

## تأثیر تجویز واژینال قرص ایزوسورباید منونیترات بر آمادگی سرویکس و القای زایمان در حاملگی پس از موعد

حمیده یزدی زاده<sup>۱</sup>، پروین عابدی<sup>۲\*</sup>، شهناز نجار<sup>۱</sup>، کامبیز احمدی<sup>۳</sup>، وحیده ذاکر حسینی<sup>۴</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: حاملگی پس از موعد از اندیکاسیون‌های شایع القای لیبر است. یافته‌های متعدد نشان داده است که داروهای آزادکننده اکسید نیتریک سبب آمادگی سرویکس می‌شوند. هدف این مطالعه، تعیین تأثیر تجویز واژینال قرص ایزوسورباید منونیترات بر آمادگی سرویکس در زنان نخست‌زا با سن حاملگی ۴۰-۴۲ هفته بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی دوسوکور در بیمارستان سینا اهواز در سال ۱۳۸۹ بر روی ۸۰ خانم باردار نخست‌زا با حاملگی نرمال و با نمره بیشاب ۴ یا کمتر انجام شد. در گروه مداخله، ایزوسورباید منونیترات (۲۰ × ۲ میلی‌گرم) و در گروه کنترل، دارونما در دو دوز، ۲۴ ساعت قبل از شروع اینداکشن با اکسی-توسین به صورت واژینال تجویز شد. تغییر نمره بیشاب بعد از ۲۴ ساعت، فاصله شروع اینداکشن با اکسی‌توسین تا فاز فعال و طول فاز فعال زایمان بین دو گروه مقایسه گردید. داده‌ها با *t-test*, *chi square*, *Survival* *Analyze(Kaplan Mayer) and Repeated measure* و با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل و سطح کمتر از ۰/۰۵، معنادار بود.

یافته‌ها: در گروه مداخله پس از ۲۴ ساعت مداخله، میانگین افزایش نمره بیشاب نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ( $p=0/008$ ). فاصله زمانی اینداکشن با اکسی-توسین تا فاز فعال زایمان در گروه مداخله کوتاه‌تر بود ( $p=0/03$ ). میانگین طول فاز فعال زایمان در دو گروه تفاوت نداشت ( $p=0/78$ ). عارضه جانبی مادری و جنینی به جز بروز سردرد در گروه مداخله که نسبت به گروه دارونما بیشتر بود ( $p<0/001$ )، مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تجویز واژینال قرص ایزوسورباید منونیترات در آماده شدن سرویکس مؤثر است.

کلید واژگان: ایزوسورباید منونیترات، آمادگی سرویکس، حاملگی پس از موعد، القای زایمان

۱- مربی گروه مامایی.

۲- استادیار گروه مامایی.

۳- استادیار گروه آمار.

۴- دکترای تخصصی زنان و زایمان.

۲-۱ گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

۳- گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

۴- دکترای تخصصی زنان و زایمان.

\* نویسنده مسؤول:

پروین عابدی؛ استادیار دانشکده

پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم

پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۲۷۹۳

Email: parvinabedi@ymail.com

## مقدمه

پریستون، ریلاکسین، استروژن‌ها و اینترلوکین‌ها. روش-های غیردارویی شامل: برهنه کردن پرده‌ها، تعبیه کاتتر در سرویکس، دیلاتورهای هیگروسکوپیک، تحریک نوک پستان، طب سوزنی، نزدیکی جنسی، انما و گیاهان دارویی می‌باشد (۴).

اکسید نیتریک (NO) یک رادیکال گاز آزاد با نیمه عمر کوتاه است و به نظر می‌رسد که یک عامل پایه در جهت آمادگی سرویکس است (۶). کاهش تولید و آزاد شدن آن در دهانه رحم از عوامل مؤثر در بروز حاملگی پس از موعد می‌باشد (۷). مطالعات حیوانی نشان‌دهنده نقش اکسید نیتریک در شروع انقباضات رحمی می‌باشد. در واقع تولید اکسید نیتریک آخرین حلقه روند تغییرات بیوشیمیایی مؤثر در آماده شدن سرویکس است. سلول-های التهابی مانند: اینترلوکین ۱، فاکتور نکروز تومور الفا، اینترلوکین ۸ که سبب شکسته شدن پل‌های ارتباطی فیبرهای کلاژن می‌شود، در افزایش فعالیت سیستم تولیدکننده اکسید نیتریک مؤثرند. اکسید نیتریک سبب افزایش فعالیت متالوپروتیناز، آپوپتوز سلولی و سنتز گلیکوآمینو گلیکان در سرویکس می‌شود (۸). اکسید نیتریک احتمالاً یک واسطه آماده‌سازی سرویکس است. همچنین متابولیت‌های اکسید نیتریک در سرویکس، در آغاز انقباضات رحمی افزایش می‌یابند. در نهایت، تولید اکسید نیتریک در سرویکس در زایمان پس از موعد بسیار اندک است (۱).

