

Comparison of the Effects of Estradiol Cream and Vaginal Misoprostol Suppository on Cervical Preparation

Jila Agah¹, Roya Baghani², Mohhamad hasan rakhshani³

1. Associate Professor and gynecologist, member in faculty of medical sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran. ORCID ID: 0000-0001-9268-4056

2. Master of midwifery, member in faculty of medical sciences (corresponding Author) School of Nursing and Midwifery, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. email: ry.baghany@gmail.com, Tel: 023-32399095. ORCID ID: 0000-0003-1897-7314

3. Assistant Professor Sabzevar University, member in faculty of medical sciences. Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9178-3721

ABSTRACT

Background and Aim: One of the methods of preparing the cervix for induction of labor is use of drugs. Use of prostaglandins and estradiol is one of these methods. The aim of this study was to compare the effects of estradiol and misoprostol on cervical preparation.

Materials and Methods: This study included 100 pregnant women with Bishop score of less than four who had referred for normal delivery. The participants assigned to groups of misoprostol suppository and estradiol cream by random method. The women were examined every two hours and cervical Bishop score and labor progress were assessed. If uterine contractions were not suitable after 6 hours, induction with oxytocin was performed by the conventional method. Finally, two groups were compared in relation to Bishop score, onset of uterine contractions, lengths of labor stages, rate of cesarean section, and maternal and fetal complications by use of SPSS22 software. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: After two and four hours, Bishop scores were higher in the estradiol group than those in the misoprostol group ($P < 0.05$). Need for oxytocin in the first and second stages of labor was more in the misoprostol group than in the estradiol group ($P = 0.001$). The duration of the first stage in the misoprostol group was higher compared to that in the estradiol group ($P = 0.004$) and there was no statistically significant difference between the lengths of the second and third stages and the type of delivery. ($P > 0.05$)

Conclusion: Estradiol cream can be used to prepare the cervix for childbirth. Use of this method, can reduce the duration of the first stage of labor without any complications for mothers and babies. This method can reduce the rate of cesarean section and result in better health of the mothers and babies.

Keywords: Prostaglandin, Estradiol, Bishop score, Cervical ripening

Received: April 15, 2021

Accepted: Dec 28, 2022

How to cite the article: Jila Agah, Roya Baghani, Mohhamad hasan rakhshani. Comparing the Effect of Estradiol Cream and Vaginal Misoprostol Suppository in Cervical Preparation. SJKU 2023;28(2):51-61.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

مقایسه تاثیر گرم استرادیول و شیاف میزوپروستول واژینال در آماده سازی سرویکس

ژیلا آگاه^۱، رویا باغانی^۲، محمد حسن رخشانی^۳

۱. دانشیار و متخصص زنان، عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

کد ارکید: ۴۰۵۶-۹۲۶۸-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۲. مربی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران، (نویسنده مسئول) پست الکترونیک: ry.baghany@gmail.com ، تلفن ثابت:

۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۲۳۹۹۰۹۵ . کد ارکید: ۷۳۱۴-۱۸۹۷-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۳. استادیار و عضو هیئت علمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

کد ارکید: ۳۷۲۱-۹۱۷۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: یکی از روش های آماده سازی سرویکس برای القای زایمان استفاده از داروها است و استفاده از پروستاگلاندین ها و استرادیول یکی از انواع این روش ها است. این مطالعه با هدف مقایسه استرادیول و میزوپروستول برای آماده سازی سرویکس انجام شده است.

مواد و روش ها: مطالعه روی ۱۰۰ زن باردار که جهت زایمان طبیعی با بیشاپ کمتر از چهارمراجعه کردند، انجام شد که با روش تصادفی در دو گروه شیاف میزوپروستول و گرم استرادیول قرار گرفتند و هر دو ساعت معاینه و نمره بیشاپ سرویکس و پیشرفت زایمان ثبت شد. اگر پس از ۶ ساعت انقباض رحمی مناسب نبود، القا با اکسی توسین با روش مرسوم انجام می شد. در نهایت دو گروه از نظر پیشرفت نمره بیشاپ، شروع انقباضات رحمی، طول مراحل زایمان، میزان سزارین و عوارض مادری و جنینی با استفاده از نرم افزار SPSS22 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. $p < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته ها: نمره ی بیشاپ دو و چهار ساعت بعد، در گروه استرادیول از میزوپروستول بالاتر بود ($P < 0.05$). نیاز به اکسی توسین در مرحله اول و دوم زایمان در گروه میزوپروستول نسبت به استرادیول بیشتر بود ($P = 0.001$). طول مدت مرحله ی اول در گروه میزوپروستول نسبت به استرادیول بیشتر بود ($P = 0.004$) و بین طول مدت مرحله ی دوم، سوم و نوع زایمان تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد. ($P > 0.05$)

