



Review Article

Comparison of the effect of isosorbide mononitrate combined with misoprostol and misoprostol alone in labor induction in postterm pregnancies: a systematic review and meta-analysis

Elham Manouchehri¹ , Somayeh Makvandi² , Leila Karimi³ , Zahra Hadizadeh Talasaz^{4,5} , Mona Larki^{4,5*}

1. Assistant Professor, Department of Nursing and Midwifery, MMS.C, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
2. Assistant Professor, Department of Midwifery, Menopause Andropause Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
3. Assistant Professor, Behavioral Sciences Research Center, Life Style Institute, Faculty of Nursing, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Nursing and Midwifery Care Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5. Assistant Professor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*Corresponding Author: mona.larki66@gmail.com

Received: 5 July 2026; Revised: 30 July 2026; Accepted: 31 August 2026

Abstract

Background and Aims: Background: Post-term pregnancy is one of the most frequent indicators of labor induction. For post-term management, clinical settings use misoprostol and nitric oxide donors, such as isosorbide mononitrate (ISMN). But evidence from trials is controversial. This study aimed to synthesize the clinical outcomes of post-term pregnancy management with ISMN and misoprostol combined versus misoprostol alone.

Materials and Methods: The search strategy was carried out for PubMed, Scopus, Web-of-Science, Science Direct, Cochrane Library, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform until June 20, 2024. We used the second risk-of-bias (RoB2) instrument to assess the bias of randomized clinical trials (RCTs). Meta-analysis data were performed on RevMan 5.4.

Results: The systematic review included six RCTs and five meta-analyses, ranging in quality from low to high. ISMN plus misoprostol significantly reduced the interval from the intervention to the delivery by 4.07 hours (95% CI -5.21 to -2.93, $P < 0.0001$). The ISMN plus misoprostol group had a 0.72-hour shorter interval from the intervention to the beginning of the active labor than the control group, but this difference was not statistically significant (MD = -0.72, CI -2.96 to 1.52, $P = 0.53$). The risk of vaginal delivery was not statistically different between the control and ISMN plus misoprostol groups (RR = 1.07, CI 0.93 to 1.22, $P = 0.37$).

Conclusions: The combination of ISMN and misoprostol significantly reduces the time to delivery; however, further well-designed studies with adequate sample sizes are needed to assess its safety and efficacy and determine its clinical role.

Keywords: Prolonged Pregnancy, Isosorbide Mononitrate, Misoprostol, Pregnancy

Cite this article as: Manouchehri E, Makvandi S, Karimi L, Hadizadeh Talasaz Z, Larki M. Comparison of the effect of isosorbide mononitrate plus misoprostol and misoprostol alone on labor induction in post-term pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Navid No, 2026; 29(98): 48-61. <https://doi.org/10.22038/nmj.2026.97136.1562>.

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2026 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Navid No

Journal homepage: <https://nmj.mums.ac.ir/>



مقاله مروری

مقایسه اثر ایزوسور باید مونونیترا ت همراه با میزوپروستول و میزوپروستول به تنهایی در القای زایمان در بارداری های پس از موعد: یک مرور نظام مند و متا آنالیز

الهام منوچهری^۱ ID، سمیه مکوندی^۲ ID، لیلا کریمی^۳ ID، زهرا هادی زاده طلاساز^{۴،۵} ID، منا لرکی^{۴،۵} ID*

۱. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، علوم پزشکی مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران
۲. استادیار گروه مامایی، مرکز تحقیقات یائسگی و اندروپاز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، مؤسسه سبک زندگی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. استادیار گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

پست الکترونیک نویسنده مسئول: mona.larki66@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۱۴، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۵/۰۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۰۹

چکیده

مقدمه و هدف: بارداری پس از موعد (Post-term pregnancy) یکی از شایع ترین اندیکاسیون های القای زایمان است. در مدیریت این وضعیت، در محیط های بالینی از میزوپروستول و دهنده های اکسید نیتریک مانند ایزوسور باید مونونیترا ت (ISMN) استفاده می شود. با این حال، شواهد حاصل از کارآزمایی ها همچنان متناقض است. این مطالعه با هدف سنتز نتایج بالینی مدیریت بارداری پس از موعد با ترکیب ISMN و میزوپروستول در مقایسه با میزوپروستول به تنهایی انجام شد.

مواد و روش ها: جستجوی نظام مند در پایگاه های PubMed، Scopus، Web of Science، ScienceDirect، Cochrane، Google Scholar، ClinicalTrials.gov و پلتفرم ثبت کارآزمایی های بالینی WHO تا ۲۰ ژوئن ۲۰۲۴ انجام شد. برای ارزیابی سوگیری در کارآزمایی های تصادفی سازی شده (RCTs) از ابزار RoB2 استفاده شد. تحلیل متا آنالیز با نرم افزار RevMan 5.4 انجام گرفت.

یافته ها: مرور نظام مند شامل شش کارآزمایی تصادفی سازی شده و پنج متا آنالیز بود که کیفیت آن ها از پایین تا بالا متغیر بود. ISMN همراه با میزوپروستول فاصله زمانی از مداخله تا زایمان را به طور معنی داری به میزان ۴۰۷ ساعت کاهش داد (۹۵٪ CI: -۵/۲۱ تا -۲/۹۳، $P<0.0001$). گروه ISMN همراه با میزوپروستول در مقایسه با گروه کنترل، فاصله زمانی از مداخله تا شروع فاز فعال زایمان ۰/۷۲ ساعت کوتاه تر داشت، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($MD=-0/72$ ، $CI=-2/96$ تا $1/52$ ، $P=0/53$). خطر زایمان واژینال بین گروه کنترل و گروه ISMN همراه با میزوپروستول از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($RR=1/07$ ، $CI=0/93$ تا $1/22$ ، $P=0/37$).

نتیجه گیری: ترکیب ISMN و میزوپروستول فاصله زمانی تا زایمان را به طور معنی داری کاهش می دهد؛ با این حال، برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن و تعیین جایگاه بالینی، مطالعات بیشتری با طراحی مناسب و حجم نمونه کافی مورد نیاز است.

کلمات کلیدی

بارداری طول کشیده، ایزوسور باید مونونیترا ت، میزوپروستول، بارداری

مقدمه

القای بلوغ دهانه رحم است و می‌تواند مدت زمان زایمان را کاهش دهد. با این حال، طبق یک مطالعه انجام‌شده در نپال در سال ۲۰۱۸، ترکیب ISMN واژینال با میزوپروستول خوراکی برای بلوغ دهانه رحم و القای زایمان، زمان زایمان واژینال را کاهش نداد و همچنین نمره دهانه رحم پیش از القا را بهبود نبخشد (۱۲). همچنین Mirteimori و همکاران (۲۰۲۰) نتیجه گرفتند که در گروه مداخله و کنترل، میانگین مدت زمان از شروع بلوغ دهانه رحم تا آغاز فاز فعال زایمان مشابه بود (۱۳). با توجه به تنوع نتایج و نبود مطالعات جامع درباره اثربخشی کلی ISMN، درک کامل این داده‌ها در حوزه‌های مهم مامایی و زنان ضروری است. هدف این مطالعه، سنتز پیامدهای بالینی بارداری پس‌ازموعده با استفاده از ترکیب ISMN و میزوپروستول در مقایسه با میزوپروستول به‌تنهایی بود.

