

بررسی تأثیر میزوپروستول واژینال بر دیلاتاسیون سرویکس در بیماران کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ تشخیصی

دکتر فاطمه شریف زاده^۱، دکتر مریم کاشانیان^{۲*}، دکتر زهرا اسداللهی دباغ^۳

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. دستیار تخصصی زنان و مامایی، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۲/۵

خلاصه

مقدمه: دیلاتاسیون سرویکس در موارد دیلاتاسیون و کورتاژ و نیز هیستروسکوپی ضروری است. بخشی از عوارض حین عمل به علت دیلاتاسیون سخت سرویکس می باشد. یافتن موادی که بتوانند عبور از سرویکس را تسهیل نمایند، امری مهم است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر میزوپروستول واژینال بر آمادگی سرویکس در بیماران کاندید این عمل می باشد.

روش کار: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۰ بیمار کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ صورت گرفت. در ۳۰ بیمار (گروه مورد)، میزوپروستول ۲۰۰ میکروگرم (یک قرص)، ۴ ساعت قبل از عمل در فورنیکس خلفی واژن گذاشته شد، در حالی که در ۳۰ بیمار دیگر (گروه کنترل)، از دارونما استفاده گردید. سپس دو گروه از نظر نیاز به استفاده از دیلاتاتور هگار باریک تر از ۵، جهت دیلاتاسیون سرویکس و طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ با یک دیگر مقایسه شدند.

یافته ها: بیماران دو گروه از نظر سن، پاریتی، نحوه زایمان قبلی با یک دیگر تفاوت معنی داری نداشتند. در گروه مورد، ۶ نفر (۲۰٪) و در گروه کنترل ۲۶ نفر (۸۷٪)، نیاز به استفاده از دیلاتاتور هگار باریک تر از ۵، جهت دیلاتاسیون سرویکس پیدا کردند ($p < 0/005$) که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. میانگین طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروه کنترل 19 ± 4 دقیقه و در گروه مورد $12/7 \pm 2/8$ دقیقه بود، که این مورد نیز اختلاف آماری معنی داری را نشان داد ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: میزوپروستول واژینال می تواند داروی مناسبی جهت آمادگی سرویکس قبل از انجام دیلاتاسیون و کورتاژ باشد و باعث خواهد شد که سرویکس با سهولت بیش تری دیلاته شود.

کلمات کلیدی: میزوپروستول؛ دیلاتاسیون و کورتاژ؛ دیلاتاتور هگار؛ پروستاگلاندین E₁؛ سرویکس

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر مریم کاشانیان؛ تهران، چهارراه مولوی، خیابان مولوی، بیمارستان شهید اکبرآبادی؛ تلفن: ۷۷۵۲۳۴۸۷ - ۰۲۱؛
پست الکترونیک: maryamkashanian@yahoo.com

مقدمه

کورتاژ تشخیصی، بیوپسی آندومتر و هیستروسکوپی از روش های تشخیصی در بیماران مراجعه کننده با خونریزی غیرطبیعی رحم می باشند. بیوپسی آندومتر اغلب به صورت یک روش سرپایی در این افراد انجام می شود. اشکال در عبور از دهانه ی سرویکس به خصوص در بیماران نولی پار و هم چنین در افراد یائسه در آغاز عمل دیلاتاسیون و کورتاژ و هیستروسکوپی می تواند مشکل آفرین باشد. عوارض حین دیلاتاسیون و کورتاژ و هیستروسکوپی بخشی به علت اشکال در باز کردن سرویکس (شامل پارگی های سرویکس، ایجاد مسیر کاذب، خونریزی، سوراخ کردن رحم) می باشد. بخشی نیز به علت اشکال در عبور از سوراخ داخلی می باشد (۱). شیوع این عوارض در صورت آمادگی قبلی سرویکس می تواند کاهش یابد. در زنان باردار استفاده از ترکیباتی که منجر به آمادگی سرویکس می شوند در کاهش عوارض عمل مؤثر بوده است. با این حال استفاده از این مواد در زمان غیرحاملگی نیز پیشنهاد شده است. در مطالعات انجام شده، استفاده از میزوپروستول جهت آماده سازی سرویکس برای موارد بیوپسی آندومتر، دیلاتاسیون و کورتاژ و هیستروسکوپی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعات میزوپروستول در آماده سازی سرویکس در زنان غیرحامله نیز مؤثر بوده است (۲-۴).