در حیوانات، داروهای مانند ایزوسورباید منو نیترات و گلیسرین تری نیترات که باعث آزاد شدن اکسید نیتریک می‌شوند، در نرم کردن دهانه رحم مؤثر هستند (۹ و ۱۰). برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که این داروها با یک مکانیسم مشابه در نرم کردن دهانه رحم در زنان مؤثر است (۱۱ و ۱۲). به نظر می‌رسد که این مواد از پروستاگلاندین‌ها تأثیر کمتری دارند، ولی با عوارض کمتری همراه هستند (۱۳). ایزوسورباید منونیترات به‌طور معمول در دوز ۲۰ میلی‌گرم دوبار در روز هر ۷ ساعت

بارداری طول کشیده که معمولاً حاملگی پس از موعد نیز گفته می‌شود، به بارداری گفته می‌شود که بیش از ۴۲ هفته و یا ۲۹۴ روز بعد از آخرین قاعدگی طول بکشد که در ۶ درصد حاملگی‌ها مشاهده می‌شود. از تاریخ گذشتگی به معنای حاملگی است که بیش از تاریخ مقرر در هفته ۴۰ بارداری طول بکشد (۱). شایع‌ترین علت این نوع حاملگی‌ها اشتباه در تعیین سن حاملگی می‌باشد (۲). پایین‌تر بودن میزان استروژن از حد معمول آن در حاملگی مثل آنسفالی، هیپوپلازی آدرنال و کمبود سولفاتاز جفتی عامل مستعدکننده برای حاملگی پس از موعد است. کاهش آزاد شدن اکسید نیتریک دهانه رحم هم می‌تواند یک عامل مؤثر باشد (۱).

خطراتی مانند ماکروزومی که می‌تواند منجر به دیستوشی شانه و آسیب جنین شود، اولیگو هیدروآمیوس، آسپیراسیون مکونیوم، دیسترس حین تولد جنین و مرده‌زایی در زایمان پس از موعد، بیشتر دیده می‌شود. خطرات مادری شامل: تروما، خونریزی و ناهنجاریهای لیبر می‌باشد (۳). در خصوص زمان شروع مداخله، انتخاب بین انجام القای زایمان یا روش انتظاری و همچنین انواع روش‌های القای زایمان در حاملگی پس از موعد اختلاف نظر وجود دارد. بسیاری از محققان پذیرفته‌اند که برخی از انواع مداخلات برای اداره بارداری‌های طولانی شده ضروری است (۱). امروزه اغلب پزشکان در صورت آماده نبودن دهانه رحم، آماده-سازی دهانه رحم و القای لیبر را در ۴۱ هفتهگی توصیه می‌کنند (۳).

حالات سرویکس به روشنی با موفقیت القا و طول مدت زایمان در ارتباط است (۴). القای زایمان با یک سرویکس نامناسب با میزان بالایی از مداخلات حین زایمان و هزینه همراه می‌باشد (۵). روش‌های دارویی و غیردارویی متعددی جهت آمادگی سرویکس و القای زایمان تاکنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. روش‌های دارویی شامل: اکسی‌توسین، پروستاگلاندین‌ها، میفی

## روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود و پس از کسب اجازه از مسؤولان بیمارستان سینا در بخش زنان و مامایی آن بیمارستان انجام شد. زائو و پژوهشگر از نوع داروهای تجویز شده (مداخله، کنترل) بی‌اطلاع بودند. حجم نمونه در هر گروه با راهنمایی استاد مشاور آمار و با استناد به مطالعات قبلی (۴۰ نفر در هر گروه) تعیین گردید. از میان خانم‌های باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی بیمارستان سینا، تعداد ۱۶۸ نفر از زنان باردار مراجعه‌کننده در عرض ۵ ماه بررسی شدند که از آنها تعداد ۱۱۴ نفر از افراد واجد شرایط بوده و پس از ویزیت پزشک متخصص زنان، با توجه به معیارهای ورود و خروج این مطالعه برای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۳۵-۱۸ سال، نخست‌زا بودن، نمرهٔ بیشاب سرویکس کمتر یا مساوی ۴ در زمان تجویز دارو، اولین روز آخرین قاعدگی قابل اعتماد و یا سونوگرافی در ۳ ماههٔ اول بارداری، شاخص تودهٔ بدنی بین ۲۶-۱۹/۸ در سه ماههٔ اول بارداری، نمایش جنین سفالیک، حاملگی تک قلو، تخمین وزن جنین ۲۵۰۰-۴۰۰۰ گرم، تست بیو فیزیکیال طبیعی در ۴۸ ساعت گذشته و یا درخواست آن و انجام تست بدون استرس و سن حاملگی ۴۲-۴۰ هفته بود. معیارهای خروج شامل: ناهنجاری‌های مادرزادی تشخیص داده شده با سونوگرافی ۳ ماههٔ دوم، پره اکلامپسی، اعتیاد به الکل، سابقهٔ سردرد، سابقهٔ سزارین قبلی، هریس تناسلی فعال، پلی-هیدرامنیوس، جفت سر راهی یا احتمال دکولمان جفت، سابقهٔ بیماری‌های تنفسی یا قلبی، وجود هر نوع کتراندیکاسیون القای زایمان، فشار سیستول کمتر از ۹۰ بود. از افراد واجد شرایط تعداد ۲۴ نفر از همکاری با طرح خودداری و ۱۰ نفر نیز با وجود دادن رضایت کتبی و ورود به مطالعه، به علت عدم مراجعه جهت بستری از مطالعه حذف شدند و در نهایت تعداد ۸۰ نفر از افراد پس از توضیح هدف پژوهش و کسب رضایت وارد مطالعه شدند. معاینهٔ واژینال جهت تعیین نمرهٔ بیشاپ و ارزیابی

