

مقایسه اثر تری نیتروگلیسرین و میزوپروستول واژینال بر آمادگی سرویکس در حاملگی ترم

دکتر بتول تیموری^۱، دکتر مرضیه قاسمی^{۱*}، دکتر ناهید سخاوری^۲، دکتر سیما
خواجه نوری^۳

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۳. متخصص زنان، زاهدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۴

خلاصه

مقدمه: آمادگی سرویکس در زایمان واژینال ضروری است، لذا باید برای آمادگی سرویکس روشی ایمن و مناسب در نظر گرفته شود. امروزه جهت آمادگی سرویکس از روش‌های مختلفی از جمله ژل‌های استروژن، پروستاگلاندین‌ها و TNG استفاده می‌شود که ارجحیت آنها بر دیگری، نامشخص است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر میزوپروستول و TNG واژینال بر آمادگی سرویکس در حاملگی ترم انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۱۴۸ بیمار پرایمی گراوید باردار با حاملگی ترم که با سرویکس نامطلوب (امتیاز بیشاپ کمتر یا برابر ۴) کاندید القای زایمان واژینال شده و به بیمارستان علی‌بن‌ابیطالب (ع) زاهدان مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران در دو گروه A (۴۰۰ میکروگرم TNG واژینال) و B (۲۵ میکروگرم میزوپروستول) قرار گرفتند. داده‌ها در دو گروه در فرم‌های مخصوص از طریق مشاهده ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های آماری تی تست و کای اسکور انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بعد از تجویز دارو، میزان آمادگی سرویکس ($p < 0/001$) و امتیاز بیشاپ ($p < 0/001$) در گروه میزوپروستول واژینال به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه TNG بود. همچنین مدت زمان طول کشیده از تجویز دارو تا زایمان در گروه میزوپروستول واژینال به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر از گروه TNG بود ($p < 0/001$). آپگار دقایق ۱ و ۵ در دو گروه مشابه بود. میزان بروز عوارض جانبی دارو قبل از زایمان در گروه میزوپروستول ۱۱ مورد (۱۴/۹٪) و در گروه TNG، ۲۹ مورد (۳۹/۲٪) بود که میزان بروز این عوارض در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: میزوپروستول در مقایسه با TNG سبب آماده‌سازی سریع‌تر و مؤثرتر سرویکس می‌شود و با عوارض جانبی کمتر همراه است.

کلمات کلیدی: آماده‌سازی سرویکس، بارداری، میزوپروستول، نیتروگلیسرین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه قاسمی؛ مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران. تلفن: ۰۵۴-۳۳۲۹۵۶۴۶
پست الکترونیک: drghasemim@yahoo.com



مقدمه

در برخی موارد قبل از شروع لیبر طبیعی و قبل از آماده شدن سرویکس، نیاز به القاء زایمان می‌باشد. در این شرایط بسیار مهم است که مادر و جنین در وضعیت ایمنی به سر ببرند. آماده‌سازی سرویکس قبل از القای زایمان و ختم حاملگی در زمان‌های مختلف بارداری و همچنین اعمال جراحی مانند هیستروسکوپی، باعث کاهش خطر آسیب سرویکس و پرفوراسیون رحم و همچنین کاهش نیاز به سزارین در حاملگی‌های ترم می‌شود (۱، ۲). جهت آماده‌سازی سرویکس از روش‌های مختلفی از جمله دیلاتورها، لامینارها، کاترفولی به صورت مکانیکی و همچنین برخی داروها و ترکیب روش‌های مکانیکی و دارویی استفاده می‌شود (۷-۳). اصولاً آماده‌سازی فارماکولوژیک سرویکس به دلیل کاهش دادن ترومای سرویکس و افزایش سهولت عمل جراحی به نسبت دیلاتاسیون مکانیکی سرویکس ارجح است (۸). داروهای متعددی تحت عنوان آماده‌سازهای سرویکی از جمله ژل‌های استروژن، پروستاگلاندین‌ها و ... در دسترس است. پروستاگلاندین‌های مختلفی در این مورد کاربرد دارد که می‌توان قرص‌های واژینال میزوپروستول، ژل و قرص‌های واژینال دینوپروستون PGE₂ را نام برد (۶، ۹).

