

# Indukcija poroda prostaglandinima - usporedba učinkovitosti mizoprostola i dinoprostona

---

Šego, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:248724>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Šego**

**Indukcija poroda prostaglandinima -  
usporedba učinkovitosti mizoprostola i  
dinoprostona**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Alenke Boban Blagaić (Katedra za temeljnu i kliničku farmakologiju) i sumentora prim. doc. dr. sc. Vladimira Blagaića (Klinika za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“). Rad je napravljen u sklopu projekta pod nazivom „Usporedna analiza metode indukcije porođaja: Misoprostol vs. Prostin“ čiji je voditelj prim. doc. dr. sc. Vladimir Blagaić. Rad je nagrađen Dekanovom nagradom za znanstveni rad studenta u akademskoj godini 2022./2023. te je priznat kao ekvivalent za znanstveni diplomski rad. Predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **POPIS SKRAĆENICA**

COX - ciklooksigenaza

GFR - brzina glomerularne filtracije

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

i/m - intramuskularno

IUGR - intrauterini zastoј rasta fetusa

i/v - intravaskularno

KB - klinička bolnica

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijek

PGD2 – prostaglandin D2

PGE2 – prostaglandin E2

PGF2 $\alpha$  - prostaglandinF2 $\alpha$

PGI2 - prostaciklin

PLA2 - fosfolipaza A2

RDS - sindrom respiratornog distresa

Rh - rezus faktor

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

TXA2 - tromboksan A2

## Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1 PROSTAGLANDINI.....	1
1.2 PROSTAGLANDINSKI PRIPRAVCI U INDUKCIJI PORODA.....	2
1.2.1 MIZOPROSTOL .....	2
1.2.2 DINOPROSTON.....	3
1.2.3. MOGUĆE NUSPOJAVE MIZOPROSTOLA I DINOPROSTONA .....	3
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	4
3. ISPITANICI I NAČIN PROVEDBE ISTRAŽIVANJA.....	5
3.1 ISPITANICI .....	5
3.2 DIZAJN ISTRAŽIVANJA .....	5
3.3 MJERENI PARAMETRI .....	6
3.4 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	7
4. REZULTATI .....	7
5. RASPRAVA.....	10
6. ZAKLJUČCI .....	12
7. ZAHVALE.....	13
8. LITERATURA.....	14
10. ŽIVOTOPIS .....	17

## **SAŽETAK**

### **INDUKCIJA PORODA PROSTAGLANDINIMA - USPOREDBA UČINKOVITOSTI MIZOPROSTOLA I DINOPROSTONA**

Matija Šego

U razvijenim se zemljama gotovo kod svake četvrte roditelje inducira porod s ciljem stimulacije kontrakcija maternice prije spontanog početka porođaja. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja provedenog na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ bila je usporediti učinkovitost primjene dvaju prostaglandinskih preparata, mizoprostola i dinoprostona, u indukciji porođaja. 200 ispitanica je bilo podijeljeno u 2 skupine: skupina inducirana mizoprostolom (N=100) i skupina inducirana dinoprostonom (N=100). Kriteriji uključivanja u istraživanje su bile žene sa živim fetusom primljene zbog programirane ili indicirane indukcije. Isključni kriteriji su bili stanje po carskom rezu i plod u stavu zatkom. Rezultati studije su pokazali da je primjena mizoprostola značajno skratila trajanje porođaja te smanjila rizik od dovršenja poroda carskim rezom u usporedbi s dinoprostonom.

*Ključne riječi: indukcija poroda, mizoprostol, dinoprostom, trajanje poroda, carski rez*

## **SUMMARY**

### **INDUCTION OF LABOR BY PROSTAGLANDINS - COMPARISON OF THE EFFICACY OF MISOPROSTOL AND DINOPROSTONE**

Matija Šego

In developed countries, almost every fourth woman in labor is induced with the aim of stimulating uterine contractions before the spontaneous onset of labor. The aim of this retrospective study carried out at the Clinic of Gynecology and Obstetrics of the Hospital "Sveti Duh" was to compare the effectiveness of the use of two prostaglandin preparations, misoprostol and dinoprostone, in labor induction. 200 female subjects were divided into 2 groups: a group induced by misoprostol (N=100) and a group induced by dinoprostone (N=100). The criteria for inclusion in the study were women with a live fetus admitted for programmed or indicated induction. The exclusion criteria were the condition post-caesarean section and the fetus in a breech position. The results of the study showed that the use of misoprostol significantly shortened the duration of labor and reduced the risk of cesarean delivery compared to dinoprostone.

