Vaginal misoprostol for induction of abortion in the second trimester

Fatma Elzahraa Abbas Heshem

يمثل الحمل المركون أحد مشاكل الحمل فلى الاثلوث الثانى و الطرق التقليدية المتبعة للتخلص من محتويات الرحم عادة ما تكون مصحوبة بزيادة معدل المضاعفات و الوفيات. ولقد أدي البحث عن طرق بديلة أكثر أمانا " وتقبلا" من قبل المرضى إلى إستخدام البروستاجلانديات فى حالات شتى. والبروستاجلانديات عبارة عن أحماض دهنيه يتم إفرازها بصورة طبيعية بواسطة عدة أنسجة بالجسم. البروستاجلاندين (E1) يتسبب فى إنقباض الرحم عن طريق التفاعل مع مستقبلات خاصة موجودة على جدار الخلايا العضلية للرحم.هذا التفاعل ينتج عنه سلسلة من الأحداث متضمنة تغير فى تركيز الكالسيوم ومن ثم يبدأ إنقباض العضلة.عقار الميزوبروستول هو نظير للبروستاجلاندين (E1)وهو يساعد على ليونة عنق الرحم وانقباض الرحم مما ينتج عنه طرد محتويات الرحم ويعتبر عقار الميزوبروستول مقاوم نسبيا" لعمليات الأيض ولهذا فان له أثر ممتد المفعول.عقار الميزوبروستول له مزايا عديدة ينفرد بها عن بقية البروستاجلانديات منها أنه قليل التكلفة ويسهل تخزينه عند درجة حرارة الغرفة و آثاره الجانبية المحدودة و هى حدوث غثيان ؛قىء إسهال؛ آلام بالبطن و رعشة وعادة تكون هذه الأعراض مرتبطة بالجرعة.وبينما لم توافق منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية على إستخدامه أثناء الحمل إلا أنه تم قبوله كعامل آمن وفعال لحث الولادة فى الأثلوث الثانى والثالث. و علي الرغم من أنه تم إختبار العديد من الجرعات و الطرق والبروتوكولات المختلفة لحث عملية الولادة وإنهاء الحمل أثناء الأثلوث الثانى إلا أنه لم يتم التوصل إلى معرفة الجرعة المثلى أو المسلك الأمثل لتعاطى الميزوبروستول. و لقد وجدت الدراسات أن الميزوبروستول الذى تم تناوله مهبليا" يبقى فى الدورة الدموية لمدة أطول من ذلك الذى تم تناوله عن طريق الفم. و كذلك وجد أن الميزوبروستول الذى تم تعاطيه شرجيا" له نمط مشابه.وبصفه عامه فإن تعاطى عقار الميزوبروستول مهبليا" يتيح وقت أكبر بين الجرعات كما أنه يكون أكثر فعالية فى تحضير عنق الرحم وحث الإجهاض بنسبة أكبر من تعاطيه عن طريق الفم. بينما يحتاج عقار الميزوبروستول وقتا" أطول فى حث الإجهاض فى الأثلوث الثانى من الحمل إلا أن هذا الإجهاض غالبا" ما يكون غير كامل ويكون مصحوبا بآثار جانبيه أكثر من الإجهاض فى الأثلوث الأول من الحمل.ومن المهم ملاحظة أنه قد يتحتم إزالة المشيمة يدويا" او جراحيا" بعد الإجهاض الذى يتم حثه بإستخدام عقار الميزوبروستول فى الأثلوث الثانى من الحمل .أيضا قد تكون المريضة عرضة لحدوث نزيف شديد ولهذا فإن عمليات الاجهاض فى الأثلوث الثانى يجب أن تتم مباشرتها بالمستشفى .و لقد تمت دراسة الجرعات والطرق المختلفة لتعاطى عقار الميزوبروستول لإنهاء الحمل أثناء الأثلوث الثانى على نطاق واسع . منها ما إستخدم جرعات تتراوح ما بين 200 و 800 ميكروجرام على فترات تتراوح مابين 3 الى 12 ساعة . ولقد تبين أن إستخدام جرعة تتراوح مابين 600 الى 800 ميكروجرام تحقق معدلات إجهاض متقاربة و لكنها عادة ما تكون مصحوبة بمعدلات عالية من الإسهال – الغثيان والقىء ولقد وجد أن إستخدامه كل 3 ساعات أكثر تأثيرا" من استخدامه كل 6 ساعات.وفى عام 1999 تمت مقارنة 200 ميكروجرام من الميزوبروستول الذى تم تناوله مهبليا إما كل 6 ساعات أو كل 12 ساعة لانهاء الحمل فى الأثلوث الثانى . ولقد تبين أنه لا يوجد أى إختلاف بالنسبة للوقت اللازم لإحداث الإجهاض ولكن هذه الدراسة لم تكن قوية احصائيا" وذلك لصغر الأعداد المشاركة فى الدراسة. و فى دراسة أخري تمت مقارنة 400 ميكروجرام ميزوبروستول تم تناوله مهبليا" إما كل 3 او كل 6 ساعات ووجد أن الذي تم تعاطيه كل 3 ساعات أكثر فاعلية.وفى عام 2000 وجد أن إستخدام 600 ميكروجرام ميزوبروستول مهبليا"هى طريقة فعالة وآمنة لانهاء الحمل كلية فى حالات الحمل المفقود.وفى

