مقایسه اثر شیاف پروستاگلاندین و قرص ایزوسوربید دی‌نیترات داخل واژن بر دیلاتاسیون سرویکس در ۳ ماهه اول بارداری

*دکتر لادن حقیقی I
دکتر ماندانا همت II

چکیده

روش‌های مورد استفاده برای سقط جنین شامل ۲ گروه از روش‌های جراحی و طبی می‌باشد که در گروه طبی، دست‌یابی به داروهایی با حداقل عوارض جانبی و حداکثر اثربخشی، هدف بسیاری از تحقیقات بوده است. در سال‌های اخیر پروستاگلاندین‌ها یکی از درمان‌های انتخابی جهت القای سقط بوده‌اند اما با شناخت بهتر مکانیسم انقباضات رحمی و دیلاتاسیون سرویکس و شناسایی اکسید نیتریک به عنوان واسطه مهم این فرآیند، داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک مورد توجه بسیار قرار گرفته‌اند. مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی و با هدف مقایسه اثر قرص واژینال ایزوسوربید دی‌نیترات(آزاد کننده اکسید نیتریک) و شیاف واژینال پروستاگلاندین بر دیلاتاسیون سرویکس انجام شد. در این مطالعه ۱۴۸ خانم باردار که اندیکاسیون سقط درمانی در ۳ ماهه اول را داشتند، در ۲ گروه با تعداد مساوی که از نظر سن بارداری، پاریتی و دیلاتاسیون سرویکس در ابتدای مطالعه، مشابه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. براساس نتایج به دست آمده، تغییر دیلاتاسیون سرویکس در هر یک از گروه‌ها طی درمان(گروه پروستاگلاندین از ۰/۶۸±۲/۲۶ سانتی‌متر به ۱/۶۲±۴/۵۷ سانتی‌متر و گروه ایزوسوربید دی نیترات از ۰/۶۳±۲/۱۸ سانتی‌متر به ۱/۱۱±۳/۶۳ سانتی‌متر) و نیز اختلاف دیلاتاسیون سرویکس در ۲ گروه پس از درمان(۱/۱۱±۳/۶۳ سانتی‌متر در گروه ایزوسوربید در مقابل ۱/۶۲±۴/۵۷ سانتی‌متر در گروه پروستاگلاندین) از نظر آماری معنی‌دار بوده است($P<0/05$). از نظر میزان بروز عوارض جانبی، در گروه پروستاگلاندین درد شکمی بیش از گروه ایزوسوربید دی‌نیترات بود($P<0/05$). با توجه به نتایج این بررسی، شیاف واژینال پروستاگلاندین و قرص واژینال ایزوسوربید دی‌نیترات هر دو بر افزایش دیلاتاسیون سرویکس موثر هستند اما میزان اثربخشی شیاف پروستاگلاندین و نیز درد شکمی ناشی از آن بیش از ایزوسوربید دی‌نیترات است بنابراین توصیه می‌گردد جهت دیلاتاسیون سرویکس قبل از سقط درمانی، با توجه به عوارض و هزینه کم‌تر ایزوسوربید دی‌نیترات، ابتدا از این ترکیب و در صورت عدم ایجاد پاسخ مطلوب، از شیاف پروستاگلاندین استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: ۱ – سقط ۲ – اکسید نیتریک ۳ – سرویکس ۴ – پروستاگلاندین

مقدمه

سقط جنین از گذشته به عنوان مسئله‌ای با ابعاد گسترده و متفاوت مورد توجه علم پزشکی بوده است و یافتن روش‌هایی با حداکثر اثربخشی و حداقل عوارض جانبی و هزینه، هدف بسیاری از پژوهش‌ها می‌باشد.

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر ماندانا همت جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های زنان و زایمان به راهنمایی دکتر لادن حقیقی، سال ۱۳۸۲.

I) دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران(*مولف مسئول)
II) متخصص بیماری‌های زنان و زایمان.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

امروزه روش‌های گوناگونی برای سقط جنین وجود دارد که در ۲ گروه کلی طبی و جراحی قرار می‌گیرند.