*Key words: labor induction, misoprostol, dinoprostone, duration of labor, caesarean section*

## 1.UVOD

U razvijenim se zemljama u oko 25% rodilja inducira porod (1, 2). Cilj indukcije poroda je stimulirati kontrakcije maternice prije spontanog početka porođaja. Prednosti indukcije porođaja procjenjuju se u odnosu na potencijalne opasnosti za majku i fetus (3). Prostaglandin E1 (mizoprostol), prostaglandin E2 (dinoproston) i oksitocin, kao farmakološki induktori, uz amniotomiju i mehaničku dilataciju balon kateterom, najčešće su korišteni lijekovi i tehnike za indukciju poroda.

Indikacije za indukciju poroda su mnogobrojne i ovise o gestacijskoj dobi, bolestima majke i ploda, a među najčešće se ubrajaju trudnoća iznad četrdeset i prvoga tjedna, Rh imunizacija djeteta, intrauterini zastoj rasta (IUGR), oligohidramnij, polihidramnij, trudnička hipertenzija, gestacijski dijabetes i druge kronične bolesti majke.

### 1.1 PROSTAGLANDINI

Prostaglandini su skupina lipidnih, biološki aktivnih molekula koje su derivati arahidonske kiseline (polinezasićene masne kiseline s 20 ugljikovih atoma) koja se oslobađa iz fosfolipida stanične membrane djelovanjem fosfolipaze A2 (PLA2). Djelovanjem ciklooksigenaze (COX) nastaju prostaglandini (PGE2, PGD2, PGF2 $\alpha$ ), tromboksan A2 (TXA2) i prostaciklin (PGI2). Za razliku od COX-1 koja je sastavnica većine stanica i predstavlja konstitutivnu formu enzima, COX-2 je inducibilni oblik. Prostaglandini se sintetiziraju u svim organima i tkivima, s izuzetkom eriocita te djeluju autokrino i parakrino vezujući se na površinske stanične receptore spregnute s G-proteinima (4).

Učinak prostaglandina je raznovrstan, a djelovanje prostaglandina različitih skupina može biti i oprečno. Primjerice, u kardiovaskularnom sustavu djeluju vazokonstriksijski na glatko mišićje krvnih žila (PGF2 $\alpha$ ) i vazodilatacijski (PGE2, PGD2). Upravo zbog vazodilatacijskog učinka koriste se kod novorođenčadi sa cijanotičnim srčanim greškama za održavanje otvorenog arterijskog duktusa do korektivnog kirurškog zahvata (5).

U gastrointestinalnom sustavu imaju važnu ulogu u citoprotekciji i inhibiciji izlučivanja želučane kiseline pa su zbog toga spojevi PGE i njihovi analozi učinkoviti u prevenciji nastanka peptičkog ulkusa induciranog primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) .

U dišnom sustavu PGE2 opušta, a PGD2 i PGF2 $\alpha$  kontrahira glatke mišićje bronha.

U bubregu im je važna uloga u održavanju renalnog protoka krvi, glomerularne filtracije te regulaciji izlučivanja natrija i vode što je od iznimne važnosti kod dugotrajne primjene NSAIL-a koji imaju suprotni učinak.



Prostaglandini u središnjem živčanom sustavu kože oslobađanje noradrenalina te utječu na percepciju boli te senzitiviraju nociceptore. Osim toga, djelujući na termoregulacijski centar u hipotalamusu povisuju tjelesnu temperaturu.

U upalnim reakcijama povećavaju protok krvi kroz upalno područje i infiltraciju leukocita, pospješuju nastanak edema te djeluju inhibitorno na diferencijaciju limfocita B i proliferaciju limfocita T. Iz sveg navedenog vidljivo je da su COX inhibitori, u koje spadaju i lijekovi iz skupine NSAID, učinkoviti kao analgetici/antipiretici i protuupalni lijekovi.

PGF<sub>2</sub>α u očima snižava intraokularni tlak pa se može primijeniti i u liječenju glaukoma.

Prostaglandini imaju važnu ulogu i u ženskom reproduktivnom sustavu. Tijekom menstruacije dovode do kontrakcija maternice i odljuštenja sluznice, a povećana sinteza PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub>α je jedan od uzroka primarne dismenoreje. Osim toga, sudjeluju i u ovulaciji te pripremi maternice za implantaciju oplođene jajne stanice te su značajni i u održavanju trudnoće budući da priječe imunološku reakciju odbacivanja ploda (6).