عام 2001 إستخلص العلماء أن تكرار 400 ميكروجرام مهبليا من الميزوبروستول هى الجرعة المثلى لحث الإجهاض فى الأثلوث الثانى من الحمل . وفى عام 2003 قرر العلماء أن إستخدام 400 ميكروجرام ميزوبروستول كل 6 ساعات مهبليا لإنهاء الحمل فى الأثلوث الثانى تؤدي إلى إحداث إجهاض خلال 24 ساعة أكثر من إستخدام 400 ميكروجرام كل 3 ساعات عن طريق الفم.الإجهاضالإجهاض هو انهاء الحمل عن طريق إزالة أو طرد الجنين من الرحم نتيجة أو مسبباً لموت الجنين. قد يحدث الإجهاض تلقائياً أو عن طريق الحث نتيجة وجود مشاكل بالحمل. وقد يستحث الإجهاض حفاظاً على حياة الأم وفي هذه الحالة يسمى إجهاض علاجي أما إذا كان لأسباب أخرى فإنه يسمى بالإجهاض الاختياري. أنواع الإجهاض1- إجهاض تلقائي:-وهو طرد الجنين نتيجة صدمة عارضة أو لأسباب طبيعية قبل ألأسبوع الـ 22 من الحمل تقريباً. وترجع أسبابه غالباً إلى وجود خلل بالكروموسومات أو إلى أسباب بيئية أو أمراض بالأوعية الدموية،مرض السكر، خلل بالهرمونات، عدوى أو وجود عيوب خلقية بالرحم.وتزيد خطورة الإجهاض التلقائي بعد الأسبوع العاشر من انتهاء الدورة.2- إجهاض مستحث:-ويمكن إجهاض الحمل بطرق متعددة ويعتمد إختيار الوسيلة التي يتم بها الإجهاض على عمر الجنين.وأسباب الإجهاض إما أن تكون علاجية أو اختيارية.أما الإجهاض العلاجى فيطبق لواحد من الأسباب الآتية:-أ- إنقاذ حياة الأم الحامل.ب- الحفاظ على الحالة النفسية والجسدية للأم.ت- انهاء الحمل بسبب وجود جنين به عيوب خلقية مميتة أو قد تتسبب في مرض شديد.ث- لتقليل عدد الأجنة في حالات تعدد الأجنة.نسبة الإجهاض المستحث:-تتنوع الأسباب والنسب من بلد لأخرى وهى تمثل حوالي 46مليون حالة في العالم كل عام. 26 مليون حالة منهم تكون حالات إجهاض شرعي أم البقية فتكون غير شرعية.طرق الإجهاض المستحث:-1) الطرق الدوائية:-وهى التي تستخدم أدوية كيميائية بدلاً من الطرق الجراحية وعادة ما يتم حث الولادة أو حث الإجهاض في الأثلوث الثاني من الحمل لتقليل المضاعفات التي قد تحدث مع الطرق الجراحية مثل تمزق عنق الرحم.ويمكن استخدام أدوية مثل البروستاجلاندينات1PGE، PGE2 PGF2αأو الميفيبرستون أو الميزوتركسات إما منفصلة أو في وصفات علاجية مزودجة.وتستخدم هذه الأدوية عن طريق الحقن بالسائل الأمنيوس الذي يحيط بالجنين أو عن طريق وضعها بالمهبل أو عن طريق الحقن بالوريد وهذه الأدوية تحدث انقباضات بالرحم وتسهل طرد محتويات الرحم.2)الإجهاض الجراحي:-يستخدم عادة في الأثلوث الأول من الحمل حتى (12 أسبوع) باستخدام الشفط الكهربائي أو اليدوي.أما في حالات الإجهاض في الأثلوث الثاني من الحمل فيفضل استخدام أدوية لتحضير عنق الرحم قبل إجراء العملية لتجنب حدوث مضاعفات متضمنة إحداث ثقب في الرحم أو تمزق عنق الرحم أو حدوث إلتصاقات داخل الرحم.البروستاجلانديناتهى عبارة عن مجموعة من المركبات الدهنية التي تنشأ من الأحماض الدهنية عن طريق الإنزيمات. جميع البروستاجلاندينات تحتوي على 20 ذرة كربون تتضمن 5 حلقات كربونية. ولها العديد من الوظائف الحيوية بالجسم.