

مقایسه اثرات گلاسریل تری نیتريت و میزوپروستول جهت نرم کردن دهانه سرویکس جهت انجام کورتاژ در زنان باردار سه ماهه اول

دکتر فاطمه شریف زاده^۱، دکتر گلپهار عباسی دزفولی^{۲*}، دکتر مینا معینی چاغروند^۱، دکتر زهرا آزاد^۲

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۴/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۲۲

خلاصه

مقدمه: جهت انجام کورتاژ برای ختم بارداری در سه ماهه اول بارداری، به نرم کردن دهانه سرویکس نیاز است. در این زمینه از پروستاگلاندین‌هایی مانند میزوپروستول یا دینوپروستول استفاده می‌شود. یکی دیگر از داروهای جدید، داروهای دهنده NO هستند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه کارایی اثرات داروهای دهنده NO با داروی شناخته شده میزوپروستول و شناسایی مزایا و معایب استفاده از این روش دارویی برای نرم کردن دهانه رحم جهت انجام کورتاژ جراحی انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در سال ۱۳۹۳ بر روی ۶۰ زن باردار بستری در بخش ژینکولوژی بیمارستان شهید اکبرآبادی انجام شد. در این مطالعه ابتدا ۶۰ زن باردار (۱۴ هفته) به دو گروه ۳۰ نفره A و B مولتی پار تقسیم شدند. گروه A به طور تصادفی به دو زیر گروه A₁ (تحت درمان با گلاسریل تری نیتريت) و A₂ (تحت درمان با میزوپروستول واژینال) و گروه B نیز به دو زیر گروه B₁ (تحت درمان با گلاسریل تری نیتريت) و B₂ (تحت درمان با میزوپروستول واژینال) تقسیم شدند. سپس کارایی دو روش در ایجاد نرم کردن دهانه سرویکس در هر دو زیر گروه A و B از طریق میزان دیلاتاسیون سرویکس هنگام بستری و ۶ ساعت بعد جداگانه تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون های تست دقیق فیشر و کای اسکوتر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان کارایی بر اساس نتیجه معاینه پس از مصرف داروهای میزوپروستول و گلاسریل تری نیتريت در نرم کردن دهانه سرویکس در دو گروه اصلی بیماران مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشت ($p > 0/05$). نتیجه‌گیری: داروی گلاسریل تری نیتريت می‌تواند به عنوان جایگزین مناسبی برای داروی میزوپروستول جهت نرم کردن دهانه سرویکس به کار برده شود.

کلمات کلیدی: گردن رحم، گلاسریل تری نیتريت، میزوپروستول، نرم کردن دهانه رحم

* نویسنده مسئول مکاتبات: گلپهار عباسی دزفولی؛ بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۲۹۸۷۵ پست الکترونیک: g_abbasi2011@yahoo.com

مقدمه

جهت انجام کورتاژ جراحی در زنان در سه ماهه اول بارداری، معمولاً به نرم کردن دهانه رحم نیاز است. هرچند کورتاژ در سه ماهه اول بارداری با عوارض نسبتاً کمی همراه است، ولی به هر حال احتمال آسیب به دهانه رحم، پارگی رحم، خونریزی واژینال به خصوص در گروه سنی نوجوانان و نیز در زنان پرایمی گراوید وجود دارد. نرم کردن دهانه رحم منجر به کاهش عوارض ناشی از تروماتیزه کردن، کم تر کردن طول مدت عمل و نیز بهبود رضایت بیمار می شود (۱، ۲).

گزینه‌های موجود در این زمینه شامل دیلاتورهای اسموتیک (لامیناریا، لامیسل، دیلایان S) و نیز پروستاگلاندین‌ها مانند میزوپروستول (PGE1) جمپروست، دینوپروستون (PGE2)، کاربوپروست (PGF2 α)، میفه پروستون و نیز گروه دارویی جدید یعنی ترکیبات دهنده NO¹ می باشد (۴-۲).

میزوپروستول، پروستاگلاندین ارجح جهت نرم کردن دهانه رحم می باشد (۲، ۴). این دارو طبق پروتکل فیگو با دوز دارویی ۴۰۰ میکروگرم واژینال جهت نرم کردن دهانه رحم و انجام کورتاژ جراحی در سه ماهه اول بارداری به کار برده می شود و به طور شایع دارای عوارضی چون دردهای شکمی، عوارض گوارشی، تب و لرز می باشد (۲، ۳).

تحمل این عوارض بعضاً برای بیماران سخت می باشد، به خصوص اینکه در سایر مطالعات، مدت زمان لازم برای نرم کردن دهانه سرویکس حداقل ۳ ساعت می باشد (۲، ۵).