روش کار

پروتکل این مطالعه در مرکز تحقیقات مراقبت پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۴۰۲۱۷۳۴ ثبت شد.

راهبرد جستجو: یک راهبرد جستجو برای مقالات اصلی درباره «اثربخشی ISMN همراه با میزوپروستول در مقایسه با میزوپروستول به‌تنهایی برای القای زایمان در بارداری پس‌ازموعده» تا ۱۰ مارس ۲۰۲۴ انجام شد و سپس در ۱۸ ژوئن ۲۰۲۴ به‌روزرسانی شد. پایگاه‌های مختلفی از جمله MEDLINE از طریق رابط PubMed، Scopus، Science Direct، Web of Science، پایگاه مرکزی ثبت کارآزمایی‌های کنترل‌شده کاکرین (CENTRAL) و Google Scholar را جستجو شد.

فهرست منابع تمام مطالعات انتخاب‌شده برای ارزیابی انتقادی بررسی شد تا پژوهش‌های بیشتر شناسایی شوند. واژگان جستجو شامل MESH، عبارات ورودی و

بارداری‌های پس‌ازموعده که ۴۲ هفته یا بیشتر طول می‌کشند، با افزایش خطر مرگ‌ومیر و موربیدیتی مادر، نوزاد و جنین همراه هستند (۱). در نتیجه، بارداری پس‌ازموعده یکی از شایع‌ترین اندیکاسیون‌های القای زایمان محسوب می‌شود (۲). نرخ القای زایمان در سطح جهانی به‌طور مداوم در حال افزایش است، به‌ویژه در کشورهای با درآمد بالا (۳). به دلیل افزایش نرخ القای زایمان، متخصصان زنان و زایمان باید در انواع مختلف روش‌های القای زایمان مهارت کافی داشته باشند (۴).

مرورهای نظام‌مند متعدد نشان داده‌اند که آغاز زود هنگام زایمان (در زمان ترم یا پس از آن) می‌تواند پیامدهای نامطلوبی مانند مرده‌زایی و مرگ نوزاد را کاهش دهد، اما در عین حال تعداد زایمان‌های سزارین را افزایش می‌دهد (۵، ۶). در سال ۲۰۲۱، یک مطالعه نشان داد که القای زایمان در هفته ۴۱ بارداری پیامدهای سلامت را بهبود می‌بخشد و تفاوت هزینه‌ای قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. همچنین القای زایمان (IOL) در مقایسه با مدیریت انتظاری تا هفته ۴۲ بارداری، از نظر هزینه-اثربخشی (Cost-effectiveness) مقرون‌به‌صرفه‌تر است، زمانی که معیارهای آستانه قابل قبول هزینه به‌ازای هر سال عمر تعدیل‌شده بر حسب کیفیت (QALY) در نظر گرفته شود (۷). روش‌های مختلفی برای رسیدن به بلوغ دهانه رحم به کار می‌روند. این مجموعه اقدامات شامل قرار دادن کاتتر بالونی فولی در دهانه رحم، تجویز اکسی‌توسین، و استفاده از پروستاگلاندین‌های E1 (PGE1) و E2 (PGE2) به‌صورت داخل‌سرویکس یا واژینال است (۸). در سال‌های اخیر، میزوپروستول و دهنده‌های اکسید نیتریک (NO) مانند ایزوسورباید مونونیترات (ISMN) در محیط‌های بالینی رایج‌تر شده‌اند، همان‌طور که استفاده آن‌ها در بلوغ دهانه رحم نیز مشاهده می‌شود (۹).

مطالعات متعددی استفاده ترکیبی از میزوپروستول و ISMN را بررسی کرده‌اند. پژوهش‌های اخیر در سال‌های ۲۰۲۲ (۱۰) و ۲۰۲۳ (۱۱) نشان داده‌اند که ISMN دارویی مفید و مؤثر برای

دفعات ارزیابی پیامد، نتایج و ارزیابی کیفیت را شامل می‌شد. در موارد ابهام، با نویسندگان مقالات از طریق ایمیل تماس گرفته شد. همه پژوهشگران داده‌ها و ارزیابی کیفیت را بررسی کردند و اختلافات را بحث نمودند. در صورت نیاز، با پژوهشگر سوم مشورت شد تا اجماع حاصل گردد.

ارزیابی سوگیری و کیفیت شواهد: دو نویسنده به‌طور مستقل کیفیت مقالات را ارزیابی کردند. برای RCT‌ها از ابزار RoB2 مطابق راهنمای کاکرین استفاده شد (۱۵). این ابزار شامل پنج حوزه سوگیری است: فرآیند تصادفی‌سازی، انحراف از مداخلات موردنظر، داده‌های ناقص پیامد، اندازه‌گیری پیامد، انتخاب نتایج گزارش‌شده. هر حوزه و ارزیابی کلی مطالعه به سه دسته تقسیم شد: خطر پایین سوگیری، برخی نگرانی‌ها، یا خطر بالای سوگیری.

تحلیل آماری (Statistical analysis): پیامد اصلی متآنالیز شامل زمان از مداخله تا زایمان بود. پیامدهای ثانویه شامل زمان از مداخله تا شروع فاز فعال زایمان و نرخ زایمان واژینال بودند. تمام متآنالیزها با نرم‌افزار RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration) انجام شد. برای پیامدهای دوحالتی از Risk Ratio (RR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ و برای پیامدهای پیوسته از Mean Difference (MD) با فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده شد. به ترتیب از روش Mantel-Haenszel و روش واریانس معکوس استفاده گردید. ناهمگنی با شاخص I^2 بررسی شد. در صورت ناهمگنی کم تا متوسط از مدل اثرات ثابت استفاده شد. در صورت وجود ناهمگنی متوسط یا تفاوت‌های بالینی/روش‌شناختی، از مدل اثرات تصادفی برای ارائه برآورد محافظه‌کارانه‌تر استفاده شد. تحلیل‌های زیرگروهی برای بررسی منابع احتمالی ناهمگنی انجام شد. تحلیل حساسیت با حذف یک‌به‌یک مطالعات انجام شد تا پایداری نتایج بررسی شود و اثر مطالعات با سوگیری بالا یا وزن زیاد مشخص گردد. در صورت نیاز با نویسندگان مطالعات برای دریافت داده‌های ناقص مانند میانگین و انحراف معیار تماس گرفته شد. سطح معنی‌داری آماری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