التاريخ والتسمية:-تم اكتشاف تأثير البروستاجلاندين لأول مرة عام 1930 أثناء حقن السائل المنوي في الرحم لعلاج العقم وقد لوحظ أنه تم طرده من الرحم نتيجة لإنقباض عضلات الرحم في الوقت نفسه الذي تم فيه مقارنة حقن سائل رنجر في الرحم ولم يتم طرده.وفي عام 1935 تمكن العالم (Euler Von) بفصل البروستاجلاندين من السائل المنوي. وقد كان يعتقد أنه جزء من افرازات غدة البروستاتا (Prostate gland) ولاحقاً من العديد ولها بالجسم الأنسجة من العديد من إفرازه يتم البروستاجلاندينات أن تبين الوظائف.في عام 1971 تبين العالم Bergström أن الأسبرين ومتشابهاته تستطيع إيقاف تخليق البروستاجلاندينات وقد حصل على جائزة نوبل عن هذا الاكتشاف عام 1982.البروستاجلاندينات إما أن تكون Autocrine وهى أن يكون عملها على نفس الخلية التي تم إفرازها منها أو Paracrine عندما يتم عملها على الخلايا المجاورة للتي تم إفرازها منها.الاصطناع الحيوي للبروستاجلانديناتتصطنع اعتباراً من حمض الأراشيدونيك (acid Arachidonic) الذي يتم اصطناعه بدءاً من الفوسفوليبيدات في الغلاف الخلوي في جميع خلايا الجسم ذات النواه ماعدا الخلايا اليمفاوية وذلك بتأثير الإنزيم (A2 Phosphipase) ويتم تشكيل حمض دهني غير مشبع هو (acid Arachidonic)وبعدها يتعرض حمض الأراشيدونيك لإحدى طرق للاصطناع الحيوي للبروستاجلاندينات:-أولاً:- بتأثير انزيم سيكلوأوكسيجناز (oxygenase.cyclo) يدعى اختصاراً cox ويتم تصنيع الثرومبوكسان (thromboxan) ، البروستاسيكلين (prostacyclin) والبروستاجلاندين D و E و F .ثانياً:- بتأثير انزيم ليبو أوكسيجينيز (oxygenase Lipo) ويتم عن طريقه تصنيع الليوكوترين (leukotrins)افراز البروستاجلاندينات من الخلايا:-كان يعتقد أن البروستاجلاندين يغادر الخلايا عن طريق الانتشار الحر وذلك بسبب انجذابها للمواد الدهنية العالية وقد أظهر اكتشاف ناقل البروستاجلاندين أن الانتشار لا يفسر تغلغل البروستاجلاندينات خلال الغشاء الخلوي والآن تبين أن

البروستاجلاندين يغادر الخلايا عن طريق نواقل خاصة.أيض البروستاجلاندين :أيض البروستاجلاندين يبدأ بواسطة إنزيم الديهيدروجينيز (Dehydrogenase)والذي يضعف من نشاطه تواجد مضاد البروجستين البروستاجلانديناتعمل ويعتمد.عدو، وجود حالة في أو) (cytokines سيتوكينيز أو (Anti progestins) على وجود مستقبلات خاصة لكل مركب تتفاعل معه وتحدث التأثيرات المطلوبة، ويعتمد على هذه المستقبلات في دراسة نشاط البروستاجلاندين.وظائف البروستاجلانديناتوالبروستاجلانديناتلها وظائف متعددة منها:-1- توسيع الأوعية الدموية وخفض الضغط الدموي الشرياني PGI2 أو انقباض الأوعية الدموية ورفع الضغط PGF2α و TXA22- تبدي مركبات PGA2 و TXA2و PGE2 تأثيراً مكدساً للصفيحات الدموية وعلى العكس من ذلك تقوم PGE1و PGD2وPGI2 بتثبيط تكدس الصفيحات.3- توعية الخلايا العصبية للإحساس بالألم.4- انخفاض ضغط العين.5- تنظيم حركة الكالسيوم.6- تنظيم الرقابة على الهرمونات.7- تنظيم نمو الخلايا.والبروستاجلانديناتلها نصف حياة قصيرة قبل أن تتعطل عن العم.