

اثر میزوپروستول واژینال بر آمادگی سرویکس در بیماران کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ تشخیصی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

طلعت دباغی^۱، خدیجه علمی زاده^۲، سارا قهاری^۳

چکیده

زمینه و هدف: دیلاتاسیون سرویکس در مواردی مانند دیلاتاسیون، کورتاژ و هیستروسکوپی ضروری است. بخشی از عوارض حین عمل، به علت دیلاتاسیون سخت سرویکس است. همچنین یافتن موادی که بتوانند عبور از سرویکس را تسهیل کنند، امری مهم محسوب می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر میزوپروستول واژینال بر آمادگی سرویکس در بیماران کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی روی ۶۰ بیمار کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ انجام شد. در ۳۰ بیمار (گروه تجربی) میزوپروستول ۲۰۰µg (یک قرص) ۴ ساعت قبل از عمل، در فورنیکس خلفی واژن گذاشته شد، درحالی که در ۳۰ بیمار دیگر (گروه کنترل) از دارونما استفاده شد. سپس دو گروه از نظر نیاز به استفاده از دیلاتورهای باریک تر از ۵ جهت دیلاتاسیون سرویکس، طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ با یکدیگر مقایسه شدند. داده ها با استفاده از آمار توصیفی، آزمون مجذور کای دو و آزمون تی آنالیز شدند. ضریب اطمینان در آزمون ها ۹۵٪ بود، و سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: بیماران دو گروه از نظر سن، پاریتی و نحوه زایمان قبلی با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند. در گروه آزمون برای ۴ نفر (۱۳/۳٪) و در گروه کنترل ۱۱ نفر (۳۶/۷٪)، از دیلاتورهای باریک تر از ۵ جهت دیلاتاسیون سرویکس استفاده شد ($p < 0/004$). میانگین طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروه کنترل $8/9 \pm 1/9$ دقیقه و در گروه آزمون $5/6 \pm 1/39$ دقیقه بود، که این مورد نیز اختلاف آماری معنی داری نشان داد ($p < 0/01$).

نتیجه گیری: طبق نتایج این مطالعه، میزوپروستول واژینال می تواند داروی مناسبی جهت آمادگی سرویکس قبل از انجام دیلاتاسیون و کورتاژ باشد، همچنین باعث خواهد شد سرویکس با سهولت بیشتری دیلاته شود.

کلید واژه ها: میزوپروستول؛ مرحله اول زایمان؛ کورتاژ؛ دیلاتورهای باریک؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

^۱استادیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

^۲متخصص زنان و زایمان، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

^۳دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

خدیجه علمی زاده، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
kheilmizadeh@qums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۲۳

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Dabaghi T, Elmizadeh Kh, Ghahari S. Evaluation of the Effect of Vaginal Misoprostol on Cervical Priming in Patients Candidate for Dilatation and Diagnostic Curettage: A Randomized Clinical Trial. Qom Univ Med Sci J 2013;7(4):23-27.
[Full Text in Persian]

مقدمه

از روش‌های تشخیصی در بیماران مراجعه‌کننده با خونریزی غیرطبیعی رحم می‌توان به کورتاژ تشخیصی، بیوپسی آندومتر و هیستروسکوپی اشاره نمود. از سال ۱۹۴۳ به بعد در ایالت متحده، دیلاتاسیون و کورتاژ دومین عمل شایع در جراحی‌های زنان بوده است. کورتاژ برای تشخیص بدخیم‌های رحمی، درمان سقط‌های فراموش‌شده، بررسی علت نازایی، تخفیف ناراحتی حاصل از دیسمنوره و کنترل خونریزی‌های رحمی به کار می‌رود. همچنین انجام دیلاتاسیون سرویکس به عنوان یک مرحله مقدماتی برای کورتاژ حفره رحم ضروری است. (۲،۱).

جهت انجام دیلاتاسیون سرویکس، یک سوند رحمی با احتیاط از کانال سرویکس به داخل حفره رحمی برای جلوگیری از ایجاد مسیر کاذب عبور داده می‌شود. با عبور سوند رحمی؛ اطلاعات دقیق راجع به وضعیت، طول رحم و زاویه بین کانال سرویکس و حفره رحم به دست می‌آید و درجه تنگی کانال سرویکس بدین طریق مشخص می‌گردد. هنگام دیلاته‌شدن کانال سرویکس با دیلاتورهای گوناگون، اشتباه بودن مسیر حرکت باعث سوراخ شدن رحم شده که علت آن معمولاً فقدان مهارت لازم یا عدم توجه به وضعیت رحم است (۲). در زمان بارداری استفاده از ترکیباتی که منجر به آمادگی سرویکس می‌شود، در کاهش عوارض عمل مؤثر است. با این حال استفاده از این مواد در زمان غیرحاملگی نیز پیشنهاد شده است (۳-۵).