روش‌های جراحی شامل دیلاتاسیون سرویکس و کورتاژ یا تخلیه محصولات حاملگی(D&C، D&E)، آسپیراسیون قاعدگی و لاپاراتومی(هیسترکتومی، هیستروتومی) و روش‌های طبی شامل تجویز اکسی‌توسین داخل وریدی، محلول‌های هیپراسموتیک داخل آمینون(سالین ۲۰٪، اوره ۳۰٪)، پروستاگلاندین E۱، E۲ یا F۲(داخل آمنیون، خارج آمنیون، واژینال، عضلانی، وریدی، خوراکی) و آنتی‌پروژسترون (RU٤٨٦) می‌باشد.[۱]

در بین روش‌های طبی ترکیبات آنتی‌پروژسترون یا پروستاگلاندین‌ها در ۳ ماهه اول بارداری بیش‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

داروی اول در ایران وجود ندارد بنابراین در حال حاضر جهت القای سقط‌های ۳ ماهه اول ترکیبات پروستاگلاندین به کار برده می‌شود که میزان موفقیت آن‌ها در القای سقط حدود ۹۵-۰/۸۶٪ است.[۱] از آن جا که این ترکیبات عوارض جانبی متعددی مانند تب، انقباضات رحمی، تهوع، اسهال و پارگی رحم دارند، پژوهش‌گران همواره به دنبال یافتن موادی بوده‌اند که بتواند بدون ایجاد عوارض جانبی از جمله تحریک فعالیت رحمی موجب Remodelling سرویکس و Ripening آن شوند. از سوی دیگر اکسید نیتریک(NO) که محصول متابولیسم آرژینین و یک وازودیلاتاتور قوی و یک شل کننده عضلات صاف می‌باشد، به عنوان یک واسطه مهم در فرایند Ripening سرویکس شناخته شده[۲-۵] و در چند سال اخیر مطالعاتی در رابطه با استفاده از داروهای آزاد کننده NO جهت Ripening سرویکس انجام شده است.[۳و ۱۰-۶]

هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر قرص ایزوسوربید دی‌نیترات داخل واژن(آزاد کننده NO) با شیاف پروستاگلاندین داخل واژن بر دیلاتاسیون سرویکس بود که به نظر می‌رسد که اولین مطالعه از نوع خود باشد زیرا در مطالعات گذشته از سایر آزاد کننده‌های NO مانند ایزوسوربید منونیترات، گلیسریل تری‌نیترات و نیتروپروساید استفاده شده بود.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع Double blind(RCT) Randomized controlled trial بود، ۱٤۸ خانم باردار که اندیکاسیون سقط درمانی داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه شامل سن بارداری ۱۳ هفته یا کم‌تر و دیلاتاسیون سرویکس به میزان حداکثر ۳ میلی‌متر بود. معیارهای حذف نمونه عبارت بود از: هرگونه خون‌ریزی واژینال، سابقه عمل جراحی(سرکلاژ، دیلاتاسیون و کورتاژ) و موارد منع مصرف ISD و PG مانند گلوکوم، آسم، اختلالات کلیه و غیره. انتخاب حجم نمونه براساس مقالات مشابه صورت گرفت و روش نمونه‌گیری از نوع غیراحتمالی و مستمر بود.

اطلاعات مربوط به گراویتی، پاریتی، سن بارداری، نوع داروی تجویز شده(ISD، PG)، میزان دیلاتاسیون سرویکس قبل و بعد از تجویز دارو و عوارض دارویی مانند سردرد، تب، درد شکمی، افزایش یا کاهش فشار خون، اسهال و گیجی در فرم مخصوصی جمع‌آوری شد سپس بیماران به ۲ گروه مساوی تقسیم شدند. اولین بیمار براساس قرعه‌کشی انتخاب گردید و به دنبال آن سایر بیماران به صورت یک در میان در یکی از ۲ گروه قرار گرفتند.

در هر بیمار ابتدا میزان دیلاتاسیون سرویکس با دیلاتورهایی که اندازه آن‌ها براساس میلی‌متر متفاوت بود، اندازه‌گیری می‌شد سپس در گروه ISD، ٤ عدد قرص زیرزبانی ۵ میلی‌گرمی ایزوسوربید دی‌نیترات، ساخت کارخانه تولید دارو، در ۲ نوبت به فاصله ۵ دقیقه(در کل ۸ عدد) و در گروه PG یک عدد شیاف پروستاگلاندین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

(Dinoprostine)E۲ ۵ میلی‌گرمی، ساخت شرکت دارویی Upjohn بلژیک، هر دو به شکل داخل واژن در قسمت فورنیکس خلفی قرار داده می‌شد و دیلاتاسیون سرویکس ۳ ساعت بعد به طور مجدد ارزیابی می‌گردید و با دیلاتاسیون اولیه مقایسه می‌شد. در طی این مدت بیمار روی تخت دراز کشیده بود و هر ۱۵ دقیقه ۱ بار از نظر فشار خون، درد شکم، تب، سردرد و فلاشینگ مورد ارزیابی قرار می‌گرفت.

