

مقایسه اثر ایزوسوربايد مونونیترات و استرادیول واژینال در نرم کردن سرویکس در حاملگی‌های ترم: یک مطالعه کار آزمایی بالینی

دکتر گیتی رحیمی^۱، دکتر فرهاد پورفری^۲، دکتر نسرین فولادی^۳، دکتر نوشین چم حیدر^۴، دکتر سمیرا شهباززادگان*

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۲. استاد گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۳. رزیدنت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۴. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۰۷

خلاصه

مقدمه: آماده‌سازی سرویکس معمولاً قبل از شروع انقباضات لیبر شروع می‌شود و برای دیلاتاسیون و عبور جنین لازم است. با توجه به اهمیت زایمان طبیعی و کاهش خطر سزارین، آمادگی سرویکس زنان باردار از اولویت‌های مامایی می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر تجویز ایزوسوربايد مونونیترات در مقایسه با استرادیول بر آمادگی سرویکس و القاء زایمان و عوارض این دو دارو انجام شد.

روش کار: این مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور در سال ۱۳۹۵ بر روی ۹۹ نفر از زنان باردار بالای ۴۰ هفته مراجعه‌کننده به بیمارستان علوی اردبیل انجام شد. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در سه گروه ایزوسوربايد مونونیترات، استرادیول و دارونما قرار گرفتند و داروها به صورت سرپایی در فورنیکس خلفی بیماران قرار داده شد. هر ۳ گروه بعد از ۱۲ ساعت بستری شدند و در صورت نمره بیشاپ کمتر از ۶، دوزهای قبلی در تمام گروه‌ها تکرار شد. معاینات دهانه رحم هر ۲ ساعت و فشارخون و تعداد ضربان قلب مادر هر ۴ ساعت تا هنگام زایمان صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های آنوا یک‌طرفه، کای اسکوئر و کروسکال والیس انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: زمان آماده‌سازی سرویکس تا زایمان در گروه ایزوسوربايد و استرادیول یکسان ($p=0/381$)، ولی در هر دو به طور معنی‌داری کمتر از دارونما بود ($p=0/016$). ایزوسوربايد و استرادیول نمره بیشاپ سرویکس را افزایش دادند. بین گروه‌ها از نظر طول فاز فعال زایمان اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/860$). با وجود اینکه گروه دارونما دارای بیشترین فراوانی سزارین بود، ولی در مجموع سه گروه مورد مطالعه از نظر نوع زایمان تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/484$). فراوانی عوارض دارویی در مادران گروه‌های ایزوسوربايد و استرادیول بیشتر از دارونما بود.

نتیجه‌گیری: ایزوسوربايد مونونیترات و استرادیول واژینال به طور مشابه نمره بیشاپ را تغییر دادند و سبب کوتاه شدن فاصله آماده‌سازی تا زایمان شدند. هر دو دارو سبب کاهش زمان بستری تا زایمان، هزینه تحریک زایمان و بهبود تجربه زایمان شدند، بدون اینکه نیاز به استفاده از وسایل کمکی و یا اعمال جراحی باشد.

کلمات کلیدی: ایزوسوربايد مونونیترات، استرادیول، نرم کردن سرویکس

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سمیرا شهباززادگان؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران. تلفن: ۰۴۵-۳۳۷۲۶۰۸۵
پست الکترونیک: samirashahbazzadegan2000@yahoo.com

مقدمه

حاملگی‌های طول کشیده موجب افزایش خطرهای مادری و جنینی شده و در واقع خطر از هفته ۴۰ بارداری شروع به افزایش می‌کند، بنابراین بر اساس منابع، دخالت و ارزیابی از سن ۴۰ هفته بارداری شروع می‌شود. علل احتمالی حاملگی‌های طول کشیده، می‌تواند ناشی از پایین بودن میزان استروژن از حد معمولی و کاهش آزاد شدن اکسید نیتریک دهانه رحم باشد (۱، ۲). خطراتی مانند آسیب جنین، اولیگوهایدرآمینوس، آسپیراسیون مکنونیوم، دیسترس حین تولد و مرده‌زایی در زایمان‌های پس از موعد بیشتر مشاهده می‌شود. خطرات مادری مانند تروما، خونریزی و ناهنجاری‌های زایمان نیز از عوارض حاملگی‌های پس از موعد می‌باشند (۳). بنابراین ایجاد مداخله در آماده‌سازی دهانه رحم جهت ختم بارداری، اقدامی منطقی به نظر می‌رسد.

