

بررسی تأثیر نیتروگلیسیرین واژینال بر آمادگی سرویکس قبل از کورتاژ تخلیه‌ای تریمستر اول

دکتر معصومه میر تیموری^۱، دکتر توران بختیاری زاده^{۲*}، دکتر فرناز هادوی^۳

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. متخصص زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۳. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۰۸

خلاصه

مقدمه: سقط به معنای خاتمه بارداری به هر طریق و وسیله‌ای قبل از رسیدن جنین به مرحله قابل حیات است. یکی از انواع سقط، سقط فراموش شده می‌باشد. ختم بارداری در این مورد به دو روش طبی و جراحی صورت می‌گیرد. روش جراحی یک روش تهاجمی می‌باشد که عوارض فراوانی دارد. جهت کاهش عوارض از روش‌های مختلفی برای آمادگی سرویکس قبل از کورتاژ تخلیه‌ای استفاده می‌شود که یکی از این روش‌ها، استفاده از داروی نیتروگلیسیرین می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه آمادگی سرویکس با و بدون مصرف نیتروگلیسیرین واژینال قبل از کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۳۸۹ بر روی ۱۰۰ نفر از بیماران کاندید کورتاژ تخلیه‌ای تریمستر اول مراجعه‌کننده به زایشگاه بیمارستان علی‌بن‌ابیطالب زاهدان انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه دارونما و نیتروگلیسیرین قرار گرفتند. با استفاده از دیلاتاتورهای سایزبندی شده، میزان باز بودن سرویکس در اتاق عمل اندازه‌گیری و در دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های آماری تی تست، کای اسکور و من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** بر اساس نتایج مطالعه حاضر، میانگین فشارخون در دو گروه نیتروگلیسیرین واژینال و دارونما تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/86$)، اما بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میانگین بیشاب اسکور ($p<0/01$) و میانگین اولین دیلاتاتور مورد نیاز ($p=0/01$) اختلاف آماری معناداری مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** مصرف نیتروگلیسیرین واژینال در ایجاد آمادگی سرویکس قبل از ختم بارداری به روش جراحی مؤثر است.

کلمات کلیدی: آمادگی سرویکس، کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول، نیتروگلیسیرین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر توران بختیاری‌زاده؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۳۴۲۴۴۰۲ پست الکترونیک: a.sf3531@yahoo.com

مقدمه

سقط به معنای پایان یافتن حاملگی چه خودبه خود و چه عمدی قبل از رسیدن جنین به تکامل کافی برای ادامه حیات می‌باشد. سقط معمولاً به عنوان پایان یافتن حاملگی قبل از هفته ۲۰ حاملگی یا وزن هنگام تولد کمتر از ۵۰۰ گرم تعریف می‌شود (۱). سقط یا به صورت خودبه خود و یا به صورت القاء شده ایجاد می‌شود (۲).

بیش از ۸۰٪ سقطها در ۱۲ هفته اول حاملگی رخ می‌دهند و اختلالات کروموزومی حداقل مسئول نیمی از این موارد است. اتیولوژی سقط عموماً به دو گروه عوامل جنینی و عوامل مادری تقسیم می‌شود (۳). از عوامل جنینی می‌توان به تکامل غیرطبیعی زیگوت، سقط آنوپلوئید و یوپلوئید و از عوامل مادری می‌توان به عفونت‌ها، بیماری‌های مزمن، اختلالات آندوکراین، مصرف داروها، علل محیطی، عوامل ایمنولوژیک و نقایص رحم اشاره کرد (۴).

گروه بندی سقط شامل تهدید به سقط، سقط، اجتناب ناپذیر، سقط کامل و ناکامل و سقط فراموش شده می‌باشد. در سقط فراموش شده یا missed abortion، رحم در پشت منفذ بسته سرویکس به مدت روزها و یا هفته‌ها محصولات مرده حاملگی را در خود نگه می‌دارد. در این حالت، درمان به صورت انتظاری، طبی و یا جراحی صورت می‌گیرد (۵). درمان جراحی، شایع‌ترین و کامل‌ترین روش ختم حاملگی در سه ماهه اول بارداری می‌باشد که شامل ایجاد دیلاتاسیون در سرویکس با استفاده از دیلاتاتور و انجام کورتاژ با ساکشن و کورت می‌باشد. جهت کاهش عوارض ناشی از تروما به سرویکس و خطر ایجاد نارسایی سرویکس و عوارض دیگر بهتر است قبل از انجام عمل کورتاژ تخلیه‌ای، آماده‌سازی سرویکس انجام شود (۶).

