

بررسی اثر مقایسه‌ای نیتروگلیسیرین و میزوپروستول واژینال بر روی آمادگی سرویکس قبل از هیستروسکوپی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر شهلا میرگلوی بیات^۱، دکتر ابولفضل مهدی‌زاده^۲، دکتر محمودرضا مددبان^۳، دکتر فرحناز فرزانه^۱،
دکتر مریم یزدی‌زاده^۴، دکتر سمانه ثقفیان لاریجانی^۵، دکتر ملیکا انصارین^{۶*}

۱. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. استاد گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات اندمتریوزیس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز توسعه تحقیقات بالینی فیروزآبادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۶. متخصص زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹

خلاصه

مقدمه: هیستروسکوپی برای ارزیابی آسیب‌شناسی داخل رحم قبل و بعد از یائسگی به‌خصوص در مواردی که فرد از خونریزی غیرطبیعی رحمی شکایت داشته، بیماران نابارور و ناهنجاری‌های مشکوک رحمی استفاده می‌شود. داروهای آزاد کننده نیتریک اکسید مانند ایزوسورباید مونونیترات، ایزوسورباید دینیترات، نیتروگلیسیرین و نیتروپروپیل سدید بدون ایجاد انقباض رحم، باعث آمادگی سرویکس شده و می‌تواند به‌صورت سرپایی استفاده شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثر نیتروگلیسیرین با میزوپروستول بر آمادگی سرویکس قبل از هیستروسکوپی انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سال ۱۴۰۲-۱۴۰۱ بر روی ۹۰ نفر از بیماران کاندید هیستروسکوپی مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران انجام شد. در گروه مداخله اول (A) قرص نیتروگلیسیرین و در گروه مداخله دوم (B) دو عدد قرص میزوپروستول استفاده شد و میزان راپینینگ سرویکس با دیلاتورهای درجه‌بندی شده در هر دو گروه بررسی گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های تی دانشجویی، من ویتنی یو، کای اسکور و آزمون دقیق فیشر انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر ویژگی‌های پایه مانند سن، شاخص توده بدنی، سابقه زایمان و وضعیت دهانه رحم مشابه بودند و اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ($P < 0/05$). اگرچه هر دو دارو در ایجاد آمادگی سرویکس برای هیستروسکوپی مؤثر بودند، اما گروه میزوپروستول، عوارض جانبی قابل توجهی مانند کرامپ شکمی و تهوع (۹۱/۹٪) را گزارش کردند، در حالی که گروه نیتروگلیسیرین، هیچ عارضه‌ای نداشتند. علاوه بر این، خونریزی پس از عمل در گروه نیتروگلیسیرین (۱۷/۸٪) در مقایسه با گروه میزوپروستول (۹۵/۶٪) به‌طور معناداری کمتر بود ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثربخشی مشابه دو داروی نیتروگلیسیرین و میزوپروستول در میزان دیلاتاسیون سرویکس بدون مقاومت، استفاده از نیتروگلیسیرین واژینال به‌دلیل اثربخشی بهتر در کاهش درد بیمار، کاهش خونریزی پس از عمل هیستروسکوپی و عدم وجود عارضه جانبی، نسبت به داروی میزوپروستول واژینال ارجحیت دارد.

کلمات کلیدی: آمادگی سرویکس، میزوپروستول واژینال، نیتروگلیسیرین واژینال، هیستروسکوپی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ملیکا انصارین؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۳۳۴۴۶۴۰۲۱؛ پست الکترونیک:

Melika.ansarin@gmail.com

مقدمه

هیستروسکوپی، استاندارد طلایی برای ارزیابی آندوسکوپی حفره رحم در نظر گرفته می‌شود (۱). اغلب موارد هیستروسکوپی برای ارزیابی آسیب‌شناسی داخل رحم قبل و بعد از یائسگی به‌خصوص در مواردی که فرد از خونریزی غیرطبیعی رحمی شکایت داشته (۲) و همچنین بررسی بیماران نابارور و یا با ناهنجاری‌های مشکوک رحمی استفاده می‌شود (۳، ۴). انتقال روش هیستروسکوپی از اتاق عمل به محیط مطب، فرآیندهای ساده و مقرون به صرفه را امکان‌پذیر کرده، بهره‌وری پزشک را افزایش داده و رضایت بیمار را بهبود می‌بخشد. جراحی مبتنی بر هیستروسکوپی به بیماران این امکان را می‌دهد که بلافاصله پس از عمل و با استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، فعالیت‌های عادی خود را از سر بگیرند (۵، ۶).

استفاده‌های رایج از هیستروسکوپی شامل تشخیص، بیوپسی آندومتر با بررسی مستقیم هیستروسکوپی، پولیپکتومی آندومتر، آزاد کردن چسبندگی داخل رحمی، برداشتن لیومیوم‌های زیرمخاطی کوچک، قرار دادن ایمپلنت‌های ضد بارداری دائمی، برداشتن اجسام خارجی یا IUDهای جابجا شده، برداشتن بقایای بارداری و متروپلاستی رحم می‌باشد (۷، ۸). خونریزی غیرطبیعی رحمی (۲)، یک اختلال چندعاملی است که ناشی از ناهنجاری‌های ساختاری مانند پولیپ‌های آندومتر و لیومیوم‌ها و علل غیرساختاری مانند اختلال تخمک‌گذاری و انعقاد است (۹، ۱۰). برای ارزیابی خونریزی پس از یائسگی، استراتژی‌های توصیه شده در زنان با ضخامت آندومتر بیشتر یا مساوی ۴ میلی‌متر شامل نمونه‌برداری از آندومتر برای رد بدخیمی آندومتر است. در موارد خونریزی مداوم پس از یائسگی با وجود بیوپسی منفی، اقدامات تشخیصی بیشتر ضروری است. بیوپسی بافتی با هدایت هیستروسکوپی، دقت تشخیص سرطان آندومتر را بهبود بخشیده و در ارزیابی بدخیمی آندومتر مؤثر است. در بیماران که دارای سرطان آندومتر در مراحل اولیه هستند، خطر بالقوه انتشار سلول‌های سرطانی آندومتر از طریق لوله‌های فالوپ در طول هیستروسکوپی اندک است و تفاوتی در موارد عود

یا بقای کلی در مقایسه یا بیوپسی آندومتر یا کورتاژ تشخیصی وجود ندارد (۱۱-۱۳).

اتساع کافی کانال سرویکس در طول هیستروسکوپی، یکی از عناصر کلیدی این روش است. اتساع سرویکس به‌ویژه در زنان زایمان نکرده، زنان یائسه و زنان مبتلا به تنگی سرویکس می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. علاوه بر این، برخی از هیستروسکوپی‌های طولانی (مانند میومکتومی) نیاز به اتساع مناسب سرویکس برای تسهیل ورود مکرر رزکتوسکوپ دارد (۱۴). اتساع ناکافی سرویکس قبل از هیستروسکوپی می‌تواند منجر به پارگی سرویکس، سوراخ شدن رحم و ایجاد یک مسیر کاذب در طول تلاش برای اتساع سرویکس شود. همچنین برای برداشتن ضایعات موجود در حفره رحم، درجه مناسبی از اتساع سرویکس مورد نیاز است. در نتیجه، آماده‌سازی مناسب سرویکس برای انجام هیستروسکوپی و جلوگیری از عوارض آن، ضروری است. اقدامات دارویی مختلفی برای رسیدن به سرویکس آماده شده قبل از هیستروسکوپی انجام شده است (۱۵، ۱۶).