لأنواع البروستاجلانديناتوهناك أنواع عديدة وهى PGE2و PGI2و PGF2αالحرف الذي يلي PG يدل على اسم المادة المذيبة المستخدمة في استخلاص مركب البروستاجلانديننمثلاً :-PGE:- المادة هى المذيبة هى الأثير من محلول هي المذيبة المادة -:AlcoholPGF الكحول هي المذيبة المادة -:EtherPGA الفوسفاتالفوسفات في السويدية Fosfat- أما الرقم الذي فيه فيدل على عدد الروابط المزدوجة- أما الرمز α في مركب PGF فهذا يدل على أن جزء الهيدروكسيل في الفحم 9 ، 11 هما أسفل الجزيء من الناحية الفراغية- أما باقي البروستاجلانديناتفهى تحوي جزء الهيدروكسيل في الموقع 15aالإستخدامات السريرية:-1- لمنع وعلاج قرحة المعدة2- علاج ارتفاع ضغط العين.3- لعلاج بعض أمراض الأوعية الدموية الطرفية.4- لحث المخاض والإجهاض PGF2αو PGE2 مع أو بدون ميفيروستون ومضادات البروجستيرون.5- لمنع تليف القناة الشريانية بين الشريان الرئوي والأبهر في حديثي الولادة في بعض العيوب الخلقية بالقلب.الميزوبروستولالميزوبروستول هو النظير الصناعي للبروستاجلاندين E1 وقد تم تسويقه كأقراص تؤخذ عن طريق الفم تستخدم لمنع وعلاج أضرار المعدة والإثنى عشر الناتجة عن استخدام الأدوية اللاإستيرويدية المضادة للإلتهاب. وبالرغم من ذلك يتم استخدامه في العديد من الحالات في النساء والولادة متضمنة الإجهاض الكيميائي وحث المخاض وإنضاج عنق الرحم قبل التدخلات الجراحية وكذلك علاج نزيف ما بعد الولادة.وبالرغم من أنه لم يتم الموافقة عليه من قبل منظمة الأدوية والأغذية الأمريكية لاستخدامه في هذه الحالات. إلا أنه في عام 2002 تم حذف الحمل من قائمة المحظورات لاستعمالها.ويتميز الميزوبروستول عن بقية نظائر البروستاجلاندين الصناعية بقلة التكلفة والثبات لمدة طويلة وعدم الحاجة إلى التبريد وتوفره على نطاق واسع من العالم.التركيب الكيميائي:-يختلف الميزوبروستول عن البروستاجلاندين E1 الطبيعي بوجود ميثيل استر عند C1 وكذلك مجموعة ميثيل عند C15. من ًبدلا C16 عند هيدروكسيل ومجموع C16 عمل مدة من يزيد C1 عند استر ميثيل وجود. الميزوبروستول بينما وجود مجموع الهيدروكسيل عند C16 وإضافة مجموع الميثيل إلى C16. يحسن من فعاليته عند استخدامه عن طريق الفم وكذلك يزيد عمل الميزوبروستول ويزيد من أمان الميزوبروستول عند استخدامه.الخصائص الحركية للدواء:-ويتم تعاطي الميزوبروستول بطرق مختلفة عن طريق الفم. المهبل. تحت اللسان. الشدق أو المستقيم. وقد أظهرت الدراسات التي كانت تقارن بين الميزوبروستول المهبلي والفموي أن الميزوبروستول المهبلي يتميز ببطيء الامتصاص وكذلك أبطأ في إزالته من الدم وبذلك فهو يشبه التحضيرات ذات المفعول الممتد. ويصل أقصى معدل له في البلازما لمستوى أقل من الفموي.وكذلك بينت الدراسات أن الميزوبروستول المهبلي له تأثير اكبر على عنق الرحم والرحم. وبالرغم من ذلك فإن امتصاص الميزوبروستول عن طريق بطانة المهبل تختلف من امرأة لأخر.وقد بينت الدراسات أنه لا يوجد اختلاف ملحوظ بين الأقراص الجافة أو الرطبة التي تتعاطى عن طريق المهبل.وكذلك وجد أن الميزوبروستول الذي تم وضعه بالمستقيم له نفس النمط للميزوبروستول المهبلي مع بعض الاختلافات الطفيفة.أما الميزوبروستول الذي يتم تعاطيه عن طريق وضعه تحت اللسان فهو يشبه الميزوبروستول المهبلي ولكن أسرع في الامتصاص ويصل لمستوى أعلى في الدم من المهبلي أو الفموي. وهذا يفسر زيادة نسبة حدوث آثار جانبية بالجهاز الهضمي. وأيضاً وجد أن (تحت اللسان) يسبب انقباض الرحم بمعدل مساو للميزوبروستول المهبلي.أما الميزوبروستول الشدقي يصل إلى معدل أقل في البلازما وأقل في الآثار الجانبية من ذلك الذي تم تناوله تحت اللسان. وله نمط يشبه الميزوبروستول المهبلي ولكنه لا يحدث نفس التأثير على الرحم.وقد أظهرت الدراسات أن الميزوبروستول يتم إخراجه في اللبن ولكنه يختفي تماماً خلال 5 ساعات من تناوله. بالرغم من ذلك يجب توعية الأم المرضعة أن تعاطي الميزوبروستول قد يسبب إسهال