میزوپروستول یک آنالوگ پروستاگلندین E1 بوده، که در پی تجویز خوراکی به سرعت جذب و به یک اسید آزاد فعال از نظر متابولیک، متابولیزه می‌شود. نیمه عمر سرمی میزوپروستول کمتر از ۳۰ دقیقه است و از راه ادراری دفع می‌شود. با این حال، کاهش دوز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه لازم نیست. همچنین عوارضی مانند اسهال و شکم درد در کمتر از ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد، و هیچ تداخل دارویی قابل ملاحظه‌ای نیز تاکنون گزارش نشده است. در مطالعات متعدد، اثر نرم‌کننده میزوپروستول بر سرویکس رحم حامله نشان داده شده است، لذا از این دارو به طور گسترده‌ای جهت نرم کردن سرویکس قبل از انجام تخلیه رحم، همچنین جهت القای زایمان استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد این اثر نرم‌کنندگی به دلیل تأثیر مستقیم دارو بر بافت سرویکس باشد،

که مکانیسم دقیق آن به درستی شناخته نشده است. حوادث بیوشیمیایی مانند کاهش در میزان کلاژن سرویکس، افزایش قابلیت حل شدن کلاژن و افزایش فعالیت آنزیم‌های تجزیه‌کننده کلاژن در سرویکس ممکن است در این رابطه مؤثر باشد. اکثر مطالعات در رابطه با اثر نرم‌کننده میزوپروستول بر سرویکس، در بیماران حامله انجام شده است (۶). با این حال شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه تمام اثرات ذکرشده، در سرویکس غیرحامله نیز اعمال می‌گردد. بعضی از زنان غیرباردار که تحت درمان میزوپروستول به دلیل ابتلا به زخم گوارشی هستند، با مصرف دارو دچار کرامپ‌های رحمی می‌شوند. علاوه بر این، مطالعات مختلفی نشان داده‌اند دارو می‌تواند منجر به نرمی سرویکس در رحم غیرحامله شود (۵-۳). مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر یک دوز واژینال میزوپروستول به میزان ۲۰۰ μg جهت آماده‌سازی سرویکس در جراحی دیلاتاسیون و کورتاژ صورت گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو بی‌خبر در بیمارستان کوثر قزوین در فاصله زمانی مهرماه تا بهمن‌ماه سال ۱۳۸۹ بر روی ۶۰ بیمار که به دلیل خونریزی غیرطبیعی رحم مراجعه کرده و کاندید انجام دیلاتاسیون و کورتاژ تشخیصی الکتیو بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه وجود خونریزی غیرطبیعی رحمی و محدوده سنی ۳۵-۴۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود هرگونه بیماری سیستمیک در فرد (شامل بیماری‌های قلبی، کبدی، آسم، تشنج)، وجود عفونت، زخم و یا هرگونه ضایعه پاتولوژیک آشکار در سرویکس و واژن، سابقه حساسیت یا منع مصرف پروستاگلندین‌ها، کم‌خونی شدید یا اختلال انعقادی و مصرف داروهای ضدانعقاد، حاملگی، شیردهی، یائسگی، تاریخچه جراحی سرویکس و سابقه بیش از ۲ بار سزارین بود. بیماران به صورت تصادفی با انتخاب کارت‌های آبی و سفید به دو گروه ۳۰ نفره آزمون و کنترل تقسیم شدند. در ۳۰ بیمار گروه اول (گروه آزمون) یک قرص ۲۰۰ μg میزوپروستول، ۴ ساعت قبل از عمل در فورنیکس خلفی واژن گذاشته شد، درحالی‌که بیماران گروه دوم (گروه کنترل) دارونما دریافت کردند.