آماده‌سازی سرویکس، یکی از مشکلات مامایی محسوب می‌شود و معمولاً قبل از شروع انقباضات لیبر شروع شده و برای دیلاتاسیون و عبور جنین لازم است (۴). آماده‌سازی سرویکس، نتیجه یک سری مراحل بیوشیمیایی پیچیده است که با بازسازی و اصلاح مولکول‌های کلاژن پایان می‌پذیرد. در پاسخ به انقباضات رحمی سرویکس نرم، صاف، شل و باز می‌شود. در پایان حاملگی هیالورونیک اسید در سرویکس افزایش می‌یابد که منجر به افزایش مولکول‌های آب در طول فیبرهای کلاژن می‌گردد. همچنین مقدار درماتان سولفات کاهش می‌یابد که سبب کاهش اتصال فیبرهای کلاژن شده و سختی سرویکس کاهش می‌یابد و این مراحل به اضافه انقباضات رحمی باعث دیلاتاسیون سرویکس می‌شود (۵). تاکنون روش‌های مکانیکی و دارویی متعددی جهت آمادگی سرویکس و القای زایمان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. روش‌های مکانیکی شامل کاتر بالون‌دار، دیلاتور هیگروسکوپیک، دیلاتورهای اسموتیک، انفوزیون سالین، برهنه کردن پرده‌ها و آمینوتومی و روش‌های دارویی شامل پروستاگلاندین‌ها، اکسی‌توسین، می‌فپریستون، ریلکسین (۳) و اخیراً هم استرادیول (۶) و

داروهای آزاد کننده اکسید نیتریک (ایزوسورباید مونونیترات) (۷) مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

اکسید نیتریک یک رادیکال آزاد با نیمه‌عمر کوتاه است که در شروع انقباضات رحم نقش دارد. سلول‌های التهابی مانند IL1، TNF و IL8 سبب شکسته شدن پل‌های ارتباطی فیبرهای کلاژن شده و در افزایش فعالیت سیستم تولیدکننده اکسید نیتریک مؤثرند. اکسید نیتریک سبب افزایش فعالیت متالوپروتئینازها، آپوپتوز سلولی و گلوکوکورمیکان در سرویکس می‌شود. به علاوه متابولیت‌های اکسید نیتریک در سرویکس در آغاز انقباضات رحم افزایش می‌یابند. تولید اکسید نیتریک در زایمان پس از موعد اندک است. سردرد و هیپوتانسیون، از عوارض نیترات هستند. در زنان و مامایی برای درمان زایمان پره‌ترم، شل کردن حاد رحم برای خروج آسان جنین، خروج دستی جفت و بهبود جریان خون جنینی، از دهنده‌های اکسید نیتریک استفاده شده است (۷، ۸).

استرادیول در نرم کردن سرویکس مؤثر است. استرادیول نسبت استروژن را در خون بالا می‌برد، نظیر همان اتفاقی که تولید پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌کند. مصرف استرادیول نیز باعث بهبود نمره بیشاپ در افرادی می‌شود که قرار است تحت القای زایمان قرار گیرند و میزان خطر سزارین را کاهش می‌دهد (۶).

در مطالعه آگاروال و همکاران (۲۰۱۲) که تأثیر ایزوسورباید مونونیترات در نرم کردن سرویکس و آمادگی آن قبل اینداکشن در حاملگی‌های پست‌ترم ارزیابی شد، استفاده از ایزوسورباید مونونیترات سبب تغییر در نمره بیشاپ، کاهش مدت زمان بستری تا زایمان و کاهش موربیدیتة مادری و جنینی شد؛ به طوری که ۲۴ ساعت بعد از استفاده از ایزوسورباید مونونیترات، آمادگی دهانه رحم برای اینداکشن نسبت به گروه پلاسبو به طور قابل توجهی افزایش پیدا کرده بود (۹). رید و همکاران (۲۰۱۱) که به بررسی تأثیر ایزوسورباید مونونیترات در نرم کردن سرویکس پرداختند، نشان دادند ۳ دوز ایزوسورباید مونونیترات به صورت واژینال به فاصله ۱۶ ساعت می‌تواند سبب پیشرفت روند اینداکشن شود و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه بوده و سبب رضایت زنان می‌شود (۱۰).

هر گروه با احتساب موارد ریزش، ۳۳ نفر محاسبه گردید. پس از کسب رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان علوی به‌دلیل ختم حاملگی و دهانه رحم نامطلوب که نیاز به القاء زایمان داشتند، بر اساس معیارهای ورودی انتخاب شدند. در ابتدای مطالعه اخذ شرح حال بالینی و انجام معاینات بالینی شامل ارزیابی نمره بیشاپ، کنترل علائم حیاتی (فشارخون، درجه حرارت و تعداد ضربان قلب مادر)، معاینات سیستمیک پایش قلب جنین و انقباضات رحمی توسط پژوهشگر انجام شد. جهت بررسی آماده شدن سرویکس از روش معتبر نمره بیشاپ (دیلاتاسیون، طول، وضعیت، قوام و جایگاه سرویکس) که یک معیار کمی است، استفاده شد (۲).