با این حال میزوپروستول به عنوان یک آنالوگ پروستاگلاندین E₁ که به عنوان یک داروی مناسب در پیشگیری از زخم معده کاربرد داشته، امروزه به دلیل اثرات انقباضی روی رحم (یوتروتونیک) و نرم‌کنندگی سرویکس در القای زایمان استفاده می‌شود و با توجه به مزایای زیادی از جمله ارزان بودن، در دسترس بودن، عدم نیاز به نگهداری در سرما قبل از مصرف و عوارض جانبی محدود در این زمینه کاربرد گسترده‌ای دارد. این دارو به روش‌های مختلفی از جمله اینتراسرویکال، اینتراواژینال و زیربانی نیز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰، ۱۱).

مطالعات نشان داده‌اند میزوپروستول مشابه سایر داروهای استفاده شده از جمله دینوپروستون (واژینال) و میفه پریستون، تأثیر مناسبی در القای حاملگی و سقط داشته و به دلیل ارزان بودن و عوارض کمتر و میزان

رضایت‌مندی بیشتر بیماران، می‌توان آن را به عنوان جایگزینی مطلوب در القای حاملگی به کار برد (۱۲)، (۱۳). میزان بروز عوارض جانبی ناشی از میزوپروستول از جمله تهوع و استفراغ، تب و لرز، تاری دید، اسهال و احساس مزه تلخ در دهان در مطالعات مختلف بسته به روش استفاده آن از ۸٪ (روش واژینال) تا ۲۲٪ (روش خوراکی) و ۳۴٪ (روش زیربانی) متغیر است (۱۴). در مطالعات محدودی نیز پایین بودن آپگار نوزادانی (کمتر از ۷) که در مادر آنها جهت القای زایمان از میزوپروستول استفاده شده است (۳-۱)، گزارش شده است (۱). در مطالعه متاآنالیز چن (۲۰۱۵)، میزوپروستول واژینال در مقایسه با سایر انواع میزوپروستول سبب وقوع زایمان بیشتر طی ۲۴ ساعت اول شد، اما بالاترین میزان وقوع تغییرات FHR را نیز داشت (۴).

از طرف دیگر امروزه از انفوزیون نیتروگلیسیرین یا قرص‌های واژینال تری نیتروگلیسیرین در آماده‌سازی سرویکس در زایمان‌های ترم و نیز ختم حاملگی سه ماهه دوم استفاده شده است (۲، ۸) که طبق این مقالات، تری نیتروگلیسیرین یک داروی مؤثر در آمادگی سرویکس قبل از القای زایمان می‌باشد. حسن استفاده از تری نیتروگلیسیرین نسبت به میزوپروستول، آماده‌سازی سرویکس قبل از القای زایمان و آماده‌سازی سرویکس بدون ایجاد انقباض در رحم ذکر شده است که می‌تواند به آسانی و بدون خطر به صورت سرپایی مورد استفاده قرار گیرد (۳).

در مطالعه شارما و همکاران (۲۰۰۵) در هند که بر روی ۶۵ نفر از بیماران با حاملگی ترم انجام شد، آماده‌سازی سرویکس بیماران با استفاده از داروهای تری نیتروگلیسیرین، میزوپروستول و پروستاگلاندین E₂ مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس یافته‌های این پژوهش، تری نیتروگلیسیرین بی‌خطرتر و مطمئن‌تر از دو داروی دیگر است، اما تأثیر آن بر آماده‌سازی سرویکس از دو داروی دیگر کمتر است (۱۵). مطالعه شاکیا و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که میزوپروستول واژینال یک جایگزین مؤثر، ایمن‌تر و ارزان‌تر از دینوپروستون است که به عنوان داروی آماده‌سازی سرویکس در کشورهای در حال توسعه استفاده می‌شود (۱۶).