کلیدواژه‌های انتخاب‌شده توسط متخصصان بود. هیچ محدودیتی از نظر سال انتشار، زبان یا کشور اعمال نشد. معیارهای ورود و خروج: پرسش PICOS مبنای معیارهای ورود را تشکیل داد (۱۴):

جمعیت: زنان باردار پس‌از موعود بدون محدودیت سنی یا نژادی، مداخله: استفاده از ISMN همراه با میزوپروستول، مقایسه: فقط میزوپروستول، پیامدها: زمان از مداخله تا زایمان، زمان از مداخله تا شروع فاز فعال زایمان، و نرخ زایمان واژینال، نوع مطالعه: کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده (RCT) و مطالعات شبه‌تجربی معیارهای خروج شامل مطالعات حیوانی، عدم دسترسی کامل به متن، نامه به سردبیر، مقالات مروری یا دیدگاهی، ارائه‌های کنفرانسی، تحلیل ثانویه، مقالات پیش‌چاپ (preprint)، مقالات پس‌گرفته‌شده، و مطالعاتی بود که پیامدهای موردنظر را گزارش نکرده بودند.

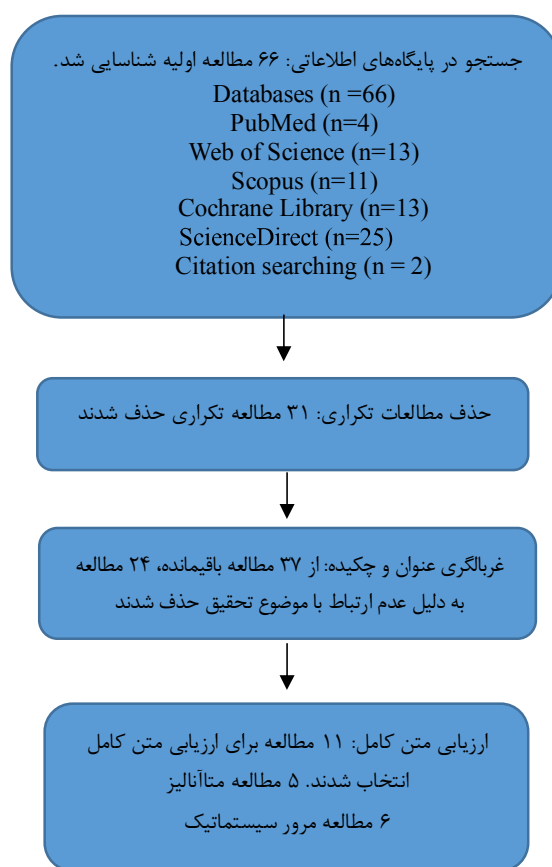
استخراج داده‌ها: تمام منابع مطالعات وارد EndNote نسخه ۲۰ (Clarivate Analytics, PA, USA) شدند و موارد تکراری حذف گردید. دو نویسنده عنوان‌ها را بر اساس معیارهای ورود غربالگری کردند. سپس چکیده‌ها بررسی شدند. در ادامه، متن کامل مقالات برای شناسایی اطلاعات موردنظر بررسی شد. نویسندگان فهرست نهایی مقالات را مقایسه کردند و داده‌ها از مطالعات مناسب استخراج و سنتز شد و دلایل حذف نیز گزارش گردید. اختلاف‌نظرها در فرآیند مرور از طریق بحث حل شد. دو ارزیاب مستقل اطلاعات مربوط به پیامدها و ویژگی‌های اصلی را جمع‌آوری کرده و در فرم استاندارد وارد کردند. داده‌ها با استفاده از Microsoft Excel استخراج و سپس برای تحلیل آماری به نرم‌افزار Review Manager (RevMan) نسخه ۵/۴ منتقل شدند. ابزار استخراج داده توسط پژوهشگران مطالعه طراحی شد و بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده برای جمع‌آوری نظام‌مند اطلاعات از مقالات استفاده شد. این ابزار به کاهش خطا و سوگیری کمک کرد و اطلاعاتی مانند نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، جمعیت، مداخله و مقایسه، زمان و

یافته ها

همکاران، ۲۰۲۰) از متاآنالیز حذف شد، زیرا ISMN در این مطالعه به صورت زیرزبانی تجویز شده بود، در حالی که در تمامی مطالعات دیگر، ISMN از راه واژینال تجویز شده بود. به دلیل تفاوت در مسیر مصرف و احتمال تفاوت های فارماکوکینتیکی، این مطالعه در سنتز کمی (quantitative synthesis) با سایر مطالعات ادغام نشد.

ویژگی های مطالعات وارد شده

پس از جستجوی الکترونیک، از میان ۶۸ مطالعه به دست آمده، ۱۲ مطالعه پس از مرحله غربالگری اولیه مورد ارزیابی قرار گرفتند، ۶ مطالعه وارد مرور نظام مند شدند و ۵ مطالعه وارد متاآنالیز گردیدند (شکل ۱). یک مطالعه (Mirtimouri و



شکل ۱. فلوچارت فرایند انتخاب مقالات

مقالات وارد شده در بازه زمانی ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ منتشر شده‌اند و نیمی از آن‌ها در سال ۲۰۲۲ منتشر شده‌اند (۱۰، ۱۶، ۱۷) که نشان‌دهنده نوظهور بودن استفاده از ISMN در مدیریت بارداری‌های پس‌ازموعد (post-term) است. مطالعات واردشده در کشورهای هند (۶٪/۱۶) (۱۰)، ایران (۳۳٪/۳) (۱۳، ۱۶)، پاکستان (۶٪/۱۶) (۱۷)، نپال (۶٪/۱۶) (۱۲) و مصر (۶٪/۱۶) (۱۱) انجام شده‌اند. تعداد شرکت‌کنندگان در گروه مداخله ۳۴۴ نفر و در گروه کنترل ۳۳۴ زن باردار بود. حجم نمونه مطالعات واردشده بین ۸۹ نفر (۱۷) تا ۱۵۰ زن باردار (۱۶) متغیر بود (جدول ۱). در دو مطالعه، شرکت‌کنندگان nulliparous بودند (۱۲، ۱۶) و در سایر مطالعات، زنان multiparous نیز وارد شدند. همچنین در سه مطالعه، محدوده سنی ورود زنان به مطالعه گزارش شده بود (۱۰، ۱۱، ۱۷) و در سایر مطالعات، محدوده سنی شرکت‌کنندگان ذکر نشده بود. از میان مقالات واردشده، تنها ۳ مقاله (۵۰٪) به‌صورت دوسوکور بودند (۱۱، ۱۳، ۱۶). در سه مقاله (۵۰٪)، بارداری پس‌ازموعد،