للرضيع.وقد وجد أيضاً أن استخدام الأدوية اللاستيرويدية المضاعفة للإلتهاب لا تؤثر على فاعلية الميزوبروستول ولا يوجد أي تفاعلات معروفة للميزوبروستول مع أي نوع من الأدوية.التأثير على الرحم وعنق الرحم:-1) الرحم:-في عام 2004 تمت دراسة تأثيرالميزوبروستول على الرحم بعناية من قبل العالم Aronsson وجد أنه بعد جرعة واحدة من الميزوبروستول الفموي فإنه يحدث زيادة في توتر العضلة ((Tonus . وقد تبين ان وجود مستوى ثابت من الميزوبروستول ضروري لإحداث انقباضات في الرحم وهذا يحتاج إلى تكرار الجرعة مما يزيد من اثاره الجانبية.وقد وجد أن جرعة واحدة من الميزوبروستول المهبلي له نفس التأثير على توتر العضلة (Tonus) ولكنه بعد حوالي 2-1 ساعة تظهر انقباضات منتظمة في الرحم والتي تبقى لمدة 4 ساعات من تناولها.وقد تمت مقارنة الطرق المختلفة لتناول الميزوبروستول من حيث تأثيرها على الرحم وقد وجد أن زيادة توتر العضلة touns يكون أسرع وأقوى في حالة الميزوبروستول الفموي أو تحت اللسان من الميزوبروستول المهبلي.وقد وجد أن متوسط المدة اللازمة لزيادة touns توتر العضلة يكون 8 دقيقة في حالات الميزوبروستول الفموي و 11 في حالة الميزوبروستول تحت اللسان مقارنة بـ 20 دقيقة للميزوبروستول المهبلي.2)عنق الرحم:-كان هناك العديد من الدراسات التي أوضحت تأثير الميزوبروستول على عنق الرحم في حالة الحمل. وقد تم استخدام الميزوبروستول بصورة واسعة لإنضاج عنق الرحم قبل حث الولادة أو التفريغ الجراحي للرحم. وقد أوضحت الدراسات أن المدة اللازمة لإحداث توسيع عنق الرحم أقل في حالات استخدام الميزوبروستول قبل الإجراء الجراحي.بينما يمكن أن يكون إنضاج عنق الرحم نتيجة لانقباض عضلات الرحم بعد استخدام الميزوبروستول إلا أنه من المرجح أن يكون نتيجة للتأثير المباشر للميزوبروستول على عنق الرحم.استخدام الميزوبروستول في الحمل:-1- حث الإجهاض الكيميائي في الأثلوث الأول من الحمل:-هو أحد الخيارات للإنهاء العلاجي للحمل في ال 12 أسبوع الأولى أو أقل لمختلف الأسباب متضمنة حمل مع غياب الجنين أو موت الجنين أو الإجهاض الغير مكتمل.وتتضمن المحظورات لإستعماله وجود عدوى أو تسمم دموي او اضطراب الدورة الدموية أو حساسية للميزوبروسول أو وجود سيولة بالدم أو استخدام أدوية مضادة للتجلط أو حمل خارج الرحم أو حمل عنقودي. وفي حالة وجود لولب يجب إزالته قبل بدء العلاج.وفي حالات الإجهاض المبكر في الأثلوث الأول فإن أكثر الجرعات المعتادة التي تم استخدامها هى 800 ميكروجرام مهبلياً وكانت نسبة النجاح حوالي85%.وفي حالات الإجهاض الغير مكتمل فإن استخدام جرعة واحدة من 600 ميكروجرام ميزوبروستول فموياً. أو جرعة واحدة من 800 ميكروجرام مهبلياً أو 400 ميكروجرام تحت اللسان جرعة واحدة وقد وجد أن نسبة النجاح تتراوح من 66 – 100 % بإستخدام هذه الجرعات.2- حث الإجهاض في الأثلوث الثاني من الحمل:-في عام 2001 قام (al et John) بإستخدام 400 مهبلياً ميكروجرام إما كل 3 ساعات أو كل 6 ساعات وقد وجد أن نسبة النجاح خلال 24 ساعة كانت 73% و 60.8% بالترتيب وكان عمر الحمل يتراوح ما بين 14 – 20 أسبوع.وفي عام 2002 قام (al et Ramin) بإستخدام جرعة عالية من الميزوبروستول الفموي لإنهاء الحمل بسبب موت الجنين في عمر يتراوح ما بين 13 – 32 أسبوع من الحمل تم إعطاء الأم 400 ميكروجرام فموياً كل 4 ساعات وقد وجد أن متوسط المدة ما بين استخدام وحدوث الإجهاض تتراوح ما بين 6.7 ± 15.2 ساعات وأن نسبة النجاح خلال 24 ساعة كانت 91%.