Zbog brojnih pozitivnih i negativnih učinaka prostaglandina, raširena je uporaba njihovih analoga, ali i inhibitora sinteze. Prostaglandini primijenjeni u terapijske svrhe se većinski dobro podnose. Njihova značajna primjena u ginekologiji i porodništvu je zbog njihovog djelovanja na glatku muskulaturu uterusa pa se koriste za izazivanje pobačaja (primijenjen u većim dozama) ili za indukciju poroda (primijenjen u manjim dozama) (7).

## **1.2 PROSTAGLANDINSKI PRIPRAVCI U INDUKCIJI PORODA**

Prostaglandini se koriste u indukciji poroda od sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća (8). S obzirom na brz metabolizam endogenih prostaglandina, stvoreni su njihovi sintetski analozi koje karakterizira duža bioraspodjelivost. Sintetski analog prostaglandina E<sub>1</sub> (mizoprostol) i prostaglandina E<sub>2</sub> (dinoproston) važni su farmakološki preparati koji se koriste u indukciji poroda, a učinak ostvaruju omekšavajući cerviks (tzv. preindukcija) i izazivajući kontrakcije maternice (7).

### **1.2.1 MIZOPROSTOL**

Mizoprostol je sintetski analog prostaglandina E<sub>1</sub> koji je prvotno razvijen za liječenje i prevenciju želučanog ulkusa. Osim navedene indikacije, prepoznat je i u ginekologiji kao učinkovito sredstvo za indukciju porođaja, prevenciju i liječenje postporođajnog krvarenja te indukciju pobačaja. Stoga je uključen u popis SZO-e kao jedan od esencijalnih ginekoloških lijekova (9). Mehanizam djelovanja uključuje aktivaciju kolagenaze, remodeliranje ekstracelularnog matriksa i stimulaciju kontrakcije maternice. Može se primijeniti oralno, sublingvalno, vaginalno i rektalno. Mizoprostol je cjenovno pristupačan i široko dostupan te stabilan na sobnoj temperaturi. Više studija je pokazalo učinkovitost indukcije poroda nakon

oralne primjene mizoprostola, a učinak je usporediv učinku analoga PGE2 i oksitocina (10-12).

## 1.2. 2 DINOPROSTON

Dinoproston je analog prostaglandina E2. Razvijene su različite formulacije za lokalnu primjenu dinoprostona kao što su vaginalne tablete ili čepići, cervikalni ili vaginalni gelovi u štrcaljki za jednokratnu upotrebu te vaginalni umetci s produljenim otpuštanjem. Glavni farmakološki učinak je poticanje sazrijevanja cerviksa i stimulacija kontrakcija maternice. Hiperstimulacija maternice može nastati kao rezultat njegove brze apsorpcije.

Učinke primijenjenog dinoprostonskog gela (intravaginalnog ili intracervikalnog) gotovo je nemoguće poništiti u slučaju pojava nuspojave nakon njegove primjene (13,14).

### 1.2.3. MOGUĆE NUSPOJAVE MIZOPROSTOLA I DINOPROSTONA

Na rizik od nastanka štetnih učinaka utječu broj doza, način primjene lijeka i čimbenici vezani uz roditelju. U tablicama 1 i 2 prikazane su moguće nuspojave vezane uz primjenu mizoprostola i dinoprostona.

Nuspojave mizoprostola se svrstavaju u tri skupine: vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba), česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) i manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) (15).

Tablica 1. Nuspojave mizoprostola

VRLO ČESTO	ČESTO	MANJE ČESTO
mekonijska plodna voda	hiperstimulacija maternice	nizak Apgar indeks
postporođajno krvarenje	proljevanje	poremećaj srčanih otkucaja fetusa
	mučnina	
	povraćanje	
	zimnica	
	povišena tjelesna temperatura	

Nuspojave dinoprostona se svrstavaju u četiri skupine: vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba), česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba), rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba) i vrlo rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba) (13).

Tablica 2. Nuspojave dinoprostona

VRLO ČESTO	ČESTO	RIJETKO	VRLO RIJETKO
Poremećaj srčanih otkucaja fetusa	Češće, snažnije i dugotrajnije kontrakcije	Težak poremećaj zgrušavanja krvi	Reakcije preosjetljivosti
Stres novorođenčeta	Osjećaj topline u rodnici	Zimica	Iznenadno odvajanje posteljice, brzo širenje grlića maternice, ruptura maternice
Nizak Apgar indeks	Vrućica		Mrtvorodenče, smrt novorođenčeta
Mučnina			Plućna embolija amnijskom tekućinom
Povraćanje			Visoki krvni tlak
Proljev			Bronhospazam
			Astma
			Bol u leđima