جهت درمان پروفیلاکتیک آنژین صدری استفاده می‌شود. عارضهٔ عمدهٔ دارو شامل هیپوتانسیون و سردرد می‌باشد که به مسکن‌های معمول به‌خوبی جواب می‌دهد (۱۴). برخی مطالعات نشان می‌دهد که حدود ۳۹-۲۷ درصد از خانم‌های حامله ترم پس از دریافت این مواد وارد فاز فعال زایمان شده و یا نمرهٔ بیشاپ مساعدی در عرض ۲۴ ساعت داشته‌اند (۱۶ و ۱۵). حبیب و همکاران (۲۰۰۷) در مصر، ایزوسورباید منونیترا را با دارونما در مادران حاملهٔ ترم مورد مقایسه قرار داد و مشاهده نمود که زمان بستری در بیمارستان تا زایمان در گروه ایزوسورباید منونیترا نسبت به دارونما کوتاه‌تر بود و نمرهٔ بیشاپ نیز به‌طور قابل توجهی بیشتر بود (۱۷). بولاپراگادا و همکاران (۲۰۰۹) در انگلستان نشان دادند که تجویز ایزوسورباید منونیترا به‌صورت سرپایی در منزل سبب بهبود وضعیت سرویکس در زمان بستری شد، ولی سبب کاهش زمان بستری تا زایمان نگردید. آنها نتیجه گرفتند که استفاده از ایزوسورباید منونیترا در کوتاه کردن زمان بستری تا زایمان و کاهش هزینه‌ها ارزش چندانی ندارد (۱۸). بولاپرو و همکاران (۲۰۰۶) با تجویز سرپایی ایزوسورباید منونیترا در منزل به مدت ۲۴ ساعت قبل از القای زایمان در حاملگی‌های ۴۲ هفته، مشاهده کردند که ۲۲ درصد از گروه دارو و ۸ درصد در گروه دارونما به‌طور خودبه-خودی وارد فاز زایمانی شدند اما در بقیهٔ خانم‌ها در گروه مداخله و کنترل از نظر تغییر نمرهٔ بیشاپ تفاوتی مشاهده نشد (۱۹).

با توجه به اینکه هدف علم مامایی تأکید بر انجام زایمان طبیعی و بی‌خطر می‌باشد، آمادگی سرویکس قبل از القای زایمان در مواردی چون حاملگی پس از موعد که ختم حاملگی جهت حفظ سلامت مادر و جنین لازم می‌باشد، از اهمیت فراوانی برخوردار است. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تجویز واژینال ایزوسورباید منونیترا بر آمادگی سرویکس و القای زایمان در مقایسه با دارونما در بیمارستان سینای اهواز انجام شد.