مادران با حاملگی طول کشیده بعد از اخذ نوار قلب و اطمینان از الگوی ضربان قلب جنین به صورت تخصیص تصادفی در یکی از سه گروه دریافت‌کننده قرص ایزوسورباید مونونیترات واژینال ۲۰ میلی‌گرم (۳۳ نفر)، استرادیول واژینال ۲۵ میکروگرم (۳۳ نفر) و قرص دارونما (۳۳ نفر) قرار گرفتند. واحدهای پژوهش و پژوهشگر نسبت به قرارگیری در گروه‌ها بی‌اطلاع بودند. در گروه ایزوسورباید مونونیترات واژینال، ۱ عدد قرص ۲۰ میلی‌گرمی ایزوسورباید مونونیترات به‌صورت سرپایی در فورنیکس خلفی قرار داده شد. در گروه استرادیول واژینال، ۱ عدد قرص ۲۵ میکروگرمی به‌صورت سرپایی در فورنیکس خلفی قرار داده شد و همچنین در گروه دارونما ۱ عدد قرص دارونما به‌صورت سرپایی در فورنیکس خلفی قرار داده شد. تمام مادران ۱۲ ساعت بعد بستری شده و مورد معاینه مجدد نمره بیشاپ قرار گرفتند. در تمام مادران مشارکت‌کننده در این مطالعه بعد از اولین دوز دارو نمره بیشاپ کمتر از ۶ بود به همین دلیل دوزهای قبلی در تمامی گروه‌ها تکرار شد. بعد از به‌کار بردن دومین دوز، معاینات دهانه رحم هر ۲ ساعت توسط پژوهشگر و دیگر همکاران دستیار زنان صورت گرفت، بدین جهت قبل از شروع مطالعه ضریب همبستگی بین مشاهده‌گرها تعیین و در صورت لزوم با آموزش لازم، پایایی بین مشاهده‌گرها افزایش و به حد مطلوب رسانده شد. ضریب همبستگی بین مشاهده‌گرها

در مطالعه الورا و همکاران (۲۰۱۲) که اثر میزوپروسترول به تنهایی در مقابل میزوپروسترول به همراه استرادیول بررسی شد، استرادیول با میزوپروسترول بر روی نرم کردن دهانه رحم (به منظور القاء زایمان) اثر سینرژیک داشت (۷). نتایج مطالعه ترومانس و همکاران (۱۹۸۱) نشان داد که استرادیول واژینال نسبت به پروستاگلاندین E₂ اثربخش‌تر، مطمئن‌تر، راحت‌تر و مقرون به صرفه‌تر است (۱۱).

با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای به‌منظور بررسی مقایسه‌ای تأثیر استرادیول در مقابل ایزوسورباید انجام نگرفته و مطالعات انجام شده تنها به بررسی تأثیر هر یک از این دو دارو به تنهایی یا در مقایسه با داروهای دیگر پرداخته‌اند، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر تجویز ایزوسورباید مونونیترات در مقایسه با استرادیول بر آمادگی سرویکس و القاء زایمان و عوارض این دو دارو انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور با شماره ثبت IRCT2015053122507N1 در سال ۱۳۹۵ بر روی ۹۹ نفر از زنان باردار بالای ۴۰ هفته مراجعه‌کننده به بیمارستان علوی اردبیل انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری بالای ۴۰ هفته، تک قلو، نمایش سر، سالم بودن پرده‌های جنینی، بیشاپ اسکور کمتر از ۶، مانیتورینگ جنینی سالم، فقدان انقباضات رحمی، فقدان سابقه ترومبوآمبولی، فقدان مشکلات سیستمیک در تاریخچه و معاینه و سن بین ۱۵-۳۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: زنان با پره‌اکلامپسی، سابقه سزارین قبلی، هرپس تناسلی فعال، پلی هیدروآمنیوس، جفت سرراهی یا احتمال دکولمان جفت، پارگی پرده‌ها، سابقه بیماری تنفسی یا قلبی، وجود هر نوع کنترااندیکاسیون القاء زایمان، وجود سابقه ترومبوفلیبیت (ترومبوآمبولی) و فشار سیستولی کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه بود. حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعات قبلی (۱۵-۱۲) با احتساب $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/2$ ، $Z_{1-\alpha/2}=1/96$ ، $Z_{1-\beta}=0/84$ واریانس گروه مداخله و کنترل به ترتیب $1/46$ و $1/31$ و $\mu_1 - \mu_2 = 0.1$ در