## 2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj istraživanja je utvrditi utjecaj primijenjenog mizoprostola i dinoprostona na indukciju i ishod poroda.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Usporediti trajanje poroda nakon indukcije mizoprostolom i dinoprostonom između ispitivanih skupina
2. Usporediti modalitet porođaja između skupina: vaginalni (s ili bez instrumentalnog dovršenja) ili carski rez.
3. Usporediti učestalost intrapartalne pojave mekonija između skupinama

### 3. ISPITANICI I NAČIN PROVEDBE ISTRAŽIVANJA

#### 3.1 ISPITANICI

Ovo je retrospektivno istraživanje provedeno na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“, a obuhvatilo je trudnice koje su rodile u periodu od 25.8.2020. do 22.9.2021. U istraživanje je uključeno ukupno 200 trudnica. Podaci o trudnicama dobiveni su iz bolničke baze podataka.

Kriteriji uključivanja u istraživanje su bile žene sa živim fetusom primljene zbog programirane ili indicirane indukcije. Isključni kriteriji su bili stanje po carskom rezu i plod u stavu zatkom. Kontraindikacije za primjenu mizoprostola su zatajenje bubrega (GFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), sumnja ili dokaz da je fetus ugrožen (primjerice neuspjeli non-stres ili stres test, mekonijaska plodna voda ili oblik fetalnog distresa ili fetalni distres u anamnezi), ako su oksitocin ili neki drugi lijekovi za indukciju porođaja korišteni prije primjene mizoprostola i kada postoji ožiljak na maternici od prethodne operacije maternice (primjerice carski rez). Kontraindikacije za primjenu dinoprostona su preosjetljivost na prostaglandine, nesrazmjer između veličine djetetove glave i majčine zdjelice, polihidramnij, višerotkinje sa šest ili više trudnoća, prijašnji carski rez ili operacije maternice, fetalni distres, krvarenje iz maternice tijekom trenutne trudnoće, tonizirana maternica te placenta praevia (13).

#### 3.2 DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Ispitanice su podijeljene u 2 skupine: skupina inducirana mizoprostolom i skupina inducirana dinoprostonom, a u svakoj skupini je bilo 100 roditelja.

U prvoj skupini ispitanica za indukciju porođaja korišten je magistralni pripravak mizoprostola (PGE<sub>1</sub>) primijenjen u bolničkoj ljekarni KB „Sveti Duh“ (Mispregmol tablete 400 µg, Nordic Pharma, Nizozemska) u obliku praška koje su rodilje primale *per os*. Lijek je ordiniran na sljedeći način: rodilje su uzimale 25 µg mizoprostola svakih 2 sata do maksimalno 8 doza ili do pojave regularnih kontrakcija maternice. Za nastavak i pojačanje indukcije poroda korištena je amniotomija i infuzija oksitocina koje su se primijenile ne ranije od 4 sata nakon zadnje doze mizoprostola. Ukoliko ni nakon primjene mizoprostola, amniotomije i infuzije oksitocina nije došlo do pojave regularnih kontrakcija rodilji je pod kliničkom slikom neuspjele indukcije napravljen carski rez.

U drugoj su skupini ispitanica za indukciju porođaja korišteni preparati PGE<sub>2</sub>, pripravci dinoprostona: intracervikalni gel (Prepidil 0.5 mg/3g endocervikalni gel, Pfizer Croatia d.o.o.) ili intravaginalni gel (Prostin E2 2mg gel za rođnicu, Pfizer Croatia d.o.o.). Vrstu lijeka odredio je opstetričar ovisno o njegovoj subjektivnoj procjeni Bishop indeksa kod rodilje (manji Bishop indeks – Prepidil, veći Bishop indeks – Prostin). Kod svih roditelja dinoprostom se primjenjivao

svakih 6 sati do maksimalno 3 doze ili pojave regularnih kontrakcija maternice. Za nastavak i pojačanje indukcije poroda korištena je amniotomija i infuzija oksitocina koje se nisu primijenile ranije od 6 sati nakon zadnje doze dinoprostona. Ukoliko nije došlo do pojave regularnih kontrakcija maternice s 3 doze dinoprostona, amniotomije i infuzije oksitocina roditelj je pod kliničkom slikom primarne uterine inercije učinjen carski rez.