نکته دیگر اینکه در زنان باردار با سابقه سزارین قبلی و یا وجود اسکار رحمی، دوز دارو باید نصف شود (۲۰۰ میکروگرم)، همچنین مراقبت‌های بالینی بیشتری را از نظر احتمال ایجاد پرفوراسیون رحمی می طلبد.

از دیگر پروستاگلاندین‌های به کار رفته به منظور آماده ساختن رحم برای کورتاژ می توان دینه پروستون (PGE2) و نیز کاربوپروست (PGE2 α) را نام برد. تهیه دینه پروستون معمولاً راحت نمی باشد و هزینه آن

بالاتر از دیگر میزوپروستول هاست. کاربوپروست بیشتر برای موارد سقط سه ماهه دوم به کار برده می شود. دیلاتورهای هیگروسکوپیک هر چند بر اساس برخی مطالعات، اثری معادل داروهای خوراکی و واژینال داشته اند، ولی بیمار را متحمل درد کرده و دارای پذیرش خوبی از نظر بیماران نمی باشند (۲، ۳، ۶).

ترکیبات دهنده شامل ایزوسورباید دی نیترات و گلیسرین تری نیتريت، دسته دارویی جدیدی است. نیتريت اکساید یک رادیکال آزاد با نیمه عمر کوتاه است که سیستم تولید کننده آن در سیستم ژنیتال زنان وجود دارد. این دارو جهت ایجاد سقط برای خاتمه بارداری در سه ماهه اول و سوم بارداری و نیز در درمان پره اکلامپسی و پره ترم لیبر به کار برده می شود (۵-۳). در مطالعات حیوانی، افزایش NO به صورت موضعی منجر به افزایش فعالیت متالوپروتئینازهای ماتریکس، آپوپتوز سلولی و نیز افزایش سنتز گلیکوز آمینوگلیکان می شود که تمام این موارد منجر به نرم کردن دهانه سرویکس می شوند (۴).

ترکیبات دهنده NO از برخی جهات جایگزین مناسبی برای پروستاگلاندین‌ها می باشند. اول اینکه عوارض دارویی کمتری ایجاد می کنند، پذیرش آن‌ها برای بیماران راحت تر می باشد (۵). دیگر اینکه به نظر می رسد در مواردی مانند زنان با سابقه سزارین و یا اسکارهای رحمی، مطمئن تر از پروستاگلاندین‌هایی مانند میزوپروستول می باشند. همچنین دسترسی به آن‌ها آسان و ارزان قیمت می باشد (۷).

از بین این ترکیبات، چیزی که در بازار دارویی ما وجود دارد، قرص‌های زیر زبانی گلیسرین تری نیتريت (۳۰۰ میکروگرم) است که به طور معمول برای بیماری‌های عروق قلبی استفاده می شود. این داروها را می توان با دوز دارویی ۱۲۰۰ میکروگرم جهت نرم کردن دهانه رحم قبل از انجام کورتاژ جراحی استفاده کرد (۵، ۶، ۸).

جهت استفاده بهینه از این دارو و نیز ارزیابی کارایی عملی آن در بیماران، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات این دارو با مقدار تجویز ۱۲۰۰ میکروگرم به صورت واژینال با داروی میزوپروستول به عنوان یک داروی شناخته شده در این زمینه و شناسایی مزایا و

¹ Nitric Oxide

معایب استفاده از این روش دارویی برای نرم کردن دهانه رحم جهت انجام کورتاژ جراحی انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در سال ۱۳۹۳ بر روی ۶۰ زن باردار با سن بارداری کمتر از ۱۴ هفته و اندیکاسیون قطعی ختم بارداری که از تاریخ ۹۲/۳/۱ تا ۹۴/۱/۳۰ در بخش ژینکولوژی بیمارستان شهید اکبرآبادی بستری شده بودند، انجام شد. افراد ابتدا به دو گروه ۳۰ نفره پرایمی گراوید (گروه A) و مولتی پار (گروه B) تقسیم شدند. سپس گروه A به صورت تصادفی و کور و به ترتیب شماره توسط منشی بخش که بیماران را نمی شناخت به دو زیر گروه A1 و A2 تقسیم شدند. در گروه A1، ۱۵ زن باردار پرایمی گراوید تحت درمان با نیتروگلاسرین و در گروه A2 همین تعداد تحت درمان با میزوپروستول قرار گرفتند. گروه B نیز به همین ترتیب به دو زیر گروه B1 و B2 تقسیم شده و تحت درمان با نیتروگلاسرین و میزوپروستول قرار گرفتند.