القای زایمان به دلیل اندیکاسیون‌های متعدد مادری - جنینی (از جمله پارگی زودرس غشاهای جنینی^۱ و ...) در حدود ۳۰-۱۵٪ موارد حاملگی‌های ترم بوده، همچنین در زنان باردار در سه ماهه سوم بارداری از جمله مشکلات اساسی است (۱۷). در مورد تأثیر میزوپروستول واژینال و تری نیتروگلایسیرین در القای زایمان واژینال در سه ماهه سوم بارداری در زنان با حاملگی ترم دارای آماده‌سازی نامطلوب سرویکس به خصوص در ایران مطالعات محدودی صورت گرفته است، به همین دلیل به دلیل شیوع بالای موارد نیاز به القای زایمان، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر میزوپروستول و TNG واژینال بر آمادگی سرویکس در حاملگی ترم انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۱۴۸ بیمار پرایمی گراوید باردار با حاملگی ترم که با سرویکس نامطلوب (امتیاز بیشاپ کمتر یا برابر ۴) کاندید القای زایمان واژینال شده و به بیمارستان علی‌بن‌ابیطالب (ع) زاهدان مراجعه کرده بودند، انجام شد. مطالعه حاضر به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان رسید و به تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه، توضیحات لازم و کافی داده شد و رضایت کتبی آگاهانه از آنها گرفته شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات مشابه از جمله مطالعه شارما (۲۰۰۵) (۱۵) و با استفاده از فرمول مناسب برای ارزیابی اختلاف میانگین در دو جامعه مستقل و با در نظر گرفتن $S_1=15$, $S_2=9$, $X_1=5/19$ و $X_2=5/13$, $n=74$ نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد که افراد با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند.

نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی آسان (نمونه‌های در دسترس) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان باردار پرایمی گراوید با حاملگی ترم (۳۷ هفته به بعد) و امتیاز بیشاپ کمتر یا برابر ۴ و کاندید برای القای زایمان بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه عمل جراحی گذشته رحم، استفاده از وسایل

جلوگیری از بارداری داخل رحمی (IUD)، هرگونه حساسیت دارویی به میزوپروستول، هرگونه عفونت سیستمیک یا موضعی، ابتلاء به بیماری زمینه‌ای شناخته شده مانند دیابت هایپرتانسیون و ... و وجود هر یک از انواع ناهنجاری‌های رحمی بود.

در ابتدا اطلاعات فردی بیماران در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت شد. سپس برای بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، پروتکل مطالعه کاملاً توضیح داده شد و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، قبل از تجویز داروهای مورد مطالعه توسط رزیدنت زنان و زایمان یک شرح کامل از بیماران گرفته شد و تمام بیماران تحت معاینه فیزیکی کامل و ارزیابی لگن قرار گرفتند. میزان دیلاتاسیون سرویکس و امتیاز بیشاپ بیمار هم قبل از تجویز دارو تعیین شد. همچنین در بیماران آزمایشات معمول CBC (هموگلوبین، WBC و ...)، آنالیز ادرار (U/A)، تعیین گروه خون و RH انجام شد. در صورت مشاهده هر کدام از معیارهای خروج، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند. با توجه به اینکه بیماران دارای معیارهای ورود به تدریج و به صورت مستمر وارد مطالعه می‌شدند، جهت گروه‌بندی بیماران از نرم‌افزار Permutation Randomization استفاده شد که با استفاده از آن، ۷۴ بلوک دوتایی تعیین شد. بلوک A به‌عنوان گروه دریافت‌کننده TNG و گروه B به‌عنوان دریافت‌کننده میزوپروستول واژینال تعیین شد. سپس بیماران بستری شدند. در بیماران گروه A، پرل TNG ۴۰۰ میکروگرم ساخت شرکت زهراوی یک دوز گذاشته شد و در گروه B، ۲۵ میکروگرم از یک قرص میزوپروستول (یک چهارم از قرص میزوتک ۱۰۰ میکروگرم - داروسازی ابوریحان) بعد از مرطوب‌سازی با یک قطره آب مقطر مورد استفاده قرار گرفت. ۴ ساعت بعد تمام بیماران مورد معاینه قرار گرفتند و اطلاعات بیماران در فرم مخصوص ثبت شد. پس از آن در صورت عدم شروع انقباضات، اینداکشن با اکسی‌توسین ۱۰ واحد بر لیتر) شروع شد و فاصله تا زایمان و نیز روش زایمان در فرم مربوطه ثبت گردید. در این مطالعه بیمار و نیز رزیدنتی که مسئول انجام معاینات مکرر بیماران بود، از نوع دارو اطلاعی نداشتند (مطالعه دوسوکور).