وقام أيضاً ((al et Bebbington عام 2002 بإستخدام 400 ميكروجرام كل 4 ساعات فموياً أو مهبلياً لمدة 24ساعة.وقد وجد أن متوسط المدة اللازمة لإحداث الإجهاض أقصر بكثير في حالات الميزوبروستول المهبلي 19.6 ساعة مقارنة بـ 34.5 ساعة ووجد أن نسبة نجاح نجاح الإجهاض خلال 24 ساعة 85.1% في حالة الميزوبروستول المهبلي مقارنة بـ 39.5% في حالة الميزوبروستول الفموى .وفي عام 2003 قام (al et Harbutya) بقياس معدل الأمان لإستخدام الميزوبروستول المهبلي لإنهاء الحمل أثناء الأثلوث الثاني من الحمل 14 – 26 أسبوع في الحالات التي لديها ندب بالرحم. وقد قام بإستخدام 600 ميكروجرام ميزوبروستول كل 6 ساعات أو 800 ميكروجرام ميزوبروستول كل 12ساعة. وقد وجد أن متوسط الوقت اللازم لإحداث الإجهاض هو 15.1 ساعة في المجموعة الأولى و 15.8 ساعة في المجموعة الثانية. وأن متوسط جرعة الميزوبروستول الكلية المستخدمة كان هو نفسه في المجموعتين (1200 ميكروجرام) ولكن هذه الدراسة لم تستطيع أن تحسب معدل أمان الميزوبروستول في الحالات التي لديها ندب بالرحم.وفي نفس العام قام (al et Nagi) بإستخدام 400 ميكروجرام كل 3 ساعات فموياً أو 200 ميكروجرام /3 ساعات مهبليا لإنهاء الحمل أثناء الأثلاث الثاني من الحمل وقد وجد أن نسبة حدوث إسهال كان 40% على المجموعة الأولى و 23.2% في المجموعة الثانية وأن متوسط الجرعة الكلية كان 1734 ميكروجرام وفي المجموعة الثانية كانت 812 ميكروجرام فقط. وأن نسبة حدوث إجهاض

مكتمل خلال 24 ساعة كان 81.4% في المجموعة الأولى و 75.4% في المجموعة الثانية وأن متوسط الزمن اللازم لإحداث إجهاض كان 10.4ساعة في المجموعة الأولى مقارنة بـ 10ساعات في المجموعة الثانية.وقام أيضاً al et chittachareon)) في نفس العام بمقارنة الفعالية والآثار الجانبية للميزوبروستول الفموي والميزوبروستول المهبلي لإنهاء الحمل في الأثلوث الثاني والثالث في حالة موت الجنين مستخدماً 400 ميكروجرام ميزوبروستول كل 4 ساعات فموياً أو 200 ميكروجرام كل 12 ساعة مهبلياً حتى يكتمل إنهاء الحمل.وقد وجد أن متوسط الزمن اللازم لحدوث الإجهاض هو 5.63 ± 13.95 ساعة في حالة الميزوبروستول الفموي 10.38 ± 18.87 في حالة الميزوبروستول المهبلي أو نسبة الإجهاض خلال 24 ساعة من الجرعة الولية يكون 92.5% في حالة الميزوبروستول الفموي و 67.5% في حالة الميزوبروستول المهبلي وبالرغم من ذلك كانت نسبة حدوث آثار جانبية بالجهاز الهضمي أكثر مع استخدام الميزوبروستول الفموي.وفي عام 2005 قام Daskalakis)) في واحدة من أكبر الدراسات في هذا الموضوع بدراسة تأثير الميزوبروستول المستخدا لإنهاء الحمل ما بين 16 – 24 أسبوع مع وجود ندب بالرحم نتيجة قيصرية سابقة. وكانت الجرعة 400 ميكروجرام فموياً مع 400 ميكروجرام مهبلياً في الجرعة الأولى ثم تتبع بعد ذلك بـ 400 ميكروجرام مهبلياً كل 6 ساعة كحد أقصى 5 جرعات. وقد تبين أنه لا يوجد دليل على تأثير الندب الناتج عن قيصرية سابقة على نسبة المضاعفات.وبالرغم من أن حث المخاض بالميزوبروستول في حالة وجود ندب ناتج من قيصرية سابقة محظور أثناء الأثلوث الثالث من الحمل إلا أنه يعتبر آمن أثناء الأثلوث الثاني م الحمل. وبالرغم من ذلك تم استبعاد الحالات التي لديها ندب بالرحم من قيصرية سابقة في العديد من الدراسات خوفاً من حدوث انفجار في الرحم.