نتیجه گیری: از گرم استرادیول می توان جهت آماده سازی سرویکس و القای زایمان استفاده کرد. با این روش طول مدت مرحله اول زایمان کاهش می یابد و در عین حال عوارضی متوجه مادر و نوزاد نمی شود. با این شیوه می توان آمار سزارین را کاهش داد و به سلامت مادران و نوزادان کمک کرد.

کلمات کلیدی: پروستاگلاندین، استرادیول، نمره بیشاپ، نرم شدن دهانه رحم

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۶ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۱/۹/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۷

مقدمه

القای زایمان شایعترین اقدام مداخله‌ای در دوره بارداری زنان محسوب می‌شود. سالانه چهار میلیون نفر در آمریکا زایمان می‌کنند که حدود ۲۰٪ آنان بدون درد مراجعه کرده و تحت القای زایمان قرار می‌گیرند (۱،۲). اگرچه القای زایمان بیشتر به دلیل زایمانهای پست ترم و بیماریهای مادر مانند افزایش فشار خون یا دیابت اجرا می‌شود ولی بین سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۶ افزایش بی‌رویه‌ای در القای الکتیو بدون دلیل پس از ۳۷ هفته اتفاق افتاد (۲). در سالهای اخیر با تاکید فراوان بر آموزشهای لازم در راستای انجام زایمان براساس دستورالعملهای مصوب و نظارت بیشتر مراکز زایمانی، میزان القای زایمان کاهش یافته و در مواردی مانند ترس از زایمان تسریع شده، فاصله بسیار دور محل زندگی از مراکز زایمان و یا عوامل روحی، روانی فرد باردار، تاکید بر القای زایمان پس از ۳۹ هفته است (۳،۴). القاد شرایطی که هنوز سرویکس نرم و نازک شدگی و آمادگی لازم برای زایمان را کسب نکرده منجر به افزایش عدم پیشرفت، سزارین و زایمان طول کشیده می‌شود که خود با عواقب خطرناکی برای جنین یا مادر همراه است (۱). محققان نشان داده‌اند که القای موفق زایمان که مشتمل بر فاصله زمانی کوتاه القای زایمان، کاهش سزارین و پیامدهای مطلوب نوزادی و مادری است، ارتباط مستقیمی با آمادگی سرویکس قبل از شروع اینداکشن دارد (۵،۶). اگرچه عوامل دیگری همچون چندزایی، شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰، وزن نوزاد کمتر از ۳۵۰۰ گرم و روشهای به کار رفته در بی-دردی زایمان می‌توانند در سیر زایمان و موفقیت القای تاثیر داشته باشند (۴،۷) آمادگی سرویکس نقش کلیدی را در القای موفق در بردارد (۸).

آماده سازی سرویکس، نتیجه یک سری مراحل بیوشیمیایی پیچیده است که با بازسازی و اصلاح مولکول های کلاژن پایان می پذیرد. در پاسخ به انقباضات رحمی سرویکس نرم، صاف، شل و باز می شود. در پایان حاملگی هیالورونیک اسید در سرویکس افزایش می یابد که منجر به افزایش مولکول های آب در طول فیبرهای کلاژن می گردد. همچنین مقدار درماتان سولفات کاهش می یابد که سبب کاهش اتصال فیبرهای کلاژن شده و سختی سرویکس کاهش می یابد و این مراحل به اضافه انقباضات رحمی باعث دیلاتاسیون سرویکس می شود (۵). تاکنون روش های مکانیکی و دارویی متعددی جهت آمادگی سرویکس و القای زایمان مورد استفاده قرار گرفته اند. روش های مکانیکی شامل کاتتر بالون دار، دیلاتور هیگروسکوپیک، دیلاتورهای اسموتیک، انفوزیون سالین، برهنه کردن پرده ها و آمینوتومی و روش های دارویی شامل پروستاگلاندین ها، اکسی توسین، میفه پریتون، ریلاکسین (۳) و اخیراً هم استرادیول (۶) داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک ایزوسورباید مونونترات (۷) مورد استفاده قرار گرفته اند.