¹PROM: premature rupture of membrane

بیماران از زمان تجویز دارو تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از نظر هرگونه عوارض جانبی TNG و میزوپروستول (تهوع و استفراغ، خونریزی واژینال، تب و لرز، تاری دید، اسهال، احساس مزه تلخ در دهان، درد واژینال) در Labor تحت نظر بودند و در صورت بروز سردرد، از مسکن و در صورت افت فشار، از سرم‌تراپی استفاده شد. همچنین در صورت بروز تحریک رحم یا هیپرتونی، هیدراسیون و خروج دارو انجام شد. البته میزان خونریزی واژینال با یک مقیاس ۰ تا ۳ (=۰ بدون خونریزی، ۱=خونریزی کم در حد لکه بینی، ۲=خونریزی در حد میزان خونریزی قاعدگی، ۳=خونریزی شدید با دفع لخته) و بر اساس قضاوت بالینی سنجیده می‌شد. در ضمن عوارض حین زایمان یا عمل جراحی شامل آسیب رحم یا سرویکس (پارگی سرویکال سطحی، پارگی رو به بالای سرویکس، پرفوراسیون رحم و ..) و هرگونه آسیب ارگان‌های داخل شکم در بیماران ثبت شد. همچنین بعد از زایمان کامل، آپگار نوزاد در دقایق ۱ و ۵ بعد از تولد نیز محاسبه شد.

بیماران از زمان تجویز دارو تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از نظر هرگونه عوارض جانبی TNG و میزوپروستول (تهوع و استفراغ، خونریزی واژینال، تب و لرز، تاری دید، اسهال، احساس مزه تلخ در دهان، درد واژینال) در Labor تحت نظر بودند و در صورت بروز سردرد، از مسکن و در صورت افت فشار، از سرم‌تراپی استفاده شد. همچنین در صورت بروز تحریک رحم یا هیپرتونی، هیدراسیون و خروج دارو انجام شد. البته میزان خونریزی واژینال با یک مقیاس ۰ تا ۳ (=۰ بدون خونریزی، ۱=خونریزی کم در حد لکه بینی، ۲=خونریزی در حد میزان خونریزی قاعدگی، ۳=خونریزی شدید با دفع لخته) و بر اساس قضاوت بالینی سنجیده می‌شد. در ضمن عوارض حین زایمان یا عمل جراحی شامل آسیب رحم یا سرویکس (پارگی سرویکال سطحی، پارگی رو به بالای سرویکس، پرفوراسیون رحم و ..) و هرگونه آسیب ارگان‌های داخل شکم در بیماران ثبت شد. همچنین بعد از زایمان کامل، آپگار نوزاد در دقایق ۱ و ۵ بعد از تولد نیز محاسبه شد.

در طول بستری ارزیابی قلب جنین هر نیم ساعت در مرحله اول زایمان و هر یک ربع در مرحله دوم زایمان کنترل گردید و تمام بیماران بعد از ترخیص از

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۸ بیمار در دو گروه وارد مطالعه شدند. دو گروه از نظر سن، وزن و سن حاملگی همگن بودند. میزان دیلاتاسیون سرویکس قبل و بعد از تجویز دارو در گروه میزوپروستول واژینال به ترتیب $1/3 \pm 0/5$ و $2/9 \pm 0/3$ سانتی‌متر ($p=0/001$) و در گروه TNG نیز به ترتیب $1/2 \pm 0/4$ و $2/1 \pm 0/4$ سانتی‌متر بود. میزان دیلاتاسیون سرویکس بعد از تجویز دارو در گروه میزوپروستول واژینال به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه TNG بود ($p=0/001$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میزان دیلاتاسیون سرویکس بعد از تجویز دارو در دو گروه میزوپروستول واژینال و TNG

گروه	نتیجه آزمون آماری		سطح معنی‌داری*
	قبل در دو گروه	بعد در دو گروه	
میزوپروستول واژینال	$1/3 \pm 0/5$	$2/9 \pm 0/3$	۰/۰۰۱
TNG	$1/2 \pm 0/4$	$2/1 \pm 0/4$	

*آزمون تی تست

تغییرات دهانه رحم با اسکور بیشاب قبل و بعد از تجویز دارو در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت که بعد از تجویز دارو، تغییرات بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان داد ($p=0/001$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میزان Bishop score قبل و بعد از تجویز دارو در دو گروه میزوپروستول واژینال و TNG

گروه	زمان		سطح معنی‌داری*
	قبل از تجویز دارو	بعد از تجویز دارو	
میزوپروستول واژینال	$3/8 \pm 0/4$	$7/1 \pm 0/7$	۰/۰۰۱
TNG	$3/5 \pm 0/5$	$5/1 \pm 0/7$	