گروه A1 و B1 قرص زیر زبانی گلاسریل تری نیتريت را به میزان ۱۲۰۰ میکروگرم واژینال یک جا دریافت کرده و گروه A2 و B2 قرص میزوپروستول ۴۰۰ میکروگرم را به صورت واژینال دریافت کردند. ۶ ساعت بعد هر دو گروه جهت انجام کورتاژ به اتاق عمل منتقل شدند. قبل از شروع درمان دارویی، بیماران توسط محقق که بی اطلاع از گروه درمانی بود، با بوژی هگار ۸ میلی متر معاینه شدند. در اتاق عمل بیماران مجدداً مورد معاینه قرار گرفتند. کسانی که در معاینه اول بوژی هگار از سرویکس آنان رد شد، از مطالعه خارج شدند و کسانی که در معاینه دوم بوژی هگار از سرویکس آنان رد نشد، به عنوان نتایج منفی و غیر موفقیت آمیز در مورد روش درمانی به کار رفته تلقی

شدند. لازم به ذکر است که بوژی هگار بدون هرگونه فشار و فقط با تماس رد می‌شود. کسانی که در معاینه دوم بوژی هگار از سرویکس آنان رد شد، به عنوان نتایج موفقیت آمیز تلقی شدند. در حقیقت این افراد دیلاتاسیون مساوی یا بیشتر ۸ میلی متر پیدا کرده بودند.

در این مطالعه گروه A1 و A2 جداگانه با همدیگر و گروه B1 و B2 با هم مقایسه شدند و سپس نتایج دو گروه (A1 و B1) با گروه (A2 و B2) نیز با هم مقایسه شدند. بیماران و محقق نسبت به روش درمانی به کار رفته کاملاً بی اطلاع از وضعیت گروه ها بودند. لازم به ذکر است که از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی جهت انجام روش درمانی به کار رفته با توضیح کامل مزایا و معایب هر دو داروی به کار رفته گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون های تست دقیق فیشر و کای اسکوئر انجام شد. جهت مقایسه دو دارو از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. تمامی متغیرهای کمی به صورت منحنی انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. تمام شاخص ها با فاصله اعتماد ۹۵٪ محاسبه شدند.

یافته ها

در این مطالعه ۶۰ زن مورد بررسی قرار گرفتند که دو نفر از آنها به دلیل عدم تکمیل پرسشنامه از مطالعه حذف شدند. از ۵۸ نفر باقی مانده، ۲۸ نفر در گروه میزوپروستول (میانگین سنی ۲۷ سال) و ۳۰ نفر در گروه گلاسریل تری نیتريت (میانگین سنی ۲۲ سال) قرار گرفتند. مشخصات فردی افراد در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- متوسط سن افراد، سن بارداری، وجود سزارین قبلی و اندیکاسیون ختم بارداری در دو گروه دریافت کننده میزوپروستول و گلایسریل تری نیتريت

متغیر	گروه	
	تری نیتريت گلایسریل	میزوپروستول
سن (سال)	۲۲±۵/۷	۲۷±۶/۴
سن بارداری (هفته)	۸	۹
سابقه سزارین	۸ (۲۶/۶٪)	۷ (۲۳/۳٪)
حاملگی مولار	۴ (۱۳/۳٪)	۱۸ (۶۰٪)
اندیکاسیون ختم بارداری	۱۰ (۳۰/۳٪)	۰ (۰)
عدم رؤیت قلب جنین	۱۶ (۵۳/۳٪)	۱۰ (۳۰/۳٪)

میزان اثربخشی دو داروی میزوپروستول و گلایسریل تری نیتريت در نرم کردن دهانه رحم در دو گروه اصلی بیماران مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۲).
 نتایج مطالعه در بررسی میزان تأثیر داروها در زنان پرایمی پار، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه دریافت کننده میزوپروستول و گلایسریل تری نیتريت نشان نداد ($p > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه اثر دو داروی تری نیتريت گلایسریل و میزوپروستول در نرم کردن دهانه رحم در زنان پرایمی پار

دارو	بله		کل	سطح معنی داری
	تعداد (درصد)	خیر تعداد (درصد)		
میزوپروستول	۷ (۵۰٪)	۷ (۵۰٪)	۱۴ (۱۰۰٪)	$p = 0.73$
تری نیتريت گلایسریل	۷ (۵۰٪)	۷ (۵۰٪)	۱۴ (۱۰۰٪)	

در این مطالعه در مورد زنان مولتی پار نیز میزان اثربخشی میزوپروستول ۵۰٪ و در مورد TNG ۴۳/۰۸٪ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه اثر دو داروی تری نیتريت گلایسریل و میزوپروستول در نرم نمودن دهانه رحم در زنان مولتی پار