روش ایده آل نرم شدن دهانه رحم تغییری شبیه به فرآیند رسیدن طبیعی است و این فرآیند باید بدون تحریک بیش از حد رحم رخ دهد. ایمنی، مقرون به صرفه بودن و مقبولیت برای بیماران و پزشکان بسیار مهم است. پروستاگلاندین ها به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و تنها دارویی است که توسط سازمان غذا و دارو تایید شده است (۸،۱۰) که در برخی مطالعات مانند مطالعه سانچس راموس و همکاران (Sanchez-Ramos) با عوارض مانند انقباض بیش از حد رحم و یا مکنونیال همراه است (۱۱). استرادیول نیز در نرم کردن سرویکس مؤثر است. استرادیول نسبت استروژن را در خون بالا می برد،

روش موثرتری را جهت آماده سازی سرویکس و اداره بهطول مدت زایمان، شناسایی کنند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در قالب یک کارآزمایی بالینی پس از اخذ کد اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار در بیمارستان شهیدان مبینی سبزوار در ایران در سال ۱۳۹۵ به انجام رسید. ابتدا از ۱۰۰ زن واجد شرایط شرکت در مطالعه که جهت القای الکتیو به زایشگاه مراجعه می کردند رضایت آگاهانه گرفته شد و سپس توسط یک مامای آموزش دیده و مجرب معاینه انجام و افرادی که واجد شرایط بودند توسط پژوهشگر در یکی از دو گروه به صورت تصادفی قرار می گرفتند و داروی مورد نظر توسط پژوهشگر برای آنها استفاده می شد به طوری که ماما در جریان نوع داروی استفاده شده برای مادران نبود. روش تخصیص تصادفی به این نحوه بود که بر روی دو برگه برای هر گروه یک کد B (گروه استرادیول) و A (گروه میزوپروستول) نوشته شد و در هر روز پژوهشگر یک برگه را انتخاب نموده و بر حسب کد برداشته شده نمونه مورد نظر در یکی از گروه های A, B قرار می گرفت.

معیار های ورود شامل: تعیین اندیکاسیون القای زایمان توسط پزشک معالج بر اساس اندیکاسیون های علمی و مصوب، رضایت شرکت کننده، سن بالای ۱۸ سال و کمتر از ۴۰ سال، سن حاملگی بیشتر یا مساوی ۳۷ هفته، حاملگی تک قلو، نمایش سر جنین، نمره پیشاب کمتر یا مساوی ۴ و معیارهای خروج شامل عدم رضایت فرد، حاملگی دوم و بالاتر، چندقلویی، تخمین وزن جنین بیشتر از ۳۸۰۰ گرم، آنومالی جنین، پارگی کیسه آب، الیگو هیدرآمیوس یا پلی هیدر آمیوس، خونریزی واژینال با شک به دکولمان جفت یا جفت سر راهی در سونوگرافی، غیر مطمئن بودن صدای قلب جنین، انقباض رحمی در هنگام پذیرش، سابقه برش جراحی رحمی مانند سزارین و میومکتومی، بیماریهای زمینه

نظیر همان اتفاقی که تولید پروستاگلاندین ها را تحریک می کند. به نظر می رسد استرادیول تنظیم کننده اولیه بیان گیرنده اکسی توسین نیز باشد. درمان با استرادیول در محیط های زنده یا در کاشته های میومتر موجب افزایش غلظت گیرنده اکسی توسین می شود. (۹) در دهه ۱۹۶۰ افزایش استرادیول خون و تاثیر آن در شروع زایمان در ماه آخر بارداری مطرح شد (۱۲) و پس از آن در دهه های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ مطالعات کارآزمایی بالینی در رابطه با تاثیر استرادیول واژینال یا تزریقی در القای زایمان صورت گرفت که یک تاثیر نسبی را به نمایش می گذاشت (۱۵-۹). در مقابل برخی مطالعات نیز استرادیول را در نرم کردن سرویکس بی تاثیر دانستند (۱۶) ولی در مجموع مطالعات در این زمینه بسیار محدود و نتایج ضدو نقیض است.