اعداد بر اساس میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند. *آزمون تی تست

دو گروه از نظر روش زایمان اختلاف معناداری معناداری نداشتند ($p=0/733$) (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه میزان روش زایمان در دو گروه میزوپروستول واژینال و TNG

گروه	میزوپروستول تعداد (درصد)	TNG تعداد (درصد)	کل	
			تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری*
طبیعی	۶۶ (۸۹/۲)	۶۵ (۸۷/۸)	۱۳۱ (۸۸/۵)	
سزارین	۸ (۱۰/۸)	۹ (۱۲/۱)	۱۷ (۱۱/۴)	۰/۷۷۳
کل	۷۴ (۱۰۰)	۷۴ (۱۰۰)	۱۴۸ (۱۰۰)	

* آزمون کای اسکوئر

مطالعه پروتیبان و همکاران (۲۰۰۶) که میزوپروستول واژینال و دینوپروستون در زنان نولی‌پار داوطلب هیستروسکوپی مورد مقایسه قرار گرفت، میزوپروستول واژینال برای ایجاد دیلاتاسیون سرویکس از دینوپروستون مؤثرتر بود. همچنین عوارض جانبی آن بیشتر بود، هرچند این عوارض خفیف بودند (۲۲). این نتایج متناقض می‌تواند به دلیل استفاده از دوزهای متفاوت دارو برای آماده‌سازی سرویکس باشد. در مطالعه حاضر، بین دو گروه از نظر فاصله زمانی بین تجویز دارو تا زایمان اختلاف معناداری وجود داشت. مدت زمان طول کشیده تا زایمان در گروه میزوپروستول واژینال $8/0 \pm 1/4$ دقیقه و در گروه TNG $13/3 \pm 1/6$ دقیقه بود. در این راستا، در مطالعه ترابلسی و همکاران (۲۰۱۲) که تأثیر میزوپروستول واژینال را با دینوپروستون بر روی ۳۰۰ بیمار مقایسه کردند، کاهش معناداری در فاصله زمانی بین تجویز دارو تا زایمان در گروه میزوپروستول نسبت به گروه دینوپروستون مشاهده شد (۲۳) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. برخی مطالعات دیگر نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند. در مطالعه عثمان و همکاران (۲۰۰۶) قرص ایزوسورباید مونونیترات با ژل پروستاگلاندین مقایسه شد و متوسط زمان شروع درمان تا زایمان در مورد ایزوسورباید مونونیترات بیشتر از ژل پروستاگلاندین بود، بنابراین در مطالعه آنها پروستاگلاندین مؤثرتر از قرص ایزوسورباید مونونیترات در آماده‌سازی دهانه رحم بود (۲۴). اگرچه نتایج متفاوتی در این راستا گزارش شده است. وینگ و همکاران (۱۹۹۷) کاهش یک ساعته فاصله زمانی بین تجویز دارو تا زایمان را در گروه میزوپروستول مشاهده کردند که این تفاوت معنادار نبود (۲۵). این نتایج متفاوت می‌تواند به علت تفاوت در پروتکل تجویز دارو باشد.

همچنین میزان مدت طول کشیده تا زایمان در گروه میزوپروستول واژینال $8/0 \pm 1/4$ ساعت و در گروه TNG $13/3 \pm 1/6$ ساعت بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشتند ($p=0/001$). میزان آپگار در دقیقه ۱ و ۵ بعد از تولد در گروه میزوپروستول واژینال به ترتیب $8/8 \pm 0/4$ و $9/8 \pm 0/3$ و در گروه TNG نیز به ترتیب $8/9 \pm 0/3$ و $9/9 \pm 0/1$ بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/341$). میزان بروز عوارض جانبی دارو قبل از زایمان در گروه میزوپروستول ۱۱ مورد ($7/14/9$) (که بیشتر خونریزی بود) و در گروه TNG ۲۹ مورد ($39/2$) (که اغلب سردرد بود) بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/001$). بعد از زایمان جز ۲ مورد سردرد خفیف، در گروه TNG، مورد دیگری گزارش نشد.