برخی داروهای مورد استفاده برای نرم شدن سرویکس شامل: میزوپروستول، ژمپروست، میفپریستون، اکسی‌توسین یا نیتروپروپوساید سدیم می‌باشد. میزوپروستول و ژمپروست، آنالوگ‌های پروستاگلاندین E1 هستند که باعث انقباض عضلات صاف در رحم و نرم شدن سرویکس می‌شوند. نیتروپروپوساید سدیم احتمالاً با تجزیه بافت همبند توسط اکسید نیتریک، بدون ایجاد انقباضات رحمی، باعث نرم شدن دهانه سرویکس می‌شود. میفپریستون، یک آنتاگونیست پروژسترون است که تصور می‌شود باعث بازسازی کلاژن و انقباضات رحمی و در نتیجه نرم شدن سرویکس می‌شود (۱۷).

هنوز مشخص نیست که کدام یک از داروهای نیتروگلیسیرین و میزوپروستول از نظر کارایی اتساع سرویکس، ایمنی استفاده و عوارض جانبی احتمالی برتر است. مطالعات اخیر به وضوح نشان می‌دهد که گشادکننده اسمزی در رسیدن به نرم شدن سرویکس قبل از هیستروسکوپی مؤثرتر از میزوپروستول است و

درصد کمتری از عوارض جانبی نسبت به میزوپروستول واژینال دارد. علاوه بر این، گشاد کننده اسمزی نسبت به میزوپروستول واژینال، اتساع خودبه خودی سرویکس بیشتری ایجاد می کند (۲۰-۱۸).

البته به نظر می رسد میزوپروستول واژینال مزایایی مانند کاربرد آسان، هزینه کمتر، راحتی و مقبولیت بیمار دارد. با این حال، استفاده از میزوپروستول واژینال در نرم شدن سرویکس قبل از عمل با افزایش عوارض جانبی مانند تب، اسهال، درد شکم و خونریزی واژینال همراه است. همچنین نشان داده شده است که تجویز داخل واژینال میزوپروستول نسبت به تجویز خوراکی در نرم شدن سرویکس قبل از عمل مؤثرتر است (۲۳-۲۱).

نیتروگلیسرین که به عنوان گلیسرین تری نیترات (GTN)^۱ نیز شناخته می شود، یک گشاد کننده عروق است که برای نارسایی قلبی، فشارخون بالا، شقاق مقعدی و دوره های دردناک و برای درمان و پیشگیری از درد قفسه سینه ناشی از کاهش جریان خون به قلب استفاده می شود که شامل درد قفسه سینه ناشی از حمله قلبی است نیز شده و از طریق دهان، زیر زبان، روی پوست یا تزریق داخل رگ مصرف می شود. گلیسرین تری نیترات، یک پیش دارویی است که باید دینتراته شود؛ یعنی با آنیون نیتريت یا گونه های مرتبط با آن احیاء شده تا متابولیت فعال نیتريك اكسيد (NO) تولید شود. نیترات های آلی که این دو مرحله را در بدن طی می کنند، گشاد کننده عروق نیترو نامیده می شوند. بنابراین، تولید NO از منابع بیرونی مانند گلیسرین تری نیترات، سطح گوانوزین مونوفسفات سیکلیک (cGMP) را در سلول افزایش می دهد و دفسفوریلایسیون میوزین را تحریک می کند که باعث شل شدن سلول های ماهیچه صاف در رگ های خونی می شود. میزوپروستول، ترکیبی مصنوعی از آنالوگ پروستاگلاندین E1 است که باعث کاهش ترشح اسید در معده و افزایش دفاع مخاطی می شود و در رحم باعث انقباض ماهیچه های صاف رحم و گشاد شدن دهانه رحم می شود. داروی نیتروگلیسرین در حالت

قرص به صورت واژینال، مقعدی، دهانی و زیرزبانی استفاده می شود (۲۶-۲۴).

شیوع جفت باقی مانده ۳٪ از تمام زایمان های واژینال است و شایع ترین علت آن، شکست انقباضات میومتر پشت جفتی است. هنگامی که درمان مرسوم با اکسی توسین با شکست مواجه می شود، تجویز متوالی اکسی توسین و نیتروگلیسرین توسط متخصصان زنان و زایمان مورد استفاده قرار می گیرد. نیتروگلیسرین یا از طریق راه زیرزبانی (۱ میلی گرم) یا بولوس های داخل وریدی (۵۰-۱۰۰ میکروگرم) برای دستیابی به اثر مورد نظر تجویز می شود. با این حال استفاده از نیتروگلیسرین بدون عوارض نیست. افت فشار خون، تاکی کاردی و سردرد، از عوارض معمول نیتروگلیسرین هستند. عارضه بالقوه دیگر، هیپوکسی است که مکانیسم احتمالی آن، کاهش تحریک تهویه ریوی هیپوکسیک به دلیل اتساع قوی عروق ناشی از نیتروگلیسرین است. اگرچه هیپوکسی با نیتروگلیسرین به طور گسترده با انفوزیون های مداوم (۵-۱۵ میکروگرم) توصیف شده است، اما با دوزهای بولوس که اغلب در زنان و زایمان تجویز می شود، گزارش نشده است (۲۷، ۲۸).

شواهد خوبی برای حمایت از نقش شل کننده اکسید نیتريك بر آندومتر و میومتر در طول بارداری وجود دارد. نیتروگلیسرین باعث آزاد شدن اكسيد نيتريك می شود، بنابراین به عنوان یک داروی بالقوه مفید برای تسهیل آرامش رحم در نظر گرفته شده است. گزارش های موردی و مطالعات مشاهده ای زیادی وجود دارد که از نیتروگلیسرین برای شل کردن سریع رحم در موارد اورژانسی زنان و زایمان استفاده شده است. از نیتروگلیسرین در شرایطی که شل شدن رحم یا سرویکس اهمیت دارد، استفاده می شود (۳۱-۲۹).

به نظر می رسد که داروهای آزاد کننده نیتريك اكسيد مانند ایزوسورباید مونونیترات، ایزوسورباید دینیترات، نیتروگلیسرین و نیتروپروساید سدیم بدون ایجاد انقباض، باعث آمادگی سرویکس شده و می توانند به صورت سرپایی استفاده شوند (۳۲). لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثر نیتروگلیسرین با