باید به این نکته اشاره کرد که فردی که اندازه‌گیری دیلاتاسیون سرویکس را به عهده داشت و علائم بیمار را کنترل می‌کرد با فردی که داروها را در فورنیکس خلفی قرار می‌داد متفاوت بود تا بدین ترتیب از بروز هر گونه جهت‌گیری پیش‌گیری گردد. در مواردی که ۳ ساعت پس از قراردادن دارو در واژن، دارو در ترشحات واژینال کاملاً حل نشده بود، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS و ویرایش‌گر PE۲ انجام شد و روش‌های آماری مورد استفاده در این مطالعه آزمون T و X۲(کای دو) بود.

نتایج

براساس یافته‌های این پژوهش، میانگین گراویتی و حداقل و حداکثر آن به ترتیب ۱/۳۶±۲/۸۳، ۱و ۷، میانگین پاریتی و حداقل و حداکثر آن به ترتیب ۰/۸۷±۱/۶۸، ۱و ٦ بود. میانگین سن بارداری و حداقل و حداکثر آن به ترتیب ۱/۸۷±۱۰/۳۲، ٦و ۱۳ هفته و میانگین گراویتی در گروه PG ۲/۸۳ و در گروه ISD ۲/۸۲ به دست آمد.

براساس آزمون T، ۲ گروه از نظر گراویتی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین پاریتی در هر دو گروه یکسان(۱/٦۸) بود. میانگین سن بارداری در گروه ISD ۰/۳±۱۰/۱۷ هفته و در گروه PG ۰/۲۳±۱۰/٥٤ به دست آمد که براساس آزمون T، ۲ گروه ذکر شده از نظر سن بارداری اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند.

میانگین دیلاتاسیون سرویکس در گروه ISD ۰/٦۳±۲/۱۸ سانتی‌متر و در گروه PG ۰/٦۸±۲/۲٦ سانتی‌متر بود که براساس آزمون T اختلاف آماری معنی‌داری بین ۲ گروه وجود نداشت. بدین معنی که ۲ گروه در شروع مطالعه از نظر میزان دیلاتاسیون سرویکس مشابه بودند. میانگین دیلاتاسیون سرویکس در کل نمونه‌های مورد پژوهش در ابتدای مطالعه ۲/۲۲ سانتی‌متر و پس از درمان ٤/۰۲ سانتی‌متر به دست آمد که براساس آزمون T اختلاف این ۲ میانگین از نظر آماری معنی‌دار مشاهده شد(P<۰/۰٥). بدین معنی که درمان‌های دارویی(بدون در نظر گرفتن نوع آن) موجب افزایش دیلاتاسیون سرویکس شده بودند.

در گروه ISD میانگین دیلاتاسیون سرویکس از ۰/٦۳±۲/۱۸ سانتی‌متر به ۱/۱۱±۳/٦۳ سانتی‌متر رسیده بود که براساس آزمون T اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت و نشان دهنده آن بود که ISD داخل واژن بر دیلاتاسیون سرویکس موثر می‌باشد (P<۰/۰٥).

در گروه PG میانگین دیلاتاسیون از ۰/٦۸±۲/۲٦ سانتی‌متر به ۱/٦±٤/٥۷ سانتی‌متر تغییر یافته بود که براساس آزمون T این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود و نشان داد که PG داخل واژن بر دیلاتاسیون سرویکس موثر است(P<۰/۰٥).

براساس آزمون T اختلاف میانگین دیلاتاسیون سرویکس به دنبال مصرف داروها در ۲ گروه ISD و PG(۱/۱۱±۳/٦۳ سانتی‌متر در مقابل ۱/٦±٤/٥۷ سانتی‌متر) معنی‌دار مشاهده شد(P<۰/۰٥). این مطلب بدین معنی است که هر چند هر دو دارو در افزایش دیلاتاسیون سرویکس موثر هستند اما اثر PG بیش از ISD می‌باشد.