آن، نوع زایمان، جنس جنین و آپگار نوزاد در دقیقه ۵ ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی، آزمون تی، کای اسکوئر، فیشر، آنالیز بقا (کاپلان مایر)، آزمون من-ویتنی و آزمون اندازه‌گیری مکرر با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. سطح کمتر از ۰/۰۵، معنادار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین سن در گروه مداخله ۲۲/۸ سال و در گروه کنترل ۲۳/۰۸ سال بود. متوسط سن حاملگی بر اساس سونوگرافی سه ماهه اول و تاریخ اولین روز آخرین روز قاعدگی در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنادار نداشت (جدول ۱). جدول ۲ نشان‌دهنده میانگین نمره پیشاب قبل و بعد از مداخله در دو گروه می‌باشد. نمره پیشاب اولیه در گروه ایزوسورباید منونیترا و دارونما تفاوت معنادار نداشت. اما ۲۴ ساعت بعد از مداخله میانگین نمره پیشاب در گروه مداخله بیشتر از گروه دارونما بود ( $p=0/008$ ). تعداد افرادی که بعد از ۲۴ ساعت نمره پیشاب ۶ یا بیشتر داشتند، در گروه مداخله ۴۱ درصد و در گروه دارونما ۱۵ درصد بود ( $p=0/01$ ). جدول ۳ میانگین طول مراحل زایمان و مدت زمان اینداکشن را نشان می‌دهد. فاصله شروع اینداکشن تا فاز فعال زایمان در گروه مداخله ۳۸۷/۶ دقیقه و در گروه دارونما ۵۲۰/۴ دقیقه بود که تفاوت با ( $p=0/03$ ) معنادار شد. طول فاز فعال زایمان در دو گروه مداخله و کنترل تفاوتی نداشت ( $p=0/78$ ). طول مرحله دوم و سوم زایمان نیز در دو گروه یکسان بود ( $p>0/05$ ). میانگین مدت زمان اینداکشن در گروه ایزوسورباید ۳۵۰ دقیقه و در گروه دارونما ۴۴۶ دقیقه بود که در حدود ۲ ساعت کوتاه‌تر بود ( $p=0/03$ ). متنها میانگین حجم انفوزیون اکسی-توسین دریافتی در دو گروه تفاوت آماری معنادار نداشت ( $p>0/05$ ). بر اساس جدول ۴ میزان سزارین در گروه ایزوسورباید ۲۴/۴ درصد و در گروه دارونما ۲۵/۶ درصد بود. علل منجر به سزارین نیز در دو گروه مشابه بود و

لگن توسط پژوهشگر صورت گرفته و سپس ۴۰ میلی‌گرم ایزوسورباید منونیترا (۲×۲۰) و یا دارونما (۲ قرص) در فورنیکس خلفی واژن جایگزین می‌شد. به مدت ۲ ساعت مادران تحت نظر و از نظر علائم حیاتی و قلب جنین کنترل شدند. قبل از مراجعه به منزل، تاریخ و ساعت مراجعه بعدی تعیین و به آنها آموزش داده شد که از هر نوع مصرف دارو یا مقاربت اجتناب ورزند. ضمناً در صورت بروز انقباضات دردناک، کاهش حرکات جنین، آب‌ریزش، خون‌ریزی یا ترشح خونی پژوهشگر را مطلع یا سریعاً به بیمارستان مراجعه نمایند. در مورد عوارض جانبی احتمالی (عارضه عمده، سردرد) آموزش داده شد و ضمناً شماره تلفن پژوهشگر نیز در اختیار آنها قرار گرفت تا در صورت بروز هر گونه مشکل راهنمایی لازم به آنها داده شود. در مراجعه بعدی در ۱۲ ساعت بعد مجدداً معاینه واژینال جهت تعیین نمره پیشاب، معاینه فیزیکی و اقدامات لازم جهت بستری صورت می‌گرفت. دوز دوم دارو در فورنیکس خلفی جای‌گذاری و در بخش قبل از زایمان بستری شدند. در فاصله ۱۲ ساعت دوم مادر توسط پژوهشگر یا کمک پژوهشگر تحت نظر و مراقبت-های روتین قرار گرفت (قبل از شروع نمونه‌گیری، ضریب همبستگی مشاهده و معاینه پژوهشگر و کمک پژوهشگر با روش ارزیابی همزمان، ۸۵ درصد محاسبه گردید). پس از انقضای ۲۴ ساعت از ویزیت اول، معاینه واژینال انجام و نمره پیشاب تعیین می‌گردید. در اولین فرصت آمینوتومی انجام و اینداکشن کلاسیک در صورت عدم شروع انقباضات، به منظور القای زایمان با دوز استاندارد ۱۰ واحد در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر و با ۴ قطره آغاز و طبق معمول ادامه داده شد. تمام معاینات اولیه و اینداکشن‌ها توسط پژوهشگر انجام شد. تغییرات نمره پیشاب، طول مدت شروع تجویز دارو تا فاز فعال، طول مدت القای زایمان، فاصله زمانی القا تا شروع فاز فعال، فاصله القا تا زایمان، میزان انفوزیون اکسی‌توسین و طول مرحله دوم و سوم زایمان توسط محقق محاسبه و ثبت شد. ضمناً هر گونه عارضه مادری یا جنین و زمان ایجاد

نیاز بود. بر اساس جدول ۵ آپگار دقیقه اول نوزادان در گروه مداخله و کنترل همگی ۱۰-۷ بود، جز ۲ نفر در گروه مداخله که آپگار ۶-۴ داشتند. آپگار دقیقه پنجم در همه نوزادان گروه مداخله و کنترل ۱۰-۷ بود که تفاوتی مشاهده نشد. یکی از نوزادان در گروه ایزوسورباید بعد از تولد به علت تاکی پنه نوزادی در بخش نوزادان بستری شد. وزن و جنسیت نوزادان در دو گروه تفاوت آماری نداشت.