میزوپروستول یک آنالوگ صنایع پروستاگلندین E_1 است که جهت پیشگیری و درمان اولسر پپتیک ناشی از استفاده ی طولانی مدت داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به کار می رفت. این داروی ارزان قیمت؛ در دمای اتاق نگه داری شده و عوارض جانبی اندکی دارد (۵). قابلیت بیولوژیک سیستمیک میزوپروستول در شکل واژینال آن سه برابر، بیش تر از شکل خوراکی این دارو است (۶). از این دارو با دوزهای متفاوت جهت آماده سازی سرویکس قبل از دیلاتاسیون در عمل دیلاتاسیون و کورتاژ و یا هیستروسکوپی استفاده می شود. هدف از مطالعه حاضر استفاده از یک دوز واژینال ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول برای آماده سازی سرویکس جهت انجام دیلاتاسیون و کورتاژ است تا در صورت موفق بودن، بتوان آن را برای

موارد هیستروسکوپی نیز تعمیم داد.

روش کار

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران در فاصله زمانی مهرماه سال ۱۳۸۴ تا شهریور ۱۳۸۵ انجام پذیرفته است. بر اساس محاسبه ی حجم نمونه، تعداد ۶۰ بیمار در مطالعه وارد و جهت انجام دیلاتاسیون و کورتاژ انتخاب شدند. شرایط خروج از مطالعه عبارت بود؛ از وجود هر گونه بیماری سیستمیک در فرد (شامل بیماری های قلبی، کبدی، آسم)، وجود عفونت در سرویکس و واژن، بیماری التهابی روده، کاتاراکت، حاملگی، یائسگی، مصرف دارو، سابقه حساسیت و یا منع استفاده از پروستاگلاندین ها جهت دیلاتاسیون، کورتاژ و هیستروسکوپی و نیز استفاده قبلی از آگونیست های هورمون آزادکننده گونادوتروپین^۱.

مطالعه به صورت آینده نگر و تصادفی دو سوکور صورت گرفت. به این ترتیب که ۴ ساعت قبل از انجام کورتاژ توسط همکار محقق، ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال در فورنیکس خلفی واژن جهت گروه مورد و دارونما (که ترکیبی به همان اندازه و شکل بود) برای گروه شاهد گذاشته شد. سپس افراد هر دو گروه تحت کورتاژ قرار گرفتند.

دیلاتاسیون سرویکس با دیلاتاتور هگار شماره ۵ کنترل شد. در گروهی که دیلاتاتور شماره ۵ به راحتی عبور کرده و نیازی به دیلاتاسیون بیش تر نبود، دیلاتاسیون و کورتاژ جهت بیمار صورت گرفت، در حالی که در گروهی که در ابتدا دیلاتاتور شماره ۵ به راحتی عبور نکرد، دیلاتاسیون سرویکس داده شد تا امکان عبور دیلاتاتور شماره ۵ فراهم گردد. سن، تعداد زایمان و نحوه زایمان های قبلی در دو گروه ثبت گردید. طول مدت کورتاژ نیز در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت و سپس تعداد مواردی که نیازه دیلاتاتور باریک تر از دیلاتاتور هگار ۵ و نیز طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. تجزیه و تحلیل نتایج توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ صورت گرفت.

نتایج

بیماران دو گروه از نظر سن، پاریتی و نحوه‌ی زایمان قبلی با یک دیگر تفاوت معنی دار نداشتند (جدول ۱). در گروهی که میزوپروستول دریافت کردند، ۶ نفر (۲۰٪) نیاز به استفاده از بوژی داشتند، در حالی که در گروه کنترل این تعداد ۲۶ نفر (۸۷٪) بود که نشان گر اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه بود ($p < 0.001$).

