

MİAD GEBELİKTE SERVİKSİN OLGUNLAŞTIRILMASINDA PROSTAGLANDİN ANALOGLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Funda Akpınar ALYAMAÇ, Kemal ÖZERKAN, Oktay ALTUN, Ahmet ESMER, Emel ARSLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, miad gebelikte vajinal yol ile uygulanan misoprostol ile dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya tıbbi ya da obstetrik nedenler ile doğum indüksiyonu planlanan, 37 ve daha büyük gebelik haftasında bulunan, bishop skoru uygun olmayan, baş prezentasyonda toplam 61 canlı tekil gebe dahil edildi. Gruplardan birine misoprostol 50 µg, 4 saat ara ile, maksimum 4 kez; diğer gruba dinoproston 0.5 mg, 12 saat ara ile, maksimum 2 kez uygulandı. Her iki gruptan elde edilen veriler, ki-kare testi ve daha nadir olaylar için Fisher'in kesin testi ile analiz edildi.

Bulgular: İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre dinoproston grubunda $13 \pm 1,51$ saat, misoprostol grubunda $13,8 \pm 1,75$ saat bulundu ($p=0.724$). 24 saat içinde vajinal doğum oranı dinoproston grubunda, misoprostol grubundan yüksek idi (%74.1 ve %57.1); fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.187$). İndüksiyon ajanının dozu, oksitosin ile destekleme ihtiyacı, doğum şekilleri ve yenidoğan sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Her iki prostaglandin analogunun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerinin benzer olduğu, miad gebelikte doğum indüksiyonunda birbirinin alternatifi olarak kullanılabilirliği; maliyet göz önüne alınarak, daha ucuz olan misoprostolün tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: dinoproston, doğum indüksiyonu, misoprostol, servikal olgunlaşma

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 6 Sayı: 1 Sayfa: 27- 34

SUMMARY

COMPARISON OF PROSTAGLANDIN ANALOGUES FOR CERVICAL RIPENING AT TERM PREGNANCIES

Objective: Our aim that compare the efficacy and safety of vaginal misoprostol with vaginal dinoprostone in term labor induction and cervical ripening.

Material and method: The patients included in the study had medical or obstetric indication for induction of labor, had reached a gestational age of at least 37 weeks, had unfavourable bishop score and 61 alive singleton pregnancies in cephalic presentation. 50 µg misoprostol, at every 4 hours, maximum 4 doses were applied to one group and; 0.5 mg dinoprostone, at every 12 hours, maximum 2 doses were applied to the other group. The data were analyzed statistically by Chi square test and Fisher's exact test when applicable.

Results: Intervals from application of initial dose to delivery time were $13 \pm 1,51$ hours and $13,8 \pm 1,75$ hours for the dinoprostone and misoprostol groups, respectively ($p=0.724$). More women in dinoprostone group were given birth vaginally within 24 hours, but this was not statistically significant(%74.1 vs %57.1, $p=0.187$). Induction agent

Yazışma adresi: Oktay Altun, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 16059. Görük, Bursa

Tel.: (0505) 656 76 87

e-posta: dr.oktayaltun@gmail.com

Alındığı tarih: 13.02.2008, revizyon sonrası alınma: 12.01.2009, kabul tarihi: 26.01.2009

dose, oxytocin augmentation requirement, mode of deliveries and neonatal outcomes were not significantly different between two groups.

Conclusion: *Vaginal misoprostol has similar efficacy and safety as vaginal dinoprostone. One may be an alternative to the other in cervical ripening and labor induction. Misopristol, due to cost effectiveness can be preferred.*

Key words: *cervical ripening, dinoprostone, labor induction, misoprostol*

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 6 Issue: 1 Pages: 27- 34

GİRİŞ

Gebeliğin son trimesterinde, pek çok klinik durumda doğum indüksiyonu gerekebilir. Doğum indüksiyonu sırasında karşılaşılan ana problemler doğum eyleminin ilerlememesi ve artmış uterus aktivitesidir. Her iki durumda da fetal distress riski ve sezaryen ile doğum oranında artış vardır. Doğum indüksiyonu gebelikte en sık uygulamalardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990-2000 yılları arasında indüksiyon ile doğum oranı %10'dan %20'ye yükselmiştir⁽¹⁾. ACOG tarafından belirlenen doğum indüksiyonun endike olduğu durumlar; ablasyo plasenta, postterm gebelik, gebeliğe bağlı hipertansiyon, membranların uzamış rüptürü, şüphelenilen intra-amniotik enfeksiyon, preterm membran rüptürü, preeklampsi, eklampsi, fetal kayıptan endişelenilen durumlar (ciddi IUGR, izoimmünizasyon), maternal medikal problemler (diabetes mellitus, renal hastalık, kronik pulmoner hastalık), fetal kayıp, lojistik faktörlerdir (hızlı doğum riski, uzak yerleşim, psikososyal nedenler). Doğum indüksiyonunun kontrendike olduğu durumlar ise plasenta previa, vaza previa, transvers fetal duruş, prolabe umbilikal kord (canlı fetüs), geçirilmiş transfundal uterin insizyon olarak sıralanabilir⁽²⁾. Servikal uygunluk sağlanmadan yapılan doğum indüksiyonu, yüksek oranda başarısızdır. İndüksiyon öncesi servikal değerlendirilmede pek çok modifikasyona rağmen halen en sık kullanılan pelvik skorlama sistemi Bishop skorudur⁽³⁾.