¹ Glyceryl trinitrate

میزوپروستول بر آمادگی سرویکس قبل از هیستروسکوپی انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده از بهمن ۱۴۰۱ تا بهمن ۱۴۰۲ بر روی ۹۰ نفر از بیماران در سنین باروری و کاندید هیستروسکوپی مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران (IR.IUMS.FMD.REC.1401.026) و ثبت در بانک کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT20220203053929N1 انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران با رضایت آگاهانه بیمار، کاندید هیستروسکوپی، عدم وجود عفونت لگنی، نداشتن سابقه جراحی سرویکس یا بدخیمی تأیید شده سرویکس، عدم وجود حساسیت به تری نیتروگلایسیرین، عدم وجود بیماری‌های قلبی-عروقی، عدم وجود خونریزی شدید و عدم وضعیت ناپایدار بیمار بود. بیماران در صورت فشارخون سیستول کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، کاهش حجم داخل عروقی، بیماران دریچه‌ای قلب، خونریزی شدید، نداشتن رضایت جهت شرکت در مطالعه، خونریزی مغزی، گلوکوم و هیپرتیروئیدی از ادامه شرکت در مطالعه حذف شدند. در این مطالعه از تمام بیماران رضایت‌نامه کتبی آگاهانه مبنی بر شرکت آگاهانه و داوطلبانه در مطالعه اخذ گردید.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار GPower و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/2$ ، قدرت آماری ۸۰٪ و اندازه اثر ۰/۴۱، در هر گروه ۴۰ نفر محاسبه شد که با در نظر گرفتن احتمال حدود ۱۰٪ ریزش نمونه، حجم نمونه نهایی به ۹۰ نفر (۴۵ نفر در هر گروه) افزایش یافت و در نهایت، ۴۵ بیمار در گروه نیتروگلایسیرین واژینال و ۴۵ بیمار در گروه میزوپروستول واژینال وارد مطالعه شدند.

بیماران به دو گروه تقسیم و سپس به ۶ بلوک جایگشت تصادفی تقسیم شدند. در این تصادفی‌سازی

گروه A مربوط به نیتروگلایسیرین و گروه B نشان‌دهنده میزوپروستول بود. گروه اول شامل ۴۵ بیمار بود که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. در اتاق عمل، با اجازه متخصص بیهوشی، ۳۰ دقیقه قبل از عمل، نیتروگلایسیرین واژینال (۴۰۰ میکروگرم) دریافت کردند. دوز نیتروگلایسیرین هر ۵ دقیقه تا ۳ دوز، در صورت لزوم تکرار شد. برای گروه میزوپروستول متشکل از ۴۵ بیمار، ۲ قرص میزوپروستول (۴۰۰ میکروگرم) ۶ ساعت قبل از عمل واژینال قرار داده شد. اتساع دهانه رحم در هر دو گروه با استفاده از دیلاتورهای کالیبره شده اندازه‌گیری گردید. قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل، عوارض احتمالی مداخلات شامل کرامپ شکمی، خونریزی واژینال، تهوع و سردرد، ضربان نبض و فشار خون بررسی و ثبت گردید.

اطلاعات دموگرافیک بیماران و همچنین اطلاعات مربوط به اتساع دهانه رحم و عوارض جانبی با استفاده از فرم جمع‌آوری اطلاعات از پیش طراحی شده ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. برای مقایسه متغیرهای اساسی و پیامد در بین گروه‌ها از آزمون‌های تی دانشجویی، من ویتنی یو، کای اسکور و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در آنالیز نهایی، ۹۰ بیمار در دو گروه ۴۵ نفره شرکت کردند. میانگین سن بیماران در گروه نیتروگلایسیرین $41/33 \pm 9/66$ سال و در گروه میزوپروستول $38/87 \pm 7/47$ سال بود. میانگین گراویتی بیماران در گروه نیتروگلایسیرین $1/91 \pm 1/53$ مورد و در گروه میزوپروستول $1/56 \pm 1/56$ مورد و میانگین پارا بیماران در گروه نیتروگلایسیرین $1/29 \pm 1/10$ مورد و در گروه میزوپروستول $1/09 \pm 1/16$ مورد بود. بین میانگین متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، گراویتی، پارا، نوع زایمان و سقط در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، گراویتی، پارا، نوع زایمان و سقط در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای استاندارد میانگین	سطح معنی داری *
سن (سال)	نیتروگلیسرین	۴۵	۴۱/۳۳	۹/۶۶۷	۱/۴۴۱	۰/۴۳۶
	میزوپروستول	۴۵	۳۸/۸۷	۷/۴۷۹	۱/۱۱۵	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	نیتروگلیسرین	۴۵	۲۵/۷۸	۲/۸۵	۰/۴۲	۰/۶۵۱
	میزوپروستول	۴۵	۲۵/۸۸	۳/۴۲	۰/۵۱	
حاملگی (تعداد)	نیتروگلیسرین	۴۵	۱/۹۱	۱/۵۳۳	۰/۲۲	۰/۲۲۰
	میزوپروستول	۴۵	۱/۵۶	۱/۵۶	۰/۲۳	
زایمان (تعداد)	نیتروگلیسرین	۴۵	۱/۲۹	۱/۱۰	۰/۱۶	۰/۳۳۷
	میزوپروستول	۴۵	۱/۰۹	۱/۱۶	۰/۱۷	
زایمان واژینال (تعداد)	نیتروگلیسرین	۴۵	۰/۳۶	۰/۷۷	۰/۱۱	۰/۲۸۶
	میزوپروستول	۴۵	۰/۲۲	۰/۶۳	۰/۰۹	
سزارین (تعداد)	نیتروگلیسرین	۴۵	۰/۹۶	۰/۹۷۶	۰/۱۴۵	۰/۴۳۲
	میزوپروستول	۴۵	۰/۸۷	۱/۱۲۰	۰/۱۶۷	
سقط (تعداد)	نیتروگلیسرین	۴۵	۰/۵۸	۰/۹۴۱	۰/۱۴۰	۰/۴۲۵
	میزوپروستول	۴۵	۰/۴۷	۰/۸۴۲	۰/۱۲۶	

* آزمون من ویتنی یو تست

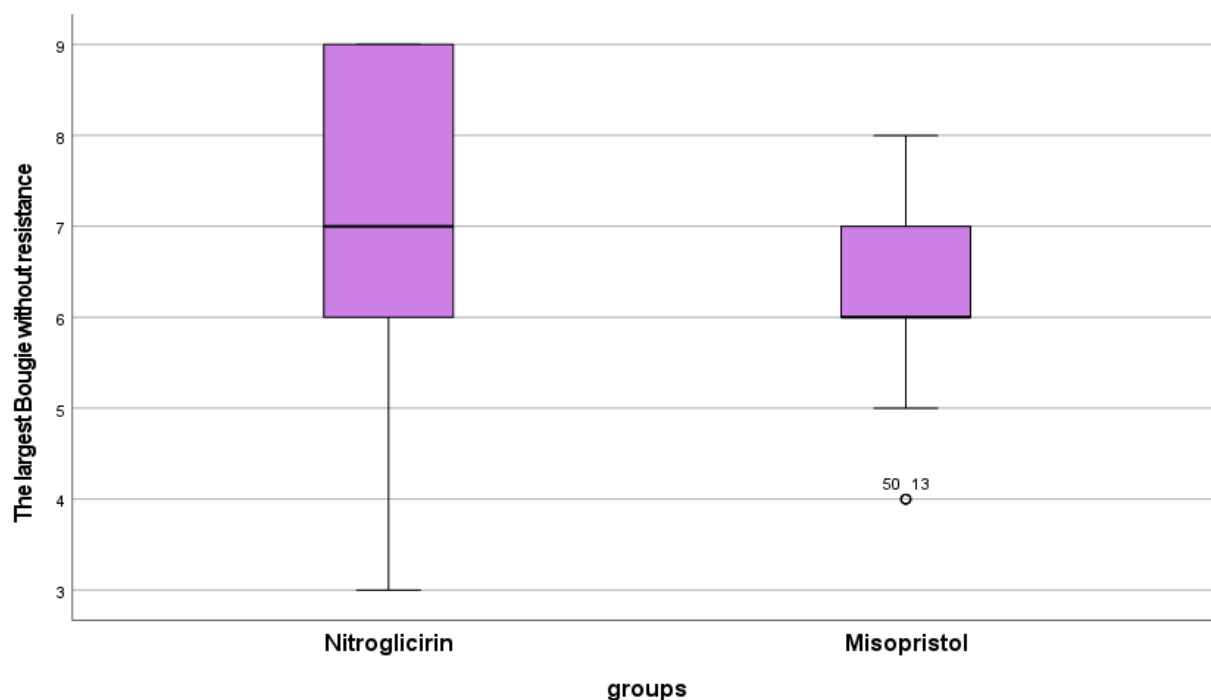
علت هیستروسکوپی در گروه نیتروگلیسرین، خونریزی غیرطبیعی، پولیپ و تشخیصی بود، اما در گروه میزوپروستول اغلب علت‌ها مربوط به خونریزی غیرطبیعی، پولیپ، میوم ساب موکوزال و موارد اندکی مربوط به سپتوم رحمی، آنومالی رحمی و خروج IUD بود (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی علت هیستروسکوپی در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