تفاوت آماری نداشت ( $p=0/572$ ). در دو گروه دارو و دارونما بیشترین فراوانی مربوط به مکونیوم در مایع آمنیوتیک (به ترتیب ۱۴/۶ درصد در مقابل ۱۵/۴ درصد) و سپس اختلالات توقفی (به ترتیب ۷/۳ و ۷/۷ درصد) بوده است. در گروه دارونما ۱ نفر به علت افت ضربان قلب جنین و در گروه دارو ۱ نفر به دلیل غیر طبی (درخواست مادر) سزارین گردید. میزان بروز سردرد در گروه دارو ۲۳ نفر (۵۶ درصد) و در گروه دارونما ۳ نفر (۷/۷ درصد) بوده است ( $p=0/001$ ) که فقط در ۳ نفر آنها به مسکن

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار برخی مشخصات دموگرافیک مادران در دو گروه

گروه	تعداد	سن مادر	سن حاملگی (LMP / سونوگرافی)	شاخص توده بدنی
ایزوسورباید	۴۱	۲۲/۸ (۳/۵)	۲۸۳ (۲/۱) / ۲۸۳ (۲/۵۸)	۲۳/۳۷ (۲/۰۷)
دارونما	۳۹	۲۳ (۳/۹)	۲۸۴ (۳/۸) / ۲۸۳ (۳/۲)	۲۲/۷ (۱/۵۶)

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره بیشاب به تفکیک واحدهای پژوهش

p	دارو n=۴۱	دارونما n=۳۹
	۲/۸۳ (۱/۰۷)	۳/۱۳ (۱/۳۲)
نمره بیشاب اولیه		۰/۲۷
	۳/۱ (۱/۵)	۳/۲۳ (۱/۳۵)
نمره بیشاب ۱۲ ساعت بعد از مداخله		۰/۰۰۸
	۴/۹۲ (۱/۵)	۴/۰۳ (۱/۵)
نمره بیشاب ۲۴ ساعت بعد از مداخله		۰/۰۱
تعداد افرادی که بعد از ۲۴ ساعت مداخله نمره بیشاب ۶ یا بیشتر داشتند (تعداد)	۱۷ (۴۱ درصد)	۶ (۱۵ درصد)

جدول ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار طول مراحل زایمانی و مدت زمان اینداکشن به تفکیک واحدهای پژوهش

P	دارو n=۴۱	دارونما n=۳۹
	۳۸۷/۶ (۲۱۵)	۵۲۰/۴ (۲۰۱/۵)
فاصله القا تا فاز فعال زایمان (دقیقه)		۰/۰۳
	۱۵۰/۴ (۸۷)	۱۵۶/۸ (۷۵)
طول فاز فعال زایمان (دقیقه)		۰/۷۸
	۵۶/۵ (۱۹/۵)	۵۶/۶ (۳۳/۹)
طول مرحله دوم زایمان (دقیقه)		۰/۹۹
	۶/۷ (۳/۶)	۸ (۳/۹)
طول مرحله سوم زایمان (دقیقه)		۰/۴۳
	۳۵۰ (۱۳۵)	۴۴۶ (۱۶۶)
مدت زمان اینداکشن (دقیقه)		۰/۰۳
	۵۲۴/۸ (۲۸۹)	۵۹۶ (۳۷۳/۶)
حجم انفوزیون اکسی توسین (میلی لیتر)		۰/۴۶

جدول 4: توزیع فراوانی برخی یافته‌های جانبی در مادر

p	دارونما n = ۳۹	دارو n = ۴۱	نوع زایمان (درصد)
۱/۰۰	۲۹(۷۴/۴)	۳۱(۷۵/۶)	طبیعی
	۱۰(۲۵/۶)	۱۰(۲۴/۴)	سزارین
۰/۵۷	۳(۷/۷)	۳(۷/۳)	علل سزارین (درصد)
	۶(۱۵/۴)	۶(۱۴/۶)	عدم پیشرفت
	۱(۲/۶)	۰	مکونیوم
	۰	۱(۲/۴)	افت FHR
۰/۰۰۰۱	۳(۷/۷)	۲۳(۵۶/۱)	درخواست مادر
			بروز سردرد در مادر (درصد)

جدول 5: برخی یافته‌های جانبی در جنین

P	دارونما n = ۳۹	دارو n = ۴۱	آپگار دقیقه ۱	آپگار دقیقه ۵	جنس	عارضه نوزادی (تاکی پنه نوزادی)	میانگین وزن بر حسب گرم (انحراف معیار)
۰/۴۹	۰	۲(۴/۹)	۴-۶	۷-۱۰	پسر	دختر	۳۳۰۲ (۳۹۵)
	۳۹(۱۰۰٪)	۳۹(۹۵/۱٪)	۷-۱۰	۷-۱۰			
۰/۳۷	۰	۰	۴-۶	۷-۱۰	پسر	دختر	۳۳۳۵ (۳۴۸/۶)
	۳۹(۱۰۰٪)	۴۱(۱۰۰٪)	۷-۱۰	۷-۱۰			
۱/۰۰	۱۷(۴۳/۶٪)	۲۳(۵۶/۱٪)			پسر	دختر	۳۳۰۲ (۳۹۵)
	۲۲(۵۶/۴٪)	۱۸(۴۳/۹٪)					
۰/۴۲	۰	۱(۲/۴٪)					