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در دو گروه

مشخصات	گروه آزمون	گروه کنترل	pvalue
*سن (سال)	۴۰/۵±۷/۰۷	۴۰/۹±۷/۶۴	۰/۵۸
*پاریتی	۳/۴±۱/۹۴	۳/۵±۲/۲۸	۰/۹۴
**نحوه زایمان			
واژینال	۲۱ (۷۰)	۲۲ (۷۳/۳)	۰/۸۷
سزارین	۵ (۱۶/۷)	۴ (۱۳/۳)	۰/۷۳
واژینال و سزارین	۴ (۱۳/۳)	۴ (۱۳/۳)	۱/۰

*Mean±SD، **تعداد (درصد)

در گروه دریافت کننده میزوپروستول برای ۴ نفر (۱۳/۳٪) و در گروه دریافت کننده پلاسیبو ۱۱ نفر (۳۶/۷٪)، از دیلاتورهای باریک تر از ۵ جهت دیلاتاسیون سرویکس استفاده شد ($p < ۰/۰۰۴$). فراوانی استفاده از دیلاتور کوچکتر از ۵ در ارتباط با نحوه زایمان های قبلی بیماران در دو گروه مطالعه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروهی که میزوپروستول دریافت نکردند $۸/۹ \pm ۱/۹$ دقیقه و در گروهی که میزوپروستول دریافت کردند $۵/۶ \pm ۱/۳$ دقیقه بود ($p < ۰/۰۱$). در هیچ یک از دو گروه، عارضه ای مشاهده نشد. درد زیر شکم در ۲ مورد گزارش شد که بسیار خفیف بود.

۴ ساعت بعد از گذاشتن قرص، بیماران تحت عمل دیلاتاسیون و کورتاژ قرار گرفتند. جهت باز کردن دهانه رحم نیز ابتدا از دیلاتورهای شماره ۵ استفاده شد. در بیمارانی که دیلاتور شماره ۵ به راحتی از سرویکس عبور کرده و نیاز به دیلاتاسیون بیشتری نبود، کورتاژ انجام می شد. در بیمارانی که ابتدا دیلاتور شماره ۵ به راحتی عبور نمی کرد؛ با دیلاتورهای کوچکتر، دیلاتاسیون سرویکس داده می شد تا امکان عبور دیلاتور شماره ۵ فراهم شود، سپس بیمار کورتاژ می شد.

در این بررسی، دو گروه آزمون و کنترل از نظر نیاز به استفاده از دیلاتورهای باریک تر از ۵ جهت دیلاتاسیون سرویکس و طول مدت عمل جراحی با یکدیگر مقایسه شدند. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل: سن، تعداد زایمان و نحوه زایمان های قبلی در دو گروه ثبت گردید. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. داده ها با استفاده از آمار توصیفی، آزمون مجذور کای دو و آزمون تی آنالیز شدند. ضریب اطمینان در آزمون ها ۹۵٪ بود، و سطح معنی داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

بیماران دو گروه از نظر سن، پاریتی و نحوه زایمان های قبلی (واژینال، سزارین، هردو) همگن بودند و بین آنها اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی استفاده از دیلاتور بر حسب نحوه زایمان های قبلی در دو گروه مورد بررسی

گروه	نحوه زایمان دیلاتور	واژینال	سزارین	واژینال و سزارین	کل
گروه آزمون (۳۰ نفر)	منفی	۱۹ (۷۳/۱)	۴ (۱۵/۴)	۳ (۱۱/۵)	۲۶
	مثبت	۲ (۵/۰)	۱ (۲/۵)	۱ (۲/۵)	۴
	کل	۲۱	۵	۴	۳۰
گروه شاهد (۳۰ نفر)	منفی	۱۳ (۶۸/۴)	۳ (۱۵/۸)	۳ (۱۵/۸)	۱۹
	مثبت	۸ (۲۷/۸)	۲ (۱۸/۲)	۱ (۹/۱)	۱۱
	کل	۲۱	۵	۴	۳۰