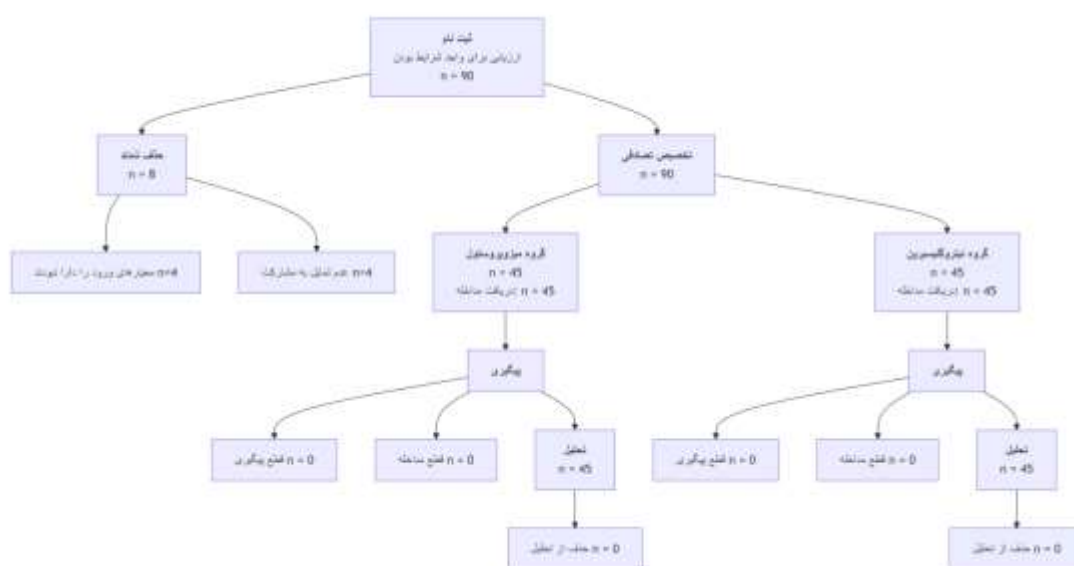
نتایج آزمون آماری	کل	میزوپروستول	نیتروگلیسرین	گروه‌ها	متغیر
مقدار کای-دو: ۱۶/۵۵	۴۹ (۵۴/۴)	۱۷ (۳۷/۸)	۳۲ (۷۱/۱)	خونریزی غیرطبیعی	علت انجام هیستروسکوپی
	۱ (۱/۱)	۱ (۲/۲)	۰ (۰/۰)	خونریزی پس از یانسی	
درجه آزادی: ۶ p=۰/۰۱۱	۱۶ (۱۷/۸)	۱۴ (۳۱/۱)	۲ (۴/۴)	پولیپ	
	۸ (۸/۹)	۸ (۱۷/۸)	۰ (۰/۰)	میوم ساب موکوزال	
	۱ (۱/۱)	۱ (۲/۲)	۰ (۰/۰)	ضخامت آندومتر	
	۱۱ (۱۲/۲)	۰ (۰/۰)	۱۱ (۲۴/۴)	تشخیصی	
	۲ (۲/۲)	۲ (۴/۴)	۰ (۰/۰)	سپتوم	
	۱ (۱/۱)	۱ (۲/۲)	۰ (۰/۰)	ناهنجاری رحمی	
	۱ (۱/۱)	۱ (۲/۲)	۰ (۰/۰)	خارج کردن IUD	

* آزمون کای اسکوتر. اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بین دو گروه از نظر دیلاتاسیون دهانه رحم و میانگین شماره بزرگ‌ترین بوژی بدون مقاومت، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۱۸۵)؛ به عبارت دیگر هر دو گروه، آمادگی مشابهی از نظر سرویکس داشتند (نیتروگلیسرین $1/72 \pm 7/07$ و میزوپروستول $6/18 \pm 0/98$) (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع میانگین شماره بزرگ‌ترین بوزی بدون مقاومت بر حسب گروه‌های شرکت کننده در مطالعه نیتروگلیسیرین (نیتروگلیسیرین $7/0 \pm 1/72$ و میزوپروستول $6/18 \pm 0/98$)



شکل ۲- فلوچارت تخصیص و پیگیری شرکت‌کنندگان در گروه‌های مطالعه

استنوز سرویکس در گروه نیتروگلیسیرین $6/7\%$ و در گروه میزوپروستول صفر بود (جدول ۳).

بین توزیع فراوانی و فراوانی نسبی استنوز سرویکس در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/078$). فراوانی نسبی

جدول ۳- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی استنوز سرویکس در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه‌ها	نیتروگلیسرین	میزوپروستول	کل	نتایج آزمون آماری
استنوز سرویکس	منفی	۴۲ (۹۳/۳)	۴۵ (۱۰۰/۰)	۸۷ (۹۶/۷)	مقدار کای-دو: ۳/۱۰۳
	مثبت	۳ (۶/۷)	۰ (۰/۰)	۳ (۳/۳)	درجه آزادی: ۱ p=۰/۰۷۸

* آزمون کای اسکوتر، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

اغلب موارد بیماری زمینه‌ای در گروه نیتروگلیسرین، بیشترین فراوانی نسبی مربوط به هیپوتیروئیدیسم و هیپوتیروئیدیسم و DM و در گروه میزوپروستول نیز آنمی بود (جدول ۴).

