مجموعاً ۱۰۰ بیمار به صورت نمونه گیری آسان انتخاب گردیدند. بیماران دوز اولیه متیل ارگونوین را به صورت وریدی و سه دوز بعدی به صورت عضلانی و به فاصله سه ساعت دریافت نمودند. در صورت شک به باقیمانده های جفت در رحم و عدم وجود خونریزی فعال بیمار ۵ روز درمان خوراکی با قرص متیل ارگونوین هر ۶ ساعت انجام می شد به بیماران همزمان اکسی توسین هم تجویز می گردید. ارزیابی نتایج با استفاده از سونوگرافی ابدومینال بعد از ۲۴ ساعت از پذیرش صورت می پذیرفت. آنالیز آماری توسط آزمونهای آماری t-test و مجذور کای و با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت.

**نتایج:** تعداد ۱۰۰ زن با حداقل سنی ۱۴ و حداکثر ۴۵ سال وارد مطالعه گردیدند شایع ترین گروه سنی را زنان ۲۹-۲۰ ساله با فراوانی نسبی ۴۰٪ تشکیل می دادند (بیشترین موارد ابتلا به سقط ناقص در این مطالعه در زنان با سن حاملگی ۱۰-۸ هفته روی داده بود (۵۹٪) و تعداد حاملگی در زنان مبتلا در بیش از ۷۰ درصد موارد سه زایمان و یا کمتر بود. در ۹۷ بیمار متیل ارگونوین در تخلیه کامل محصولات حاملگی موفق بود. در هیچکدام از بیماران عارضه ای که مانع ادامه درمان با متیل ارگونوین گردد ایجاد نشد.

**نتیجه گیری:** این مطالعه ضمن اینکه اثر مفید و مؤثر متیل ارگونوین را در درمان سقط ناقص تریمستر اول نشان می دهد بر انجام مطالعات بیشتر بر روی این مقوله تأکید می ورزد.

### واژه های کلیدی: سقط ناقص ، متیل ارگونوین

### مقدمه

سقط جنین اتلاف زودرس بارداری بصورت پایان دوره

باروری قبل از رسیدن جنین به مرحله قابل حیات است<sup>(۱۳،۱۲)</sup> در صورت احتباس تمامی یا بخشی از جفت در رحم ، سقط ناقص بوده و با علامت اصلی خونریزی ظاهر می شود<sup>(۹)</sup> (Spontaneous Miscarriage) تقریباً از هر چهار زن یکی در طول زندگی خود این بیماری را تجربه می کند<sup>(۱۵)</sup>.

۱- استاد یار گروه زنان و زایمان

۲- پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

از علل این بیماری می‌توان به عوامل ژنتیکی، عوامل آناتومیک، عوامل آندوکرینولوژی، عفونی و ایمونولوژیک اشاره نمود. تقریباً در تمام طول قرن بیستم سقط ناقص توسط تخلیه محتویات حامل از بارداری درمان می‌شد و برای اینکار از فورسپس و کورتاژ استفاده می‌کردند<sup>(۱۱)</sup> که با پیشرفت در ساخت وسایل به آسپیراسیون در خلا (Vacuum Aspiration) تغییر یافت. این اعتقاد که محصولات احتباس یافته همواره نیاز به تخلیه دارند به دلیل دو عارضه عمده خونریزی و عفونت که در موارد درمان ناقص (تخلیه ناقص) دیده می‌شد تقویت می‌گردید ولی با تغییر در وضعیت سلامت عمومی و پیشرفت عملکرد طبی این مساله به زیر سوال رفت و این سوالات مطرح گردید که آیا تمام زنان مبتلا واقعاً به تخلیه محصولات حاملگی نیاز دارند و اگر ندارند چگونه می‌توان تصمیم گرفت چه کسی به تخلیه نیاز دارد؟ ما اکنون در زمان مهمی به سر می‌بریم که نیاز به ارزیابی مجدد درمانهای موجود برای این بیماری کاملاً محسوس است و درمانهای دیگری همچون درمانهای طبی با آنالوگهای پروستاگلاندین یا درمان انتظار مطرح گردیده اند. در طی سالهای اخیر مطالعات زیادی بر روی میزوپروستول و اژینال یا خوراکی یا بدون متوتروکسات یا میفه‌پرستون (Mifepristone) انجام گردیده است<sup>(۱۵،۱۴،۷،۲)</sup>. آنچه از نتیجه تمام مطالعات فوق خلاصه می‌گردد این است که میزان اثر بخشی میزوپروستول با دوز و نحوه تجویز آن مرتبط می‌باشد بطور خلاصه در تجویز دوزهای متعدد و به روش واژینال اثر بیشتری مشاهده می‌گردد در کل در مقایسه با درمان جراحی این درمان نیاز به ضد درد بیشتری دارد. هدف ما طی این مطالعه بررسی نتایج درمان سقط ناقص به دنبال استفاده از متیل ارگونوین می‌باشد که تا به حال جهت درمان این بیماری استفاده نگردیده است و مطالعه ای در مورد آن تاکنون منتشر نشده است.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع مشاهده‌ای و توصیفی - تحلیلی است که بر روی ۱۰۰ نفر زن که به دلیل سقط ناقص در بیمارستان