Prostaglandinler tüm hücrelerde sentezlenebilen yirmi karbonlu bileşiklerdir. Servikal olgunlaşmayı ve uterin kontraksiyonları sağlamak üzere ekzojen prostaglandinler oral, intravajinal, intraservikal, ekstraamniyotik yollarla uygulanabilirler. Üst vajen veya servikal kanala uygulama daha düşük total doz gerektirdiği için daha çok tercih edilir⁽⁴⁾. Düşük doz kullanım ile maternal sistemik etki ve uterin hiperstimulasyon riski azalır. Fizyolojik servikal olgunlaşma sürecinde görülen kollajen ayrılması,

glikozaminoglikan artışı, fibroblast aktivitesinde artış gibi basamaklar ekzojen prostaglandinlerle de oluşur. Prostaglandinlerin myometriumun oksitosine duyarlılığını arttırdığı bilinmesine rağmen, prostaglandinler kayda değer kontraktilite oluşturmaksızın da servikal olgunluğu arttırabilirler. Prostaglandinlerin koordine uterin kontraksiyon için gerekli bağlantı (gap-junction) oluşumunu arttırdığı bilinmektedir^(5,6).

Türkiye ilaç piyasasına Ekim 2004 tarihinde giren prostaglandin E2'nin yeni formu dinoprostonun, kontrollü salınımlı olması, istenildiğinde kolayca geri çekilebilmesi ve servikal olgunlaşma amaçlı ruhsatlandırılması nedenleri ile uygun bir olgunlaştırma ajanıdır. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için üretilen dinoproston(PG E2), depolanma sırasında soğuk zincir gerektiren bir üründür. Spontan doğum eylemi sırasında, prostaglandin E2 doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklerde rol oynamaktadır. Endojen prostaglandin E2'nin fizyolojik etkilerinin ışığında, servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğum eylemini uyarmak için bunun bir farmakolojik ajan olarak uygulanmış olması şaşırtıcı değildir. Nitekim son yirmi yılda, gelişmiş ülkelerde, prostaglandin E2 immatür serviksli vakalarda doğum indüksiyonunun standart ilacı haline gelmiştir⁽⁷⁾.

Prostaglandin sentetaz inhibitörlerine bağlı peptik ülser tedavisinde kullanım için üretilen misoprostol(PG E1), 16. karbon atomunda fazladan metil grubu içeren prostaglandin E1 metil esteridir. Prospektüsünde olmaksızın servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonunda kullanılmaktadır. Ucuz, oda sıcaklığında stabil, sistemik yan etkileri oldukça az olan bir ilaçtır. Misoprostol 100 µg ve 200 µg olarak iki tablet formunda üretilmektedir. Gebe uterusunda seçici olarak prostonoid reseptörlerine bağlanarak etkili myometrial kasılma sağlayabilmektedir. Oral uygulama ile karşılaştırıldığında vajinal yol ile elde edilen maksimal uterin kontraktilite anlamlı olarak daha yüksektir⁽⁸⁾. Doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada oldukça etkin ancak bu amaçlı kullanım için piyasaya sürülmediği

için kullanım yolu,dozu, idamesi hakkında sistematik testten geçmemiş olan misoprostolün dozajı ve dozaj aralığı ve maksimum dozu ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Misoprostol uygulama dozları 2 - 4 saatte, 25 - 50 µg ve maksimum doz 100 - 600 µg arasında değişmektedir⁽⁹⁾.

Doğum indüksiyonunda en sık kullanılan ve en geniş deneyimimiz olan ajan oksitosindir. Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptid hormondur.

Bu çalışmada, vajinal yol ile uygulanan misoprostol ile dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde etik komite onayı alındıktan sonra başlatıldı, Ekim 2006 ile Haziran 2007 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya dinoproston vajinal ovül uygulanan 30 ve misoprostol vajinal tablet uygulanan 31 olmak üzere toplam 61 hasta dahil edildi. Tüm gebelerden ilk başvuruda önceki gebelikleri için gebelik yılı, gebelik yaşı, sonlanma şekli, endikasyonu, fetal ağırlık ve sonuç, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığını içeren gebelik ve özgeçmiş anamnezi alındı. Genel fizik muayene, non stres testi takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon ve biofizik profili bakıldı. Pelvik muayene ile servikal açıklık (cm), silinme (%), kıvam (sert, orta,yumuşak), pozisyon (posterior, orta, anterior), gelen kısmın seviyesi (-3, +3) parametreleri değerlendirilip Bishop skoru 10 puan üzerinden hesaplandı.