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی بیماری زمینه‌ای در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه‌ها	نیتروگلیسرین	میزوپروستول	کل	نتایج آزمون آماری
بیماری زمینه‌ای	پرکاری تیروئید	۲ (۱۲/۵)	۰ (۰/۰)	۲ (۵/۴)	مقدار کای-دو: ۱۵/۴۹۶ درجه آزادی: ۹ p=۰/۰۶۸
	کم‌کاری تیروئید	۷ (۴۳/۸)	۱۱ (۵۲/۴)	۱۸ (۴۸/۶)	
	دیابت	۳ (۱۸/۸)	۰ (۰/۰)	۳ (۸/۱)	
	آرتريت روماتوئید	۲ (۱۲/۵)	۲ (۹/۵)	۴ (۱۰/۸)	
	کولیت	۱ (۶/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۷)	
	اندومتریوزیس	۱ (۶/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۷)	
	فشارخون بالا	۰ (۰/۰)	۱ (۴/۸)	۱ (۲/۷)	
	ناباروری	۰ (۰/۰)	۱ (۴/۸)	۱ (۲/۷)	
	گاستریت	۰ (۰/۰)	۲ (۹/۵)	۲ (۵/۴)	
	آنمی	۰ (۰/۰)	۴ (۱۹/۰)	۴ (۱۰/۸)	

* آزمون کای اسکوتر، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بین توزیع فراوانی و فراوانی نسبی عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۱). گروه نیتروگلیسرین هیچ موردی از عوارض جانبی را گزارش نکردند، اما در گروه میزوپروستول، ۴۱ مورد (۹۱/۹٪) از بیماران عوارض جانبی گزارش کردند که بیشترین فراوانی نسبی مربوط به کرامپ شکمی و تهوع بود (جدول ۵).

جدول ۵- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی عوارض ناشی از مصرف دارو در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه‌ها	نیتروگلیسرین	میزوپروستول	کل	نتایج آزمون آماری
یافته‌های هیستروسکوپی	منفی	۴۵ (۱۰۰/۰)	۴ (۸/۹)	۴۹ (۵۴/۴)	مقدار کای-دو: ۷۳/۳۰۶ درجه آزادی: ۵ p=۰/۰۰۱
	کرامپ شکمی	۰ (۰/۰)	۲۴ (۵۳/۳)	۲۴ (۲۶/۶)	
	تهوع	۰ (۰/۰)	۱۰ (۲۲/۲)	۱۰ (۱۱/۱)	
	سردرد	۰ (۰/۰)	۵ (۱۱/۱)	۵ (۵/۵)	
	تپش قلب	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۲)	۱ (۱/۱)	
	خونریزی	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۲)	۱ (۱/۱)	

* آزمون کای اسکوتر، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بین میانگین ضربان قلب و فشارخون سیستولیک و دیاستول قبل از شروع مطالعه و پس از اتمام عمل بین دو گروه شرکت کننده در مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۶).

جدول ۶- مقایسه میانگین علام حیاتی بیماران قبل، حین و بعد از عمل در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای استاندارد میانگین	سطح معنی‌داری*
ضربان قلب قبل از عمل (تعداد در دقیقه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۶/۲۴	۶/۹۳۲	۱/۰۳۳	۰/۰۱۰
	میزوپروستول	۴۵	۷۲/۲۲	۶/۸۴۹	۱/۰۲۱	
ضربان قلب حین عمل (تعداد در دقیقه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۶/۴۰	۷/۳۵۹	۱/۰۹۷	۰/۳۴۱
	میزوپروستول	۴۵	۷۶/۷۳	۶/۳۰۸	۰/۹۴۰	
ضربان قلب بعد از عمل (تعداد در دقیقه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۷/۵۳	۶/۹۵۶	۱/۰۳۷	۰/۰۴۰
	میزوپروستول	۴۵	۷۴/۱۳	۷/۱۹۷	۱/۰۷۳	
فشار خون سیستولیک قبل از عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۱۱۵/۵۱	۸/۳۵۷	۱/۲۴	۰/۱۱۷
	میزوپروستول	۴۵	۱۱۸/۲۲	۶/۸۰۵	۱/۰۱	
فشار خون سیستولیک حین عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۱۱۳/۸۷	۴۷/۴۸	۲/۶۰	۰/۰۴۶
	میزوپروستول	۴۵	۹۹/۴۲	۳۸/۳۷	۵/۷۲	
فشار خون سیستولیک بعد از عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۱۲۰/۳۸	۹/۰۰	۳/۳۴	۰/۶۹۱
	میزوپروستول	۴۵	۱۲۶/۰۹	۱۵/۲۰	۲/۲۶	
فشار خون دیاستولیک قبل از عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۲/۲۲	۷/۰۲	۱/۰۴	۰/۴۸۸
	میزوپروستول	۴۵	۷۳/۱۶	۵/۹۰	۰/۸۸	
فشار خون دیاستولیک حین عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۲/۶۲	۶/۲۹	۰/۹۳	۰/۹۳۸
	میزوپروستول	۴۵	۷۳/۱۱	۶/۸۵	۱/۰۲	
فشار خون دیاستولیک بعد از عمل (میلی‌متر جیوه)	نیتروگلیسرین	۴۵	۷۵/۲۹	۵/۸۰	۰/۸۶	۰/۰۴
	میزوپروستول	۴۵	۷۷/۷۸	۳/۹۲	۰/۵۸	

* آزمون من ویتنی یو

همچنین بین توزیع فراوانی و فراوانی نسبی خونریزی بعد از عمل در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت ($p = 0.001$). در گروه نیتروگلیسرین حدود ۸۳٪ بیماران فاقد خونریزی بودند که با گروه میزوپروستول اختلاف آماری معنی‌داری داشتند. تنها ۴/۴٪ بیماران گروه میزوپروستول فاقد خونریزی بودند و حدود ۷۰٪، خونریزی خفیف تا متوسط را ذکر نمودند (جدول ۷).

جدول ۷- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی خونریزی بعد از عمل در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه	نیتروگلیسرین	میزوپروستول	کل	نتایج آزمون آماری
خونریزی بعد از عمل	منفی	۳۷ (۸۲/۲)	۲ (۴/۴)	۳۹ (۴۳/۳)	مقدار کای-دو: ۵۸/۹۶
	لکه‌بینی	۶ (۱۳/۳)	۱۲ (۲۶/۷)	۱۸ (۲۰/۰)	
	کم	۲ (۴/۴)	۲۷ (۶۰/۰)	۲۹ (۳۲/۲)	درجه آزادی: ۳
	به اندازه پرید	۰ (۰/۰)	۴ (۸/۹)	۴ (۴/۴)	$p = 0.001$

* آزمون کای اسکور، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

شایع‌ترین یافته پاتولوژی در گروه نیتروگلیسرین، میوم رحمی و در گروه میزوپروستول، پولیپ بود (جدول ۸).

جدول ۸- مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی یافته‌های هیستروسکوپی در گروه‌های شرکت کننده در مطالعه

نتایج آزمون آماری	کل	میزوپروستول	نیتروگلیسرین	گروه	
				متغیر	
	۳۹ (۴۲/۳)	۲۲ (۴۸/۹)	۱۶ (۳۵/۶)	پولیپ	
	۲۶ (۲۸/۹)	۹ (۲۰/۰)	۱۷ (۳۷/۸)	میوما	
مقدار کای - دو:	۱۴ (۱۵/۶)	۹ (۲۰/۰)	۵ (۱۱/۱)	آندومتر هیپرپلاستیک	یافته‌های
۱۶/۵۵	۴ (۴/۴)	۴ (۸/۹)	۰ (۰/۰)	کورتاژ آندومتر	هیستروسکوپی
درجه آزادی: ۶	۶ (۶/۷)	۰ (۰/۰)	۶ (۱۳/۳)	چسبندگی رحم	
$p=0.011$	۱ (۱/۱)	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۲)	پروموتوتوباسیون	
	۱ (۱/۱)	۱ (۲/۲)	۰ (۰/۰)	رحم دو شاخ	

* آزمون کای اسکوتر، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بحث

اکسید نیتریک، یک رادیکال آزاد و یک واسطه اساسی برای نرم شدن سرویکس است. مطالعه در خوکچه‌های هندی باردار نشان داد که استفاده موضعی از اکسید نیتریک به‌طور مؤثری بدون ایجاد زایمان، باعث نرم شدن سرویکس می‌شود. نیتریک اکساید در انسان باعث *uterine relaxation* می‌شود. مطالعات متعددی اثربخشی نیتروگلیسرین، مشتق اکسید نیتریک را برای تسهیل وضعیت اکسترنال سفالیک، زایمان سخت واژینال یا سزارین، بررسی رحم و مهار انقباضات زودرس بررسی کرده‌اند (۳۳، ۳۴).