یافته‌ها

در این مطالعه سه گروه مورد مطالعه از نظر مشخصات فردی (تحصیلات، سن، وزن، قد)، سن بارداری و نمره بیشاپ تفاوت معنی‌داری نداشتند و مشابه بودند ($p=0/168$). بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف معنی‌داری در میانگین نمره بیشاپ ثانویه سه گروه مشاهده شد ($p=0/046$). بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه دوه‌دوی گروه‌ها، گروه استرادیول و دارونما از نظر نمره بیشاپ ثانویه، اختلاف آماری معنی‌داری داشتند ($p=0/035$), ولی از نظر سایر موارد مشابه بودند. همچنین بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف معنی‌داری در میانگین نمره بیشاپ ثالثیه سه گروه مشاهده شد ($p=0/007$). در مقایسه دو به دوی گروه‌ها، دو گروه ایزوسورباید و استرادیول از نظر نمره بیشاپ ثالثیه، مشابه یکدیگر بوده ($p=0/860$) و به‌طور معنی‌داری بیشتر از دارونما بودند (جدول ۱ و ۲).

۹۰٪ بود. همچنین فشارخون و تعداد ضربان قلب مادر هر ۴ ساعت کنترل می‌شد استفاده از دارو بعد از ۲ دوز قطع شد و مادران مورد انفوزیون اکسی‌توسین طبق پروتکل برای القای زایمان قرار گرفتند و تا خاتمه بارداری تحت نظر قرار گرفتند. عوارض دارویی، روش زایمان، نمره آپگار دقیقه اول و پنج، بستری در NICU و وزن نوزادان ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و روش‌های آمار توصیفی شامل فراوانی و میانگین و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، کای اسکوتر و کروسکال والیس انجام شد. در این مطالعه ملاحظات اخلاقی شامل: کسب مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دریافت کد IRCT، کسب رضایت آگاهانه کتبی از بیماران و خارج نمودن زنان دارای معیار خروج از مطالعه، مدنظر قرار گرفت.

جدول ۱- آزمون کروسکال والیس جهت مقایسه بیشاپ اسکور اولیه، ثانویه و ثالثیه، مدت آماده‌سازی و مدت مراحل زایمان در سه گروه مورد بررسی

سطح معنی‌داری*	دارونما		استرادیول		قرص ایزوسورباید	
	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۳۶۹	۳/۱۲ \pm ۹/۶		۲/۸۸ \pm ۱/۰۸		۳/۲ \pm ۰/۹۹	
۰/۰۴۶	۳/۹۳ \pm ۱/۰۳		۴/۷۹ \pm ۱/۲		۴/۳۴ \pm ۱/۵۷	
۰/۰۰۷	۵/۹ \pm ۱/۹۵		۷/۵ \pm ۱/۲۸		۷/۲۴ \pm ۱/۸	
۰/۰۰۱ [#]	۳۱/۹۲ \pm ۲/۸۹		۲۹/۸۶ \pm ۱/۳۹		۳۰/۴۷ \pm ۱/۷۱	
۰/۵۴۵	۳۰۷/۲ \pm ۱۱۳/۲۳		۲۷۹ \pm ۹۱/۳۵		۲۶۵/۱۶ \pm ۱۰۳/۹۵	
۰/۱۹۱	۷۰/۵ \pm ۲۷/۵		۵۸/۰۶ \pm ۲۹/۷		۶۹/۰۷ \pm ۴۷/۶۹	
۰/۸۵۱	۱۵/۰۱ \pm ۵/۶		۱۴/۳۵ \pm ۳/۸		۱۴/۸ \pm ۳/۳۷	

* آزمون کروسکال والیس

جدول ۲- آزمون من‌ویتنی جهت مقایسه دوه‌دوی گروه‌ها در بیشاپ اسکور ثانویه و ثالثیه

سطح معنی‌داری	بیشاپ اسکور ثانویه		بیشاپ اسکور ثالثیه		(J)	(I)
	تفاوت میانگین (I-J)		تفاوت میانگین (I-J)			
۰/۸۶۰	-۰/۲۸۹		۰/۳۸۱		استرادیول	ایزوسورباید
۰/۰۲۸	*۱/۲۷۵		۰/۴۳۷		دارونما	ایزوسورباید
۰/۰۱۴	*۱/۵۶۵		۰/۰۳۵		دارونما	استرادیول

نتایج آزمون من‌ویتنی در مقایسه دو به دوی گروه‌ها، گروه ایزوسوربايد و استرادیول از نظر مدت آماده‌سازی سرویکس تا زایمان مشابه بودند ($p=0/381$)، ولی هر دو به‌طور معنی‌داری زمان کوتاه‌تری از دارونما داشتند (جدول ۳).