Çalışmaya; indüksiyon için tıbbi veya obstetrik endikasyonu olan, nullipar / primipar veya ≤ 3 doğumu olan multipar ≥ 37 . gestasyonel haftadaki tekil baş prezentasyonundaki, başvuru bishop skoru ≤ 4 ve servikal dilatasyon < 4 cm, reaktif nonstres test (NST) olan gebeler dahil edildi. Düzenli uterus kontraksiyonu olan, ultrasonografik olarak hesaplanan fetal ağırlığın 4500 gram üzerinde olduğu, plasenta / vaza previa veya açıklanamayan vajinal kanaması olan, geçirilmiş uterus cerrahisi, prolabe umbilikal kordon, $\geq 38^\circ\text{C}$ ateş yüksekliği veya koryoamnionit şüphesi olan, prostaglandin ya da oksitosin uygulaması için kontraendikasyon olan (kalp hastalığı, glokom, bronşial

astım, ciddi renal yetmezlik) gebeler ise çalışma dışı bırakıldı.

Gebeler iki grupta incelendi. Birinci grup (çalışma grubu) servikal olgunlaşma amaçlı posterior vajinal fornikse 0.5 mg dozda, 12 saat ara ile, maksimum 2 doz dinoproston uygulanan gebelerden oluşturuldu. İkinci grup (kontrol grubu), kliniğimizde doğum indüksiyonu amaçlı vajinal misoprostol uygulanmış gebelerden oluşturuldu. Bu gruba misoprostol 50 µg dozda, 4 saat ara ile, maksimum 4 doz uygulanmıştı. Ağrıların durumuna göre her iki gruptaki gebelere indüksiyon başlangıcından 4-6 saat sonra 4 mIU / dakika dozdan oksitosin infüzyonu, her 20 dakikada 4 mIU / dakika artacak şekilde, maksimum 40 mIU / dakika doza kadar, 10 dakikada 20-25 saniye süren 3 etkili kontraksiyon oluşturulması hedeflenerek uygulandı. Eylem süresi boyunca gebeler devamlı olarak elektronik fetal kalp atımları ve kontraksiyonları açısından izlendi.

Her iki protokol grubunda yer alan olgular aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı:

- İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre
- 24 saat içinde vajinal doğum,
- İndüksiyon ajanı dozu,
- Oksitosin augmentasyon ihtiyacı,
- Rejyonel analjezi ihtiyacı,
- Doğum şekli (vajinal doğum,sezaryen),
- Müdahaleli doğum (forseps, vakum)
- Sezaryen doğum endikasyonu (ilerlemeyen eylem, akut fetal distres)
- Mekonyumlu amnios,
- Fetal doğum ağırlığı,
- 5. dakika Apgar skoru,
- Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı,

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS Versiyon 15.0 (Statistics Package for Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Başlangıçtaki demografik ve klinik özellikler (sürekli veriler) t-testi kullanılarak analiz edildi. Tedavi grupları arasında karşılaştırma yapabilmek için bağımsız örnekler t-testi kullanıldı. İstenmeyen olay insidansı ve gruplar arasında karşılaştırma Fisher'in kesin testiyle yapıldı. Analizde en az bir doz tedavi gören, başlangıç değerlendirmesi yapılan ve tedavi sonrasında en az bir gözlem yapılan tüm hastalar alındı.Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amaçlı dinoproston vajinal ovül uygulanan 30 ve misoprostol vajinal tablet uygulanan 31 olmak üzere toplam 61 hasta dahil edildi. Her iki gruptaki gebelerin yaş, parite, gestasyonel yaş ve indüksiyon başlangıcındaki Bishop skorunu içeren demografik özellikleri Tablo I'de görülmektedir. Bu özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo I: Gebelere ait demografik özellikler.

Demografik özellik	Dinoproston grubu Ort ± SD	Misoprostol grubu Ort ± SD	p
Yaş (yıl)	27,7 ± 1,1	27,1 ± 1,0	0.43
Parite	0,43 ± 0,1	0,42 ± 0,1	0.21
Gestasyonel yaş (gün)	278,3 ± 2,1	274,5 ± 1,8	0.26
Başlangıç bishop skoru	1,47 ± 0,2	1,71 ± 0,1	0.84

(Ort: ortalama, SD: standart deviasyon)

İndüksiyon endikasyonları içinde en sık sebep dinoproston grubunda % 26,7 (8 hasta) ile miad aşımı ve % 26,7 (8 hasta) ile term erken membran rüptürü; misoprostol grubunda % 32,3 (10 hasta) ile hipertansif bozukluklar idi. Gruplar arasında endikasyonların dağılımı istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı. Her iki grup için endikasyonların dağılımı Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II: İndüksiyon endikasyonları.