حضرت فاطمه الزهرا<sup>(س)</sup> شهرستان مهریز طی سال ۱۳۸۱ بستری شده بودند به طریق نمونه‌گیری آسان انجام گردید. تعداد نمونه این مطالعه پیامد (Outcome Study) از فرمول با آلفای ۰/۰۵ و دقت ۰/۰۸ (d) و شیوع ۰/۸ (p) که از بررسی متون بدست آمد ۹۶ تعیین شد. ابتدا از بیماران مبتلا شرح حال کامل اخذ گردیده و بیماران با علایم حیاتی پایدار و فاقد سابقه بیماری خاص در جریان انجام تحقیق و شیوه درمان و عوارض احتمالی آن قرار گرفته و داوطلبانه و پس از اعلام رضایت به صورت کتبی وارد مطالعه می‌گردیدند. پس از انجام معاینات و برآورد میزان خونریزی بیمار و در صورت لزوم سونوگرافی جهت تأیید تشخیص و انجام آزمایشات اولیه و رزرو خون بصورت روتین بیماران تحت استراحت کامل، تزریق سرم (ترجیحاً رینگر) (واکسی توسین ۲۰ واحد در لیتر سرم) قرار گرفته و اولین دوز متیل ارگونوین بصورت وریدی و با دوز ۲mg تزریق آهسته قرار می‌گرفتند. دوز بعدی نیز به میزان ۲mg ولی عضلانی سه ساعت بعد تزریق می‌گردید در صورت ادامه خونریزی دوزهای سوم و چهارم به میزان ۲mg هر سه ساعت عضلانی تزریق می‌گردید در تمام مدت بیماران از نظر علایم حیاتی و خونریزی و عوارض احتمالی دارو تحت نظر کامل قرار داشتند در صورت کنترل خونریزی سرم و اکسی‌توسین تا ۲۴ ساعت ادامه یافته و در روز دوم با سونوگرافی آبدومینال توسط متخصص زنان از عدم وجود باقی مانده محصولات حاملگی (با مشاهده خط Interface به صورت کامل در رحم) اطمینان حاصل نموده و بیمار ترخیص می‌گردید در صورت وجود باقیمانده و یا شک به آن و در صورت عدم وجود خونریزی یا وجود خونریزی خفیف بیمار به مدت ۵ روز در خانه تحت درمان با قرص متیل ارگونوین هر ۶ ساعت قرار می‌گرفت و یک هفته بعد جهت وی سونوگرافی کنترل انجام می‌گردید. در صورت عدم کنترل خونریزی در زمان بستری اولیه (بعد از ۴ دوز متیل ارگونوین) و یا یک هفته بعد از ترخیص و یا مشاهده مجدد باقیمانده محصولات در زمان یک هفته بعد از ترخیص کورتاژ صورت می‌گرفت. از تمام بیماران پرسشنامه‌ای در مورد سن حاملگی، نتایج حاملگی‌های قبلی، میزان خونریزی، دوزهای دریافتی متیل ارگونوین، نیاز به