دارو	بله		کل	سطح معنی داری
	تعداد (درصد)	خیر تعداد (درصد)		
میزوپروستول	۷ (۵۰٪)	۷ (۵۰٪)	۱۴ (۱۰۰٪)	$p = 0.13$
تری نیتريت گلایسریل	۷ (۴۳/۸٪)	۹ (۵۶/۳٪)	۱۶ (۱۰۰٪)	

از ۲۸ بیمار در گروه میزوپروستول در ۵ بیمار (۱۷/۹٪) هیچ عارضه ای مشاهده نشد و در ۲۳ بیمار (۸۲٪) حداقل یکی از عوارض گوارشی و تب یا لرز مشاهده شد. از ۳۰ بیمار دریافت کننده TNG، در ۱۴ بیمار (۴۷٪) عارضه ای مشاهده نشد و در ۱۶ بیمار (۵۳٪) یکی از عوارض سردرد یا افت فشار مشاهده شد که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p = 0.01$) (جدول ۴، ۵).

جدول ۴- مقایسه تری نیتريت گلایسریل و میزوپروستول از نظر عوارض دارویی

دارو	عوارض		کل	سطح معنی داری
	بله تعداد (درصد)	خیر تعداد (درصد)		
میزوپروستول	۲۳ (۸۲/۱٪)	۵ (۱۷/۹٪)	۲۸ (۱۰۰٪)	۰/۰۱۹
تری نیتريت گلایسریل	۱۶ (۵۳/۳٪)	۱۴ (۴۶/۷٪)	۳۰ (۱۰۰٪)	

جدول ۵- مقایسه و فراوانی انواع عوارض در دو گروه دارویی تری نیتريت گلیسرین و میزوپروستول

عوارض	تری نیتريت گلیسرین	میزوپروستول	سطح معنی داری
سردرد	۱۶ (۲۵/۸)	۰ (۰)	
لرز	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)	
گوارشی	۰ (۰)	۱۹ (۳۰/۶)	۰/۰۱۹
تب	۰ (۰)	۴ (۶/۵)	
بدون عارضه	۱۴	۵	

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که گلیسرین تری نیتريت می تواند به عنوان جایگزینی مناسب برای میزوپروستول در جهت آماده سازی و نرم کردن دهانه سرویکس برای انجام کورتاژ جراحی به منظور ختم بارداری در سه ماهه اول حاملگی به کار برده شود که این موضوع با در نظر گرفتن این مطلب که عوارض دارویی در گروه گلیسرین تری نیتريت به طور معنی داری کمتر از گروه میزوپروستول بود، با ارزش تر می شود. نتایج این مطالعه نشان دهنده این بود که کارایی میزوپروستول با دوز ۴۰۰ میکروگرم واژینال در نرم کردن دهانه سرویکس تفاوت آماری معنی داری با کارایی استفاده از TNG با دوز ۱۲۰۰ میکروگرم به صورت واژینال ندارد، این موضوع هم در زنان مولتی پار و هم پرایمی پار و همچنین در موارد سن بارداری بالاتر از ۱۰ هفته تا ۱۴ هفته نیز صادق است. این دارو به خصوص در موارد زنان با سابقه سزارین قبلی و نیز اسکارهای رحمی به دلیل داشتن عوارض دارویی کمتر مطمئن تر می باشد. ختم بارداری به دلایل مختلف در سه ماهه اول بارداری از موضوعات شایع مورد مواجهه در بارداری می باشد. ادامه یافتن حاملگی داخل رحمی بدون اقدام برای ختم آن می تواند برای بیمار ناراحت کننده باشد و همچنین خطر اندکی از نظر احتمال ایجاد اختلالات انعقادی دارد (۲).

روش ارجح در این زمینه دیلاتاسیون و کورتاژ و یا دیلاتاسیون و آسپیراسیون است تا مانع هرگونه تأخیری در ختم حاملگی شده و همچنین احتمال باقی ماندن محصولات حاملگی را کاهش دهد.

ترکیبات NO برای نرم شدن و آماده سازی دهانه رحم و خارج کردن جفت برای درمان حاملگی های پره ترم

و همچنین درمان پره اکلامپسی به کار برده می شوند (۳، ۶).

این ترکیبات با یون های سوپراکساید یا مولکول های اکسیژن واکنش می دهند و فرم فعال نیتروژن را ایجاد می کنند، این موضوع به خصوص زمانی که این ترکیبات به صورت موضعی افزایش غلظت پیدا می کنند، حائز اهمیت است. مکانیسم عمل این ترکیبات، قرار گرفتن در سیکل اثرات پروستاگلاندین ها و کمک به شکسته شدن کلاژن های سرویکس با متالوپروتئینزهای ماتریکس می باشد.