جدول ۱- مشخصات بیماران در دو گروه از نظر سن، پاریتی و نحوه زایمان قبلی

مشخصات	گروه مورد	گروه کنترل	p-Value
سن (سال)*	۴۳/۹ ± ۶/۵	۴۲/۶ ± ۶/۵	۰/۵۵
پاریتی*	۲/۵ ± ۱/۳۳	۳/۳ ± ۱/۲	۰/۵۶
نحوه زایمان**			
واژینال	۱۴ (۴۶/۷)	۱۳ (۴۳)	۰/۶۲
سزارین	۹ (۳۰)	۱۱ (۴۰)	۰/۴۱
زایمان و سزارین	۷ (۲۳/۳)	۶ (۱۷)	۰/۴۹
Mean ± SD*	** تعداد (درصد)		

در ۲۸ نفر از بوژی استفاده نشد. میانگین سن این افراد $۴۳/۴ ± ۶/۴۷$ سال بود. در حالی که در ۳۲ موردی که بوژی استفاده گردید میانگین سنی $۴۳/۱ ± ۶/۶۳$ سال بود. با استفاده از آنالیز واریانس و با اطمینان ۹۵٪، تفاوت معنی داری از نظر سن در دو گروه مشاهده نگردید ($F=0/04, p<0/83$).

میانگین سن در افرادی که نیاز به دیلاتاتور داشتند در گروه شاهد، $۴۲/۷ ± ۶/۳$ و در گروه مورد، $۴۷/۸ ± ۶/۲$ سال بود که با استفاده از آزمون آنالیز واریانس و با اطمینان ۹۵٪ تفاوت معنی داری از نظر سن، بین دو گروه وجود نداشت ($F=3/37, p=0/06$). میانگین تعداد زایمان برحسب استفاده از دیلاتاتور در دو گروه در جدول (۲) نشان داده شده است. میانگین تعداد زایمان در ۲۸ نفری که برای آن ها از دیلاتاتور استفاده نشد و در ۳۲ نفری که از دیلاتاتور استفاده شد، به ترتیب $۳/۴ ± ۱/۰۶$ و $۳/۴ ± ۱/۴$ بود که با استفاده از آزمون آنالیز واریانس و با اطمینان ۹۵٪ تفاوت معنی داری از نظر تعداد زایمان بین دو گروه وجود نداشت ($F=0/14, p<0/9$). میانگین تعداد زایمان در گروه شاهد که نیاز به دیلاتاتور داشتند $۳/۲ ± ۱/۲۴$ و در گروه مورد $۴ ± ۲$ بود که آزمون آنالیز واریانس با اطمینان ۹۵٪ تفاوت معنی داری را نشان نداد ($F=1/65, p<0/2$). طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروهی که میزوپروستول دریافت نکردند $۱۹ ± ۴$ دقیقه و در گروه میزوپروستول $۱۲/۷ ± ۲/۸$ دقیقه بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.001$). در هیچ یک از دو گروه پارگی سرویکس وجود نداشت. درد زیر شکم نیز در ۴ مورد وجود داشت که خفیف بود.

جدول ۲- مقایسه میانگین تعداد زایمان بر حسب استفاده از بوژی در دو گروه مورد بررسی در مطالعه تأثیر میزوپروستول و اژینال بر دیلاتاسیون سرویکس

دیلاتاتور	گروه مورد		گروه شاهد		کل
	تعداد	میانگین ± انحراف معیار	تعداد	میانگین ± انحراف معیار	
منفی	۲۴	۳/۴ ± ۱/۱۳	۴	۳/۷ ± ۰/۵	۳/۴ ± ۱/۰۶
مثبت	۶	۴ ± ۲	۲۶	۳/۲ ± ۱/۲۴	۳/۴ ± ۱/۴
کل	۳۰	۳/۵ ± ۱/۳۳	۳۰	۳/۳ ± ۱/۲	۳/۴ ± ۱/۲۵

جدول ۳- مقایسه فراوانی استفاده از دیلاتاتور بر حسب نحوه زایمان های قبلی در دو گروه مورد بررسی در مطالعه تأثیر میزوپروستول و اژینال بر دیلاتاسیون سرویکس