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد میزوپروستول واژینال، داروی مناسبی جهت آمادگی سرویکس قبل از انجام دیلاتاسیون و کورتاژ بوده و باعث خواهد شد سرویکس با سهولت بیشتری دیلاته شود، به طوری که دیلاتورهای ۵ به راحتی عبور کرده و بدون نیاز به دیلاتورهای کوچکتر، زمان لازم جهت انجام جراحی کاهش می یابد. در مطالعه ای که توسط کاشانیان و همکاران (۳) در بیمارستان اکبرآبادی (سال ۱۳۸۵) روی ۶۰ بیمار کاندید دیلاتاسیون و کورتاژ انجام شد، در گروه مورد (۳۰ نفر) $200\mu\text{g}$ میزوپروستول، ۴ ساعت قبل از عمل در فورنیکس خلفی واژن آنها گذاشته شد، در حالی که در گروه دیگر از پلاسبو استفاده گردید. در گروه میزوپروستول، ۲۰٪ بیماران و در گروه پلاسبو، ۸۷٪ بیماران به استفاده از دیلاتورهای باریک تر از ۵ جهت دیلاتاسیون سرویکس نیاز پیدا کردند. میانگین طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروه کنترل 19 ± 4 دقیقه و در گروه آزمون $12/7 \pm 2/8$ دقیقه بود که این مورد نیز اختلاف آماری معنی داری را نشان داد در نهایت، به این نتیجه رسیدند که میزوپروستول واژینال، داروی مناسبی جهت آمادگی سرویکس قبل از انجام دیلاتاسیون و کورتاژ بوده و باعث خواهد شد سرویکس با سهولت بیشتری دیلاته شود (۳). نتایج مطالعه حاضر با یافته های حاصل از این پژوهش کاملاً همخوانی داشت. در مطالعه Oppegard و همکاران در مرکز آموزشی زنان (سال ۲۰۰۸)، میزوپروستول واژینال به میزان $1000\mu\text{g}$ توسط خود بیمار، ۱۲ ساعت قبل از جراحی استفاده شد و اثر آن با پلاسبو در گروه شاهد مقایسه گردید که در این مطالعه در افراد پره منوپوز، ۳۵٪ افرادی که پلاسبوی واژینال دریافت کردند به استفاده از دیلاتورهای باریک تر از ۵mm جهت دیلاتاسیون سرویکس نیاز پیدا کردند، در حالی که در گروه میزوپروستول، ۱۲٪ افراد از دیلاتورهای باریک تر از ۵mm جهت دیلاتاسیون سرویکس استفاده کردند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود، ولی در زنان یائسه میزوپروستول جهت آمادگی سرویکس مؤثر نبود (۷). با این حال در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ در بیمارستان آموزشی زنان Norwegion بر روی ۶۷ بیمار منوپوز که کاندید هیستروسکوپی بودند انجام شد، بیماران به دو دسته تقسیم شدند.

در گروه مورد بیماران شب قبل از عمل، $1000\mu\text{g}$ میزوپروستول و در گروه شاهد، پلاسبو دریافت کردند. میزان نرم شدن سرویکس در گروه میزوپروستول به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از گروه پلاسبو بود (۸). این مطالعه برخلاف مطالعه Oppegard نشان داد میزوپروستول می تواند در زنان یائسه نیز جهت نرم کردن سرویکس مفید باشد. در مطالعه حاضر زنان یائسه از مطالعه خارج شدند و در مورد این گروه سنی بررسی انجام نشد.

در مطالعه Lee و همکاران (سال ۲۰۰۹) در بیمارستان آموزشی زنان واقع در سئول، بیماران پره منوپوز به سه دسته ۴۷ نفری تقسیم شدند و $400\mu\text{g}$ میزوپروستول را ۸-۶ ساعت قبل از هیستروسکوپی به صورت واژینال، خوراکی یا زیرزبانی دریافت کردند، در این مطالعه میانگین طول مدت دیلاتاسیون و کورتاژ در گروه میزوپروستول زیرزبانی ۱۵/۱ دقیقه، در گروه میزوپروستول خوراکی ۱۹/۸ دقیقه و در گروه میزوپروستول واژینال ۱۸/۲ دقیقه بود، که اختلاف آماری معنی داری نداشتند و در نهایت، به این نتیجه دست یافتند که در هر سه گروه اثر مشابه و یکسانی در نرم شدن سرویکس ایجاد شده است (۹). همچنین در مطالعه ای که توسط Healey و همکاران (سال ۲۰۰۷) در رابطه با اثر میزوپروستول خوراکی در زنان قبل از یائسگی صورت گرفت، $400\mu\text{g}$ میزوپروستول خوراکی ۱۲ ساعت قبل از عمل جهت بیماران تجویز شد.