حث الولادة في الأثلوث الثالث:-الجرعة المعتادة المستخدمة هى 25 ميكروجرام مهبلياً كل 4 ساعات بحد أقصى 150 ميكروجرام ويتم إيقاف الجرعة إذا حدثت انقباضات أكثر من واحدة كل 4 دقائق. ويتم متابعة نبض الجنين إلكترونياً لمتابعة حالة الجنين لمدة 20 دقيقة قبل بدء العلاج ويستمر لمدة 4 ساعات بعد كل جرعة.وقد وجد أيضاً أن الميزوبروستول فعال لحث الولادة مع وجود جنين حي. وقد تم مقارنة الميزوبروستول المهبلي بإستخدام الأوكسيتوسين أو البروستاجلاندين E2 أو استخدام أقراص فارغة لحث الولادة أثناء الأثلوث الثالث وقد وجدت النتائج المبدئية أن الميزوبروستول المهبلي أكثر فاعلية في حث الولادة الطبيعية خلال 24ساعة من البروستاجلاندين E2 والأوكسيتوسين وبالرغم من ذلك ود أن حدوث تغيرات في نبض الجنين أكثر حدوثاً مع الميزوبروستول من الأوكسيتوسين والبروستاجلاندين E2.نهاية فإن الجرعة المثلي لحث الولادة بدون حدوث زيادة في تحريض الرحم أو تأثير على نبض الجنين قد تمت دراستها في عدد من الدراسات وقد وجد أن 25 ميكروجرام كل 4 إلى 6 ساعات هى الجرعة الفعالة بدون حدوث أي تأثيرات معاكسة.نزيف ما بعد الولادة:-لقد تم استخدام الميزوبروستول لمنع وعلاج نزيف ما بعد الولادة. ولقد تمت دراسة الميزوبروستول لمنع نزيف بعد الولادة في العديد من الدراسات ولكن لا توجد معطيات كافية تؤيد استخدام الميزوبروستول لمنع نزيف ما بعد الولادة. وحتى الآن لم يثبت أن الميزوبروستول أفضل من الأوكسيتوسين أو الإرجوميترين في علاج نزيف ما بعد الولادة.وبالرغم ذلك فإن الميزوبروستول يبقى كإحدى الخيارات الهامة لعلاج نزيف ما بعد الولادة عند عدم توفر الخيارات الأخرى أو عدم فعاليتها. وقد أوضحت الدراسات عام 1998 al et Brien‘O أن استخدام 1000 ميكروجرام ميزوبروستول عن طريق وضعه بالمستقيم يستطيع أن يعالج نزيف ما بعد الولادة خلال ثلاث دقائق عندما يفشل الأوكسيتوسين والإرجوميترين.الآثار الجانبية:-1- حدوث نزيف:-في معظم النساء يبدأ النزيف بعد استخدام الميزوبروستول لحث الإجهاض وعادة ما تكون كمية النزيف قليلة. وفي حالة حدوث نزيف شديد يجب تقييم المريضة لإستبعاد حدوث احتجاز لبعض بقايا الحمل أو حدوث تمزق بعنق الرحم أو انفجار بالرحم. وقد وجد أن أقل من 1% من النساء فقط هى التي احتاجت إلى نقل دم بعد حدوث نزيف شديد.2- تقلصات بالبطن:-وهى إحدى الأعراض الشائعة بعد استخدام الميزوبروستول وتكون بسبب انقباضات الرحم لطرد محتويات الرحم. الإختيار الأمثل للمسكنات يتيح للمرأة أن تكون واعية ومسئولة ويقلل إحساساها بالخوف وعدم الإرتياح. ويتم إعطاء الأدوية اللاإستيرويدية المضادة للإلتهاب كل 4 – 8 ساعات لتخفيف الألم بدون التأثير على فاعلية الميزوبروستول.3- حمى وارتجاف:-وهى أيضاً شائعة مع استخدام الميزوبروستول. وارتفاع درجة الحرارة لا يدل على وجود عدوى ولا يستخدم مضادات حيوية إلا في حالة وجود دلائل وعلامات العدوى. تخفت الحمى عادة خلال 24 ساعة من الجرعة الأخيرة. ويتم إعطاء خافض للحرارة في حالة الضرورة.4- غثيان، قيء وإسهال:-وهى أعراض شائعة. وفي حالة وجود قيء شديد يتم إعطاء مضادات للقيء. وهى تنتهي عادة خلال 24 ساعة من آخر جرعة.5- عيوب خلقية بالجنين:-وجد ان التعرض للميزوبروستول