Endikasyon	Dinoproston grubu % (n)	Misoprostol grubu % (n)
Miad aşımı	26,7 (8)	16,1 (5)
Hipertansif bozukluklar	20,0 (6)	32,3 (10)
Diabet	3,3 (1)	0 (0)
Oligohidramnios	3,3 (1)	9,7 (3)
IUGG	20,0 (6)	19,4 (6)
Term EMR	26,7 (8)	16,1 (5)
Kolestaz	0 (0)	6,5 (2)

IUGG: intrauterin gelişme geriliği, EMR: erken membran rüptürü

Her iki grupta vajinal doğum yapan gebeler için indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre dinoproston grubunda 784,5 ± 90,9 dakika; misoprostol grubunda 833,8 ± 105,0 dakika bulundu (p=0,72). Yirmi dört saat içinde doğum yapmış 55 gebeden 27'sinde dinoproston, 28'inde misoprostol ile doğum

indüksiyonu yapılmıştı. Dinoproston grubunda 24 saat içinde doğum yapan 27 gebenin 20'si (%74,1); misoprostol grubundaki 28 gebenin 16'sı (%57,1) vajinal yol ile doğum yaptı (p=0,18). Dinoproston grubunda 28 (%93,3) gebede tek doz indüksiyon ajanı ile yeterli servikal olgunlaşma sağlanırken, 2 (%6,7) gebede ikinci doz kullanımı gerekti. Misoprostol grubunda ise 23 (%74,2) gebede tek doz yeterli gelirken, 8 (%25,8) gebede 2-4 doz indüksiyon ajanı kullanımı gerekti (p=0,08). Dinoproston grubunda 25 (%83,3); misoprostol grubunda 24 (%77,4) gebede oksitosin ile destek ihtiyacı oldu (p=0,561). Her iki grupta vajinal yol ile doğum yapan gebeler analjezi uygulaması açısından değerlendirildiğinde, dinoproston grubunda 18 (%85,7) gebenin lokal analjezi, 3 (%14,3) gebenin rejyonel analjezi ve misoprostol grubunda 12 (%70,6) gebenin lokal analjezi, 5 (%29,4) gebenin rejyonel analjezi ile doğum yaptığı görüldü (p=0,56). İntrapartum değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo III).

Tablo III: İntrapartum değişkenler.

İnapartum değişken	Dinoproston grubu % (n)	Misoprostol grubu % (n)	P değeri
24 saat içinde vajinal doğum	74,1 (20)	57,1 (16)	0,18
İndüksiyon ajanı dozu			0,08
Tek doz	93,3 (28)	74,2 (23)	
Multipl doz	6,7 (2)	25,8 (8)	
Oksitosin ihtiyacı	83,3 (25)	77,4 (24)	0,56
Analjezi (vajinal doğumda)			
Lokal	85,7 (18)	70,6 (12)	0,46
Rejyonel	14,3 (3)	29,4 (5)	

Doğum şekilleri ve sezaryen doğum endikasyonları Tablo IV'de sunulmuştur. Dinoproston uygulanan grupta 9 (%30), misoprostol uygulanan grupta 14 (%45,2) gebede sezaryen doğum gerekti. Tedavi başarısı olarak belirlenen normal vajinal doğum dinoproston uygulanan grupta 21 (%70), misoprostol uygulanan grupta 17 (%54,8) hastada gerçekleşti (p=0,22). Misoprostol grubunda 1 (%5,9) gebede vakum ekstraksiyonu uygulandı. Sezaryen doğum endikasyonları dinoproston grubunda 5 (%55,6) gebede fetal distres, 3 (%33,3) gebede sefalopelvik uygunsuzluk, 1 (%11,1) gebede ilerlemeyen eylem ve misoprostol grubunda 9 (%64,3) gebede fetal distres, 3 (%21,3) gebede ilerlemeyen eylem, 2 (%14,3) gebede sefalopelvik uygunsuzluk idi

($p=0,51$). Her iki grup doğum şekli ve sezaryen doğum endikasyonları açılarından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo IV: Doğum şekli ve sezaryen doğum endikasyonları.

	Dinoproston % (n)	Misoprostol % (n)	P değeri
Vajinal doğum	70 (21)	54,8 (17)	0,22
Spontan vajinal	100 (21)	94,1 (16)	
Vakum ekstraksiyonu	0	5,9 (1)	
Sezaryen doğum	30 (9)	45,2 (14)	0,22
İlerlemeyen eylem	11,1 (1)	21,4 (3)	
Fetal distress	55,6 (5)	64,3 (9)	0,51
CPD	33,3 (3)	14,3 (2)	

CPD: Sefalopelvik uygunsuzluk

Doğum sonrası hastanede kalış süreleri her iki grupta benzerdi. Doğum sonrası transfüzyon gerektiren kanama iki grupta da gözlenmedi. Hiçbir hastada uterus rüptür gelişmedi. Gebelerden ovülün varlığı nedeni ile rahatsızlık şikayeti olmadı. Ovül hastaların tamamında geri çekme sistemi kullanılarak kolayca çıkarıldı.