## بحث

بیشاب مشاهده نشد که با مطالعه حاضر همسو نمی‌باشد. این تفاوت به احتمال زیاد ناشی از این است که در مطالعه بولارو، قرص ایزوسورباید منونیترا ۴۰ میلی‌گرم به صورت تک دوز، ۲۴ ساعت قبل از بستری به مادران داده می‌شد، ولی در مطالعه حاضر دوز دریافتی دارو دو دوز ۴۰ میلی‌گرم به فاصله ۱۲ ساعت بوده است. در پژوهش حاضر میانگین فاصله زمانی القا تا شروع فاز فعال در گروه دارو کوتاهتر از گروه دارونما بود. این کوتاه شدن فاصله زمانی می‌تواند ناشی از افزایش نمره بیشاب سرویکس در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل باشد.

در این مطالعه، داروی ایزوسورباید منونیترا نمره بیشاب سرویکس را نسبت به دارونما افزایش داد. فروکان و همکاران (۲۰۰۳)، بولارو و همکاران (۲۰۰۵) طی مطالعات جداگانه‌ای تأثیر ایزوسورباید منونیترا را با دارونما مورد مقایسه قرار دادند (۲۰ و ۱۹). در مطالعه فروکان و همکاران تغییر نمره بیشاب در گروه دارو بیشتر از گروه دارونما بود که با مطالعه حاضر همسو می‌باشد ولی در مطالعه بولارو به جز ۲۲ درصد در گروه دارو و ۸ درصد در گروه دارونما که قبل از ۲۴ ساعت وارد زایمان خودبه‌خودی شدند، در سایر افراد گروه تغییری در نمره

قبلی نیز این شیوع در دو گروه تفاوت آماری نداشته است. در مطالعه حبیب (۲۰۰۷) در گروه ایزوسورباید منوئیترا میزان سزارین ۲۹/۴۱ درصد و در گروه دارونما ۳۳/۳۳ درصد گزارش شده است  $(p=0/۸۳)$  (۱۷). بولاپراگادا و همکاران (۲۰۰۹) نیز گزارش کردند که میزان سزارین به ترتیب در گروه ایزوسورباید ۳۶ درصد و در گروه دارونما ۳۳ درصد بوده است (۱۸). مرسر و همکاران (۲۰۰۵) گزارش کردند که آماده‌سازی سرویکس قبل از القا ممکن است، آمار سزارین را در زنان نولی‌پار دارای سرویکس غیر آماده کاهش ندهد (۱). در حالی که هراتین و همکاران (۲۰۰۵) دریافتند که آمار سزارین با میزان مطلوب بودن سرویکس در زمان القا نسبت معکوس دارد (۱). به نظر می‌رسد که ایزوسورباید منوئیترا تأثیری بر میزان شیوع سزارین ندارد. دو گروه از نظر میزان بروز سردرد متفاوت بودند که در گروه دارو ۵۶ درصد و در گروه دارونما ۷/۷ درصد بود که فقط در ۳ نفر از آنها نیاز به مسکن بود. بولارو و همکاران در مطالعه خود در ۸۸ درصد گروه ایزوسورباید منوئیترا و در ۸ درصد گروه دارونما سردرد را گزارش کردند (۱۹). در مطالعه حبیب و همکاران میزان بروز سردرد در گروه ایزوسورباید ۷ نفر (۱۱/۷۶ درصد) و در گروه دارونما هیچ‌یک از افراد دچار سردرد نشدند (۱۷). کمتر بودن وجود سردرد در مطالعه حبیب می‌تواند ناشی از تفاوت در عوامل فرهنگی در ابراز درد باشد. به نظر می‌رسد که سردرد از عوارض شایع ایزوسورباید منوئیترا می‌باشد، ولی شدت آن به گونه‌ای است که در افراد کمی نیاز به مسکن دارد. نمره آپگار نوزاد بعد از تولد در دو گروه ایزوسورباید و دارونما تفاوتی نداشت. در مطالعات قبلی نیز تجویز ایزوسورباید منوئیترا تغییری در آپگار نوزاد بعد از تولد ایجاد نکرد (۱۷-۱۹).