در مطالعه حاضر که با هدف اصلی مقایسه اثر نیتروگلیسرین و میزوپروستول واژینال در آمادگی سرویکس قبل از هیستروسکوپی انجام شد، بین دو گروه از نظر میانگین شماره بزرگ‌ترین بوژی بدون مقاومت اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت؛ به عبارت دیگر هر دو گروه آمادگی مشابهی از نظر سرویکس داشتند (نیتروگلیسرین $7/7 \pm 1/72$ و میزوپروستول $6/18 \pm 0/98$).

نیتروگلیسرین نسبت به میزوپروستول در کاهش عوارض جانبی، درد و خونریزی مؤثرتر بود. با مصرف دارو در گروه نیتروگلیسرین عارضه جانبی وجود نداشت و در گروه میزوپروستول ۹۱/۹٪ بیماران دچار عارضه شدند که با اختلاف آماری معنی‌داری بالاتر بود. از نظر علت هیستروسکوپی، موارد مشترکی مانند خونریزی غیرطبیعی و پولیپ بین دو گروه وجود

داشت، اما برخی از علت‌ها در یکی از گروه‌ها بیشتر بود. همچنین هر دو گروه از نظر استنوز سرویکس بررسی شدند که در گروه میزوپروستول ۱۰۰٪ و در گروه نیتروگلیسرین حدود ۹۴٪ منفی بود.

همچنین در مطالعه حاضر در مقایسه اثر درد شکمی در هیستروسکوپی بر اساس تجویز نیتروگلیسرین و میزوپروستول، هیچ‌کدام از بیماران دریافت کننده نیتروگلیسرین احساس درد نداشتند، در مقابل میانگین درد در گروه میزوپروستول ۵۳/۳٪ بود. به نظر می‌رسد استفاده از نیتروگلیسرین اثربخشی زیادی در عدم احساس درد بیماران قبل از زمان هیستروسکوپی دارد.

در مطالعه حاضر از نظر میزان خونریزی بعد از عمل هیستروسکوپی بر اساس دریافت نیتروگلیسرین و یا میزوپروستول، در گروه نیتروگلیسرین حدود ۸۳٪ بیماران فاقد خونریزی بودند که با گروه میزوپروستول که تنها ۴/۴٪ بیماران فاقد خونریزی بودند و در حدود ۷۰٪ خونریزی خفیف تا متوسط ذکر نمودند، اختلاف آماری معنی‌داری داشتند.

در مطالعه حاضر میانگین ضربان قلب و فشارخون سیستولیک و دیاستول قبل از شروع مطالعه، حین انجام مطالعه و پس از اتمام عمل در هر دو گروه در دامنه طبیعی قرار داشتند.

مطالعه نیر و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد آماده‌سازی سرویکس قبل از عمل با مصرف ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال ۴ ساعت قبل از هیستروسکوپی در زنان نخست‌زا پیش از یائسگی، به‌طور قابل‌توجهی دشواری در عبور از کانال سرویکس را کاهش می‌دهد.

علاوه بر این، درد تجربه شده توسط بیمار را در نقطه عبور از OS داخلی و همچنین در کل هیستروسکوپی به طور قابل توجهی کاهش می دهد (۱۹).

در مطالعه چانراپاکول و همکاران (۲۰۰۰) که اثرات گلیسرین تری نیترات در مقایسه با قرص واژینال پروستاگلاندین E₂ بررسی شده بود، گلیسرین تری نیترات با اپیزودهای کمتر تاکی سیستول رحمی همراه بود (صفر درصد در مقابل ۹٪) (۳۵). در مطالعه باستو و همکاران (۲۰۱۳) استفاده از دوزهای ۲۰۰ میکروگرم و ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال ۱۲ ساعت قبل از هیستروسکوپی در رسیدن سرویکس مؤثر بودند البته برای ایجاد تأثیر لازم دوز ۲۰۰ میکروگرم ترجیح داده می شود (۳۶). مطالعه شهرکی و همکاران (۲۰۱۹) که به بررسی اثر میزوپروستول و ایزوسورباید مونونیتريت بر رسیدن دهانه رحم در بیماران کاندید هیستروسکوپی پرداختند، نشان داد که ایزوسورباید مونونیتريت مؤثرتر از میزوپروستول در رسیدن دهانه رحم بوده و عوارض جانبی کمتری دارد (۳۷). در مطالعه ال خیات و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی اثرات ایزوسورباید مونونیتريت واژینال و میزوپروستول واژینال قبل از هیستروسکوپی، در گروه میزوپروستول مدت زمان اتساع کمتر و درجه اتساع بهتر و درد شکم بیشتر بود (۳۸). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۰۳) در مقایسه اثرات میزوپروستول و ایزوسورباید مونونیتريت در ختم بارداری با گروه شاهد، اتساع دهانه رحم بیشتر و خونریزی کمتر در گروه میزوپروستول به دست آمد (۳۹). در مطالعه سینگ و همکاران (۱۹۹۸)، ۴۰۰ میکروگرم میزوپروستول واژینال ۳-۴ ساعت قبل از هیستروسکوپی تجویز شد که حداکثر گشاد شدن دهانه رحم را قبل از سقط داشت (۴۰). در مطالعه ژو و همکاران (۲۰۱۹) که اثرات میزوپروستول خوراکی یا واژینال را بررسی کردند، هر دو گروه اتساع دهانه رحم بالاتری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. میزان اتساع دهانه رحم و زمان اتساع در هر دو گروه میزوپروستول مشابه بود، اما تهوع و استفراغ در گروه میزوپروستول خوراکی شایع تر بود (۴۱). در مطالعه مولاییم و همکاران (۲۰۱۰) که میزوپروستول زیربانی

قبل از هیستروسکوپی تجویز شد، مدت اتساع دهانه رحم در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (۴۲).

در مطالعه حامید و همکاران (۲۰۲۱)، زمان لازم برای دستیابی به اتساع دهانه رحم در گروهی که نرمال سالین انفیلتره شده بود، نسبت به میزوپروستول به طور قابل توجهی کوتاه تر و با عوارض کمتر همراه بود (۴۳). در مطالعه تیموری و همکاران (۲۰۱۸) که در مورد آماده سازی دهانه رحم در بارداری ترم انجام شد، پس از تجویز دارو، سطح آمادگی دهانه رحم و نمره بیشاپ در گروه میزوپروستول واژینال به طور معنی داری بیشتر از گروه TNG بود. میزان عوارض جانبی دارو قبل از زایمان در گروه میزوپروستول ۱۴/۹٪ و در گروه تری نیتروگلیسرین ۳۹/۲٪ بود که از نظر آماری در هر دو گروه معنی دار بود. در این مطالعه اثر نیتروگلیسرین و میزوپروستول واژینال پس از هیستروسکوپی بررسی شد که از این نظر با روش مطالعه حاضر متفاوت بود (۴۴).