Ortalama fetal doğum ağırlığı dinoproston grubunda $3143,5 \pm 117$ gr, misoprostol grubunda $2939,0 \pm 113,7$ gr idi ($p=0,21$). Mekonyumlu amniotik sıvı dinoproston grubunda 5 (%16,7), misoprostol grubunda 5 (%16,1) doğumda gözlendi ($p=1,0$). Beşinci dakika Apgar skoru < 7 olan yenidoğan oranı dinoproston grubunda 2 (%6,7), misoprostol grubunda 3 (%9,7) bulundu ($p=1,0$). Yoğun bakım ihtiyacı dinoproston grubunda 7 (%24,1), misoprostol grubunda 9 (%29,0) yenidoğanda oldu ($p=0,66$). Her iki grupta yenidoğan doğum ağırlığı, mekonyumlu amniotik sıvı, 5. dakika Apgar skorunun < 7 olması ve yoğun bakım ihtiyacını içeren neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup için neonatal sonuçlar Tablo V’de sunulmuştur.

Tablo V: Neonatal sonuçlar.

	Dinoproston grubu Ort \pm SD	Misoprostol grubu Ort \pm SD	p değeri
Doğum ağırlığı (gram)	$3143,5 \pm 117,0$	$2939,0 \pm 113,7$	0,21
Mekonyumlu amniotik sıvı	%16,7 (5)	%16,1 (5)	1,0
5. dk Apgar skorunun < 7	%6,7 (2)	%9,7 (3)	1,0
Yoğun bakım ihtiyacı	%24,1 (7)	%29,0 (9)	0,66

Dk: dakika

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde induksiyon ile doğum oranlarının %20'lere ulaştığı düşünüldüğünde, ideal bir olgunlaştırıcı ajana olan ihtiyacın ne kadar büyük olduğu anlaşılabilir.

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda servikal olgunlaşma ve doğum induksiyonunda prostaglandin E2 standart ilaç olarak kullanılmaktadır⁽⁷⁾. Hastanemizde servikal olgunlaşma amacı ile rutin olarak misoprostol kullanılmaktadır. Yılda yaklaşık 1000 riskli doğumun gerçekleştiği referans hastanemizde, misoprostol ile ilgili deneyimimiz mevcuttu. Varolan misoprostol deneyimimizi Türkiye için yeni olan dinoproston ile kıyaslamak, bu ajanın güvenilirlik ve etkinliğini araştırmak üzere bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışmanın retrospektif kolunun olması ve hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlı yönleriydi.

Tanır ve ark. 106 hasta ile yaptığı çalışmada misoprostol \pm oksitosin ve dinoproston grupları arasında maternal ve fetal sonuçlar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda vajinal doğum yapan olgularda induksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre misoprostol uygulanan grupta $13,8 \pm 1,75$ saat, dinoproston uygulanan grupta $13 \pm 1,51$ saat bulundu ($p=0,724$). Fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Servikal olgunlaşma ve doğum induksiyonu amacı ile intravajinal misoprostol ve dinoprostonun kullanımının karşılaştırıldığı prospektif, randomize, çift ya da tek kör çalışmalar induksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre açısından incelendi.

İndüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre Wing ve ark.⁽¹¹⁾, (misoprostol grubunda $23,8 \pm 13,2$ saat, dinoproston grubunda $24,7 \pm 14,4$ saat) Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda $23,2 \pm 17,5$ saat, dinoproston grubunda $29,9 \pm 23$ saat) ve Frohn ve arkadaşlarının⁽¹³⁾, (misoprostol grubunda $9,4 \pm 6,5$ saat, dinoproston grubunda $12,1 \pm 8,3$ saat), çalışmalarında istatistiksel anlamlılık sınırının altında; ancak misoprostol grubunda dinoproston grubuna kıyasla daha kısa; Khoury ve ark.⁽¹⁴⁾, (misoprostol grubunda 21.3 saat, dinoproston grubunda 27.2 saat), Le Roux ve ark.⁽¹⁵⁾, (misoprostol grubunda 12.3 saat, dinoproston grubunda 14.8 saat), Pandis ve ark.⁽¹⁶⁾, (misoprostol grubunda 14.6 saat, dinoproston grubunda 19.0 saat), Rozenberg ve ark.⁽¹⁷⁾, (misoprostol grubunda 15.1(13.9 -16.3) saat, dinoproston grubunda 18.8(17.8-