گروه	نحوه زایمان دیلاتاتور	واژینال	سزارین	سزارین و واژینال	کل
گروه مورد (۳۰ نفر)	منفی	۱۳ (۹۹/۳)	۶ (۶۶/۶)	۵ (۷۱/۴)	۲۴ (۸۰)
	مثبت	۱ (۰/۷)	۳ (۳۳/۴)	۲ (۲۸/۶)	۶ (۲۰)
	کل	۱۴ (۱۰۰)	۹ (۱۰۰)	۷ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)
گروه شاهد (۳۰ نفر)	منفی	۹ (۷۰)	۶ (۶۰)	۶ (۶۰)	۲۱ (۷۰)
	مثبت	۴ (۳۰)	۱۱ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۲۱ (۷۰)
	کل	۱۳ (۱۰۰)	۱۱ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر میزوپروستول واژینال جهت دیلاتاسیون سرویکس در بیمارانی که کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ بوده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است. در مقایسه با گروه کنترل، میزوپروستول باعث دیلاتاسیون سرویکس شده به طوری که دیلاتاتور هگار ۵ به راحتی عبور کرده و نیازی به دیلاتاتورهای کوچک تر نبود. در یک مرور سیستماتیک (۷) در رابطه با اثر میزوپروستول به منظور دیلاتاسیون سرویکس قبل از هیستروسکوپی، ۱۰ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که در این بررسی نتیجه گرفته شد که میزوپروستول به عنوان آماده-سازی سرویکس قبل از هیستروسکوپی یک وسیله مؤثر است. اگر چه مطالعات بیش تری لازم است تا دوز ایده‌آل، روش تجویز و زمان تجویز ایده‌آل را مشخص نماید. به علاوه، بیمارانی که هورمون آزادکننده گونادوتروپین دریافت کرده‌اند و یا بیماران بعد از یائسگی نیز بایستی مورد مطالعه قرار گیرند.

در مطالعه‌ای که توسط هیلی و همکاران در رابطه با اثر میزوپروستول خوراکی در زنان قبل از یائسگی صورت گرفته است، ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی ۱۲ ساعت قبل از عمل جهت بیماران تجویز گردید. در این مطالعه تفاوتی در دو گروه دریافت کننده میزوپروستول و دریافت کننده دارونما در دیلاتاسیون سرویکس دیده نشد و مطرح کردند که شاید روش خوراکی یا میزان به کار رفته مؤثر نیست (۸). لذا مطالعات بیش تری در این خصوص لازم است، در حالی که در مطالعه دیگری که پیش تر انجام شده بود (۹) و میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم ۱۲ و ۲۴ ساعت قبل از جراحی به طور خوراکی استفاده شده بود، میزوپروستول در مقایسه با پلاسبو برای ایجاد دیلاتاسیون سرویکس مؤثر بوده است که شاید میزان داروی بالاتر تأثیر فوق را ایجاد کرده است.

مطالعه دیگری (۳) که بر روی تأثیر میزوپروستول واژینال در سه دوز مختلف ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۸۰۰ میکروگرم، ۴ ساعت قبل از دیلاتاسیون سرویکس صورت گرفت نشان داد که میزوپروستول میزان نیاز به دیلاتاسیون سرویکس و نیز سهولت انجام کار را نسبت

به دارونما تغییر نداده است، و برعکس، درد قبل از عمل را افزایش داده است.

در حالی که مطالعه‌ای دیگر (۱۰)، بر روی ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال ۱۲ ساعت قبل از دیلاتاسیون سرویکس، گزارش شده است که این میزان میزوپروستول واژینال نیاز به دیلاتاسیون سرویکس و مقاومت سرویکس را کم تر کرده و عوارض جانبی زیادی نداشته است. این نتایج با نتایج مطالعه فوق، هم خوانی ندارد. در کلیه مطالعات فوق میزان دیلاتاسیون سرویکس بر اساس بزرگ ترین سایز دیلاتاتور هگار که بدون مقاومت از سرویکس رد شده مورد ارزیابی قرار گرفته است. که در مطالعه حاضر نیز معیار دیلاتاسیون سرویکس به همین شکل صورت گرفته است.

در مطالعه دیگری (۱۱) که میزوپروستول واژینال و دینوپروستون در زنان نولی پار کاندید هیستروسکوپی مورد مقایسه قرار گرفت، دیده شد که میزوپروستول واژینال برای ایجاد دیلاتاسیون سرویکس از دینوپروستون مؤثرتر است. به علاوه، عوارض جانبی آن بیش تر بوده، هرچند این عوارض خفیف بوده‌اند.