آمادگی فارماکولوژیک سرویکس به دلیل کاهش دادن ترومای سرویکس و افزایش سهولت عمل جراحی به نسبت دیلاتاسیون مکانیکی سرویکس ارجح است (۷). داروهای متعددی به عنوان نرم‌کننده‌های سرویکس (از جمله ژل‌های استروژن، لامیناریا، 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 (۸). در برخی موارد استفاده از پروستاگلاندین‌ها به دلیل عوارض ناشی از آنها امکان‌پذیر نیست.

امروزه از انفوزیون نیتروگلیسیرین یا قرص‌های واژینال در آمادگی سرویکس، زایمان‌های ترم و نیز ختم حاملگی در سه ماهه دوم بارداری استفاده می‌شود که بر اساس گزارشات موجود، نیتروگلیسیرین یک داروی مؤثر در آمادگی سرویکس قبل از القاء زایمان می‌باشد. در وضعیت جفت احتباس یافته هم از انفوزیون وریدی نیتروگلیسیرین با دوز ۲۰۰ میکروگرم یا کمتر استفاده می‌شود و این کاربرد ایمن و مؤثر، نیاز به بیهوشی جهت شلی رحم را از بین می‌برد (۹). در مطالعه شارما و همکاران (۲۰۰۵) در هند که بر روی ۶۵ نفر از بیماران با حاملگی ترم انجام شد، آمادگی سرویکس بیماران با استفاده از داروهای TNG، میزوپروستول و PGE2 مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه سه گروه با بیشاب اسکور کمتر از ۵ قرار داشتند که بعد از مداخله ۱۸ نفر (۸۱/۸٪) در گروه میزوپروستول، ۱۴ نفر (۶۶/۷٪) در گروه دینوپروستون و ۱۱ نفر (۵۵٪) در گروه TNG دارای بیشاب اسکور بالای ۶ بودند. عوارضی چون انقباضات پشت سر هم فقط در میزوپروستول (۴/۳٪) و دینوپروستون (۱۶/۲٪) مشاهده شد. عمده عوارض TNG، سردرد بود. بر اساس یافته‌های پژوهش آنها، TNG بی‌خطرتر و مطمئن‌تر از دو داروی دیگر است (۱۰).

اکسی‌توسین به تنهایی نسبت به درمان کمکی میزوپروستول ارجحیت دارد. میزوپروستول ممکن است هنگامی که اکسی‌توسین در دسترس نباشد، به عنوان مثال در زایمان در خانه مورد استفاده قرار گیرد (۱۱).

با توجه به اینکه در مورد تأثیر نیتروگلیسیرین واژینال قبل از کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول مطالعات محدودی در ایران انجام شده است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه آمادگی سرویکس با و بدون مصرف نیتروگلیسیرین واژینال قبل از کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول بارداری انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۳۸۹ بر روی ۱۰۰ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به زایشگاه بیمارستان علی‌بن ابیطالب زاهدان و کاندید کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول بارداری 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.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت آگاهانه بیمار، زنان کاندید کورتاژ تخلیه‌ای سه ماهه اول با بیشاب اسکور کمتر از ۴، عدم وجود حساسیت تری‌نیتروگلیسیرین، عدم وجود بیماری‌های قلبی - عروقی، وجود خونریزی شدید مادر و وضعیت ناپایدار و عدم باز بودن دهانه سرویکس بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماران با فشار خون کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، کاهش حجم داخل عروقی، بیماران دریچه‌ای قلب، خونریزی شدید و عدم رضایت بیمار از ادامه شرکت در مطالعه بود.

این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد مطرح و با توجه به معیارهای ورود و خروج و استفاده از داروی فوق که باعث آمادگی دهانه سرویکس می‌شود و کاملاً برای بیمار مفید می‌باشد و از آسیب رسیدن به دهانه رحم جلوگیری می‌نماید و نداشتن عوارض، مورد تصویب قرار گرفت. ضمناً از تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه رضایت آگاهانه گرفته شد.

نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی آسان (در دسترس) انجام شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات مشابه (۱۰) و فرمول محاسبه حجم نمونه، ۱۰۰ نفر در نظر گرفته شد. در ابتدا اطلاعات فردی بیماران در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت شد. سپس توسط رزیدنت زنان و زایمان یک شرح کامل از بیماران گرفته شد و همه بیماران تحت معاینه فیزیکی کامل و ارزیابی لگن قرار گرفتند. میزان دیلاتاسیون سرویکس و بیشاب اسکور بیمار هم قبل از تجویز دارو تعیین شد. همچنین برای بیماران آزمایشات معمول شمارش کامل خون (هموگلوبین، شمارش گلبول‌های سفید خون و ...)، آنالیز ادرار، تعیین گروه خون و RH انجام شد. افراد به صورت

تصادفی‌سازی کامپیوتری در دو گروه A (نیتروگلیسیرین واژینال) و گروه B (دارونما) قرار گرفتند. برای قرار دادن نیتروگلیسیرین واژینال، بیماران می‌توانستند هم به صورت بستری و هم به صورت سرپایی آن را دریافت کنند. قرص نیتروگلیسیرین ساخت شرکت دارویی زهراوی بود که در واژن قرار داده شد. برای جلوگیری از بروز سوگیری و تورش، رزیدنتی به عنوان پژوهشگر که بیمار را طی تجویز دارو از لحاظ میزان دیلاتاسیون سرویکس و سایر پارامترها ارزیابی می‌کرد، از نوع دارو آگاهی نداشت و در واقع از روش کور کردن یک‌طرفه استفاده شد.

به افراد گروه A سه دوز نیتروگلیسیرین واژینال (۴۰۰ میکروگرم) به فاصله هر ۳ ساعت داده شد و ۳ ساعت بعد از آخرین دوز نیتروگلیسیرین، کورتاژ تخلیه‌ای انجام شد. به گروه B دارویی داده نشد. جهت کورتاژ تخلیه‌ای، بیمار بعد از قرار گرفتن در وضعیت دورسال لیتوتومی در اتاق عمل، تحت بیهوشی عمومی (پروتکل بیهوشی جهت تمامی بیماران یکسان بود) قرار گرفت و بعد از تخلیه مثانه، معاینه دودستی رحم انجام شد و بعد از قرار دادن والوهای فوقانی و تحتانی و گرفتن لبه قدامی سرویکس با تناکوم با استفاده از متسع‌کننده‌های دهانه سرویکس، دهانه سرویکس باز و کورتاژ با استفاده از پنس جفت و کورت تیز و کند انجام شد. در اتاق عمل میزان باز بودن سرویکس با استفاده از دیلاتاورهای سایزبندی شده بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های آماری تی تست، کای اسکوئر و من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه، میانگین فشارخون در گروه نیتروگلیسیرین $108/3 \pm 7/1$ میلی‌متر جیوه و در گروه دارونما 108 ± 10 میلی‌متر جیوه بود که بر اساس آزمون تی تست، بین دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/86$).

دیلاتاتور مورد نیاز در دو گروه مورد مطالعه، تفاوت آماری معناداری داشت.

در مطالعه مخلوف و همکاران (۲۰۰۳)، قرص‌های واژینال نیتروگلیسیرین در آمادگی سرویکس در ختم حاملگی سه ماهه دوم مؤثر بود (۱۲). همچنین در مطالعه نانس و همکاران (۲۰۰۶) قرص‌های واژینال نیتروگلیسیرین در ایجاد آمادگی سرویکس قبل از ختم حاملگی در زایمان‌های ترم تأثیر داشت (۱۳).

در مطالعه عثمان و همکاران (۲۰۰۶) قرص ایزوسورباید مونونیترات با ژل پروستاگلاندین مقایسه شد که متوسط زمان شروع درمان تا زایمان در مورد ایزوسورباید مونونیترات بیشتر از ژل پروستاگلاندین بود، بنابراین در مطالعه آنها پروستاگلاندین در آماده‌سازی دهانه رحم مؤثرتر از قرص ایزوسورباید مونونیترات بود (۱۴).

در مطالعه حاضر عوارض جانبی نیتروگلیسیرین نیز مورد بررسی قرار گرفت که فقط ۲ مورد سردرد ضربان‌دار بعد از مصرف دوز اول و دوم مشاهده شد که از مصرف دوز بعدی در این دو بیمار خودداری شد. در مطالعه قوش و همکاران (۲۰۱۶) زنان دریافت کننده دهنده‌های نیتریک اکساید عوارضی مانند سردرد و تهوع و استفراغ بیشتری را نسبت به گروه‌های دیگر تجربه کردند (۱۵).