21) saat), Danielian ve ark.⁽¹⁸⁾, (misoprostol grubunda 14.4 saat, dinoproston grubunda 22.9 saat) Kolderup ve ark.⁽¹⁹⁾, (misoprostol grubunda 19 saat 50 dakika, dinoproston grubunda 28 saat 52 dakika), S-Ramos ve ark.⁽²⁰⁾, (misoprostol grubunda 11.6 (6.5-17.5) saat, dinoproston grubunda 17.5 (13-26.5) saat), Nunes ve ark.⁽²¹⁾, (misoprostol grubunda 15.3 ± 9.8 saat, dinoproston grubunda 19.1 ± 13.2 saat), Ramsey ve arkadaşlarının⁽²²⁾, (misoprostol grubunda 24 ± 10.8 saat, dinoproston grubunda 32.2 ± 14.7 saat) çalışmalarında misoprostol grubunda istatistiksel anlamlı olarak kısa bulunduğu görüldü. Çalışmamızda indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre dinoproston grubunda, literatürdeki çalışmalara göre daha kısadır.

İndüksiyon başarısını ölçmede en önemli kriterlerden biri olan 24 saat içinde vajinal doğum oranı çalışmamızda misoprostol uygulanan grupta % 57,1 (16 hasta), dinoproston uygulanan grupta % 74,1 (20 hasta) bulundu ($p=0,18$). İki grup arası fark istatistiksel anlamlılık sınırının altında bulundu. Literatürdeki çalışmalar 24 saat içinde vajinal doğum başarısı açısından incelendi.

Yirmi dört saat içinde vajinal doğum oranının Pandis ve ark.⁽¹⁶⁾, (misoprostol grubunda %54.2, dinoproston grubunda %65.7) Kolderup ve ark.⁽¹⁹⁾, (misoprostol grubunda %77, dinoproston grubunda %52), Rozenberg ve ark.⁽¹⁷⁾, (misoprostol grubunda %67.4 , dinoproston grubunda %56.8), Danielian ve ark.⁽¹⁸⁾, (misoprostol grubunda %80, dinoproston grubunda %51), Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda %70, dinoproston grubunda %46) çalışmalarında misoprostol grubu lehine anlamlı olarak daha fazla olduğu; Wing ve ark.⁽¹¹⁾ (misoprostol grubunda %45.9, dinoproston grubunda %51.5), Frohn ve ark.⁽¹³⁾, (misoprostol grubunda %81, dinoproston grubunda %71), S-Ramos ve ark.⁽²⁰⁾, (misoprostol grubunda %71.3, dinoproston grubunda %60.9), Nunes ve ark.⁽²¹⁾, (misoprostol grubunda %76, dinoproston grubunda %73), Le Roux ve ark.⁽¹⁵⁾ (misoprostol grubunda %57, dinoproston grubunda %54), Charoenkul ve ark.⁽²³⁾, (misoprostol grubunda %46.3, dinoproston grubunda %35.7), Ramsey ve ark.⁽²²⁾, (misoprostol grubunda %60.5, dinoproston grubunda %47.4) çalışmalarında istatistiksel anlamlılık sınırının altında olmakla beraber; yine misoprostol ile indüksiyon uygulanan gruplarda daha fazla olduğu gözlemlendi.

Gelişmiş ülkelerde maliyet tedavi şeklini belirlemede en önemli parametrelerden biridir. Çalışmamızda ilk doz ile yeterli servikal olgunluğu sağlayamadığımız

misoprostol grubunda 8 (%25,8), dinoproston grubunda 2 (%6,7) gebeye ikinci doz uygulama ihtiyacımız oldu ($p=0,08$). Misoprostol ucuz bir ilaçtır ve indüksiyon için bölünmüş dozlarının kullanılması maliyeti daha da aşağıya çekmektedir. Servikal olgunlaşmada kullanım için ruhsatlandırılmış olan dinoproston ise kıyaslanamayacak kadar daha yüksek maliyeti olan bir ajandır. Pandis'in çalışmasında indüksiyon başı ortalama 2 ovül kullanıldığı, Frohn'da dinoproston uygulanan grupta %62 oranında ikinci doz gerektiği, Surbek'in çalışmasında > 2 doz kullanma ihtiyacının %30 vakada gözlemlendiği hesaba katılırsa, maliyetin misoprostol kullanımına göre ne derece fazla olduğu anlaşılabilir.

Oksitosin augmentasyon ihtiyacı misoprostol grubunda 24 (%77,4), dinoproston grubunda 25 (%83,3) gebede gözlemlendi. Bu sonuç iki grup arasında anlamlı farklı değildi ($p=0,56$). Aynı değişken açısından literatürdeki çalışmaların sonuçları incelendi.