### 3.3 MJERENI PARAMETRI

Varijable koje smo određivali su:

- Dob majke u godinama
- Paritet majke (prvorodilja ili višerodilja)
- Bishop indeks na početku indukcije
- Pojavu mekonijske plodove vode tijekom porođaja kao potencijalni znak fetalne patnje
- Trajanje porođaja (vrijeme od primjene prvog preparata do poroda) u satima
- Modalitet porođaja (vaginalni porođaj ili carski rez)

**Bishopov indeks** je sustav bodovanja koji se najčešće koristi u praksi u svrhu procjene zrelosti cerviksa i uspješnosti indukcije poroda. Sadrži pet parametara: otvorenost, duljinu, konzistenciju i položaj cerviksa te položaj glave fetusa u odnosu na zdjelicu majke. Zbrojem navedenih parametara maksimalni rezultat može biti 10. S obzirom na subjektivnost metode, točno su kategorizirane svega oko polovica roditelja koje su imale vaginalni porod (16). Imajući u vidu nisku specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost Bishopova indeksa, kod roditelja s povoljnim Bishopovim indeksom (većim od 5) može se očekivati uspješna indukcija poroda, međutim nepovoljan Bishopov indeks (manji od 5) nije adekvatna prediktivna odrednica neuspjeha indukcije poroda (17), (tablica 3).

S obzirom na Bishopov indeks roditelje su kategorizirane u dvije skupine: roditelje sa zrelim cerviksom, karakterizirane Bishopovim indeksom većim od 5 i većom vjerojatnošću uspješne indukcije poroda te roditelje s nezrelim cerviksom, odnosno s Bishopovim indeksom manjim od 5 i manjom vjerojatnošću uspješne indukcije poroda.

Tablica 3. Bodovanja Bishopovog indeksa

	Bodovi			
	0	1	2	3
Otvorenost cerviksa (cm)	<1	1-2	3-4	>4
Duljina cerviksa (članak)	≥4/4	4/4-1/2	1/2-1/3	u nestajanju ili nestao
Položaj cerviksa	straga	centriran	sprijeda	-
Konzistencija cerviksa	tvrd	srednje tvrd	mekan	-
Angažiranost vodeće česti	-3	-2	-1 do 0	+1

### 3.4 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina s 95% intervalom pouzdanosti, a kategoričke kao udio u ukupnom broju. Za usporedbu numeričkih varijabli korišten je Student t-test, a za usporedbu kategoričkih varijabli korišten je Chi-square test. U svrhu daljnje analize podataka korištena je binomna i multivarijabilna regresijska analiza. p-vrijednost manja od 0.05 smatrana je statistički značajnom. Za prikupljanje podataka korišten je Microsoft Excel, a za statističku obradu Jamovi 2.3.16.

## 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 200 trudnica, po 100 u svakoj ispitivanoj skupini. Dob, paritet i Bishopov indeks na početku indukcije za svaku skupinu prikazani su u sljedećim tablicama (tablica 4, 5, 6).

### *Dob roditelje*

Podatci o dobi roditelje su prikazani kao srednja vrijednosti i 95% interval pouzdanosti (95% CI). Dob roditelje između skupina uspoređena je Studentovim t-testom. Iz navedenih rezultata vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika u dobi između dviju ispitivanih skupina (tablica 4).

Tablica 4. Dob roditelje

	Misoprostol		Dinoproston		p-vrijednost
	Srednja vrijednost	95% CI	Srednja vrijednost	95% CI	
Dob	31.9	30.9 - 32.9	30.5	29.4 - 31.6	0.08

*Bishopov indeks na početku indukcije*

Podatci o Bishopovom indeksu na početku indukcije su prikazani kao apsolutni brojevi. Bishopov indeks na početku indukcije između skupina uspoređen je  $\chi^2$  testom. Iz prikazanih rezultata nije vidljiva statistički značajna razlika u Bishopovu indeksu na početku indukcije između dviju ispitivanih skupina (tablica 5).

Tablica 5. Bishopov indeks na početku indukcije

Bishop indeks	Misoprostol	Dinoproston
<5	79	77
>5	21	23
p-vrijednost	0.733	

*Paritet roditelje*

Podaci su navedeni kao apsolutni brojevi. Paritet roditelja između skupina uspoređen je  $\chi^2$  testom. Iz prikazanih rezultata vidljiva je statistički značajna razlika u paritetu roditelja između dviju ispitivanih skupina (tablica 6).

Tablica 6. Paritet roditelje

	Misoprostol	Dinoproston
Prvorotka	67	82
Višerotka	33	18
p-vrijednost	<b>0.015</b>	

Zbog statističke razlike među skupinama ispitanica u paritetu (kao ulaznoj varijabli) za daljnju analizu ishoda koristili smo logističku regresijsku analizu za kategoričke varijable i multivariabilnu regresijsku analizu za numeričke varijable (tablica 7, 8, 9).

### Multivarijantna regresijska analiza trajanja porođaja

U tablici 7. su prikazane vrijednosti koeficijenata u multivarijantnom linearnom regresijskom modelu s pripadajućim 95% CI.

Tablica 7. Multivarijantna regresijska analiza trajanja porođaja.