سن بارداری بیش از ۴۰ هفته تعریف شده بود (۱۰، ۱۱، ۱۷) و در سه مطالعه دیگر، بیش از ۴۱ هفته (۱۲، ۱۳، ۱۶). روش تصادفی‌سازی در تمامی مطالعات به‌جز مطالعه Khero و همکاران (۱۰) ذکر شده بود. در سه مطالعه از جدول اعداد تصادفی استفاده شده بود (۱۲، ۱۳، ۱۷). در همه مطالعات، به‌جز دو مطالعه (۱۰، ۱۷)، دوز میزوپروستول در گروه کنترل ۲۵ میکروگرم بود. تنها در مطالعه Mirtimouri و همکاران (۱۳)، میزوپروستول به‌صورت زیرزبانی تجویز شد. در همه مطالعات، به‌جز مطالعات Barat (۱۶) و Khero (۱۰)، در گروه مداخله ISMN همراه با میزوپروستول تجویز شده بود. در دو مطالعه در گروه کنترل علاوه بر میزوپروستول، دارونما (۱۳) و پیریدوکسین ۴۰ میلی‌گرم (۱۲) تجویز شده بود. در دو مطالعه، در صورتی‌که مادر به ISMN و میزوپروستول پاسخ نمی‌داد و بهبود مطلوب در نمره بی‌شاپ حاصل نمی‌شد، از اکسی‌توسین برای القا استفاده می‌شد (۱۳، ۱۶).

جدول ۱: ویژگی مطالعات وارد شده

نویسنده اول (سال)	کشور	نمونه‌ها	گروه مداخله	گروه مقایسه	یافته‌ها	خطر سوگیری
Rai (2018)(12)	Nepal	نخست‌زایی، بارداری پس از موعد (بیش از ۴۱ هفته)	میزوپروستول + ISMN (۴۰ میلی‌گرم) (یک روز قبل از القای برنامه‌ریزی‌شده با میزوپروستول) N=60	میزوپروستول + پیریدوکسین ۴۰ میلی‌گرم (یک روز قبل از القای برنامه‌ریزی‌شده با میزوپروستول) N=60	ISMN همراه با میزوپروستول برای بالغ‌سازی دهانه پیش از القاء امتیاز Bishop را بهبود نمی‌بخشد یا زمان القا تا زایمان را کاهش نمی‌دهد. این نشان می‌دهد که اتساع مکانیکی درون‌دهانه‌ای در بالغ‌سازی دهانه بستری و القای زایمان اهمیت محدودی دارد.	کم
Mirteimouri (2019)(13)	Iran	بارداری ۴۱ هفته‌ای، بارداری تک‌قلوبی، عرض سقطی، غشای جنینی سالم، الگوی نوار قلب جنین طبیعی، شاخص مایع آمنیوتیک طبیعی، بدون خونریزی واژینال، آمونیوتیه تأخیر رشد داخل‌رحمی، جفت سرراهی، پره‌اکلامپسی، بیماری کلیوی یا کبدی، یا کمتر از سه انقباض رحمی در ده دقیقه.	میزوپروستول زیرزبانی ۲۵ میلی‌گرم + ISMN 40 میلی‌گرم N=61	میزوپروستول زیرزبانی ۲۵ میلی‌گرم + دارونما N=56	میزوپروستول همراه با ISMN زمان بالغ‌سازی دهانه تا زایمان را کوتاه کرد. ISMN همراه با میزوپروستول بالغ‌سازی دهانه و پیشرفت زایمان را بهبود می‌بخشد.	کم

India	Khero (2022)(10)	زنان بارداری بین ۱۸ و ۳۴ سال، با سن بارداری بیش از ۴۰ هفته و هر پارینه یا گرلویدی	۴۰ میکروگرم ISMN در fomix خلفی واژن + ۵۰ میکروگرم میزوپروستول N=51	فقط ۵۰ میکروگرم میزوپروستول N=51	ISMN یک روش بالغ سازی دهانه مفید و مؤثر است که می تواند زایمان را کوتاه کند	زیاد
Pakistan	Nazir (2022)(17)	حداقل سن ۱۸ سال، بارداری بیش از ۴۰ هفته، بارداری تکقلوبی، امتیاز Bishop 3 تا ۶	۴۰ میلی گرم ISMN در fornix خلفی + ۵۰ میکروگرم میزوپروستول N=47	فقط میزوپروستول (۵۰ میکروگرم) N=42	زنان بارداری پس از موعد که ISMN و میزوپروستول دریافت می کنند میلگین زمان القا تا زایمان به طور معنی داری کوتاه تر از زمانی است که فقط میزوپروستول دریافت می کنند	زیاد
Iran	Barat (2022)(16)	زنان سالم نخستزا با شاخص توده بدنی ۱۹۸ تا ۲۶ کیلوگرم بر متر مربع پس از ۴۲ هفته بارداری، امتیاز Bishop کمتر از ۶ برای بارداری تکقلوبی و عرض سقطی و آزمون بیوفیزیکی طبیعی یا نور قلب جنین (ECG) در عرض ۴۸ ساعت	یک دوز واژینال ۴۰ میلی گرم ISMN + پس از ۲۴ ساعت، ۲۵ میکروگرم میزوپروستول واژینال N=75	یک دوز واژینال ۱۰۰ میلی گرم قرص ویتامین B1 + پس از ۲۴ ساعت، ۲۵ میکروگرم میزوپروستول واژینال N=75	در بارداری پس از موعد، ISMN داخل واژینال زمان بالغ سازی دهانه را بیشتر از میزوپروستول به تنهایی کاهش می دهد.	کم
Egypt	Sakna (2023)(11)	سن ۲۰ تا ۳۵ سال، جنین تکقلوبی، سن بارداری بیش از ۴۰ هفته بر اساس LMP یا سونوگرافی سه ماهه اول، بدون درد زایمان (شش) انقباض در یک ساعت، امتیاز Bishop هفت	حداکثر ۵ دوز ۴۰ ISMN میلی گرم از طریق واژن در fornix خلفی هر ۴ ساعت + یک قرص میزوپروستول (۲۵ میکروگرم)	قرص میزوپروستول (۲۵ میکروگرم) از طریق واژن در fornix خلفی هر ۴ ساعت N=50	استفاده از ISMN در ترکیب با میزوپروستول در القای زایمان برای کاهش مدت زمان القا مؤثر است و برای مادر و جنین بی خطر است	زیاد

ارزیابی خطر سوگیری:

«فرآیند تصادفی سازی» (۱۰، ۱۷) و «داده های پیامد از دست رفته» (۱۰، ۱۱) بود (جدول ۲). هر سه کارآزمایی دیگر در تمام حوزه ها خطر کم کسب کردند (۱۲، ۱۳، ۱۶)، و تمامی مطالعات در انتخاب نتیجه گزارش شده دارای خطر پایین سوگیری بودند.