از نقاط قوت مطالعه حاضر استفاده از داروی نیتروگلیسیرین بود که به آسانی در دسترس می‌باشد، جهت نگهداری به تجهیزات خاصی نیاز ندارد، هزینه کمتر آن نسبت به سایر داروها که جهت آمادگی دهانه سرویکس به کار می‌روند و همچنین عدم استفاده از دیلاتاتورها که باعث آسیب رساندن به دهانه سرویکس می‌شوند و ناچیز بودن عوارض این دارو می‌باشد.

نتیجه‌گیری

مصرف نیتروگلیسیرین واژینال در ایجاد آمادگی سرویکس قبل از ختم بارداری به روش جراحی مؤثر است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

همچنین میانگین نمره بیشاب در گروه نیتروگلیسیرین $4/26 \pm 0/85$ و در گروه دارونما $3/60 \pm 0/67$ بود که بر اساس آزمون من ویتنی، بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد ($p < 0/001$).

به‌علاوه از نظر مقایسه میانگین اولین دیلاتاتور مورد نیاز در دو گروه مورد مطالعه، در گروه نیتروگلیسیرین $7/52 \pm 2/45$ و در گروه دارونما $4/32 \pm 0/99$ بود که بر اساس نتایج آزمون تی تست، بین دو گروه تفاوت آماری معناداری داشت ($p = 0/001$).

عوارض جانبی نیتروگلیسیرین شامل سردرد، تاکی‌کاردی، فلاشینگ، افت فشارخون، تهوع و استفراغ نیز مورد بررسی قرار گرفت که فقط دو مورد سردرد ضربان‌دار بعد از مصرف دوز اول و دوم مشاهده شد که از مصرف دوز بعدی در این دو بیمار خودداری شد.

در گروه مورد دهانه رحم در حین معاینه بعد از بیهوشی نرم و ابتدا اولین دیلاتوری که جهت بیمار استفاده شده بود، شماره ۸ بود که دیگر نیاز به استفاده از دیلاتاتورهای دیگر جهت باز شدن دهانه سرویکس نبود، اما در گروه کنترل اولین دیلاتاتور استفاده شده شماره ۴ بود، بنابراین استفاده از تری‌نیتروگلیسیرین جهت آمادگی سرویکس بسیار مؤثر بود.

بر اساس یافته‌های فوق، میانگین فشارخون، نمره بیشاب و میانگین اولین دیلاتاتور مورد استفاده در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس در دو گروه مقایسه شد که میانگین فشارخون در دو گروه تفاوت معناداری نداشت، ولی میانگین نمره بیشاب و میانگین شماره اولین دیلاتاتور در گروه نیتروگلیسیرین بیشتر بود که تأیید کننده تأثیر نیتروگلیسیرین در آماده‌سازی سرویکس می‌باشد.

بحث

در مطالعه حاضر بر اساس نتایج حاصل از آزمون تی تست، میانگین فشارخون در دو گروه نیتروگلیسیرین و دارونما از نظر آماری معنادار نبود. همچنین بر اساس آزمون من ویتنی، میانگین نمره بیشاب در دو گروه نیتروگلیسیرین و دارونما تفاوت معناداری داشت. همچنین بر اساس نتایج آزمون تی تست، میانگین اولین

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dahshe JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
2. ESHRE Capri Workshop Group. Induced abortion. Hum Reprod 2017; 32(6):1160-9.
3. Smith GC. Screening and prevention of stillbirth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 38:71-82.
4. Guilbert ER, Hayden AS, Jones HE, White KO, Steven Lichtenberg E, Paul M, et al. First-trimester medical abortion practices in Canada: national survey. Can Fam Physician 2016; 62(4):e201-8.
5. Hu H, Yang H, Yin Z, Zhao L. Chromosome examination of missed abortion patients. Zhnghua Yi Xue Za Zhi 2015; 95(35):2837-40.
6. Yonke N, Leeman LM. First trimester surgical technique. Obstet Gynecol Clin North Ann 2013; 40(4):647-70.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Tara F, Davoodi R, Saghafi N, Mirteimouri M, Ghooshkhaneh H, Soltanifar A, et al. Management of Post-Partum Hemorrhage (Clinical Guideline). Iran J Obstet Gynecol Infertil 2013; 16(62):11-17.
12. 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.
13. 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.
14. Osman I, Mockenzie F, Norrie J, Murry HM, Greer IA, Norman JE. The "PRIM" study: a randomized Comparison of PGE 2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(4):1012-21.
15. Ghosh A, Lattery KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labor. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12:CD006901.