VARIJABLA	Koeficijent s 95% CI	p-vrijednost
konstanta	13,59 (6,41,20,8)	< ,001
lijek*	2,50 (0,11, 4,89)	<b>0,041</b>
dob	0,06 (-0,16, 0,28)	0,59
paritet*	-3,15 (-5,68,-0,61)	<b>0,015</b>

\*kategoričke varijable su šifrirane na sljedeći način: lijek (misoprostol=0, dinoproston=1); paritet (nulipara=0, multipara=1).

Iz navedene analize jasno je da unatoč statistički značajnoj razlici među skupinama u ulaznoj varijabli paritet, primjena mizoprostola je statistički značajno skratila trajanje poroda u usporedbi s dinoprostonom ( $p=0,041$ ), a višerotke su imale statistički značajno kraći porođaj od prvotki ( $p=0,015$ ). Dob roditelje nije utjecala na trajanje porođaja (tablica 7).

### Logistička regresijska analiza za modalitet porođaja

U tablici 8. su prikazane vrijednosti omjera izgleda u logističkom regresijskom modelu s pripadajućim 95% CI. Navedeni omjer izgleda jest omjer izgleda carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj.

Tablica 8. Logistička regresijska analiza za modalitet porođaja.

VARIJABLA	Omjer izgleda s 95% CI	p-vrijednost
konstanta	0,06 (0,01- 0,49)	0,01
dob	1,04 (0,98-1,11)	0,21
lijek*	3,29 (1,60-6,76)	<b>0,001</b>
paritet*	0,52 (0,24-1,14)	0,10
Bishop indeks	0,57 (0,23-1,43)	0,23

\*kategoričke varijable su šifrirane na sljedeći način: lijek (misoprostol=0, dinoproston=1); paritet (nulipara=0, multipara=1).

Vrsta korištenog lijeka statistički je značajno utjecala na ishod porođaja. Točnije, pacijentice koje su primile dinoproston imale su 3,29 puta veći rizik za dovršenje poroda carskim rezom od onih koje su primile misoprostol (tablica 8). Ostale ulazne varijable nisu statistički značajno utjecale na ishod poroda.



### Logistička regresijska analiza za prisutnost mekonija

U tablici 9. su prikazane vrijednosti omjera izgleda u logističkom regresijskom modelu s pripadajućim 95% CI. Navedeni omjer izgleda jest omjer prisutnosti u odnosu na odsutnost intrapartalnog mekonija.

Tablica 9. Logistička regresijska analiza za mekonij

VARIJABLA	Omjer izgleda s 95% CI	p-vrijednost
konstanta	0,05 (0,00-0,58)	0,02
dob	1,05 (0,97-1,13)	0,22
lijek*	0,89 (0,40-2,01)	0,79
paritet*	0,61 (0,24-1,54)	0,29
Bishop indeks	0,80 (0,28-2,28)	0,68

\*kategoričke varijable su šifrirane na sljedeći način: lijek (misoprostol=0, dinoproston=1); paritet (nulipara=0, multipara=1).

Vrsta korištenog lijeka za indukciju, gestacijska dob, paritet i Bishopov indeks nisu imali statistički značajnu ulogu u učestalosti pojave mekonija tijekom porođaja (tablica 9).

## 5.RASPRAVA

Porod je za ženu kako fizički tako i emocionalni izazov. Indukcija poroda kao jedan od najčešćih opstetričkih postupaka utječe na vrijeme poroda zbog dobrobiti majke i/ili djeteta. Stoga je indicirana kada rizik čekanja spontanog poroda nadvlada rizik samog postupka indukcije, a ima za cilj postići uspješan vaginalni porod koji ima brojne benefite kako za majku tako i za dijete.

Mizoprostol i dinoproston, uz amniotomiju i mehaničku dilataciju balon kateterom imaju važnu ulogu u indukciji poroda kao jednom od najčešćih opstetričkih postupaka.

Cohranova studija iz 2014. u kojoj je obrađeno 75 randomiziranih kontrolnih ispitivanja provedenih na 13793 žene, upućuje da oralno primijenjen mizoprostol (PGE1) ima usporediv učinak kao i drugi farmakološki i nefarmakološki induktori poroda (18) te se kao potentan farmakološki induktor poroda već desetljećima koristi u europskim zemljama (19). Unatoč tome, u Republici Hrvatskoj se od farmakoloških sredstava indukcije koristio (i koristi) isključivo dinoproston (PGE2) u obliku intravaginalnog i intracervikalnog gela. Mizoprostol je u Hrvatskoj od strane HALMED-a odobren za indukciju poroda 2018. godine (Angusta, Azanta Danmark A/S, Danska), ali nije bio dostupan na tržištu sve do 2021. Čak i onda kada se pojavio na tržištu vrlo brzo je povučen iz optičaja zbog neispravnosti proizvoda (20). (Trenutno je od travnja 2023. ponovno na hrvatskom tržištu.)