امروزه مصرف اکسی توسین در بیشاپ کمتر از چهار قابل قبول نیست چون عوارض ناگوار مادری مانند عدم پیشرفت، افزایش سزارین، آتونی و خونریزی پس از زایمان و نیز عوارض نوزادی مانند کاهش نمره آپگار محتمل است. تأثیر س ای توتک (میزوپروستول) بر آمادگی سرویکس و القای موفق تر زایمان در مقایسه با اکسی توسین توسط مولفین این مقاله در کار آزمایی های قبلی و نیز محققین سراسر دنیا به اثبات رسیده است (۱۷)؛ اما با توجه به این که میزوپروستول ممکن است با تحریک بیش از حد رحم و یا دفع مکنونیوم همراه شود و از سویی در برخی مراکز زایمانی دسترسی به این دارو با دشواری همراه است، یافتن متدهای معادل و موثر برای القای زایمان کاملاً ضروری به نظر می رسد.

نویسندگان این مطالعه به بررسی اثر کرم استرادیول در مقابل شیاف واژینال میزوپروستول پرداختند تا تاثیر استرادیول را برای آمادگی سرویکس و القا موفق بسنجند و با اطلاعات حاصل از این تحقیق بتوانند

ای زائو مانند افزایش فشارخون، صرع، افسردگی و دیابت بودند.

جمع آوری اطلاعات توسط مامای آموزش دیده انجام می شد. ابتدا با استفاده از یک پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک شامل سن، تحصیلات، وضعیت اقتصادی، سابقه مامایی، پزشکی و خانوادگی ثبت می شد. سن حاملگی با تاریخ آخرین قاعدگی و سونوگرافی محاسبه می شد. فرد از نظر صدای قلب جنین و انقباض مونتور شده و معاینه واژینال برای تعیین نمره بیشاپ (bishop score) انجام می شد. بیشاپ اسکور شامل ۵ جزء شامل دیلاتاسیون، افسمان، وضعیت و قوام سرویکس ایستگاه عضو نمایش می باشد و نمره بندی آن از ۰-۱۰ است و هر آیتم بعد از اندازه گیری امتیاز ۰ تا ۲ را به دست می آورد.

در گروه (الف) ابتدا ۲۵ میکروگرم شیاف میزوپروستول به شکل واژینال گذاشته شد در حالی که در گروه (ب) دو اپلیکاتور کامل (۸ گرم) کرم استرادیول در انتهای واژن تخلیه شد. هر دو گروه نمیدانستند که در کدام گروه قرار گرفته اند. علایم حیاتی آنها دقیقاً چک شده و از آنها خواسته شد جهت جذب دارو تا دو ساعت از بستر بلند نشوند و ضمناً صدای قلب جنین و انقباضات با مونتورینگ کنترل می شد. زنان مورد مطالعه هر دو ساعت تحت معاینه قرار گرفته و نمره بیشاپ ثبت می شد. در صورتی که پس از ۶ ساعت انقباض رحمی مناسبی وجود نداشت، القا با اکسی توسین با دستورالعمل مرسوم به طور یکسان با شروع ۲ واحد که هر یک ربع ۲ واحد اضافه می شد، به اجرا در می آمد. در سیر زایمان طول مرحله اول، دوم، سوم و استفاده از

وسایل کمکی زایمان، عدم پیشرفت و سزارین همراه با علت آن ثبت می شد. همچنین انقباضات بیش از حد و مداوم رحمی و اختلالات صدای قلب جنین در هر دو گروه ثبت شد. مداخلات حین زایمان و روشهای به کار رفته جهت بی دردی مد نظر قرار گرفت و همچنین پس از زایمان شرایط نوزاد از نظر آپگار، مکونیا و وزن لحاظ شد. در نهایت دو گروه از نظر پیشرفت نمره پیشاب، شروع انقباضات رحمی، طول مراحل زایمان، میزان سزارین و عوارض مادری و جنینی با استفاده از نرم افزار SPSS22 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده ها بر صورت میانگین و انحراف معیار و فراوانی نشان داده شده است. برای مقایسه داده های کمی با توزیع نرمال از آزمون های مربوط بر آنالیز دو گروهی استفاده شد. هم چنین برای مقایسه داده های کیفی بین دو گروه از روش آماری Chi square و برای سایر موارد مورد مقایسه از روش تحلیل-T Test استفاده گردید. ($P > 0.05$) به عنوان سطح معناداری منظور شد

یافته ها

بین دو گروه از لحاظ سن حاملگی و میانگین شاخص توده ی بدنی اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$) بر اساس آزمون کای اسکور و دقیق فیشر استفاده از روش های کاهش درد، جنس نوزاد و شغل و تحصیلات مادر نیز بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری را نشان نداد. (جدول ۱)