Oksitosin augmentasyon ihtiyacı Danielian ve ark.⁽¹⁸⁾, (misoprostol grubunda %21, dinoproston grubunda %47), Kolderup ve ark.⁽¹⁹⁾, (misoprostol grubunda %55, dinoproston grubunda %88), Pandis ve ark.⁽¹⁶⁾, (misoprostol grubunda %20.5, dinoproston grubunda %29.8), S-Ramos ve ark.⁽²⁰⁾, (misoprostol grubunda 39.8, dinoproston grubunda %68.7) çalışmalarında misoprostol grubunda dinoproston grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük; Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda %32, dinoproston grubunda %48), le Roux ve ark.⁽¹⁵⁾, (misoprostol grubunda %6.6, dinoproston grubunda %16.2) çalışmalarında misoprostol grubunda anlamlılık sınırı altında; ama daha az bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalara göre çalışmamızda her iki grupta oksitosin augmentasyon ihtiyacı daha yüksektir. Bunu nedeni doğum indüksiyonu sırasında oksitosine duyulan gereksinim ve travayı ivmelendirme isteğidir.

Rejyonel anestezi uygulamasının doğum süresini uzatabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda misoprostol grubunda 5 (%29,4), dinoproston grubunda 3 (%14,3) gebeye rejyonel anestezi uygulandı. Bu değişken için iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Benzer şekilde literatürdeki çalışmalar incelendi. Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda %45, dinoproston grubunda %51), Frohn ve ark.⁽¹³⁾, (misoprostol grubunda %54, dinoproston grubunda %71) Pandis ve ark.⁽¹⁶⁾, (misoprostol grubunda %39.6, dinoproston grubunda %38.1), Rozenberg ve ark.⁽¹⁷⁾, (misoprostol grubunda %91.9, dinoproston grubunda %93.5), gruplar arası

istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Başarılı bir indüksiyonun temel amaçlarından biri doğumun vajinal yol ile gerçekleşmesidir. Çalışmamızda misoprostol grubunda 14 (%45,2), dinoproston grubunda 9 (%30) gebede akut fetal distres, ilerlemeyen eylem veya sefolopelvik uyumsuzluk nedenleri ile sezaryen doğum uygulamak zorunda kaldık. Sezaryen doğum oranlarımız gruplar arası anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,22$). Aynı sonuç açısından literatürdeki çalışmalar incelendi. Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda %12, dinoproston grubunda %14), Frohn ve arkadaşlarının⁽¹³⁾, (misoprostol grubunda %19, dinoproston grubunda %26), le Roux ve ark.⁽¹⁵⁾, (misoprostol grubunda %35, dinoproston grubunda %34), Pandis ve ark.⁽¹⁶⁾, (misoprostol grubunda %18.1, dinoproston grubunda %19.1), Rozenberg ve ark.⁽¹⁷⁾, (misoprostol grubunda %17.9, dinoproston grubunda %16.2), Kolderup ve ark.⁽¹⁹⁾, (misoprostol grubunda %28, dinoproston grubunda %27), Nunes ve ark.⁽²¹⁾, (misoprostol grubunda %14, dinoproston grubunda %13), Ramsey ve ark.⁽²²⁾, (misoprostol grubunda %13.2, dinoproston grubunda %10.5) çalışmalarında iki grup arasında sezaryen doğum oranı için anlamlı fark gözlenmedi.

Sezaryen doğum oranını ve eylem süresini etkileyebilecek faktörlerden biri olan fetal doğum ağırlığı çalışmamızda misoprostol grubunda $2939,0 \pm 113,7$ gram, dinoproston grubunda $3143,5 \pm 117,0$ gram bulundu. Gruplar arasında fetal doğum ağırlıkları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,21$). Aynı parametre için literatürdeki çalışmalar incelendiğinde benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

Fetal asfiksiyi değerlendirmek üzere çalışmamızda mekonyum ile boyalı amnios ve 5. dakika Apgar skoru verilerini kullandık. Çalışmamızda mekonyumlu amniotik sıvı misoprostol grubunda 5 (%16,1), dinoproston grubunda 5 (%16,7) gebede gözlemlendi. Bu değerler ile gruplar arası farklılık bulunmadığını gözledik ($p=1,0$). Bu parametre için literatürdeki çalışmaları incelediğimizde sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

Beşinci dakika apgar skoru < 7 olan gebe sayısının misoprostol grubunda 3 (%9,7), dinoproston grubunda 2 (%6,7) ve bu sonuç için gruplar arası anlamlı farklılık olmadığını ($p=1,0$); literatür ile benzer olduğunu saptadık.

Yoğun bakım ihtiyacı dinoproston grubunda 7 (%24,1), misoprostol grubunda 9 (%29,0) yenidoğanda oldu. Gruplar arasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,66$).