محدودیت‌های پژوهش: از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به وجود تفاوت‌های بیولوژیکی و پاسخ متفاوت به اینداکشن در افراد مختلف اشاره کرد که کنترل این متغیرها از عهده محقق خارج بوده است. ضمناً

حبیب (۲۰۰۷) در مطالعه خود نشان داد که میانگین فاصله شروع القا تا فاز فعال در گروه ایزوسورباید منوئیترا بیشتر از گروه کنترل بود (۱۷). نتایج این پژوهش با مطالعه حاضر همسو نیست، زیرا در مطالعه حبیب در گروه کنترل ۹۰ درصد و در گروه ایزوسورباید ۶۷ درصد افراد قبل از شروع اینداکشن پروستاگلاندین دینو پروستون دریافت کرده بودند. این کوتاه‌تر شدن فاصله شروع اینداکشن تا فاز فعال در گروه کنترل نسبت به گروه مداخله می‌تواند ناشی از دریافت پروستاگلاندین توسط افراد بیشتری در گروه دارونما باشد. قدرت پروستاگلاندین‌ها در القای زایمان و آمادگی سرویکس بسیار کارآمد می‌باشد و سال‌هاست که از آنها در طب زایمان استفاده می‌شود. در مطالعه چانراچاکول (۲۰۰۰) که دو داروی ایزوسورباید منوئیترا و میزوپرستول را مورد مقایسه قرار داده بود، نیز فاصله زمانی القا تا فاز فعال در گروه ایزوسورباید منوئیترا طولانی‌تر از میزوپرستول بود (۲۱) و این نیز حاکی از قدرت بیشتر پروستاگلاندین‌ها در القا و آمادگی سرویکس است. البته پژوهش حاضر نشان می‌دهد که در صورت عدم استفاده از سایر وسایل دارویی و مکانیکی ایزوسورباید منوئیترا قادر است فاصله زمانی القا تا شروع فاز فعال (یا فاز نهفته زایمان) را کوتاه نماید. نتیجه‌ای که در مطالعات قبلی به‌طور خالص اندازه‌گیری نشده است.

در پژوهش حاضر میانگین طول فاز فعال یعنی فاصله دیلاتاسیون ۴ سانتیمتر تا دیلاتاسیون کامل در گروه دارو و دارونما تفاوتی نداشت. بنت (۲۰۰۴) اظهار می‌دارد 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). این پژوهش نشان داد که داروی ایزوسورباید منوئیترا تأثیری بر طول فاز فعال ندارد. میزان شیوع سزارین در هر دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنادار نداشت. در گروه دارو ۲۴/۴ درصد و در گروه دارونما ۲۵/۶ درصد بوده است. در مطالعات

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که داروی ایزوسورباید قادر است که نمرهٔ بیشاب را تغییر دهد و سبب کوتاه شدن فاصلهٔ القا تا شروع فاز فعال شود. ضمناً تأثیر سویی بر جنین و مادر ندارد. البته بروز سردرد ناشی از دارو که ناشی از اثرگشادکنندگی آن بر عروق می‌باشد، اجتناب ناپذیر بوده و به‌نظر می‌رسد که مطالعاتی در سطح وسیع‌تر و با تعداد نمونه‌های بیشتر جهت بررسی این دارو نیاز باشد.

### قدردانی

بدینوسیله از پرسنل بیمارستان سینا که در این پژوهش با ما همکاری نمودند و همچنین از همهٔ زنان بارداری که در جمع‌آوری اطلاعات کمک نمودند قدردانی می‌نماییم.

ارزیابی تفاوت‌های فردی نظیر شکل لگن، بافت نرم و مقاومت آنها در برابر عبور جنین به‌طور کامل امکان‌پذیر نیست و ممکن است بر طول مدت زایمان تأثیر گذارد.

نقاط قوت پژوهش: روش نمونه‌گیری این پژوهش (دوسویه کور، تصادفی ساده) از نقاط قوت بارز در مطالعات تجربی محسوب می‌شود. تمام افراد وارد شده به مطالعه نخست‌زا بودند، در حالی که در بسیاری از مطالعات قبلی مادران چندزا نیز وارد مطالعه شده بودند. ضمناً تمام مراحل مطالعه شامل: انتخاب نمونه، ارزیابی‌های اولیه، اینداکشن، زایمان و پیامدهای ثانویه به جز بستری کردن افراد در شیفت شب که توسط کمک پژوهشگر انجام گردید، سایر مراحل در حضور و توسط پژوهشگر انجام گردید که این خود بر دقت پژوهش افزوده است.