متیل‌ارگونوین پاسخ مثبت دادند، ۳۴ مورد (۳۴٪) کل بیماران (به دلیل شک به وجود بقایای جفت در رحم) در سونوگرافی کنترل که ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان انجام گردید به درمان خوراکی با قرص متیل‌ارگونوین نیاز پیدا کردند (جدول ۳).

انجام کورتاژ، سونوگرافی و علایم و عوارض دارویی تکمیل می‌گردید. آنالیز آماری توسط آزمونهای آماری Chi- و t-test Square و با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت. از نظر اخلاقی به دلیل اینکه امروزه درمان اورژانسی سقط ناقص کمتر مطرح بوده و اغلب منابع بر استفاده از درمانهای جراحی به عنوان آخرین روش تاکید می‌کنند مشکلی وجود نداشت.

## نتایج

تعداد ۱۰۰ زن با حداقل سنی ۱۴ و حداکثر ۴۵ سال وارد مطالعه گردیدند. شایعترین گروه سنی را زنان ۲۹-۲۰ ساله با فراوانی نسبی ۴۰٪ تشکیل می‌دادند (نمودار ۱) بیشترین موارد ابتلا به سقط ناقص در این مطالعه در زنان با سن حاملگی ۱۰-۸ هفته روی داده بود ۵۹ مورد (۵۹٪) و تعداد حاملگی در زنان مبتلا در بیش از ۷۰ درصد موارد سه زایمان و یا کمتر بود. حاملگی مرتبه اول ۳۵ مورد (۳۵٪) از کل موارد را تشکیل می‌داد (جدول ۱).

نمودار ۱: توزیع فراوانی مشخصات سنی بیماران مورد مطالعه

جدول ۱: توزیع فراوانی مشخصات حاملگی در بیماران

مورد مطالعه		
درصد	فراوانی	مشخصات حاملگی
۲۹	۲۹	کمتر از ۸
۵۹	۵۹	۸-۱۰
۱۲	۱۲	بیش از ۱۰
۱۰۰	۱۰۰	جمع
۳۵	۳۵	۱
۳۸	۳۸	۲-۳
۱۸	۱۸	۴-۵
۹	۹	+۵
۱۰۰	۱۰۰	جمع

در مورد توزیع فراوانی سقط ناقص در نمونه مورد بررسی بر اساس میزان خونریزی مشاهده گردید که ۵۲ نفر (۵۲٪) دارای خونریزی از نوع متوسط بودند (جدول ۲). در پایان مطالعه تنها سه مورد (۳٪) نیاز به کورتاژ جهت درمان سقط ناقص پیدا کردند و بقیه موارد (۹۷٪) به متیل‌ارگونوین (تزریقی و یا تزریقی-خوراکی) پاسخ دادند. دو مورد در همان ۲۴ ساعت اول و یک مورد بعد از ۴ روز از ترخیص با مراجعه مجدد تحت درمان کورتاژ قرار گرفتند. در هر سه مورد به دلیل اثر مناسب متیل‌ارگونوین و بدلیل خاصیت توکوتونیک آن رحم به اندازه کافی منقبض گردیده و کورتاژ به دلیل برطرف شدن نرمی و پرخونی اولیه رحم به علت سقط، بدون هیچ عارضه‌ای انجام پذیرفت. با آزمونهای مجذور کای و T.Student تفاوت معنی‌داری از نظر نحوه پاسخ به متیل‌ارگونوین در گروههای مختلف از نظر سن حاملگی، تعداد حاملگی قبلی و نوع سقط از نظر میزان خونریزی مشاهده نگردید. در این مطالعه ۶۳ بیمار (۶۳٪) با متیل‌ارگونوین تزریقی در ۲۴ ساعت اول تخلیه کامل رحم داشتند و از مجموع ۹۷ بیمار که به درمان طبی با