Aynı parametre için literatürdeki çalışmalar incelendi. Le Roux ve ark.⁽¹⁵⁾, (misoprostol grubunda %5, dinoproston grubunda %3.3), Danielian ve ark.⁽¹⁸⁾, (misoprostol grubunda %8, dinoproston grubunda %6), Rozenberg ve ark.⁽¹⁷⁾, (misoprostol grubunda %8.2, dinoproston grubunda %8.7), Ramsey ve ark.⁽²²⁾, (misoprostol grubunda %8.6, dinoproston grubunda %2.6), Surbek ve ark.⁽¹²⁾, (misoprostol grubunda %0, dinoproston grubunda %3) çalışmalarında benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı; Kolderup ve ark.⁽¹⁹⁾, (misoprostol grubunda %13, dinoproston grubunda %3) çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının anlamlı olarak dinoproston grubunda daha az olduğu gözlemlendi.

Doğum indüksiyonunda verilmesi gereken en önemli karar nasıl ya da hangi ilaç ile uygulanacağı değil; uygulanması gerekliliği kararıdır. Anne ya da fetus için doğumun gerekli olduğu kararı alındıktan sonra serviks, doğum eylemine uygunluğu yani "olgunluğu" açısından değerlendirilmelidir. Serviksin olgun olmadığı durumda oksitosin ya da amniotomi ile yapılan indüksiyonun başarısı düşüktür. Bu durumda uygulanabilen farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler içinde en çok kabul görenler prostaglandin preparatlarıdır.

Sonuç olarak; her iki prostaglandin analogu servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinlik ve güvenilirlik açılarından benzer bulundu. Maliyet göz önüne alınarak daha ucuz olan misoprostolün öncelikle tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2003; 17(5): 777- 94.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor ACOG Practice Bulletin no. 10. Washington DC: ACOG, 1999.
3. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:471
4. Keirse M. Prostaglandin in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience. J Reprod Med 1993; 38: 89- 94.
5. Ulbjerg N, Ekman G, Malmström A et al. Biochemical and morphological changes of human cervix after local application

- of prostaglandin E2 in pregnancy. *Lancet* 1981; 2: 267- 72.
6. Rayburn W, Lightfoot S, Newland J et al. A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E2 in the term cervix. *J Maternal Fetal Invest* 1994; 4: 137- 40.
 7. Wing, DA, Jones, MM, Rahall, A., Goodwin, TM and Paul, RH. (1995) A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 172, 1804- 10.
 8. Tanır HM. A prospective randomized trial of labor induction with vaginal controlled-release dinoprostone inserts with or without oxytocin and misoprostol+oxytocin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35(1) :65- 8.
 9. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 275- 80.
 10. Sanchez-Ramos L, Kauntz AM. Misoprostol for cervical ripening and induction of labor: A systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1804- 10
 11. Wing, DA, Paul, RH. Vaginally administered misoprostol (Cytotec) versus the dinoprostone vaginal insert (Cervidil) for preinduction cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176: S113.
 12. Surbek, DV, Boesiger, H, Hoesli, I, Pavic, N, Holzgreve, W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 177: 1018- 23.
 13. Frohn, WE, Simmons, S, Carlan, SJ. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99(2): 206- 10.
 14. Khoury, AN, Zhou, Q-P, Gorenberg, DM, Nies, BM, Manley, GE, Mechlenburg, FE. A comparison of intermittent vaginal administration of two different doses of misoprostol suppositories with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Journal of Maternal Fetal Medicine* 2001; 10: 186- 92.
 15. leRoux, PA, Olarogun, JO, Penny, J, Anthony, J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99(2): 201- 5.
 16. Pandis, GK, Papageorghiou, AT, Otiqbah, CM, Howard, RJ, Nikolaidis, KH. Randomized study of vaginal misoprostol (PGE1) and dinoprostone gel (PGE2) for induction of labour at term. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology* 2001; 18: 629- 35.
 17. Rozenberg, P, Chevret, S, Goffinet, F, Durand-Zaleski, I, Ville, Y, Vayssiere, C, et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2001; 108: 1255- 62.
 18. Danielian, P, Porter, B, Ferri, N, Summers, J, Templeton, A. Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106: 793-7.
 19. Kolderup, L, McLean, L, Grullon, K, Safford, K, Kilpatrick, SJ. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180(6): 1543- 50.
 20. Sanchez-Ramos, L, Peterson, DE, Delke, I, Gaudier, FL, Kaunitz, AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91: 401- 5.
 21. Nunes, F, Rodrigues, R, Meirinho, M. Randomised comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labour. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 181(3): 626- 9.
 22. Ramsey P, Harris, D, Ogburn, P, Heise, R, Magtibay, P, Ramin, K. Comparative efficacy of prostaglandin analogues dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 178: S94.
 23. Charoenkul S, Sripramote, M. A randomized comparison of one single dose of vaginal 50 mcg misoprostol with 3 mg dinoprostone in pre-induction cervical ripening. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2000; 83: 1026- 34.