شایع‌ترین عارضه در گروه PG درد شکمی و در گروه ISD سردرد بود(جدول شماره ۱) که درد شکمی در ۲۰ نفر از گروه PG در مقابل ۷ نفر از گروه ISD وجود داشت براساس آزمون کای دو این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است(P<۰/۰٥).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی عوارض دارویی در گروه‌های مورد مطالعه

نوع دارو / نوع عارضه	ISD		PG		جمع	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
درد شکم	۷	٤۳	۲۰	۹۵	۲۷	۷۳
تب	–	–	۱	۵	۱	۲/۷
سردرد	۹	۵٦	–	–	۹	۲٤/۳
گیجی	–	–	–	–	–	–
اسهال	–	–	–	–	–	–
فشارخون بالا	–	–	–	–	–	–
فشارخون پایین	–	–	–	–	–	–
جمع	۱٦	۱۰۰	۲۱	۱۰۰	۳۷	۱۰۰

بحث

Ripening سرویکس یک فرآیند بیوشیمیایی فعال است که مستقل از انقباضات رحمی رخ می‌دهد. این فرآیند حداقل در برخی از حیوانات مانند خوکچه هندی مشابه واکنش‌های التهابی است[۲] و در طی آن، چرخه التهابی فعال شده و آزاد شدن سیتوکین‌ها، انفیلتراسیون لکوسیت‌ها، آزاد شدن و فعال شدن ماتریکس متالوپروتئیناز، تغییر در ساخته شدن پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌های داخل سلولی، افزایش در Turn over کلاژن و در نهایت احتباس مایعات خارج سلولی رخ می‌دهد.[۲] شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد اکسید نیتریک در عمل‌کرد سرویکس نقش دارد. به طور مثال تجویز مهار کننده‌های NO در خوکچه هندی باردار موجب مهار Ripening سرویکس و تاخیر در زایمان شده بود.[۲] علاوه بر آن ترکیبات ذکر شده در موش باردار Ripeining سرویکس ناشی از ریلاکسین را مهار کرده بود. در مطالعات متعددی نیز نشان داده شده است که آزاد کننده‌های NO موجب Ripening سرویکس می‌شوند.[۲، ۳ و ۱۰-٦] به نظر می‌رسد بخشی از اثر این ترکیبات در ارتباط با تحریک ساخته‌شدن پروستاگلاندین F۲α و مهار ترومبوکسان B۲ در سرویکس باشد.[٤] از سوی دیگر با وجود آن که نقش پروستاگلاندین‌ها در Ripening سرویکس در ۳ ماهه اول بارداری مشخص شده است، این ترکیبات عوارض جانبی متعددی مانند استفراغ، اسهال، درد شکمی و خون‌ریزی واژینال دارند که ناشی از تحریک انقباضات عضلات صاف رحم و سیستم گوارشی می‌باشد. در چند سال اخیر مطالعات متعددی در رابطه با مقایسه اثر آزاد کننده‌های NO و پروستاگلاندین‌ها بر Ripening سرویکس در ۳ ماهه اول بارداری صورت گرفته است[۳ و ۹-٦] که در تمام آن‌ها آزاد کننده NO، ایزوسوربید منونیترات، گلیسریل تری‌نیترات و نیتروپروساید بوده و مقایسه این ترکیبات با پروستاگلاندین‌ها نشان داد که کارآیی این مواد کم‌تر از پروستاگلاندین‌ها می‌باشد.[٦، ۷ و ۹]

در مطالعه حاضر که به نظر می‌رسد اولین بررسی با ایزوسوربید دی‌نیترات باشد، کارآیی و عوارض این آزاد کننده NO با شیاف پروستاگلاندین مورد مقایسه قرار گرفت. براساس نتایج به دست آمده کارآیی ایزوسوربید دی‌نیترات در ایجاد دیلاتاسیون سرویکس کم‌تر از شیاف پروستاگلاندین بود($P<۰/۰۵$) که این یافته با مطالعات مشابه هم‌خوانی دارد[٦، ۷ و ۹]

از نظر میزان بروز عوارض نیز اگر چه شیوع کلی عوارض در ۲ گروه مشابه بود(۱٦ نفر در گروه ISD در مقابل ۲۱ نفر در گروه PG)، شیوع درد شکمی در موارد استفاده از PG بیش از ISD بوده است($P<۰/۰۵$) که این یافته با مطالعات مشابه مطابقت دارد.[٦] هم‌چنین شایع‌ترین عارضه در گروه ISD سردرد بود که این یافته نیز با مطالعات مشابه هم‌خوانی دارد[٦] و با مکانیسم اثر این دارو