هرچند در مطالعات انجام شده معمولاً میزوپروستول مؤثرتر و کارا تر از ترکیبات دهنده NO گزارش شده است (۲، ۵) و البته در این زمینه استثنائاتی نیز وجود داشته است، ولی از نکات قابل تعمق در مطالعه حاضر، استفاده از دوز بالاتر گلیسرین تری نیتريت (۱۲۰۰ میکروگرم) بود، همچنین در مطالعه حاضر جهت افزایش کارایی و جذب این قرص ها، اقدام به سوراخ کردن قرص های گلیسرین تری نیتريت شد که منجر به افزایش جذب آن ها گردید؛ به طوری که دو مورد دفع خودبه خود در گروه دریافت کننده گلیسرین تری نیتريت داشتیم. مسئله دیگر اینکه در مطالعات انجام شده، کارایی روش های دارویی مذکور با انجام تونومتری دهانه سرویکس و با محاسبه میزان نیروی تجمعی جهت ایجاد دیلاتاسیون دهانه رحم سنجیده شده است، ولی در مطالعه حاضر به یک نقطه نظر انتهایی کاربردی یعنی میزان دیلاتاسیون در حد ۸ میلی متر توجه شد. این میزان دیلاتاسیون به اندازه ای است که جلوی آسیب های وارده به سرویکس را در حین کورتاژ می گیرد و به نظر از لحاظ عملی مناسب تر می باشد. در این زمینه با توجه به اینکه محقق هیچ

در رابطه با استفاده از گلایسریل تری نیتريت مطرح است.

نتیجه گیری

قرص گلایسریل تری نیتريت با دوز ۱۲۰۰ میکروگرم واژینال جهت نرم کردن دهانه سرویکس برای انجام کورتاژ جراحی در زنان در سه ماهه اول بارداری توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر رؤیا فرزانهگان، آقای دکتر حبیب امامی، خانم ندا دوزنده و خانم منصوره علیزاده تشکر و قدردانی می شود.

اطلاعی از داروی به کار برده شده نداشت، احتمال خطای ناشی از سوگیری کاهش یافت.

در مطالعه حاضر نکته قابل ذکر دیگر، مسئله شل بودن رحم بعد از انجام کورتاژ با استفاده از گلایسریل تری نیتريت بود که این موضوع در گروهی که میزوپروستول گرفته بودند، مشاهده نشد. این مسئله می تواند در سه ماه دوم و سوم بارداری منجر به ایجاد مشکلاتی نظیر افزایش زمان عمل و یا افزایش میزان خون از دست رفته در حین عمل جراحی شود، کما اینکه در گروه های دریافت کننده گلایسریل تری نیتريت چند مورد در حین عمل میزان خونریزی بیشتر به دلایل نامعلوم داشتند، هرچند این میزان خون از لحاظ بالینی خیلی خطرناک نبود، ولی به هر حال به عنوان یک نکته منفی

منابع

1. Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(2):101-9.
2. Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, Asagiri K, Kamada Y, Takata M, et al. Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1):13-9.
3. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of human uterine cervix : a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(9):1054-7.
4. Viviana de Pacea, Giuseppe Chiossia & Prof. Fabio Facchinetti. Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Volume 20, Issue 8, 2007.
5. Nupur Gupta, Dr. J.B. Sharma, Dr. Anupama Bahadur, Dr. Latika Chawla, Dr. Suneeta Mittal, Ms. Kalaivani. Intravaginal Glyceryl trinitrate versus Misoprostol for pre-abortion cervical ripening in first trimester surgical abortion a randomized controlled trial. *Indian Obstetrics and Gynaecology*. Vol 2, No 1, 2012.
6. Makhlof AM, Al-Hussaini TK, Habib DM, Makarem MH. Second-trimester pregnancy termination: comparison of three different methods. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(4):407-11.
7. Kavita Agarwal, Achla Batra, Aruna Batra, and Abha Aggarwal. Randomized Comparison of Isosorbide Mononitrate and PGE2 Gel for Cervical Ripening at Term including High Risk Pregnancy. *International Journal of Reproductive Medicine*. Volume 2014.
8. Sharma Y, Kumar S, Mittal S, Misra R, Dadhwal V. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(3):210-5.
9. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 2000; 96(4):549-53.
10. Al-Saffar IY, Marouf E. Glyceryl trinitrate versus misoprostol for termination of first trimester missed miscarriage. *Iraqi Postgrad Med J* 2009; 8(3):242-8.