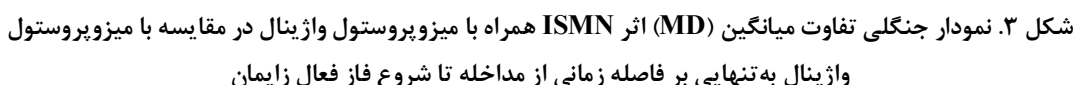
سه مطالعه (یا ۵۰٪) در ابزار ROB2 که برای ارزیابی کیفیت روش شناختی پژوهش های وارد شده استفاده شد، دارای خطر بالای سوگیری ارزیابی شدند (۱۰، ۱۱، ۱۷) (جدول ۲). بزرگ ترین ضعف در ارزیابی کیفی مطالعات،

جدول ۲: خطر سوگیری مطالعات وارد شده

مطالعات	فرآیند تصادفی سازی	انحراف از مداخلات مورد نظر	داده های پیامدی از دست رفته	اندازه گیری پیامد	انتخاب نتیجه گزارش شده	خطر کلی سوگیری
Rai (2018)(12)	کم	کم	کم	کم	کم	کم
Mirteimouri (2019)(13)	کم	کم	کم	کم	کم	کم
Khero (2022)(10)	زیاد	کمی ملاحظه	زیاد	کم	کم	زیاد
Nazir (2022)(17)	زیاد	زیاد	کم	زیاد	کم	زیاد
Barat (2022)(16)	کم	کم	کم	کم	کم	کم
Sakna (2023)(11)	کم	کم	زیاد	کم	کم	زیاد

حذف متوالی مطالعات به صورت یکی یکی بر برآورد کلی تأثیری نداشت. تحلیل حساسیت نشان داد که نتایج پایدار بوده و با حذف هیچ مطالعه منفردی تحت تأثیر قرار نگرفت. سوگیری انتشار ارزیابی نشد، زیرا تعداد مطالعات وارد شده کمتر از ۱۰ بود، که برای ارزیابی قابل اعتماد با استفاده از نمودار قیف، با آزمون‌های آماری کافی نیست.

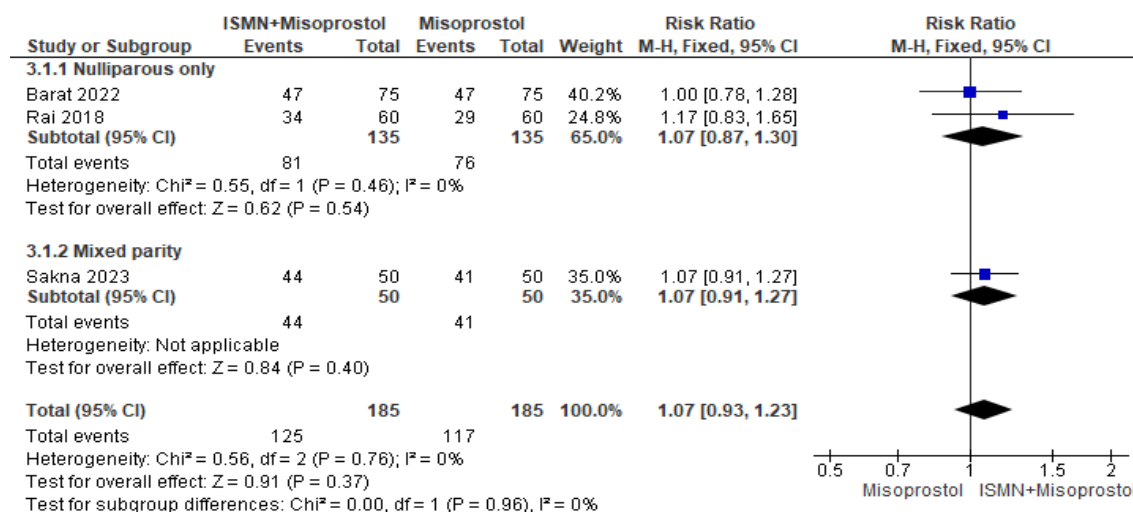
شکل ۲ نمودار جنگلی اثر ISMN به همراه میزوپروستول در مقایسه با میزوپروستول به تنهایی بر فاصله زمانی از مداخله تا زایمان را نشان می‌دهد. تفاوت میانگین (MD) بر اساس پنج مطالعه شامل ۶۴۲ زن، ۴/۰۷- ساعت بود (95% CI -5.21 to -2.93, P<0.0001) که بر اساس مدل اثرات تصادفی به دست آمد و با ناهمگنی معنی‌دار بین مطالعات همراه بود (Chi²=15.7, P=0.004, I²=74%).



نرخ زایمان واژینال

شکل ۴ نمودار جنگلی نسبت خطر تجمعی اثر ISMN همراه با میزوپروستول واژینال در مقایسه با میزوپروستول واژینال به تنهایی بر نرخ زایمان واژینال را نشان می‌دهد. تحلیل‌های زیرگروهی بر اساس وضعیت زایمان قبلی (فقط زنان نخست‌زا در برابر زایمان‌های مختلط) انجام شد تا تعدیل‌کننده‌های احتمالی اثر درمان بررسی شوند. در زیرگروه فقط نخست‌زا، نسبت خطر ترکیبی ۱/۰۷ بود (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۷ تا ۱/۳۰، $P=0.54$)، و در زیرگروه با زایمان مختلط، نسبت خطر تجمعی ۱/۰۷ بود (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۹۱ تا ۱/۲۷، $P=0.40$). در متآنالیز کلی، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($RR=1.07$)، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۹۳ تا ۱/۲۳، $P=0.37$. شواهدی از ناهمگنی بین مطالعات وارد شده وجود نداشت ($Chi^2=0.56$ ، $I^2=0\%$ ، $P=0.76$) و تفاوت معنی‌داری بین زیرگروه‌ها نیز مشاهده نشد ($Chi^2=0.00$ ، $P=0.96$). برای تحلیل از مدل اثر ثابت استفاده شد. به دلیل تعداد محدود مطالعات، سوگیری انتشار ارزیابی نشد. تحلیل حساسیت نشان داد که نتیجه کلی پایدار بوده و با حذف هیچ مطالعه منفردی تحت تأثیر قرار نگرفته است.