جدول ۲: توزیع فراوانی سقط ناقص در مورد بررسی بر اساس

میزان خونریزی		
درصد	فراوانی	نوع خونریزی
۳۲	۳۲	خفیف
۵۲	۵۲	متوسط
۱۶	۱۶	شدید
۱۰۰	۱۰۰	جمع

جدول ۳: توزیع فراوانی نتایج درمان بیماران مورد بررسی با متیل ارگونوین

درصد	فراوانی	نحوه پاسخ به متیل ارگونوین
۶۳	۶۳	پاسخ به متیل ارگونوین تریقی در ۲۴ ساعت اول بستری
۳۴	۳۴	پاسخ به متیل ارگونوین خوراکی به مدت ۵ روز
۳	۳	عدم پاسخ به متیل ارگونوین و انجام کورتاژ
۱۰۰	۱۰۰	جمع

عوارض داروی متیل ارگونوین در این مطالعه در ۱۳ مورد (۱۳٪) مشاهده گردید که عوارض مذکور بصورت زیر ظاهر گردید:

- ۱- تپش قلب (Palpitation) ۸ مورد .
  - ۲- حساسیت به دارو بصورت احساس عطش و قرمز شدن پوست ۲ مورد.
  - ۳- افزایش فشار خون (HTN) به صورت  $BP > 140/90 \text{ mmHg}$  ۳ مورد.
- تمامی عوارض فوق بدون هیچ درمان خاصی برطرف و در مورد داروی اکسی توسین عارضه‌ای مشاهده نگردید.

### بحث

در این مطالعه بدون مشاهده عوارض قابل توجهی از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۹۷٪ بیماران به متیل ارگونوین پاسخ دادند و بدون نیاز به کورتاژ محصولات حاملگی بطور کامل دفع گردید. درمان طبی سقط ناقص به صورت فزاینده‌ای در حال گسترش می باشد در درمان طبی سقط ناقص بر روی آنالوگهای پروستاگلاندین بویژه Misoprostol مطالعات متعددی انجام پذیرفته است و جالب این است که میزان موفقیت در این مطالعات بین ۱۳ الی ۹۶ درصد متفاوت بوده است (۱۸،۱۰،۸،۷،۲). این تفاوت فاحش به دلایل متعددی از قبیل انتخاب بیماران، استفاده همزمان با Mifepristone، نوع آنالوگ پروستاگلاندین، دوز و روش تجویز و غیره بوده است.

این مطالعات تنها یک مورد که آنهم توسط Bugalho و همکارانش انجام پذیرفت از تجویز همزمان میزوپروستول و متیل ارگونوین استفاده گردید و از ۲۲۸ مورد ۱۷۳ بیمار بدون نیاز به کورتاژ درمان شدند (۵).

مطالعه ای که تنها بر روی اثر متیل ارگونوین بدون تجویز همزمان با آنالوگهای پروستاگلاندین انجام پذیرفته باشد نیافتیم. اکثریت بیماران مورد مطالعه ما سنی بین ۲۹-۲۰ سال داشته و سن حاملگی آنها بین ۱۰-۸ هفته بوده و سقط ناقص در

سقط جنین خودبخود شایعترین عارضه بارداری است. سقط ناقص حالتی است که تمامی یا بخشی از جفت در رحم احتباس می یابد و علامت اصلی آن خونریزی می باشد. اکثراً در درمان سقط ناقص انجام عمل جراحی و کورتاژ اجتناب ناپذیر به نظر می رسد که این عمل معمولاً با عوارضی نیز همراه است.