### منابع

- 1-Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Medical; 2010. 3, 200-6, P. 500-8, 832-40.
- 2-Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):189-94.
- 3-Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, eds. Danforth's Obstetrics Gynecology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 181-3.
- 4-Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynecol* October 2003;17(5):777-94.
- 5-Ramsey P, Rmin KD. Labor induction. *Obstet Gynecol* 2002;12(6): 463-73.
- 6-Chwalisz K, Garfield RE. Nitric oxide as the final mediator of cervical ripening. *Hum Report* 1998;13(2):245-52.
- 7-Väisänen-Tommiska M. Nitric oxide in human uterine cervix: role in cervical ripening. Helsinki: Helsinki University Central Hospital; 2006. P. 19-23.
- 8-Bullarbo M, Norström A, Andersch B, Ekerhovd E. Isosorbite mononitrate induces increased cervical expression of cyclooxygenase-2, but not of cyclooxygenase-1, at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130(2):160-4.
- 9-Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rates: effect of various treatments. *Mol Hum Repord* 2000;6(4):382-9.
- 10-Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. role of progesterone and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:238-53.
- 11-Nicoll AE, Machenzie F, Greer IA, Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(5):958-64.
- 12-Li CF, Chan CW, Ho PC. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):583-8.
- 13- Kähler C, Schlessner E, Möller A, Seewald HJ. Nitric oxide donors: effects on fetoplacental blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(1):10-4.
- 14-British Medical Association. Nitrates. *British National Formulary* 2004;47:100-1.
- 15-Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):549-53.



- 16-Osman I, Mackenzie F, Norrie J, Murray HM, Greer IA, Norman JE. The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin e2gel 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.
- 17-Habib SM, Emam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(1):57-61.
- 18-Bollapragada SS, Mackenzie F, Norrie JD, Eddama O, Petrou S, Reid M, Norman JE. Randomized Placebo-Controlled Trial of Outpatient (at Home) Cervical Ripening With Isosorbide Mononitrate (IMN) Prior to Induction of Labor-Clinical Trial With Analyses of Efficacy and Acceptability: The IMOP Study. *BJOG* 2009;116(9): 1185-9.
- 19-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. e1-5.
- 20-Rameez MF, Goonewardene IM. Nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening at 41 weeks' gestation: A randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(4):452-6.
- 21-Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):139-45.
- 22-Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacella MD, Hutcheus D, Copel J. 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.

## The Effect of Vaginal Administration Isosorbide Mononitrate on Cervical Ripening and Induction of Labor In Postterm Pregnancy

Hamideh Yazdizadeh<sup>1\*</sup>, Parvin Abedi<sup>2</sup>, Shahnaz Najari<sup>1</sup>, Kambiz Ahmadi<sup>3</sup>,  
Vahid Zaker Zakerhoseyni<sup>4</sup>

1-Lecturer of Midwifery.

2-Assistant Professor of Midwifery.

3-Assistant Professor of Vital Statistics.

4-PhD Gynecology.

1,2-Department of Midwifery, school of Nursing and Midwifery, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Faculty of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical, Sciences, Ahvaz, Iran.

4-PhD Gynecology.

\*Corresponding author:

Parvin Abedi; Assistant Professor of Midwifery. School of Nursing and Midwifery, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tell: +989163132793  
Email: Parvinabedi@gmail.com

### Abstract

**Background and Objective:** Several findings have shown that Nitric oxide donors can be effective for cervical ripening. The aim of this study was to determine whether Isosorbide mononitrate (IMN) administered vaginally is effective for cervical ripening and induction of labor in nullipare women at 40 – 42 weeks gestation.

**Subjects and Methods:** A double blind, placebo – controlled, randomized clinical trial was carried out at the Sina hospital in Ahvaz in 2010. Eighty nulliparous women with uncomplicated pregnancy, Cephalic singleton fetus at 40 – 42 weeks of gestation and Bishop score  $\leq 4$  were allocated randomly to receive either Isosorbide mononitrate (2×20 mg) or placebo (2 tablets) vaginally for two doses at least 24 hours before induction of labor with oxytocin. Modified Bishop Score after 24 hours, induction to active phase interval and duration of active phase were evaluated in each group. The data were analyzed using t-test, chi square, Survival Analyze (Kaplan Mayer) and Repeated measure in Spss ver 16.0. P- value less than 0.05 were considered as statistically significant.

**Results:** In the IMN group, there was a significant increase in the mean modified Bishop score ( $p=0/008$ ). Mean duration between induction to active phase of labor was shorter in the intervention group than the control ( $p= 0/03$ ). Mean duration of active phase was not different in the two groups ( $p>0/05$ ). No maternal or fetal side effects were registered ( $p>0/05$ ) expect headache in case group ( $p<0/001$ ).

**Conclusion:** Vaginal administration Isosorbide mononitrate is probable effective for cervical ripening.

**Keyword:** Post term pregnancy, Induction of labor, Cervical ripening, Isosorbide mononitrate.

►Please cite this paper as:

Yazdizadeh H , Abedi P, Najari Sh, Ahmadi K, Zaker Zakerhoseyni V. The Effect of Vaginal Administration Isosorbide Mononitrate on Cervical Ripening and Induction of Labor In Postterm Pregnancy. Jundishapur Sci Med J 2013;11(6):675-684

Received: June 22, 2011

Revised: Sep 10, 2012

Accepted: Oct 22, 2012