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک مادران شرکت کننده در مطالعه

متغیرها	استرادیول	میزوپروستول	P value
سن حاملگی (هفته) (میانگین \pm انحراف معیار)	۴۰/۶ \pm ۰/۸	۴۰/۲ \pm ۰/۶	۰/۹
شاخص توده بدنی مادر (میانگین \pm انحراف معیار)	۲۳/۴ \pm ۲/۱	۲۳/۸ \pm ۱/۸	۰/۳
استفاده از روش های کاهش درد (فراوانی /)	۳۲/۳	۲۷/۶	۰/۷
	۶۷/۷	۷۲/۴	

۰/۰۹	۴۴/۸	۶۱/۳	دختر	جنس نوزاد(فراوانی %)
	۵۵/۲	۳۸/۷	پسر	
۰/۲	۶۵/۵	۸۰/۶	خانه دار	شغل (فراوانی %)
	۱۳/۹	-	محصل	
	۱۰/۳	۱۲/۹	دانشجو	
۱	۱۰/۳	۶/۵	شاغل	تحصیلات مادر (فراوانی %)
	۱۳/۸	۱۶/۱	ابتدایی	
	۱۷/۲	۱۶/۱	راهنمایی	
	۵۱/۷	۴۸/۴	متوسطه	
	۱۷/۳	۱۹/۴	دانشگاهی	

تی تست بین نمره ی بیشاپ دو ساعت بعد و بیشاپ چهار ساعت بعد، در دو گروه استرادیول و میزوپروستول اختلاف معنی دار آماری وجود داشت.

نتایج آزمون تی تست در جدول ۲ نشان میدهد، امتیاز نمره بیشاپ مادران در شروع مطالعه مشابه بوده و به لحاظ آماری اختلاف معنی دار ندارند ($P=0/07$). براساس نتایج آزمون

جدول ۲: مشخصات مادران بر حسب نمره بیشاپ قبل و بعد از مداخله

P value	میزوپروستول میانگین \pm انحراف معیار	استرادیول میانگین \pm انحراف معیار	متغیرها
۰/۴	۴/۴ \pm ۱/۲	۴/۶ \pm ۱/۴	بیشاپ پذیرش
۰/۰۱	۵ \pm ۰/۱۸	۵/۶ \pm ۰/۱	بیشاپ دو ساعت بعد
۰/۰۰۵	۶/۳ \pm ۰/۲	۷/۲ \pm ۰/۷	بیشاپ چهار ساعت بعد
۰/۲	۸/۱ \pm ۰/۳	۸/۶ \pm ۰/۲	بیشاپ شش ساعت بعد

($P=$) نتایج آزمون تی تست نشان داد بین دو گروه از نظر میزان دفع مکونیوم و نیز نمره آپگار دقیقه یک و ۵ و میزان اختلال در پیشرفت زایمان اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P>0/05$).

یافته ها در جدول ۳ نشان میدهد براساس نتایج آزمون کای اسکوئر و دقیق فیشر زمان شروع انقباضات بین دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد. نیاز به اکسی توسین در مرحله اول و دوم زایمان در دو گروه استرادیول و میزوپروستول اختلاف معنی داری را نشان میدهد. ($0/001$)

جدول ۳. مقایسه اطلاعات مامایی دو گروه

Pvalue	میزوپروستول (%)	استرادیول (%)	متغیر
۰/۰۷	۲۷/۶	۹/۷	بله
	۷۲/۴	۹۰/۳	خیر
۰/۰۰۰	۹۳/۵	۲۰/۷	نیاز به اکسی توسین در مرحله اول زایمان(فراوانی %)

	۶/۵	۷۹/۳	خیر	
	۱۰۰	۵۵/۲	بله	
۰/۰۰۰	-	۴۴/۸	خیر	نیاز به اکسی تو سین در مرحله دوم زایمان(فراوانی)
	-	۳/۲	۶	
۰/۲	۱۷/۲	۶/۵	۸	نمره آپگار دقیقه ۱(فراوانی)
	۸۲/۸	۹۰/۳	۹	
۱/۰۰۰	-	۳/۲	۷	
	۳/۴	۶/۵	۹	نمره آپگار دقیقه ۵(فراوانی)
	۹۶/۶	۹۰/۳	۱۰	
	۱۷/۲	۶/۵	بله	
۰/۲	۸۲/۸	۹۳/۵	خیر	دفع مکنونیوم(فراوانی)

یافته ها در جدول ۴ نشان میدهد، براساس نتایج آزمون تی تست طول مدت مرحله ی اول بین دو گروه استرادیول و میزوپروستول تفاوت معنی داری را نشان داد و بین طول مدت مرحله ی دوم، سوم و نوع زایمان تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد. هیچ زایمانی به سزارین ختم نشد و نوع زایمان طبیعی یا با ابزار تفاوت معنی داری بین دو گروه نشان نداد (P=۰/۰۷).