این روش پر هزینه بوده نیاز به نیروهای متخصص و تجهیزات پیشرفته جراحی و بیهوشی و اتاق عمل وجود دارد و انجام آن در هر مکانی امکانپذیر نیست. مطالعات زیادی جهت دستیابی به روش درمانی کم خطر و کم تهاجم برای درمان سقط تا به امروز ادامه دارند ولی حتی امروزه نیز داروهای اندکی موجود است که هم مؤثر و هم کم خطر باشد. بنابراین همچنان جراحی راه حل درمان این بیماری به شمار می آید. در مطالعه ما که بر روی اثرات متیل ارگونوین مالئات (مترزین) بر روی سقط ناقص انجام پذیرفته نتایج اولیه نشان از اثر مناسب این دارو داشتند این دارو دارای اثرات سمپاتولیتیک و اکسی توسیک است که با تحریک مستقیم عضلات رحمی موجب افزایش قدرت و دفعات انقباضات می شود. این دارو در پیشگیری و درمان خونریزی ناشی از اتونی رحم پس از زایمان و سقط ناقص بکار می رود و نقش مفید و مؤثر آن در این زمینه ثابت شده است (۱).

کورتاژ در بیشترین موارد سقط ناقص باشد و استفاده از درمان‌های پیشگیرانه مدنظر قرار گیرد.

در پایان پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای گسترده به صورت کارآزمایی بالینی و با در نظر گرفتن اثرات مصرف همزمان اکسی‌توسین جهت دستیابی به نتایج دقیق طراحی و اجرا گردد.

حاملگی اول تا سوم آنها روی داده بود اکثراً خونریزی متوسط داشته و همگی Stable بودند هر چند با توجه به محدودیت تعداد نمونه و روش نمونه‌گیری نمی‌توان این خصوصیات را به کل جامعه تعمیم داد و لیکن با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد این مطالعه نیز می‌تواند مدرکی دال بر عدم نیاز به

#### منابع

- 1- شهرآز سعید ، غازیانی طاهره . داروهای ژنریک ایران ، ایران فارما ، ۱۳۸۱ : ۴۷۰ .
- 2- Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. *Medical management of non-variable early first trimester pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet. 1999 Oct; 67(1):9-13.
- 3- Ayres-de-Campos D, Teixeira-da-Silva J, Campos I, Patricio B. *Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions*. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Oct; 71(1):53-7.
- 4- Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. *Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion*. Am J Obstet Gynecol. 1998 Nov; 179(5):1279-82. Review.
- 5- Bugalho A, Bique C, Pereira C, Granja AC, Bergstrom S. *Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy Interruption*. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Mar; 75(3):270-3.
- 6- Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sanchez C. *Vaginal misoprostol for abortion at 10-13 weeks' gestation*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1999 Mar; 4(1):35-40.
- 7- Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. *Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical Evacuation with conservative management using misoprostol* . Fertil Steril. 1999 Jun; 71(6):1054-9.
- 8- De Jonge ETM , Makin JD, Manefeld E . et al. *Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage*. Br. Med. J.1995 : 311- 662.
- 9- F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hauth, Kathrine D. Wenstrom . *Williams Obstetrics* 2001 21st editi : 855-877.
- 10- Henshaw RC , Cooper K , El-Refaey H ,et al. *Medical management of miscarriage: Non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion* . Br Med J , 1993 , 306 : 894-895.
- 11- Hertig AT, Livingstone RG. *Spontaneous, threatened, habitual abortion: Their pathogenesis and treatment*. N Engl J Med 1944 , 230: 797-806.
- 12- Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase.

- Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Lippincott Williams & Wilkins. 1999. Sixth edition.
- 13- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recommendations arising from the study group on problems in early pregnancy: advances in diagnosis and management. London: RCOG, 1997.
- 14- Tam WH, Lau WC, Cheung LP, Yuen PM, Chung TK. *Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of Spontaneous abortion.* J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002 May; 9(2):182-5.
- 15- Warburton D, Fraser FC. *Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit.* Hum Genet 1964; 1-25.
- 16- Wood SL . *Brain ph – medical management of missed abortion: a randomized .* Obster Gynecol. 2002 Apr : 99.