در مطالعه حاضر عوارض میزوپروستول در بیماران مورد بررسی قرار نگرفته است و نیز بیماران یائسه و نیز مصرف کنندگان هورمون آزادکننده گونادوتروپین از مطالعه حذف شدند. بنابراین پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای به منظور بررسی مقادیر متفاوت میزوپروستول و روش استفاده متفاوت در این بیماران نیز صورت گیرد و عوارض نیز سنجیده شود.

در مطالعه اوپگارد و همکاران (۱۲) میزوپروستول واژینال به میزان ۱۰۰۰ میکروگرم توسط خود بیمار و ۱۲ ساعت قبل از جراحی استفاده و با پلاسبو مقایسه گردید که در این مطالعه، میزوپروستول در زنان قبل از یائسگی برای آماده سازی سرویکس مؤثر لیکن در زنان بعد از یائسگی بی اثر بوده است. تعداد کمی از بیماران درد شدید زیر شکم داشته‌اند که مشکل ساز نبوده است.

در مطالعه دیگری (۱۳) که بر روی زنان یائسه انجام گرفته، میزوپروستول واژینال برای آماده سازی سرویکس مؤثر نبوده است، که در این مورد با مطالعه قبل هم خوانی وجود دارد. مطالعه دیگری (۱۴) نیز مؤید عدم

سرویکس مؤثر بوده اند.

در مجموع، با توجه به مطالعه حاضر و مطالعات فوق، علی رغم نتایج متناقض، به نظر می‌رسد میزوپروستول می‌تواند جهت آماده‌سازی سرویکس برای دیلاتاسیون مؤثر باشد، ولی مطالعات بیش تری جهت تعیین حداقل دوز مؤثر، روش تجویز و زمان تجویز در بیمارانی که با دقت بیش تری انتخاب شده و کاملاً هم‌گون باشند، لازم است.

نتیجه‌گیری

با توجه به ارزان و کم عارضه بودن میزوپروستول واژینال و در صورتی که تأثیر آن کاملاً مسجل شود، استفاده از آن جهت سهولت بیش تر در آماده‌سازی سرویکس برای دیلاتاسیون جهت کورتاژ تشخیصی، مقرون به صرفه و مفید به نظر می‌رسد.

تأثیر ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال در افراد پس از یائسگی برای آماده‌سازی سرویکس جهت دیلاتاسیون سرویکس برای دیلاتاسیون و کورتاژ بود.

در مطالعه‌ای (۱۵) که مشابه با مطالعه حاضر است، ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال، تنها در زنان نولی پار به کار رفته و نیاز به دیلاتاسیون سرویکس کاهش یافته است که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد.

چوک سوچات و همکاران (۱۶) در مطالعه‌ی خود، استفاده از میزوپروستول را قبل از دیلاتاسیون سرویکس و حتی گذاشتن وسیله داخل رحمی (IUD) در زنان نولی پار برای تسهیل کار مطرح کرده اند.

بر اساس نتایج مطالعه‌ای (۱۷) که تأثیر میزوپروستول خوراکی (۴۰۰ میکروگرم) و واژینال (۲۰۰ میکروگرم) را ۱۲ ساعت قبل از دیلاتاسیون سرویکس مقایسه نموده، روش خوراکی و روش واژینال به یک میزان در دیلاتاسیون

منابع

- Cooper KG, Pinion SB, Bhattacharya S, Parkin DE. The effects of the gonadotropin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance before trans-cervical resection of the endometrium. *BJOG* 1996;103:375-8.
- Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Hum Reprod* 2004;19:2391-4.
- Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, De Tayrac R, Frydman R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo- controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod* 2004;19:1618-21.
- Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1999;94:427-30.
- Collins PW. Misoprostol: discovery, development and clinical application. *Med Res Rev* 1990;10:149-72.
- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
- Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(5):373-9.
- Healey S, Butter B, Kum FN, Dunne J, Hutchens D, Crane JM. A randomized trial of oral misoprostol in premenopausal women before hysteroscopy. *J Obstet Gynecol Can* 2007;29(8):648-52.
- Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double- blind, placebo- controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):876-9.
- Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(2):141-5.
- Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertile Steril* 2006;86(4):990-4.
- Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2008;115(5):661.
- Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomized placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002;109(5):561-5.

14. Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O- Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(3):221-5.
15. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):890-4.
16. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non pregnant women. *Hum Reprod* 1997;12(11):2373-5.
17. Choksuchat C, Chee wadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double- blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod* 2006;21(8):2167-70.