بر اساس جدول ۱، میانگین مدت آماده‌سازی سرویکس تا زایمان در گروه قرص ایزوسوربايد $1/71 \pm 30/47$ ، در گروه استرادیول $1/39 \pm 29/86$ و در گروه دارونما $2/89 \pm 31/92$ ساعت بود که بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف معنی‌داری در زمان آماده‌سازی سه گروه وجود داشت ($p=0/001$). بر اساس

جدول ۳- آزمون من‌ویتنی جهت مقایسه دو به دوی گروه‌ها برای مدت آماده‌سازی سرویکس تا زایمان (ساعت)

مدت آماده‌سازی		(J)	(I)
سطح معنی‌داری	تفاوت میانگین (I-J)		
0/381	0/610	استرادیول	ایزوسوربايد
0/016	-1/45	دارونما	ایزوسوربايد
0/001	-2/06	دارونما	استرادیول

با این حال در تمامی مراحل، دارونما بیشترین مدت زمانی را داشت. بر اساس نتایج جدول ۴، فراوانی سزارین در گروه قرص ایزوسوربايد $2/21\%$ ، در گروه استرادیول $2/15\%$ و در گروه دارونما $3/27\%$ بود. دارونما دارای بیشترین فراوانی سزارین بود، ولی بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، نوع زایمان در سه گروه مشابه بود و سه گروه از این نظر تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/484$).

در بررسی مدت مراحل مختلف زایمان بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، علی‌رغم مدت زمان کوتاه‌تر مرحله اول در گروه قرص ایزوسوربايد، میانگین سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($p=0/545$). بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف معنی‌داری در زمان مدت مرحله دوم و سوم سه گروه نیز وجود نداشت ($p=0/191$) (جدول ۱). علی‌رغم عدم وجود اختلاف معنی‌دار در مدت مراحل اول، دوم و سوم در بین گروه‌ها،

جدول ۴- مقایسه فراوانی نوع زایمان در سه گروه مورد بررسی

سطح معنی‌داری*	دارونما	استرادیول	قرص ایزوسوربايد	طبیعی
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
0/484	24 (72/7)	28 (84/8)	26 (78/8)	
	9 (27/3)	5 (15/2)	7 (21/2)	سزارین

* آزمون کای اسکوئر

نفر $8/78\%$ از مادران دارای یکی از انواع عوارض دارویی بودند. در بررسی نوع عارضه در گروه استرادیول نیز سردرد بالاترین ($4/45\%$) و گرگرفتگی کمترین (3%) فراوانی را داشتند. در گروه دارونما فقط ۲ نفر (6%) از مادران دارای عارضه بودند که از نوع خارش بود (جدول ۵).

در بررسی عوارض دارویی در سه گروه، ۲۸ نفر (84%) از مادران گروه ایزوسوربايد، دارای یکی از انواع عوارض دارویی بودند. در بررسی نوع عارضه در گروه ایزوسوربايد افت فشارخون (84%) و سردرد ($33/3\%$) بیشترین فراوانی را داشتند و خارش، تهوع و سرگیجه (3%) کمترین فراوانی را داشتند. در گروه قرص استرادیول ۲۶



جدول ۵- مقایسه فراوانی عوارض دارویی در مادر در سه گروه

عارضه	گروه		
	قرص ایزوسورباید تعداد (درصد)	استرادیول تعداد (درصد)	دارونما تعداد (درصد)
مادران دارای عارضه	۲۸ (۸۴)	۲۶ (۷۸/۸)	۲ (۶/۰۶)
سردرد	۱۱ (۳۳/۳)	۱۵ (۴۵/۴)	-----
سرگیجه	۱ (۳/۰۳)	۱۰ (۳۰/۳)	-----
افت فشارخون	۲۸ (۸۴)	۱۰ (۳۰/۳)	-----
قرمزی پوست	۶ (۱۸/۲)	۲ (۶/۰۶)	-----
گرگرفتگی	۵ (۱۵/۱۵)	۱ (۳/۰۳)	-----
استفراغ	۶ (۱۸/۲)	-----	-----
خارش	۱ (۳/۰۳)	-----	۲ (۶/۰۶)
تهوع	۱ (۳/۰۳)	۷ (۲۱/۲۱)	-----

در بررسی میزان بستری در NICU در سه گروه، ۲ نفر (۶/۱٪) از گروه ایزوسورباید، ۳ نفر (۹/۱٪) از گروه استرادیول و ۴ نفر (۱۲/۱٪) از گروه دارونما در NICU بستری شدند که دارونما بیشترین مقدار بستری و ایزوسورباید کمترین مقدار بستری را به خود اختصاص دادند، ولی بر اساس نتایج آزمون کای اسکور، اختلاف معنی‌داری در فراوانی میزان بستری شدن سه گروه وجود نداشت (p=۰/۶۶۳) (جدول ۶).