وقتی مطالعه Sakna که ۵۲/۸ درصد وزن تحلیل را به خود اختصاص داده بود و از نظر خطر سوگیری در سطح بالا ارزیابی شده بود (رفرنس)، از تحلیل حذف شد، تنها مطالعه باقی‌مانده یعنی Rai و همکاران که دارای خطر سوگیری پایین بود، تفاوت میانگین ۰/۴۹ ساعت را نشان داد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: -۰/۷۱ تا ۱/۶۹) (۱۲). این تحلیل حساسیت نشان می‌دهد که برآورد تجمعی اولیه به شدت تحت تأثیر مطالعه Sakna بوده است (۱۱) و با حذف این مطالعه با خطر سوگیری بالا، یافته‌های کلی استحکام کافی ندارند. تفاوت در خطر سوگیری بین این دو مطالعه نیز بیشتر نشان می‌دهد که کیفیت مطالعات تا چه حد می‌تواند بر نتایج متآنالیز اثر بگذارد. بنابراین، این یافته‌ها بر نیاز جدی به انجام کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده با کیفیت بالا برای ارائه برآوردهای قابل اعتمادتر و پایدارتر درباره اثر این مداخله تأکید می‌کنند. به دلیل تعداد محدود مطالعات، ارزیابی رسمی سوگیری انتشار انجام نشد، زیرا آزمون‌هایی مانند نمودار کیفی معمولاً در مطالعات کمتر از ۱۰ مورد قابل اعتماد نیستند.

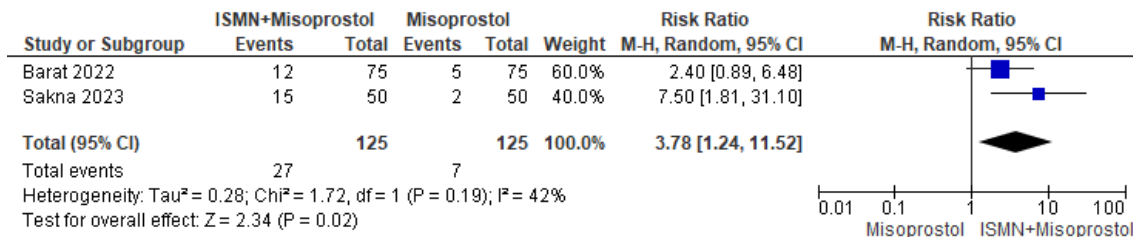


شکل ۴. نمودار جنگلی نسبت خطر (RR) اثر ISMN همراه با میزوپروستول واژینال در مقایسه با میزوپروستول واژینال به تنهایی بر نرخ زایمان واژینال

عوارض ناخواسته مادری و جنینی

شکل ۵ نمودار جنگلی نسبت خطر تجمعی عوارض جانبی، به‌ویژه سردرد مادری، را در مقایسه بین ISMN همراه با میزوپروستول و میزوپروستول به‌تنهایی نشان می‌دهد. در میان عوارض گزارش‌شده، فقط برای سردرد داده‌های کافی برای انجام متاآنالیز وجود داشت. یافته‌ها نشان داد که خطر سردرد در گروه ISMN همراه با میزوپروستول در مقایسه با گروه کنترل به‌طور آماری به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($RR=3/78$ ، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۲۴ تا ۱۱/۵۲، $P=0/02$). به دلیل ناهمگنی متوسط بین مطالعات ($Chi^2=1/72$ ، $I^2=42\%$ ، $P=0/19$)، از مدل اثرات تصادفی

استفاده شد. اگرچه پس از حذف مطالعات با خطر بالای سوگیری، خطر سردرد همچنان در گروه درمان بیشتر باقی ماند، اما این ارتباط دیگر از نظر آماری معنی‌دار نبود ($RR=2/40$ ، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۹ تا ۶/۴۸، $P=0/08$). این موضوع نشان می‌دهد که اثر مشاهده‌شده به ورود مطالعات با خطر سوگیری بالاتر حساس است و لزوم تفسیر محتاطانه و انجام پژوهش‌های بیشتر با کیفیت بالا را برجسته می‌کند. همچنین، به دلیل تعداد کم مطالعات، ارزیابی رسمی سوگیری انتشار امکان‌پذیر نبود و این مسئله توانایی شناسایی سوگیری احتمالی در نتایج گزارش‌شده را محدود می‌کند.



شکل ۵. نمودار جنگلی نسبت خطر (RR) اثر ISMN همراه با میزوپروستول و ژینال در مقایسه با میزوپروستول و ژینال به‌تنهایی بر نرخ سردرد مادری

سایر عوارض جانبی به‌صورت ناهم‌هنگ گزارش شده بودند و برای سنتز کمی مناسب نبودند. سنتز کیفی سایر عوارض مادری گزارش‌شده نشان داد که یافته‌ها در میان مطالعات واردشده ناسازگار بود. Sakna و همکاران (۱۱) بروز به‌طور معنی‌دار بیشتر سردرد را در گروه مداخله گزارش کردند، در حالی که گرگرفتگی، خونریزی پس از زایمان و تحریک بیش از حد رحم تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها نداشتند. Mirteimouri و همکاران (۱۳) بیان کردند که تفاوت معنی‌داری در تهوع، استفراغ، تب، اسهال و سردرد وجود نداشت، اما داده‌های کمی برای این پیامدها ارائه نکردند و این موضوع ورود آن‌ها را به تحلیل‌های بیشتر محدود کرد. Rai و همکاران (۱۲) نیز به‌طور کلی تفاوت آماری معنی‌داری در عوارض ناخواسته مادری گزارش نکردند؛ با این حال، آن‌ها به تفاوت‌های بین گروه‌ها در

اندیکاسیون‌های سزارین، مانند دیسترس جنینی و مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم، اشاره کردند. Barat و همکاران (۱۸) تفاوت معنی‌داری در سردرد یا تهوع مادری بین گروه‌ها نیافتند و هیچ عارضه جانبی اضافی دیگری از ISMN گزارش نکردند. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که به‌جز سردرد، هیچ عارضه ناخواسته مادری ثابت یا به‌طور کافی گزارش‌شده‌ای در میان مطالعات شناسایی نشد و داده‌های موجود برای سنتز کمی کافی نبودند.

از نظر پیامدهای ناخواسته مرتبط با جنین، Mirteimouri و همکاران (۲۰۲۰) به‌طور صریح بیان کردند که تمام موارد سزارین به دلیل دیسترس جنینی انجام شده بود، اگرچه نرخ کلی سزارین بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/244$) (۱۳). به‌طور مشابه،

می‌شود، ممکن است در فرآیند طبیعی بلوغ دهانه رحم نقش داشته باشد. علاوه بر این، افزایش تولید ایزوفرم‌های نیتریک اکساید سنتاز (NOS) در مراحل پایانی بارداری، از این نظریه حمایت می‌کند که اکسید نیتریک (NO) در فرآیند بلوغ دهانه رحم نقش دارد. این دارو در صورت مصرف با احتیاط ایمن است، انقباض میومتر را تحریک نمی‌کند و عوارض تهدیدکننده حیات کمی دارد (۱۹).