بحث

در مطالعه حاضر با وجود نداشتن تفاوت آماری معنی‌دار در دیلاتاسیون سرویکس و امتیاز بیشاپ قبل از تجویز دارو در دو گروه میزوپروستول واژینال و TNG، میزان دیلاتاسیون سرویکس بعد از تجویز دارو در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری داشت و این میزان در گروه میزوپروستول واژینال بیشتر از TNG بود. مطالعه مرور سیستماتیک هافمیر و همکار (۲۰۰۳) که تأثیر میزوپروستول واژینال و دیگر پروستاگلاندین‌های واژینال را مورد بررسی قرار دادند نشان داد که میزوپروستول برای آماده‌سازی سرویکس و اینداکشن لیبر مؤثرتر است (۱۸). برخی دیگر از محققین نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (۱۹، ۲۰). از طرفی برخی مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که دو دوز میزوپروستول ۲۵ میکروگرم به اندازه دینوپروستون ۳ میلی‌گرم برای آماده‌سازی سرویکس مؤثر است و هر دو مؤثرتر از یک دوز میزوپروستول هستند (۲۱). در

رضایت‌مندی بیماران بعد از عمل جراحی خواهد بود، میزان بروز این عوامل در مطالعات مختلف بسته به روش استفاده از آن از ۸٪ (روش واژینال) تا ۲۲٪ (روش خوراکی) و ۳۴٪ (روش زیربانی) متغیر بوده است (۲۹). در مطالعه مرور سیستماتیک قوش و همکاران (۲۰۱۶) در مقایسه دهنده‌های نیتریک اکسید و پروستاگلاندین-های واژینال، تفاوتی از نظر بروز انقباضات شدید و طولانی رحمی همراه با تغییرات ضربان قلب جنین یا میزان بروز سزارین در دو گروه مشاهده نشد. همچنین در هیچ‌کدام از دو گروه، موربیدیتی جدی نوزادی و مادری گزارش نشد که همراستا با مطالعه حاضر بود (۳). نقطه قوت مطالعه حاضر، آینده‌نگر بودن مطالعه بود. از محدودیت‌های این مطالعه، تعداد کم بیماران وارد شده در هر گروه بود. برای اینکه این نتایج قابل تعمیم در کل بیماران باشد، بایستی مطالعات آینده‌نگر ترجیحاً چند مرکزی و با تعداد بیشتر بیماران صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

با وجود تأثیر نسبی پرل TNG در آماده‌سازی سرویکس، میزوپروستول سبب آماده‌سازی سریع‌تر و مؤثرتر سرویکس می‌شود و با عوارض جانبی کمتری همراه است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه رزیدنتی خانم دکتر سیما خواجه نوری است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و نیز همکاری خانم توران مخدومی تهیه شده است، بدین‌وسیله نویسندگان مقاله مراتب سپاسگزاری خود از نامبردگان اعلام می‌دارند.

در مطالعه حاضر، از نظر نوع زایمان بین دو گروه اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. در گروه میزوپروستول ۶۶ زایمان (۸۹/۲٪) و در گروه TNG ۶۵ زایمان (۸۷/۸٪) طبیعی بودند. در مطالعه کارآزمایی بالینی کالدر و همکاران (۲۰۰۸) که تأثیر ۲۵ میکروگرم میزوپروستول با ۳ میلی‌گرم دینوپروستون برای آماده‌سازی سرویکس و اینداکشن لیبر مقایسه شد، از نظر میزان زایمان واژینال بین دو گروه اختلاف آماری معناداری یافت نشد (۲۶). همچنین در مطالعه مرور سیستماتیک کرین و همکاران (۲۰۰۶) که تأثیر میزوپروستول با پروستاگلاندین E2 در زنان با حاملگی ترم مقایسه شد، دو گروه از نظر میزان زایمان سزارین اختلاف معناداری نداشتند (۲۷). در مطالعه حاضر میزان آپگار نوزادان متولد شده در دقایق ۱ و ۵ بعد از تولد در گروه میزوپروستول واژینال به ترتیب $8/8 \pm 0/4$ و $9/8 \pm 0/3$ و در گروه TNG نیز به ترتیب $8/9 \pm 0/3$ و $9/9 \pm 0/1$ بود که از نظر آماری تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. در مطالعات محدودی پایین بودن آپگار نوزادانی (کمتر از ۷) که در مادران آنها از میزوپروستول جهت القای زایمان استفاده شده (۳-۱٪)، گزارش شده است (۲۸). در این مطالعه میزان بروز عوارض جانبی دارو قبل از زایمان در گروه میزوپروستول ۱۱ مورد (۱۴/۹٪) (که بیشتر خونریزی بود) و در گروه TNG ۲۹ مورد (۳۹/۲٪) (که اغلب سردرد بود)، مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار بود. بعد از زایمان به‌جز ۲ مورد سردرد خفیف در گروه TNG، مورد دیگری گزارش نشد. بروز عوارض جانبی ناشی از میزوپروستول از جمله تهوع و استفراغ، خونریزی واژینال، تب و لرز، تاری دید، اسهال احساس مزه تلخ در دهان و درد واژینال با وجود کارایی‌های قابل توجه آن به نسبت قابل توجه می‌باشد و خود عامل مؤثری بر روی میزان