جدول ۴: طول مدت زایمان بر حسب دقیقه

Pvalue	گروه میزوپروستول میانگین±انحراف معیار	گروه استرادیول میانگین±انحراف معیار	متغیر
۰/۰۰۴	۵/۹±۶۷/۷	۳/۵±۲۶/۳	طول مدت مرحله اول(بر حسب ساعت)
۰/۷	۷۸/۶±۸/۵	۷۴/۵±۷/۹	طول مدت مرحله دوم(بر حسب دقیقه)
۰/۳	۸/۰±۱/۱	۶/۳±۰/۵	طول مدت مرحله سوم(بر حسب دقیقه)

بحث

مطالعات بالینی در مورد استرادیول بسیار محدود است. بیشترین تحقیقات مربوط به دهه ۱۹۸۰ است. لادر (LUTHER) و همکاران اثر مشابهی بین استرادیول والرات تزریقی با پروستاگلاندین E₂ خوراکی از نظر سیر زایمان گزارش کردند (۱۵)(۱۱). مک لنین (Mac Lenin) و همکاران تاثیر مثبتی از ژل واژینال استرادیول مشاهده نکردند (۱۸). در مطالعه مشابهی در سال ۱۹۹۵، اورت (Everet) و همکاران تاثیر کرم استرادیول را با ژل پروستاگلاندین E₂ مساوی دانسته و استفاده از آن را به همراه اکسی توسین توصیه کرده اند (۱۹). تاثیر کرم استرادیول با یافته های تظاهر ژن در سرویکس قابل تفسیر

مطالعه حاضر نشان داد که تاثیر کرم استرادیول در ارتقای نمره پیشاب مشابه میزوپروستول است و طول زایمان در مرحله دوم و سوم و میزان سزارین در دو گروه تفاوت معنادار نداشت. (P>۰/۰۵) در دهه گذشته مطالعات زیادی اثرات مفید شیاف میزوپروستول را در القای موفقیت آمیز زایمان و کاهش سزارین به اثبات رسانده اند. مهمترین نکته منفی در مورد این دارو تحریک بیش از حد انقباض رحمی و دفع مکنونیوم در جنین است (۱۲).

است. راموس (Ramos) و همکاران در ۲۰۱۷ در مطالعه ای که بر گونه های مختلف پستانداران شامل موش، خوکچه هندی، خرگوش و گورکن انجام دادند پی بردند که قبل از شروع انقباض زایمانی نسبت بیان ژنی استروژن به پروژسترون در سرویکس افزایش می یابد و حتی این موضوع در پیشگویی زایمان زودرس کمک کننده است؛ بنابراین با استفاده از کرم استرادیول شروع زایمان را تحریک کرد و سرویکس را به آمادگی رساند. (۲۰). این موضوع با یافته ها و مشاهدات ما در این مطالعه همخوانی دارد. نکته جالب توجه این بود که ما با پیش فرض تاثیر انحصاری استرادیول بر رسیدگی سرویکس این کارآزمایی را آغاز کردیم ولی با کمال تعجب متوجه شروع انقباضات تدریجی چند ساعت پس از جایگذاری دارو در برخی زنان شدیم، بنابراین کرم استرادیول علاوه بر آماده سازی سرویکس بر شروع زایمان فعال تاثیر گزار است. واکنین (Vaknin) در متا آنالیزی در ۲۰۱۰ اعلام کرد میزوپروستول واژینال اگرچه تاثیر معناداری در القا و پیشرفت زایمان دارد ولی خطر انقباض بیش از حد رحمی و دفع مکنونیم جنین را به همراه دارد (۲۲). البته مطالعات نشان داد که این عارضه با مقادیر بیشتر از ۲۵ میکروگرم شایعتر است (۲۴-۲۳) لارمن (Larmon) و همکاران در مطالعه ای که به منظور مقایسه تاثیر میزوپروستول، استرادیول و اکسی توسین در رسیدگی سرویکس انجام دادند تفاوتی در توانایی سه روش گزارش نکردند. (۲۵) داسگوپتا و همکاران (Dasgupta) (۲۰۱۲) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که استفاده از میزوپروستول و استرادیول واژینال نتایج بهتری را در رسیدگی سرویکس نسبت به میزوپروستول به تنهایی دارد (۲۶). در مطالعه الورا (Elora) و همکاران (۲۰۱۲) که اثر میزوپروستول به تنهایی در مقابل میزوپروستول به همراه استرادیول بررسی شد، استرادیول با میزوپروستول بر روی نرم کردن دهانه رحم (به منظور القاء زایمان) اثر سینرژیک داشت (۲۰). نتایج مطالعه توماس و همکاران ۱۹۸۱ نشان