Ovaj rad predstavlja prve rezultate peroralne primjene magistralnog pripravka mizoprostola za indukciju poroda u Republici Hrvatskoj koji je proveden na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“.

Istraživanje je pokazalo da je oralno primijenjen mizoprostol učinkoviti lijek za indukciju. Oralno primijenjen mizoprostol rezultirao je kraćim trajanjem poroda u odnosu na primjenu dinoprostona. U usporedbi sa ženama čiji je porod induciran dinoprostonom, žene kojima je porod induciran oralno primijenjenim mizoprostolom imale su manji rizik za dovršetak poroda carskim rezom što je posebno značajno jer i Hrvatskoj zabrinjavajući trend porasta stope carskog reza. Naime, Hrvatska se sa stopom od 271,8/1000 u 2020. godini nalazi u prosjeku europskih zemalja, te sa stopom carskog reza od 27,6% bilježi porast u odnosu na 2019. godinu kada je stopa carskog reza bila 26,6% (21). Manju stopu carskoga reza kod primjene mizoprostola povezujemo s manjim osjećajem straha i boli te zbog toga boljom suradljivošću roditelja pri porodu. Naime, opetovana primjena mizoprostola u dozi od 25 µg dovodi do postupnijeg postizanja kontrakcija što omogućava roditelji da se postepeno prilagođava boli koje uzrokuju trudovi. Takav način djelovanja je važan jer su strah i bol u porodu jedan od važnijih uzroka neuspjelih vaginalnih poroda i dovršetka poroda carskim rezom (22). Također, roditelje kojima je porod induciran mizoprostolom činile su se zadovoljnije zbog samog načina primjene lijeka i njegovog postepenog djelovanja zbog čega su manje zahtijevale analgeziju (per os, i/v, i/m, inhalacijska te epiduralna analgezija) i bile su opuštenije uz mogućnost hodanja, odlaska na toalet i sl. tijekom indukcije (subjektivna procjena nas studenata kao promatrača i ostalog medicinskog osoblja). Primjena mizoprostola per os rezultirala je većim zadovoljstvom roditelja naspram primjene intracervikalnog ili intravaginalnog gela dinoprostona što je također u skladu s literaturnim podacima (23).

Konačno, rad je pokazao prednost primjene mizoprostola u indukciji porođaja u usporedbi s primjenom dinoprostona što ga uz njegovu stabilnost na sobnoj temperaturi, pristupačnost i širokoj dostupnosti čine dobrim i sigurnim sredstvom za indukciju poroda. Sve navedeno je u skladu s literaturnim podacima (24).

Glavna ograničenja u ovom radu su retrospektivna priroda istraživanja, razlika između skupina roditelja u paritetu te nedostatni prošireni podaci mogućih fetalnih i maternalnih komplikacija (korišteni su standardni podaci, a ne prošireni podaci koji se registriraju u vođenju prospektivnih studija).

Znanstveni doprinos ovog rada je činjenica da je ovo prvo retrospektivno istraživanje učinka peroralne primjene mizoprostola u hrvatskoj populaciji roditelja kojim se potvrdila njegova dobrobit u indukciji poroda te da je isti primijenjen kao magistralni pripravak u najmanjim dozama kojima se ostvario farmakološki puni učinak uz najmanju pojavnost nuspojava.

## **6.ZAKLJUČCI**

Naši su rezultati pokazali da je oralno primijenjen mizoprostol učinkovita metoda indukcije porođaja. U usporedbi s dinoprostonom, oralno primijenjen mizoprostol ima nižu stopu dovršetka poroda carskim rezom te rezultira kraćim trajanjem porođaja. Svi navedeni rezultati su u skladu s literaturnim podacima. Učestalost pojave mekonija tijekom porođaja nije se značajnije razlikovala među ispitivanim skupinama roditelja.

## **7. ZAHVALE**

Posebnu zahvalnost dugujem mentorici prof. dr. sc. Alenki Boban Blagaić i sumentoru doc. dr. sc. Vladimiru Blagaiću na trudu, pomoći, strpljenju, neizmjerne podršci i prenesenom znanju tijekom cijelog procesa izrade rada.

Zahvaljujem se i dr. Paulu Zekanu na velikoj pomoći u obradi statističkih podataka i brojnim korisnim savjetima te svim zaposlenicima Klinike za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ na podršci i što su moj boravak na odjelu učinili ugodnim.