في أول الحمل يؤدي إلى العديد من العيوب الخلقية. وبالرغم من ذلك فإن الدراسات قد أظهرت أن الميزوبروستول غير ضار بالجنين ولا يسبب أي عيوب خلقية. وبهذا فإن تواجد عيوب خلقية قد يرجع إلى الخلل في الإمداد الدموي للجنين أثناء إنقباض الرحم الناتج عن الميزوبروستو.*لالمضاعفات:-1- انفجار الرحم:-هى إحدى المضاعفات النادرة ولكنها خطيرة لإنهاء الحمل ما بين 13 إلى 26 أسبوع بإستخدام الطرق العلاجية. وقد تحدث حتى في الحالات التي ليس لديها ندب بالرحم ناتج عن قيصرية سابقة. وقد ينشأ نزيف شديد وآلام مبرحة بالبطن وفي بعض الحالات يحدث لها صدمة فجأة وفي هذه الحالة تحتاج المرأة إلى تدخل جراحي عاجل.3- حدوث عدو:-وهى عادة ما تحدث مع أي نوع من الإجهاض المستحث وعادة ما تنشأ الأعراض بعد الإجهاض وتعاني المريضة من آلام أسفل البطن مع حمى ورعشة. قد يكون هناك أيضاً إفرازات مهبلية كريهة الرائحة أو زيادة النزيف المهبلي. في هذه الحالة يتم إعطاء المريضة مضادات حيوية أو التفريغ الجراحي في حالة ثبوت عدم إكتمال الإجهاض.الهدف من البحثالهدف من البحث هو مقارنة الفعالية لعقار الميزوروستول المستخدم مهلبليا" لانهاء الحمل أثناء الأثلوث الثانى من الحم(26-14لأسبوع) بجرعه 600 ميكروجرام إما كل 6 ساعات أو كل 12 ساعة وكذلك مقارنة الآثار الجانبية للميزوبروستول فى المجموعتين .خطة العمل : تم إجراء الدراسة على ستين سيدة تعانين من الحمل المفقود (26-14 اسبوع) في الثلث الثانى من الحمل الذى تم تشخيصه بإستخدام الموجات الفوق صوتية.الخصائص التى تمت على اثرها اختيار الحالات:تم إجراء موجات فوق صوتية لجميع الحالات للتاكد من وجود جنين ليس به نبضات قلبية.الخصائص التي تم إستبعادها:تم إستبعاد الحالات التى لديها:ندب بجدار الرحمأعراض عدوياى دليل لحدوث تمدد عنق الرحم أو ولادة تلقائيةتاريخ مرضى لأى مرض بالجهاز التنفسى ؛الكبد؛الكلى او أمراض القلب والشرايينأو وجود أى مانع لإستخدام البروستاجلاندينات.و تم شرح الخطوات التفصيلية للدراسة بما فيها الفوائد والأخطار المحتمل التعرض لها لجميع السيدات اللاتي إنطبقت عليهن شروط الانضمام للرسالةالمجموعة الأولى:تم وضع ثلاث اقراص ميزوبروستول (600 ميكروجرام) فى القبوة الخلفية للمهبل كل 6 ساعات.المجموعة الثانية:تم وضع ثلاث اقراص ميزوبروستول (600 ميكروجرام) فى القبوة الخلفية للمهبل كل 12 ساعة.تمت ملاحظة الحالات بالنسبة للآتى:1- طرد محتويات الرحم والزمن اللازم لحدوث تفريغ كامل لمحتويات الرحم محسوبا" من وقت أول جرعة تم إعطاءوها للمريضة.2- كمية الدم المفقود .3- ظهور أى آثار جانبية للميزوبروستول.فى حالة حدوث ألم شديد أو حمى تم اعطاء 2 قرص باراسيتامول (500 ملليجرام).النتائج :تمت تحليل نتائج هذه الدراسة مستخدما الإحصاء التحليلى مع الإستعانة بالحاسب الآلي.فى كل من مجموعتى الدراسة تمت المقارنه على أساس الوقت اللازم لطرد محتويات الرحم، والجرعة الكلية وعدد الجرعات نسبة حدوث إجهاض غير مكتمل و نسبة حدوث مضاعفات.وقد وجد ان التفريغ الطبي بإستخدام عقار الميزوبرستول 600ميكروجرام مهبليا" علاج فعال ولا يوجد فرق من الناحية الإستاتيكيه بين استخدامه كل 6 ساعات او كل 12 ساعة . فلم يكن هناك إختلاف واضح بالنسبة إلى الفترة الزمنية التي احتاجتها سيدات المجموعة الأولى او المجموعة الثانية لحدوث الإجهاض أو بالنسبة الى حدوث إجهاض كامل. ولكن الإختلاف كان طفيفا إذا أخذنا بعين الإعتبار الجرعة الكلية فقدكانت أكبر فى المجموعة الأولى(كل 6 ساعات) وأيضا" لم يكن هناك فرق واضح بالنسبة للآثار الجانبية إلا فى حدوث الحمى والإرتجاف فقد كان هناك إختلاف واضح بينهما إذ كانتا بنسبة أعلى فى المجموعة الأولى.