داد که استرادیول واژینال نسبت به پروستاگلاندین اثربخش تر، مطمئن تر، راحت تر و مقرون به صرفه تر است (۲۷). این مشاهدات با مطالعه ما همسویی دارد از این جهت که بر خلاف گروه میزوپروستول هیچکدام از دریافت کنندگان کرم استرادیول با شروع اکسی توسین دچار انقباض بیش از حد رحمی نشدند و ضمناً دفع مکنونیم در آنها کمتر از گروه میزوپروستول بود. قطعاً این مزیت های کرم استرادیول در اطمینان بخشی بیشتر مراقبین مامایی برای القای زایمان موثر خواهد بود.

در مجموع با توجه به یافته های مطالعه حاضر از آنجا که استرادیول سبب شروع انقباضات رحمی و افزایش نمره پیشاپ و کاهش طول مدت مرحله اول زایمان بدون ایجاد عوارض برای مادر و نوزاد می شود، می توان از این شیوه در طول لیبر جهت آماده سازی سرویکس و شروع زایمان استفاده کرد. به این ترتیب علاوه بر کاهش سزارین هایی که به دلیل عدم پیشرفت رخ می دهد، می توان از عوارض ناگوار القا مانند تحریک بیش از حد رحم و مکنونیال شدن نوزاد پیشگیری کرد. این پیامدها به سلامت مادران و نوزادان کمک شایانی خواهد کرد.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد اثر بخشی کرم استرادیول با میزوپروستول برابری می کند ضمن اینکه عوارض ناخواسته داروی مذکور را به همراه ندارد. در مطالعه حاضر به دلیل آسیب پذیر بودن افراد مورد مطالعه و عدم رضایت مادران جهت شرکت در مطالعه و نگران بودن از عوارض احتمالی در مادران مولتی و هایپرینسک مجبور به محدود کردن افراد مورد مطالعه بودیم و قطعاً نتایج مطالعه ما تحت تاثیر این محدودیت ها قرار می گیرد. قطعاً مطالعات گسترده تر در زایشگاه های سطح کشور و دنیا به تکمیل یافته های علمی و عملی این تحقیق کمک خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار و مسئولین محترم بیمارستان شهیدان مبینی به ویژه کارکنان محترم بخش زایمان که در جهت اجرای این پژوهش همکاری نمودند قدردانی و تشکر می‌نماییم.

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با کد اخلاق (IR.MEDSAB.REC.1393.11) و با کد کارآزمایی بالینی IRCTN..P36WWNQ باشد و لازم به ذکر است که هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Agah J, Baghani R, Nazarzadeh M, Borna S. Comparison of effacement curve with dilatation curve for prediction of labor progression. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):102-8. Available from :DOI: 10.1111/jog.13478
2. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(5):435. e1- 6. Available from: DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.023
3. Chiossi G, Yinglei L, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, et al. Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet. Gynecol.* 2013;121(3):561-569. Available from: DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182822193
4. Agah J, Baghani R, Safiabadi-Tali SH. Effects of Continuous vs. Intermittent Method of Entonox on Labor Progress. *Zahedan. J. Res. Med. Sci.* 2015;17(11): 1-3. Available from :DOI:10.17795/zjrms-2215
5. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, society for maternal-fetal medicine, and American college of obstetricians and gynecologists workshop. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1181-1193. Available from :DOI: 10.1097/aog.0b013e3182704880
6. Guinn D A , Davies J K, Jones RO, Sullivan L, Wolf D. Labor induction in women with an unfavorable Bishop score: randomized controlled trial of intrauterine Foley catheter with concurrent oxytocin infusion versus Foley catheter with extra-amniotic saline infusion with concurrent oxytocin infusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):225-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.12.039.
7. Moukhah S, Ahmadi F. Preinduction cervical ripening using oral and vaginal isosorbide dinitrate in patients with term pregnancy: A randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015;17(4):863-870. Available from : DOI: 10.4103/2277-9175.158259
8. Peregrine E, O'brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol* 2006;107(2):227-33. Available from:DOI: 10.1097/01.AOG.0000196508.11431.c0
9. Cunningham F.Gary, Leveno J.Kenneth , Bloom L.Steven , Hauth C.John , Rouse J.Dwight , Spong Y.Catherine. *Williams Obstetrics.* 23 th ed. Mc Graw Hill. USA ,2010:520-535
10. Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and pharmacologic methods of labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1357. Available from:DOI: 10.1097/AOG.0000000000001778