منابع

1. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, De Tayrac R, Frydman R, et al. 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(7):1618-21.
2. Henrich W, Dudenhausen JW, Hanel C, Chen FC. Oral misoprostol against vaginal dinoprostone for labor induction at term: a randomized comparison. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212(5):183-8.
3. Ghosh A, Lahey KR, Kell AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD006901.
4. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG* 2016; 123(3):346-54.

5. Husain S, Husain S, Izhar R. Oral misoprostol alone versus oral misoprostol and Foley's catheter for induction of labor: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(8):1270-7.
6. Saha M, Chakraborty A, Chattopadhyay S, Saha S, Paul J, Das A. Effect of misoprostol for cervical priming before gynecological procedures on nonpregnant premenopausal women. *J Nal Sci Biol Med* 2015; 6(Suppl 1):S123-7.
7. PonMalar J, Benjamin SJ, Abraham A, Rathore S, Jeyaseelan V, Mathews JE. Randomized double-blind placebo controlled study of preinduction cervical priming with 25 µg of misoprostol in the outpatient setting to prevent formal induction of labour. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(1):33-8.
8. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008; 89(4):966-73.
9. Cheng SY, Ming H, Lee JC. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):119-25.
10. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112(6):1303-10.
11. Conde A, Ben S, Tarigo J, Artucio S, Varela V, Grimaldi P, et al. Comparison between vaginal and sublingual misoprostol 50 µg for cervical ripening prior to induction of labor: randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(4):839-44.
12. Abbassi RM, Sirichand P, Rizvi S. Safety and efficacy of oral versus vaginal misoprostol use for induction of labour at term. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18(10):625-9.
13. Ozkan S, Calışkan E, Doğer E, Yücesoy I, Ozeren S, Vural B. Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(1):19-24.
14. Nunes FP, Campos AP, Pedroso SR, Leite CF, Avillez TP, Rodrigues RD, et al. Intravaginal glyceryl trinitrate and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):1022-6.
15. 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.
16. Shakya R, Shrestha J, Thapa P. Safety and efficacy of misoprostol and dinoprostone as cervical ripening agents. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2010; 49(177):33-7.
17. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123(1):87-91.
18. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1:CD000941.
19. Chung JH, Huang WH, Rumney PJ, Garite TJ, Nageotte MP. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter and combination misoprostol-Foley catheter for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):1031-5.
20. Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahon MJ. A randomized trial comparing vaginal misoprostol versus foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women. *Am J Perinatol* 2004; 21(3):139-46.
21. Tan TC, Yan SY, Chua TM, Biswas A, Chong YS. A randomised controlled trial of low-dose misoprostol and dinoprostone vaginal pessaries for cervical priming. *BJOG* 2010; 117(10):1270-7.
22. Preuthippan 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.
23. Trabelsi H, Mathlouthi N, Zayen S, Dhouib M, Chaabene K, Trabelsi K, et al. Cervical ripening at term. A randomized and prospective study: misoprotol versus dinoprostone. *Tunis Med* 2012; 90(5):362-9.
24. Osman I, Mockenzie F, Norrie J, Murry HM, Greer IA, Norman JE. A randomized comparison of PGE 2 gel with the nitric oxide donor Isosor Bide Mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):1012-21.
25. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(3):612-8.
26. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008; 115(10):1279-88.
27. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavorable cervix: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(12):1366-76.
28. Saxena P, Sarda N, Salhan S, Nandan D. A randomised comparison between sublingual, oral and vaginal route of misoprostol for pre-abortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination under local anaesthesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(1):101-6.
29. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(6):577-81.