Chanrachakul (۲۰۰۲) گروه دریافت‌کننده ISMN

به‌تنهایی را با گروه میزوپروستول به‌تنهایی مقایسه کرد و نشان داد که فاصله زمانی از القای زایمان تا زایمان در گروه ISMN به‌طور معنی‌داری طولانی‌تر است (۲۰). در حالی که مطالعه Chanrachakul ISMN را به‌تنهایی با میزوپروستول به‌تنهایی مقایسه کرد، مطالعه حاضر ترکیب ISMN و میزوپروستول را با میزوپروستول به‌تنهایی مقایسه نمود که منجر به کاهش مدت زمان القا تا زایمان شد. این یافته را می‌توان به‌عنوان اثر هم‌افزای ISMN (synergistic) و میزوپروستول در تسهیل بلوغ دهانه رحم در طی القای زایمان تفسیر کرد.

یک متاآنالیز کاکرین (۲۰۱۶) شامل سه مطالعه و ۴۷۷ زن، اثر اکسید نیتریک را در مقایسه با دارونما بررسی کرد و نشان داد که هیچ تفاوتی در پیامدهای اصلی مانند نرخ زایمان واژینال و سزارین وجود ندارد (۲۱). نتایج این متاآنالیز کاکرین با یافته‌های ما هم‌راستا است و عدم وجود تفاوت معنی‌دار در نرخ سزارین را نشان می‌دهد (۲۱).

در متاآنالیز حاضر، فاصله زمانی بین مداخله و زایمان در گروه مداخله ۰.۷۲ ساعت کمتر از گروه مقایسه بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه ISMN همراه با میزوپروستول در خطر زایمان واژینال مشاهده نشد.

Abu-Zaid و همکاران (۲۰۲۲) یک متاآنالیز از پیامدهای مادری مرتبط با مامایی انجام دادند و تحلیل تجمیعی آن‌ها نشان داد که کاهش معنی‌داری در زمان بستری و نرخ سزارین در گروه ISMN وجود دارد (۲۲). این مطالعه تمام

Barat و همکاران (۱۶) و Rai و همکاران (۱۲) نیز دیسترس جنینی را به‌عنوان یکی از اندیکاسیون‌های شایع برای سزارین گزارش کردند، اگرچه داده‌های کمی دقیق در همه مطالعات به‌طور یکنواخت ارائه نشده بود. در هیچ‌یک از کارآزمایی‌های واردشده موردی از پارگی رحم گزارش نشد. با این حال، به دلیل گزارش‌دهی ناهماهنگ و نبود داده‌های دقیق زیرگروهی، سنتز کمی این پیامدها امکان‌پذیر نبود.

بحث

مطالعه حاضر با هدف گردآوری یافته‌های مبتنی بر شواهد درباره اثربخشی ترکیب ISMN و میزوپروستول در القای زایمان (IOL) در بارداری‌های پس‌ازموعد در مقایسه با میزوپروستول به‌تنهایی انجام شد. این مرور نظام‌مند و متاآنالیز شامل شش مطالعه و مجموعاً ۶۷۸ شرکت‌کننده بود.

بر اساس نتایج، استفاده از ISMN همراه با میزوپروستول در مقایسه با میزوپروستول به‌تنهایی، به‌طور معنی‌داری موجب کاهش فاصله ۴/۰۷ ساعته از مداخله تا زایمان شد. یک متاآنالیز در سال ۲۰۲۴ نشان داد که افزودن ISMN به میزوپروستول واژینال در سقط سه‌ماهه دوم بارداری، به‌طور معنی‌داری زمان مورد نیاز برای القای سقط را کاهش می‌دهد، به‌طور مشخص به میزان ۴.۲۱ ساعت. همچنین استفاده از ISMN داخل‌واژینال همراه با میزوپروستول واژینال منجر به افزایش قابل توجه ۳.۷۶ برابری در احتمال موفقیت سقط در مقایسه با استفاده از میزوپروستول واژینال به‌تنهایی شد (۱۸).

ISMN که یک دهنده اکسید نیتریک (NO) است، موجب تحریک تولید پروستاگلاندین‌ها در دهانه رحم انسان می‌شود. این مواد باعث بازآرایی کلاژن و ماده زمینه‌ای در دهانه رحم شده و آن را انعطاف‌پذیرتر می‌کنند. وجود آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) در دهانه رحم انسان پس از زایمان، که احتمالاً توسط سیتوکین‌ها تحریک

ضروری است کارآزمایی‌هایی انجام شود که اثربخشی و ایمنی وابسته به دوز ISMN را در القای زایمان بررسی کنند تا دوز بهینه‌ای تعیین شود که بیشترین اثربخشی و کمترین عارضه را داشته باشد. همچنین ارزیابی رضایت زنان از روش‌های القای زایمان اغلب در مطالعات نادیده گرفته می‌شود و تحقیقات آینده باید میزان پذیرش، راحتی استفاده و رضایت بیماران را بررسی کنند.

تمرکز این پژوهش بر مطالعات انجام‌شده در کشورهای آسیایی و آفریقایی، قابلیت تعمیم نتایج به سایر کشورها را محدود می‌کند، زیرا این داروها در کشورهای با درآمد پایین و متوسط از نظر هزینه مقرون‌به‌صرفه‌تر هستند و امکان افزایش یا حفظ استفاده از آن‌ها با تنظیم دوز وجود دارد. بنابراین پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های بالینی چندمرکزی با حجم نمونه بالا و دوزهای مختلف در زنان باردار انجام شود تا پیامدهای مهم مادری و نوزادی به‌طور دقیق‌تر بررسی شوند.

نتیجه‌گیری

ترکیب ISMN و میزوپروستول به‌طور مؤثری موجب بلوغ دهانه رحم می‌شود و در مقایسه با گروه دریافت‌کننده میزوپروستول به‌تنهایی، منجر به کاهش معنی‌دار زمان از مداخله تا زایمان می‌گردد. اگرچه انجام پژوهش‌های کارآزمایی بالینی با کیفیت بالا برای ارائه توصیه‌های مبتنی بر شواهد در زمینه القای زایمان در بارداری پس‌ازموعود ضروری است، با این کار می‌توان گزینه‌های موجود برای القای زایمان را گسترش داد و مدیریت مؤثر زایمان و تولد را برای این گروه تضمین کرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی نویسندگان مقالات استفاده‌شده در این مرور سیستمیک تشکر و قدردانی می‌گردد.