بر اساس نتایج آزمون کای اسکور در بررسی نمره آپگار نوزادان در دقیقه اول، فراوانی آپگار ۹ در گروه قرص ایزوسورباید به‌طور معنی‌داری بیشترین و استرادیول کمترین بود (p=۰/۰۲۱). بر اساس نتایج آزمون کای اسکور در بررسی نمره آپگار نوزادان در دقیقه پنجم، فراوانی آپگار ۱۰ در گروه قرص ایزوسورباید و دارونما به‌طور معنی‌داری بیشتر از استرادیول بود (p=۰/۰۸۸). در بررسی وزن نوزاد نیز، اختلاف معنی‌داری در وزن نوزادان سه گروه وجود نداشت (p=۰/۷۲۶) (جدول ۶).

جدول ۶- مقایسه نمره آپگار دقیقه اول و پنج، بستری در NICU و وزن نوزادان در سه گروه

متغیر	گروه		
	قرص ایزوسورباید تعداد (درصد)	استرادیول تعداد (درصد)	دارونما تعداد (درصد)
۸	۲ (۶/۱)	۸ (۲۴/۲)	۶ (۱۸/۲)
آپگار دقیقه اول	۳۱ (۹۳/۹)	۲۵ (۷۵/۸)	۲۷ (۸۱/۸)
۹	۲ (۶/۱)	۷ (۲۱/۲)	۲ (۶/۵)
آپگار دقیقه ۵	۳۱ (۹۳/۹)	۲۶ (۷۸/۸)	۳۱ (۹۳/۹)
بستری در NICU	بله	۳ (۹/۱)	۴ (۱۲/۱)
خیر	۳۱ (۹۳/۹)	۳۰ (۹۰/۹)	۲۹ (۸۷/۹)
میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
وزن نوزاد	۳۵۰۴/۸ ± ۲۹۲/۵	۳۵۲۲/۷ ± ۲۸۰/۰۹	۳۵۶۲/۱ ± ۲۷۱/۷۸

* آزمون کای اسکور، # آزمون آنوای یک‌طرفه

استفاده از پروستاگلاندین‌ها در کاهش زمان بستری تا زایمان در بیماران و رضایت زنان وجود دارد. در مطالعه حبیب و همکاران (۲۰۰۸)، بولاپروگادا و همکاران (۲۰۰۶)، بولاپرو و همکاران (۲۰۰۷) و اکرهود و همکاران (۲۰۰۳)، میانگین زمان بستری تا زایمان در گروه ایزوسورباید مونونیترات کوتاه‌تر از دارونما بود که با

بحث

در مطالعه حاضر داروی ایزوسورباید مونونیترات و استرادیول اثر مشابهی در کوتاه شدن فاصله آماده‌سازی سرویکس تا زایمان داشتند. این زمان نسبت به پلاسبو به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود. گزارشات زیادی مبنی بر

در مطالعه حاضر میانگین طول فاز فعال در سه گروه مشابه بود. علی‌رغم عدم وجود اختلاف معنی‌دار، با این حال در تمامی مراحل، دارونما بیشترین مدت زمانی را داشت. بنت و همکاران (۲۰۰۴) اظهار داشتند که طول مدت فاز فعال در افراد مختلف متفاوت است و بستگی به تعداد زایمان، نمایش و وضعیت جنین، شکل و اندازه لگن، میزان دیلاتاسیون سرویکس و وضعیت انقباضات رحمی دارد (۲۲). در مطالعه یزدی‌زاده و همکاران (۲۰۱۲)، میانگین طول فاز فعال زایمان در دو گروه ایزوسورباید مونونیترات و دارونما تفاوت نداشت (۲۳). در مطالعه حاضر گروه دارونما دارای بیشترین فراوانی سزارین بود، ولی در مجموع سه گروه مطالعه از نظر نوع زایمان (سزارین - زایمان واژینال) تفاوت معنی‌داری نداشتند. این نتایج در مورد زایمان سزارین با نتایج حبیب و همکاران (۲۰۰۸) (۱۲)، نونس و همکاران (۲۰۰۶) (۲۴) و دهقانی فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۱) (۱۸) مشابه بود. در مطالعه عثمان و همکاران (۲۰۰۶) نوع زایمان، اعم از سزارین و زایمان واژینال در دو ایزوسورباید مونونیترات و ژل واژینال PGE2 تفاوتی نداشت (۲۵).

در مطالعه حاضر در بررسی عوارض جانبی، عوارض دارویی در مادران گروه‌های ایزوسورباید و استرادیول بیشتر از گروه دارونما بود. شایع‌ترین عارضه در گروه ایزوسورباید، افت فشارخون و سردرد و در گروه استرادیول، سردرد بود. در مطالعه لطفعلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸) نیز سردرد در گروه ایزوسورباید مونونیترات بیشتر از گروه میزوپروستون بود (۱۷). در مطالعه بولارو و همکاران (۲۰۰۷) در ۸۸٪ گروه ایزوسورباید مونونیترات و ۸٪ گروه دارونما، سردرد گزارش شد (۱۴). در مطالعه حبیب و همکاران (۲۰۰۸) میزان بروز سردرد در گروه ایزوسورباید ۱۱٪/۷۶ بود و در گروه دارونما هیچ‌یک از افراد دچار سردرد نشدند (۱۲). کمتر بودن وجود سردرد در مطالعه حبیب می‌تواند ناشی از تفاوت در عوامل فرهنگی در ابراز درد باشد.