11. Stitely M L , Browning J, Fowler M, Gendron R T, Gherman R B. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2000 Nov;96(5 Pt 1):684-8. Available from: DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01034-6.
12. Chen W, Xue J, Peprah M, Wen S, 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. Available from: DOI: 10.1111/1471-0528.13456
13. Oppegaard K S , Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim B-I. A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2010;117(1):53-61. Available from: DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02435.x
14. Justin J C, Adam J D, Leanne E B, Pollyanna H, Versha C, Yongzhong S, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *ARTICLES| VOLUME 396, ISSUE 10253, P770-778, SEPTEMBER 12, 2020.* Available from :DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31788-8
15. Luther ER, Roux J, Popat R, Gardner A, Gray J, Soubiran E, et al. The effect of estrogen priming on induction of labor with prostaglandins. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3):351-7. Available from :DOI: 10.1016/0002-9378(80)90920-5
16. Zuidema, LJ, Khan-Dawood F, Dawood M Y, Work B A. Hormones and cervical ripening: Dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estriol, and progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;155(6): 1252–1254. Available from:DOI: 10.1016/0002-9378(86)90154-7
17. Agah J, Zare F, Estiry M. A comparison study of outcome of induction of labor with vaginal misoprostol versus oxytocin: A randomized clinical trial. *Life Sci.* 2013; 10(8): 203-205
18. MacLENNAN AH, Green RC, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC, Seamark RF. Cervical ripening with combinations of vaginal prostaglandin F2-alpha estradiol, and relaxin. *Obstet gynecol.* 1981;58(5):601-4.
19. Magann E F, Perry K G, Dockery J R, Bass J D, Chauhan S P, Morrison J C. Cervical ripening before medical induction of labor: a comparison of prostaglandin E2, estradiol, and oxytocin. *AJOG.* 1995; 172(6): 1702–8. Available from: DOI: 10.1016/0002-9378(95)91401-3
20. Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Muñoz de Toro M, Montes GS, et al. Estrogen and progesterone modulation of eosinophilic infiltration of the rat uterine cervix. *Steroids.* 2000;65(7):409-14. Available from: DOI: 10.1016/s0039-128x(00)00098-2
21. Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and meta analysis. *AJOG.* 2010;203(5):418-29. Available from: DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.038
22. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;6 (10):1-325. Available from :DOI: 10.1002/14651858.CD000941.pub2
23. Rossi R, Warshak CR, Masters HR, Regan JK, Kritzer SA, Magner KP: Comparison of efficacy between prostaglandin and mechanical cervical ripening in the setting of small for gestational age neonates. *AJOG.* 2017;216(1):176-9. Available from: DOI: 10.1080/14767058.2018.1474873

24. Larmon JE1, Magann EF, Dickerson GA, Morrison JC. Outpatient cervical ripening with prostaglandin E2 and estradiol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(2):113-117. Available from: DOI: 10.1080/jmf.11.2.113.117
25. Dasgupta E, Singh G. Vaginal misoprostol vs vaginal misoprostol with estradiol for labor induction: a prospective double blind study. *J Obstet Gynecol India.* 2012; 62(1):47-51. Available from: DOI: 10.1007/s13224-012-0156-6
26. Thomas J, Kelly AJ, Kavanagh J. Oestrogens alone or with amniotomy for cervical ripening or induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;7(4):1-55. Available from: DOI: 10.1002/14651858.CD003393