حمایت مالی

مقاله‌ای را که از ISMN برای القای زایمان استفاده کرده بودند شامل می‌شد. بررسی جمعیت‌های ترم و پس‌ازموعود و همچنین استفاده از گروه‌های کنترل متفاوت (که در برخی کارآزمایی‌ها دارو به‌صورت واژینال و در برخی به‌صورت زیرزبانی استفاده شده بود) ممکن است به‌عنوان یک نقد احتمالی به این پژوهش مطرح شود. با این حال، این مطالعه دارای نقاط قوت دیگری نیز بود.

پنج‌ده درصد از کارآزمایی‌ها دارای خطر بالای کلی سوگیری بودند. در ارزیابی کیفیت مطالعات، مهم‌ترین چالش‌ها مربوط به داده‌های پیامدی ناقص و خطا در فرآیند تصادفی‌سازی بود.

متاآنالیز ما دارای چندین نقطه قوت است. نخست اینکه زمان جستجو را به‌روز کرده‌ایم تا جدیدترین مطالعات را شامل شود. همچنین از روش جستجوی گسترده‌تری استفاده کرده‌ایم که امکان گردآوری طیف وسیع‌تری از مطالعات مرتبط را فراهم کرده است. علاوه بر این، جستجوی منابع بدون محدودیت زبانی انجام شد. برای کاهش سوگیری، اقدامات متعددی انجام شد: ابتدا دو نویسنده به‌طور مستقل درباره ورود مقالات تصمیم‌گیری کردند؛ سپس دو نویسنده تمام مراحل استخراج داده ارزیابی خطر سوگیری را به‌طور مستقل انجام دادند؛ در نهایت، در صورت نیاز، نویسنده سوم برای حل اختلافات و بازبینی داده‌ها وارد شد.

علاوه بر محدودیت‌های ذکرشده، این پژوهش دارای محدودیت‌هایی نیز بود، به‌ویژه در ارتباط با کیفیت منابع. میزان ناهمگنی بر اساس شاخص I^2 قابل توجه بود.

ما نتوانستیم اثر مداخلات را در زنان نخست‌زا و چندزا به‌طور جداگانه بررسی کنیم. همچنین مقایسه‌های مرور دارای تعداد کافی مطالعه نبود که امکان بررسی کامل سوگیری انتشار را محدود کرد. انجام متاآنالیز برای برخی پیامدهای مرتبط با عوارض جانبی و شدت آن‌ها به دلیل نبود داده کافی امکان‌پذیر نبود.

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

غربالگری، استخراج و تحلیل داده‌ها با رعایت کامل اصول اخلاقی انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

تضاد منافع

این مرور نظام‌مند و متاآنالیز در دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد اخلاق IR.MUMS.NURSE.REC.1403.007 ثبت شده است. تمامی اصول اخلاق پژوهش رعایت گردید. نویسندگان تلاش کردند از سرقت علمی جلوگیری کرده و از دستکاری داده‌ها پرهیز کنند. تمامی مراحل شناسایی،

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

مراجع

- [1] Tegene D, Mohammed K, Amana K. The prevalence of post-term pregnancy and its associated factors at Adama Hospital Medical College, Adama, Ethiopia. *Ethiopian Journal of Reproductive Health*. 2022;14(01):9-.
- [2] Wennerholm U-B, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *bmj*. 2019;367.
- [3] Seijmonsbergen-Schermer AE, Van Den Akker T, Rydahl E, Beeckman K, Bogaerts A, Binfa L, et al. Variations in use of childbirth interventions in 13 high-income countries: a multinational cross-sectional study. *PLoS medicine*. 2020;17(5):e1003103.
- [4] Sanchez-Ramos L, Levine LD, Sciscione AC, Mozurkewich EL, Ramsey PS, Adair CD, et al. Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023.
- [5] Alkmark M, Keulen JK, Kortekaas JC, Bergh C, Van Dillen J, Duijnhoven RG, et al. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: A systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *PLoS medicine*. 2020;17(12):e1003436.
- [6] Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(7).
- [7] Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, Bergh C, Carlsson Y, Elden H, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: a cost-effectiveness analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022;129(13):2157-65.
- [8] Koenigbauer JT, Schalinski E, Jarchau U, Gauger U, Brandt K, Klaucke S, et al. Cervical ripening after cesarean section: a prospective dual center study comparing a mechanical osmotic dilator vs. prostaglandin E2. *Journal of Perinatal Medicine*. 2021;49(7):797-805.
- [9] El-Khayat W, Alelaih H, El-Kateb A, Elsemary A. Comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter plus vaginal isosorbide mononitrate for labor induction-Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine-Vol. 29, 3-p. 487-492. 2017.
- [10] Khoro RB, Jhulan MH, Farzana R, Karim K, Rafique M. Comparison of Mean Duration of Induction to Delivery in Isosorbide Mononitrate (Imn) plus Misoprostol between Misoprostol

- alone in Post-Term Pregnancies. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022;16(02):293-.
- [11] Sakna NA, Mohamed AA, Moussa KS, Atek AM. Efficacy of Intravaginal Administration of Isosorbide Mononitrate Together with Misoprostol versus Misoprostol Alone in The Induction of Labor in Postdate Women. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2023;92:6070-4.
 - [12] Rai R, Basnet P, Thakur A, Pradhan T. Vaginal administration of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy: a randomized controlled trial. *Journal of BP Koirala Institute of Health Sciences*. 2018;1(1):51-8.
 - [13] Mirteimouri M, Pourali L, Najaf Najafi M, Ghaffarian Omid M. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate for cervical ripening in prolonged pregnancy: a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(6):792-6.
 - [14] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook. [Internet]. [cited 5 March 2024].
 - [15] Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2019(10).
 - [16] Barat S, Esmailzadeh S, Ghanbargpour A, Baes M, Golsorkhtabaramiri M. Addition of isosorbide mononitrate to misoprostol for cervical ripening in post-term pregnancy: A randomized controlled trial. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2022;49(2):100737.
 - [17] Nazir S, Ishfaq S, Tahir R, Tariq S, Munir S. Comparison of Isosorbide Mononitrate (IMN) Plus Misoprostol Versus Misoprostol Alone in Post-Term Pregnancies. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022;16(05):919-.
 - [18] Makvandi S, Karimi L, Safyari M, Larki M. Efficacy and safety of isosorbide mononitrate plus misoprostol compared to misoprostol alone in the management of the first and second trimester abortion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):419.
 - [19] Dave A, Mourya P, Dave A. Role of Isosorbide Mononitrate as an Agent for Cervical Ripening in Second-trimester Abortions. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;13(5):311-5.
 - [20] Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002;78(2):139-45.
 - [21] Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(12).
 - [22] Abu-Zaid A, Alshahrani MS, Al-Matary A, Khadawardi K, Miski NT, Abuzaid M, et al. Isosorbide mononitrate for cervical ripening during labour induction: A systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;276:38-46.