در مطالعه احمدی و همکاران (۲۰۲۲) که در خصوص آماده سازی سرویکس در بارداری ترم و پست ترم انجام شد، کپسول ژلاتینی نیتروگلیسرین واژینال با دوز مناسب بر روی آمادگی سرویکس و زایمان واژینال اثر مناسب داشته و اثرات جانبی آن (سردرد، کاهش فشارخون و خونریزی پست پارتوم) محدودتر و قابل کنترل تر از میزوپروستول بود (۴۵). در مطالعه حاضر شیوع تنگی سرویکس در گروه نیتروگلیسرین ۶/۷٪ و در گروه میزوپروستول صفر درصد بود. مطالعه ویتال و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد در کنار استفاده از وسایل بسیار ظریف تجربه پزشک عامل مؤثری در موفقیت به دست آمده می باشد (۴۶).

پیشنهاد می شود مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتری از بیماران و توسط متخصص واحد و استفاده از گروه های معین بیماران از نظر متغیرهای مورد نظر مانند اتیولوژی های مشترک هیستروسکوپی انجام شود.

نتیجه گیری

با توجه به اثربخشی مشابه دو داروی نیتروگلیسرین و میزوپروستول در میزان دیلاتاسیون سرویکس بدون

حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر شهلا میرگلوی بیات، دکتر ابوالفضل مهدی‌زاده، دکتر فرحناز فرزانه، دکتر سمانه ثقفیان لاریجانی و دکتر ملیکا انصارین در طراحی مطالعه و گردآوری داده‌ها؛ دکتر محمودرضا مددیان، دکتر مریم یزدی‌زاده و دکتر ملیکا انصارین در تحلیل و تفسیر داده‌ها؛ دکتر محمودرضا مددیان و دکتر مریم یزدی‌زاده در تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله؛ دکتر شهلا میرگلوی بیات، دکتر ابوالفضل مهدی‌زاده، دکتر فرحناز فرزانه و دکتر سمانه ثقفیان لاریجانی در بازبینی و ویرایش نهایی مقاله انتقادی از نظر علمی و دکتر ملیکا انصارین و دکتر شهلا میرگلوی بیات نظارت بر اجرای مطالعه را بر عهده داشته‌اند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تصویب کرده‌اند.

مقاومت، استفاده از نیتروگلیسرین واژینال به دلیل اثربخشی بهتر در کاهش درد بیمار، کاهش خونریزی پس از عمل هیستروسکوپی، عدم وجود عارضه جانبی و قیمت ارزان دارو، نسبت به داروی میزوپروستول واژینال ارجحیت دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز توسعه و تحقیقات بیمارستان حضرت رسول اکرم و اساتید و پرسنل اتاق عمل بیمارستان تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان مقاله وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

در طول مطالعه، اطلاعات بیماران محرمانه در نظر گرفته شد و یک کد منحصر به فرد در فرم‌های اطلاعاتی برای بیماران اختصاص داده شد و فرم‌های رضایت آگاهانه از بیماران اخذ گردید.

منابع

1. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. Archives of gynecology and obstetrics 2015; 291(6):1347-54.
2. Blom KB, Bergo KK, Espe EK, Rosseland V, Grøtta OJ, Mjøen G, et al. Cardiovascular rEmodelling in living kidney donorS with reduced glomerular filtration rate: rationale and design of the CENS study. Blood Pressure 2020; 29(2):123-34.
3. Nash R, Saidi S. Outpatient hysteroscopy: Suitable for all? A retrospective cohort study of safety, success and acceptability in Australia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2024; 64(5):475-81.
4. Martire FG, Labanca L, Giorgi M, Selntigia A, Russo C, Centini G, et al. The role of hysteroscopy with morcellator without anesthesia in the management of abnormal uterine bleeding. Journal of the Turkish German Gynecological Association 2024; 25(1):1.
5. dos Santos Rosa CF, Dourado MM, Leite RS, Almeida LV, Martins BL, Lopes JM. What Factors Affect Pain Tolerance during Hysteroscopy?. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics 2023; 45(08):e499-500.
6. Buzzaccarini G, Alonso Pacheco L, Vitagliano A, Haimovich S, Chiantera V, Török P, et al. Pain management during office hysteroscopy: an evidence-based approach. Medicina 2022; 58(8):1132.
7. Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Paschopoulos M. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: Evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction 2021; 50(9):102182.
8. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. Fertility and sterility 2019; 111(4):772-9.
9. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. The Medical clinics of North America 2022; 107(2):235-46.
10. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Med J Malaysia 2022; 77(3):374-83.

11. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric* 2020; 23(4):343-9.
12. Sakna NA, Elgendi M, Salama MH, Zeinhom A, Labib S, Nabhan AF. Diagnostic accuracy of endometrial sampling tests for detecting endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2023; 13(6):e072124.
13. Fu W, Zhang M, Zhou Y, Zhang S, Dong L, Wang L. Clinical study of classification and regression tree assisted endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial carcinoma. *American Journal of Cancer Research* 2023; 13(11):5394.
14. Chiofalo B, Calandra M, Bruno V, Tarantino V, Esposito G, Vizza E, et al. Outpatient hysteroscopic Polypectomy—A retrospective study comparing rigid and semirigid office hysteroscopes. *Diagnostics* 2023; 13(5):988.
15. Dave A, Kashiv P, Chaudhari K, Shrivastava D. Air Embolism: A Rare Lethal Complication of Hysteroscopy in a Young Woman Undergoing Infertility Workup. *Cureus* 2023; 15(9).
16. Siferih M, Gebre T, Hunduma F, Abebe A, Gebremichael A, Sewunet H, et al. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting. *BMC Women's Health* 2024; 24(1):99.
17. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Kunicka A, Stankiewicz M. A review of the mechanism of action and clinical applications of osmotic dilators for cervical ripening in the induction of labor and in gynecology procedures. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2023; 29:e940127-1.
18. Marchand GJ, Kurdi W, Sainz K, Maarouf H, Ware K, Masoud AT, et al. Efficacy of hyoscine in pain management during hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2022; 23(1):51.
19. Nair AK, Subbaiah M, Maurya DK. Comparison of efficacy of vaginal Misoprostol versus a synthetic osmotic dilator (Dilapan-S) for cervical Preparation before operative hysteroscopy: A randomized controlled study. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 2023; 12(4):225-9.
20. Ghanaei MM, Asgharnia M, Farokhfard M, Ghalebini SM, Rafiei E, Haryalchi K. The effect of consuming evening primrose oil on cervical preparation before hysteroscopy: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2022; 20(7):591-600.
21. Rahimi M, Haghighi L, Baradaran HR, Azami M, Larijani SS, Kazemzadeh P, et al. Comparison of the effect of oral and vaginal misoprostol on labor induction: updating a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *European journal of medical research* 2023; 28(1):51.
22. Inácio QA, Troncon JK, Valério FP, Herren H, Nogueira AA, Neto OB, et al. misoprostol administration before hysteroscopy procedures—a retrospective analysis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics* 2022; 44(12):1102-9.
23. Sharifzadeh FA, Kashanian MA, Dabbagh ZA. Effect of vaginal misoprostol on cervical priming in diagnostic dilatation and curettage. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2010; 13(3):25-30.
24. Chandracharan E, Arulkumaran S. Acute tocolysis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2005; 17(2):151-6.
25. Ma Y, You Y, Jiang X, Lin X. Use of nitroglycerin for parallel transverse uterine cesarean section in patients with pernicious placenta previa and placenta accrete and predicted difficult airway: a case report and review of literature. *Medicine* 2020; 99(5):e18943.
26. Saroa R, Sachan S, Palta S, Gombar S, Sahai N. Obstetric use of nitroglycerin: anesthetic implications. *Saudi journal of anaesthesia* 2013; 7(3):350-2.
27. Denison FC, Carruthers KF, Hudson J, McPherson G, Chua GN, Peace M, et al. Nitroglycerin for treatment of retained placenta: A randomised, placebo-controlled, multicentre, double-blind trial in the UK. *PLoS medicine* 2019; 16(12):e1003001.
28. Franke D, Zepf J, Burkhardt T, Stein P, Zimmermann R, Haslinger C. Retained placenta and postpartum hemorrhage: time is not everything. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2021; 304(4):903-11.
29. Lee B, Shin H, Oh JE, Park J, Park M, Yang SC, et al. An autophagic deficit in the uterine vessel microenvironment provokes hyperpermeability through deregulated VEGFA, NOS1, and CTNNB1. *Autophagy* 2021; 17(7):1649-66.
30. Dymara-Konopka W, Laskowska M. The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(11):2757.
31. Denison FC, Carruthers KF, Hudson J, McPherson G, Scotland G, Brook-Smith S, et al. Glyceryl trinitrate to reduce the need for manual removal of retained placenta following vaginal delivery: the GOT-IT RCT. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2019; 23(70):1.
32. Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(12).
33. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Stankiewicz M. Impact of oxidative stress on molecular mechanisms of cervical ripening in pregnant women. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(21):12780.