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

نیز قابل توجیه است. این عارضه تنها در گروه ISD مشاهده شد و سایر عوارض جانبی آزادکننده‌های NO مانند سرگیجه، تاکیکاردی و کاهش فشار خون وضعیتی وجود نداشت. علت این مسئله شاید روش مصرف دارو(از طریق واژن) باشد که سبب ایجاد سطح سرمی پایین و غلظت رحمی بالا شده بود. در بعضی از مطالعات[٦] نیروی لازم جهت دیلاتاسیون سرویکس نیز مورد بررسی قرار گرفته است که با توجه به در دسترس نبودن وسیله لازم جهت اندازه‌گیری این نیرو، این شاخص در بررسی حاضر ارزیابی نشد.

به عنوان نتیجه گیری کلی می‌توان گفت که اگر چه کارآیی ISD داخل واژن در ایجاد دیلاتاسیون سرویکس کم‌تر از PG است اما سهولت دست‌یابی و عوارض و هزینه کم‌تر آن می‌تواند اولویت استفاده از این ترکیب را توجیه نماید.

منابع

1- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Williams obstetrics. 21 st ed. Newyork: McGraw-Hill; 2001. P. 870-1.

2- Chwalisz K, Garfiels R. Role of nitric oxide in uterus and cervix: implications for the management of labor. J perinat Med 1998; 26: 448-57.

3- Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1054-7.

4- Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F(2 alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. Mol Hum reprod 1999 oct; 5(10): 973-82.

5- Vai Sanen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomaki K. Nitric oxide in cervical ripening. Am J Obstet Gynecol 2003 Mar; 188(3): 779-85.

6- Thomson AJ, Lunan CB, Ledingham MA. Randomised trial of nitri oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first trimester termination of pregnancy. The Lancet 1998; 352: 1093-6.

7- Li CF, Chan CW, HO PC. Acomparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. Obstet gynecol 2003 sep; 102(3): 583-8.

8- Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. Hum reprod 2000 Oct; 15(10): 2224-7.

9- Ledingham MA, Thomson AJ, Lunan CB. A comparison of isosorbide mononitrate misoprostol and combination therapy for first trimeser pre-operative cervical ripening: a randomised controlled trial. B J OG 2001 Mar; 108(3): 276-80.

10- Li CF, Chan CW, HO PC. A study of the efficacy of cervical ripening with nitric oxide donor versus placebo for cervical priming before second trimester termination of pregnancy. Contraception 2003 Oct; 68(4): 269-72.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

Comparison of the Effect of Prostaglandin Suppository & Intravaginal Isosorbide Dinitrate on Cervical Dilatation in the First Trimester of Pregnancy

***L. Haghighi, MD** [I] **M. Hemmat, MD** [II]

Abstract

Abortion techniques are divided into two groups: surgical and medical. Finding drugs with least side effect and more potency is the aim of many researches in the latter technique. In recent years, prostaglandins have been one of the methods of choice in the induction of abortion. However, with recent studies on the mechanism of uteric contraction and cervical dilatation and by recognizing Nitric Oxide as an important mediator of this process, NO donors are object of many studies. With regard to few studies in this field, this research was conducted to compare the effect of intravaginal isosorbide dinitrate(an NO donor) and vaginal suppository of prostaglandin on cervical dilatation. 148 pregnant women with indication of therapeutic abortion in the first trimester were studied in two groups. The two groups were similar in terms of gestational age, parity and cervical dilatation. Cervical dilatation changes in each group during treatment were statistically significant (from 2.26±0.68cm to 4.57±1.62cm in PG and from 2.18±0.63cm to 3.63±1.11cm in ISD group). Also, the cervical dilatation difference between the two groups after treatment was statistically significant (P<0.05)(3.63±1.11cm vs 4.57±1.6cm in ISD and PG group, respectively) Furthermore, abdominal pain was more common in PG group (P<0.05). In conclusion, these two types of treatment are found to produce cervical dilatation, but the efficacy and also incidence of abdominal pain with PG is more common than ISD.

Key Words: 1) Abortion 2) Nitric Oxide 3) Cervix 4) Prostaglandin

This article is a summary of the thesis by M. Hemmat, MD for the degree of specialty in Gynecology and Obstetrics under supervision of L. Haghighi, MD(2003).

***I*)** *Associate Professor of Gynecology and Obstetrics. Shahid Akbar Abadi Hospital, Molavi Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
***II*)** *Gynecologist and Obstetrician.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]