Velika hvala i mojoj obitelji i prijateljima na potpori i podršci tijekom cijelog trajanja studija.

## 8. LITERATURA

1. WHO Recommendations on Induction of Labour [internet]. Geneva: WHO; 2011. [pristupljeno 2. 4. 2023.].

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131965/>

2. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term [internet]. Geneva: WHO; 2018. [pristupljeno 2. 4. 2023.].

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535795/>

3. Caughey A, Sundaram V, Kaimal AJ, Cheng YW, Gienger A, Little SE i sur. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009;176:1–257.

4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

5 Akkinapally S, Hundalani SG, Kulkarni M, Fernandes CJ, Cabrera AG, Shivanna B i sur. Prostaglandin E1 for maintaining ductal patency in neonates with ductal-dependent cardiac lesions. 27. 2. 2018. [pristupljeno 25. 4. 2023.] U: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2018. doi: doi: 10.1002/14651858.CD011417.pub2.

6. Ye Y, Vattai A, Ditsch N, Kuhn C, Rahmeh M, Mahner S i sur. Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy losses. *Endocr Connect*. 2018 May;7(5):749–761.

7. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.

8. Timmons, B, Akins, M, Mahendroo, M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010;21(6):353-361.

9. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List [internet]. Geneva: WHO; 2021. [pristupljeno 2. 4. 2023.].

Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

10. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza J. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013;121(2):186-189.
11. Stephenson M, Wing D. Misoprostol for induction of labor. *Semin. Perinatol*. 2015;39(6):459-462.
12. Hofmeyr G. Oral misoprostol is as safe as Foley catheter for labour induction...or is it?. *Lancet*. 2016;387(10028):1593-1594.
13. HALMED: Lijekovi [internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2007 – 2023. Prostin E2 2 mg gel za rodnicu; [pristupljeno 14. 4. 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prostin-E2-2-mg-gel-za-rodnicu/10194/>
14. Rath W. A clinical evaluation of controlled-release dinoprostone for cervical ripening – a review of current evidence in hospital and outpatient settings. *J Perinat Med*. 2005;33(6):491-9.
15. Mediatelly: lijekovi [Internet]. Mediatelly; v.8.2.1. Augusta 25 mikrograma tablete; [pristupljeno 14. 4. 2023.] Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs/l8fqKWY9nDeycEZE2sv014gNS5f/angusta-25-mikrograma-tablete>
16. Laughon S, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy U. Using a Simplified Bishop Score to Predict Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):805–811.
17. Gibson K, Waters T. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin. Perinatol*. 2015;39(6):475-482.
18. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. 27. 2. 2018. [pristupljeno 25. 4. 2023.] U: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken(NJ): John Wiley & Sons; 2018. doi: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.
19. Poinas A-C, Padgett K, Heus R, Perrotin F, Devlieger R. Oral misoprostol tablets (25 µg) for induction of labor: a targeted literature review and cost analysis. *J. Med. Econ*. 2022;25(1):428-436.
20. HALMED: Novosti i edukacije [internet]. Zagreb: HALMED; 2022. Obavijest o povlačenju serije lijeka Augusta 25 mikrograma tablete; 27. 6. 2022. [21. 4. 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/Obavijest-o-povlacenju-serije-lijeka-Augusta-25-mikrograma-tablete/2926>

21. Rodin U, Cerovečki I, Jezdić D. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2021. godine [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Pristupljeno 23.4.2023.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/07/Porodi\\_2021\\_12082022.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/07/Porodi_2021_12082022.pdf)
22. Saisto T, Halmesmäki E. Fear of childbirth: a neglected dilemma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Mar;82(3):201-8.
23. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K. Labor Induction with Orally Administrated Mizoprostol. *Biomed Res. Int.* 2017;2017:1-9.
24. Yount SM, Lassiter N. The Pharmacology of Prostaglandins for Induction of Labor. *J Midwifery Womens Health.* 2013;58(2):238-239.

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Matija Šego

Datum i mjesto rođenja: 27.07.1999. Mostar, BIH

### **OBRAZOVANJE**

2018. – 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2014. – 2018. Opća gimnazija, Čitluk, BIH

2006. – 2014. Osnovna škola Bijakovići, BIH

### **STUDENTSKE AKTIVNOSTI**

2022. – 2024. Demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika

### **NAGRADE**

2023. – Dekanova nagrada za najbolji znanstveni rad studenata u akademskoj godini

2022./2023.

2021. – Dekanova nagrada za najboljeg studenta 3. godine

### **JEZICI**

Engleski, njemački, talijanski