در مطالعه رادولویک و همکاران (۲۰۰۷) (۱۸)، اگرهود و همکاران (۲۰۰۳) (۱۵)، حقیقی و همکار (۲۰۰۴) (۲۵)، عثمان و همکاران (۲۰۰۶) (۲۴)، مقتدایی و همکار (۲۰۰۸) (۲۶) و دهقانی فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۱)

نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۵-۱۲)، اما کریشنامورتی و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که ایزوسورباید مونونیترات در نرم کردن سرویکس غیر مؤثر است (۱۶) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. این محققین دلیل عدم تأثیر این دارو را، پرایمی‌پار بودن تمامی مشارکت‌کنندگان دانستند و ذکر کردند که احتمالاً تأثیر این دارو بر مادران چندزا بیشتر است که آگاروال و همکاران نیز به این نکته اشاره نمودند. در مطالعه لطفعلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸)، ایزوسورباید مونونیترات درمان مؤثر در پیشرفت نمره بیشاب و مقرون به صرفه ذکر شد (۱۷).

در مطالعه دهقانی فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۰)، میانگین زمان آماده‌سازی دهانه رحم تا زایمان در گروه ایزوسورباید مونونیترات نسبت به سنتوسینون اختلاف معنی‌داری نداشت (۱۸). نتایج مطالعه رادولویک و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد دیلاتاسیون سرویکس در ۳ ماهه اول بارداری تحت تأثیر میزوپروستول بیشتر از قرص ایزوسورباید مونونیترات است (۱۹). در مطالعه الورا و همکاران (۲۰۱۲) استرادیول با میزوپروستول بر روی نرم کردن دهانه رحم، اثر سینرژیک داشت (۷).

در مطالعه حاضر گروه ایزوسورباید و استرادیول از نظر مدت آماده‌سازی سرویکس تا زایمان مشابه بودند، ولی هر دو گروه به‌طور معنی‌داری زمان کوتاه‌تری از دارونما داشتند و هر دو دارو (ایزوسورباید و استرادیول) نمرهٔ بیشاب سرویکس را افزایش دادند. مطالعات متعددی همسو با این یافته است (۱۵، ۲۰)، اما در مطالعه بولارو و همکاران (۲۰۰۷) به جز ۲۲٪ در گروه دارو و ۸٪ در گروه دارونما که قبل از ۲۴ ساعت وارد زایمان خودبه‌خودی شدند، در سایر افراد گروه تغییری در نمرهٔ بیشاب مشاهده نشد (۱۴) که با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. این تفاوت به احتمال زیاد ناشی از این است که در مطالعه بولارو، قرص ایزوسورباید مونونیترات ۴۰ میلی‌گرم به صورت تک دوز، ۲۴ ساعت قبل از بستری به مادران داده می‌شد. مطالعات ترومانس و همکاران (۱۹۸۱) (۱۱) و روزتوکیل و همکاران (۱۹۹۸) (۲۱) مؤید اثربخشی کافی، مقرون به صرفه بودن و راحتی استرادیول واژینال بودند.

افراد مختلف اشاره کرد که کنترل این متغیرها از عهده محقق خارج بود.

نتیجه‌گیری

ایزوسورباید مونونیترا و استرادیول واژینال به‌طور مشابه نمره بیشاپ را تغییر دادند و سبب کوتاه شدن فاصله آماده‌سازی تا زایمان شدند. هر دو دارو سبب کاهش زمان بستری تا زایمان، کاهش هزینه تحریک زایمان و بهبود تجربه زایمان بدون افزایش در میزان استفاده از وسایل کمکی و یا اعمال جراحی شدند. شاید مهم‌ترین عامل بکارگیری از مواردی که به شکل سرپایی قابل استفاده می‌باشد، میزان رضایت زنان از این روش و احساس بهتری از نظر فاصله زمانی تحریک تا زایمان است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام کسانی که در انجام این پروژه همکاری و حمایت نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

(۱۷) نیز به بروز عارضه جانبی سردرد اشاره کردند. در مطالعه حاضر، ۱ نفر در گروه ایزوسورباید و ۲ نفر در گروه دارونما دچار خارش شدند که با توجه با این موضوع که خارش به تنهایی و بدون اختلال در تست‌های آزمایشگاهی عارضه‌ای برای مادر و جنین ندارد، پیگیری‌های بعدی صورت نگرفت.