در این مطالعه در دو گروه مورد و شاهد، تفاوتی در دیلاتاسیون سرویکس مشاهده نشد که علت آن را مؤثر نبودن روش خوراکی یا میزان دوز مصرفی مطرح نمودند (۱۰). در این تحقیق از دوز پایین معادل $200\mu\text{g}$ به صورت واژینال استفاده شد و برخلاف مطالعه Healey، دارو جهت نرمی سرویکس مؤثر بود. این تناقض ممکن است مربوط به روش استفاده و یا زمان مصرف دارو قبل از عمل جراحی باشد. از طرفی، مطالعه Lee نشان داد تفاوتی بین روش های مصرف میزوپروستول شامل خوراکی، زیرزبانی و واژینال وجود ندارد و در هر سه روش اثر مشابه و یکسانی در نرم شدن سرویکس ایجاد می شود. مطالعه دیگری (۵) که بر روی تأثیر میزوپروستول واژینال در سنین قبل از یائسگی در ۳ دوز مختلف (۲۰۰، ۴۰۰ و $800\mu\text{g}$) ۴ ساعت قبل از دیلاتاسیون سرویکس صورت گرفت، نشان داد میزوپروستول، میزان نیاز به

نتیجه گیری

در مجموع، با توجه به مطالعه حاضر و سایر مطالعات، با وجود نتایج متناقض و با توجه به اینکه میزوپروستول واژینال، دارویی ارزان و کم عارضه است، در صورتی که تأثیر آن کاملاً مسجل شود، استفاده از آن به منظور آماده سازی سرویکس برای دیلاتاسیون جهت کورتاژ تشخیصی، مقرون به صرفه و مفید به نظر می رسد. لذا مطالعات بیشتری جهت تعیین حداقل دوز مؤثر، روش و زمان تجویز در بیمارانی که با دقت بیشتری انتخاب شده و کاملاً همگون باشند، لازم است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان محترم مرکز توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، که دلسوزانه در این طرح ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

شماره ثبت: یرت

IRCT: 201110084868N3

References:

1. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 436-58.
2. Rock JA, Jones HW. TeLinde's Operative Gynecology. 10th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 598-602.
3. Sharifzadeh F, Kashanian M. Effect of Vaginal Misoprostol on Cervical Priming in Diagnostic Dilatation and Curettage. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2010;13(3):25-30. [Full Text in Persian]
4. Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical Priming Prior to Operative Hysteroscopy: A Randomized Comparison of Laminaria Versus Misoprostol. Hum Reprod 2004;19(10):2391-4.
5. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud LA, Detayrac R, Frydman R. 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.
6. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic Profiles, Effect on the Uterus and Side-effects. Int J Gynecol Obstet 2007;99(Suppl 2):5160-67.
7. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of Self-Administered Vaginal Misoprostol Versus Placebo for Cervical Ripening Prior to Operative Hysteroscopy Using a Sequential Trial Design. BJOG 2007;114(6):769.
8. Oppegaard KS, Lieny M, Bery A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A Combination of Misoprostol and Estradiol for Preoperative Cervical Ripening in Postmenopausal Women: A Randomised Controlled Trial. BJOG 2010;117(1):53-61.
9. Lee YY, Kim I, Kang H, Choi CH, Lee JW, Kim BG, Bae DS. The Use of Misoprostol Before Hysteroscopic Surgery in Non-pregnant Premenopausal Women: A Randomized Comparison of Sublingual, Oral and Vaginal Administrations. Hum Reprod 2010;25(8):1942-8.
10. Healey S, Butter B, Kum FN, Dunne J, Hutchens D, Crane JM. A Randomized Trial of Oral Misoprostol in Premenopausal Women Before Hysteroscopy. J Obstet Gynecol Can 2007;29(8):648-52.

دیلاتاسیون سرویکس و نیز سهولت انجام کار را نسبت به دارونما تغییر نداده است و برعکس، درد قبل از عمل را افزایش داده است. با وجود اینکه دوز و زمان مصرف دارو در این تحقیق مشابه مطالعه حاضر بود، اما نتایج به دست آمده، با یافته های حاصل از مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

همچنین با توجه به نتایج متناقضی که در مطالعات گوناگون به چشم می خورد، چنین به نظر می رسد برای رسیدن به نتایج یکسان، انجام مطالعات بیشتر با تعداد نمونه های بیشتر جهت مقایسه روش های مختلف مصرف دارو، همچنین دوزهای متفاوت میزوپروستول ضروری است. همچنین لازم است در مطالعات گسترده تر، تأثیر دارو در گروه های مختلف سنی مقایسه گردد. علاوه بر این، به نظر می رسد در مورد بهترین فاصله زمانی مصرف دارو قبل از عمل جراحی نیز اتفاق نظر وجود نداشته و بایستی مطالعات مقایسه ای در این زمینه نیز صورت گیرد.