34. David M, Walka MM, Schmid B, Sinha P, Veit S, Lichtenegger W. Nitroglycerin application during cesarean delivery: plasma levels, fetal/maternal ratio of nitroglycerin, and effects in newborns. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 182(4):955-61.
35. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96(4):549-53.
36. Bastu E, Celik C, Nehir A, Dogan M, Yuksel B, Ergun B. Cervical priming before diagnostic operative hysteroscopy in infertile women: a randomized, double-blind, controlled comparison of 2 vaginal misoprostol doses. *International surgery* 2013; 98(2):140-4.
37. Shahraki Z, Ganjali Y, Ghajarzadeh M. Misoprostol and isosorbide mononitrate for cervical ripening before hysteroscopy: a randomized clinical trial. *Maedica* 2019; 14(3):260.
38. El-Khayat W, Maged A, Omar H. A comparative study between isosorbide mononitrate (IMN) versus misoprostol prior to hysteroscopy. *Middle East Fertility Society Journal* 2010; 15(4):278-80.
39. Li CI, Chan CC, Ho PC. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102(3):583-8.
40. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92(5):795-8.
41. Zhuo Z, Yu H, Gao L, Jiang X. Effectiveness of misoprostol administration for cervical ripening in women before operative hysteroscopy: a randomized, double-blinded controlled trial. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 2019; 28(6):344-50.
42. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility* 2010; 93(7):2400-4.
43. Hameed BH, Farhan FS. A comparative clinical trial of vaginal misoprostol versus intracervical normal saline infiltration as a cervical ripening agent at time of hysteroscopy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2021; 47(3):978-83.
44. Teimouri B, Ghasemi M, Sakhavar N, Khajeh Noori S. Comparison of vaginal trinitroglycerin (TNG) and vaginal misoprostol in cervical ripening at term pregnancy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2018; 20(11):8-14.
45. Ahmadi M, Goodini M, Daneshyar S, Khanlarzadeh E. The effect of vaginal nitroglycerin and misoprostol on cervical dilation in women with term and post-term pregnancy: a randomized clinical trial. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2022; 25(6):30-7.
46. Vitale SG, De Angelis MC, Della Corte L, Saponara S, Carugno J, Laganà AS, et al. Uterine cervical stenosis: from classification to advances in management. Overcoming the obstacles to access the uterine cavity. *Archives of gynecology and obstetrics* 2024; 309(3):755-64.

Comparative Effect of Vaginal Nitroglycerin and Misoprostol on Cervical Preparation before Hysteroscopy: A Randomized Clinical Trial

Shahla Mirgaloybayat¹, Abolfazl Mehdizadehkashi², Mahmoodreza Madadian³, Farahnaz Farzaneh¹, Maryam Yazdizadeh⁴, Samaneh Saghafian Larijani⁵, Melika Ansarin^{6*}

1. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Endometriosis Research Center, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. PhD of Pharmacy, School of Pharmacy, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
5. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Firoozabadi Clinical Research Development Unit (FACRDU), Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Gynecologist, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: May 24, 2025 Accepted: Aug 30, 2025

Introduction: Hysteroscopy is used to evaluate intrauterine pathology before and after menopause, especially in cases of abnormal uterine bleeding, infertile patients, and suspected uterine abnormalities. Nitric oxide-releasing drugs such as isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, nitroglycerin, and sodium nitroprusside prepare the cervix without causing uterine contractions and can be used as outpatient. The present study was conducted with aim to compare the effects of nitroglycerin with misoprostol on cervical preparation before hysteroscopy.

Methods: This double-blind clinical trial was conducted in 2022-2023 on 90 patients who were candidates for hysteroscopy and referred to Rasoul Akram Hospital in Tehran. In the first intervention group (A), nitroglycerin tablets were used, and in the second intervention group (B), two misoprostol tablets were used, and the rate of cervical ripening was examined with graded dilators in both groups. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 22) and Student's t-test, Mann-Whitney U, Chi-square, and Fisher's exact tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The two groups were similar in terms of baseline characteristics such as age, body mass index, previous childbirth, and cervical status, and there were no statistically significant differences ($p > 0.05$). Although both drugs were effective in preparing the cervix for hysteroscopy, the misoprostol group reported significant adverse events such as abdominal cramps and nausea (91.9%), while the nitroglycerin group had no complications. In addition, postoperative bleeding was significantly less in the nitroglycerin group (17.8%) compared with the misoprostol group (95.6%) ($p = 0.001$).

Conclusion: Given the similar effectiveness of nitroglycerin and misoprostol in the rate of unresisted cervical dilation, the use of vaginal nitroglycerin is preferable to vaginal misoprostol due to its better effectiveness in reducing patient pain, reducing bleeding after hysteroscopy, and the absence of side effects.

Keywords: Cervical Preparation, Hysteroscopy, Vaginal Misoprostol, Vaginal Nitroglycerin

Please cite this article as:

Mirgaloybayat Sh, Mehdizadehkashi A, Madadian M, Farzaneh F, Yazdizadeh M, Saghafian Larijani S, et al. Comparative Effect of Vaginal Nitroglycerin and Misoprostol on Cervical Preparation before Hysteroscopy: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(6):1-14. DOI: 10.22038/ijogi.2025.80918.6128