در مطالعه حاضر آپگار دقایق ۱ و ۵ در گروه استرادیول پایین‌تر از پلاسبو و ایزوسورباید بود. در مطالعه لطفعلی‌زاده و همکاران (۲۰۱۸) نمره آپگار در گروه ایزوسورباید مونونیترا بالاتر از گروه میزوپروستول بود (۱۷)، در حالی که در مطالعات نونس و همکاران (۲۰۰۶) (۲۳)، نیکول و همکاران (۲۰۰۱) (۸)، دهقانی فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۱) (۱۷)، یزدی‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) (۲۲)، اکرهود و همکاران (۲۰۰۳) (۱۵) و عثمان و همکاران (۲۰۰۶) (۲۴) نتایج گروه‌های مختلف مشابه بود.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به وجود تفاوت‌های بیولوژیکی و پاسخ متفاوت به اینداکشن در

منابع

- Zare S, Zandvakili F, Soofizade N, Farhadifar F, Sadrinezhad A. Evaluation of the causes and maternal and fetal complications in prolonged pregnancy compared with term pregnancy in Sanandaj Besat hospital during 2013-2014. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(10):29-34. (Persian).
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Williams's obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2014. P. 525-33, 862-71.
- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy e-book: management options-expert consult*. New York: Elsevier Health Sciences; 2011. P. 1139-43.
- Macones GA. *Management of labor and delivery*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2016. P. 62.
- Devender R, Rajeshwari M. Prolonged pregnancy. In: Luesley DM, Kilby MD, editors. *Obstetrics & gynecology: an evidence-based text for MRCOG*. 3rd ed. Florida: CRC Press; 2016. P. 310-4.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4):911.
- 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.
- Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA, Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5):958-64.
- Agarwal K, Batra A, Batra A, Dabral A, Aggarwal A. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 118(3):205-9.
- Reid M, Lorimer K, Norman JE, Bollapragada SS, Norrie J. The home as an appropriate setting for women undertaking cervical ripening before the induction of labour. *Midwifery* 2011; 27(1):30-5.
- Tromans PM, Beazley J, Shenouda PI. Comparative study of oestradiol and prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the unfavourable cervix before induction of labour. *Br Med J* 1981; 282(6265):679-81.
- Habib SM, Emam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101(1):57-61.
- Bollapragada S, Mackenzie F, Norrie J, Petrou S, Reid M, Greer I, et al. IMOP: randomised placebo controlled trial of outpatient cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour—clinical trial with analyses of efficacy, cost effectiveness and acceptability. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6(1):25.



14. Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granström L, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1):50-e1.
15. Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, Norström A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6):1692-7.
16. Krishnamurthy R, Pallavee P, Ghose S. Evaluation of isosorbide mononitrate for preinduction of cervical ripening: a randomized placebo-controlled trial. *J Fam Reprod Health* 2015; 9(2):75.
17. Lotfalizade M, Khadem Ghaebi N, Golhasani Keshtan F, Taghipour Bazargani V. Comparison of Isosorbide Mononitrate Versus Misoprostol in Cervical Ripening at Term Before Induction of Labor: A Clinical Trial. *Women Health Bull.* 2018 July; 5(3):e12248
18. Dehghani Firouzabadi R, Sekhvat L, Ghafoorzadah M, Tabatabaai R, Farajkhoda T. A comparison between efficacy of vaginal isosorbide mononitrate and low dose syntocinon on cervical ripening at labor. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 14(3):29-36. (Persian).
19. Radulovic N, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: a comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(3):344-8.
20. Rameez MF, Goonewardene IM. Nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening at 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(4):452-6.
21. Roztocil A, Pilka L, Jelinek J, Koudelka M, Miklica J. A comparison of three preinduction cervical priming methods: prostaglandin E2 gel, Dilapan S rods and Estradiol gel. *Ceska Gynekol* 1998; 63(1):3-9.
22. Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4):1077-81.
23. Yazdi Zadeh H, Abedi P, Najari S, Ahmadi K, Zakerhoseyni V. The effect of vaginal administration isosorbide mononitrate on cervical ripening and induction of labor in post term pregnancy. *Jundishapur Sci Med J* 2012; 11(6):675-84. (Persian).
24. Nunes FP, Campos AP, Pedrosa 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.
25. Osman I, Mockenzie F, Norrie J, Murray HM, Greer IA, Norman JE. A randomized comparison of PGE2 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.
26. Haghghi L, Hemmat M. Comparison of the effect of prostaglandin suppository & intravaginal isosorbide dinitrate on cervical dilatation in the first trimester of pregnancy. *Razi J Med Sci* 2004; 11(43):731-5.
27. Moghtadai P, Sardari F. Comparison of outpatient effects of Isosorbide Mononitrate and Placebo for cervical ripening before delivery induction. *J Med Council Iran* 2008; 26(2):230-6. (Persian).