

# Doğum İndüksiyonu İçin İnvavajinal Misoprostol Uygulamasının Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Araştırılması

## INVESTIGATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF INTRAVAGINAL MISOPROSTOL APPLICATION FOR LABOR INDUCTION

Selahattin KUMRU\*, Abdullah BOZTOSUN\*\*, Mehmet ŞİMŞEK\*, Ekrem SAPMAZ\*

\* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

\*\* Uzm.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ELAZIĞ

### Özet

**Amaç:** Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla invavajinal misoprostol uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.

**Yöntemler:** Doğum indüksiyonuna ihtiyaç duyan ancak serviksin indüksiyon için uygun olmadığı gebelere invavajinal yoldan dört saatte bir 50 µg misoprostol uygulandı. İndüksiyondan doğuma kadar geçen süre, uygulanan toplam doz, tek dozdan sonra doğuranların sayısı, sezaryene giden gebe sayısı ve sezaryen endikasyonları ile tedaviye verilen maternal ve fetal cevaplar not edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya otuz yedi gebe katıldı. Gebelerin %35'i ilk dozdan sonra doğururken, indüksiyon başından doğuma kadar geçen ortalama süre  $7.3 \pm 3.2$  saat, ortalama misoprostol dozu  $86.5 \pm 30.4$  µg bulundu. Olguların %21.6'sında takisistol gelişirken %5.4'ünde fetal distres görüldü. Gebelerin yaklaşık yüzde doksanı vaginal yoldan, kalan yüzde onu da sezaryen ile doğum yaptı.

**Sonuçlar:** Uygun olmayan serviks varlığında serviksin olgunlaştırılması ve doğumun indüklenmesi amacıyla invavajinal dört saatte bir 50 µg misoprostol uygulamasının etkin ve güvenli olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum indüksiyonu, Uygun olmayan serviks, Misoprostol

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:7-11

### Summary

**Objective:** To investigate the efficiency and safety of intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction.

**Setting:** Clinics of Obstetric and Gynecology at Fırat University, Fırat Medical Center.

**Methods:** Misoprostol was applied at 50 µg doses intravaginally every 4 h for cervical ripening and labor induction in cases of needing for labor induction in women with unfavorable cervix. The time passed from the induction to term, the doses used totally, delivered women after using a single dose, number of deliveries by cesarean section (C/S) together with indications of C/S and the maternal and fetal response to the therapy were recorded.

**Results:** A total of 37 women were enrolled in the study. While 35% of pregnant women delivered after a single dose, the elapsed times after starting induction to delivery were  $7.3 \pm 3.2$  hours, and misoprostol doses applied were  $86.5 \pm 30.4$  µg. Percentages of occurrence of fetal distress and tachysystole were 5.4% and 21.6% respectively. Ninety percent of all pregnant women delivered vaginally, and the remaining pregnancies were induced by C/S.

**Conclusions:** It is concluded that intravaginal administration of misoprostol at 50 µg dose is effective and safe for cervical ripening and labor induction in cases of unfavorable cervix.

**Key Words:** Labor induction, Unfavorable cervix, Misoprostol

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:7-11

Misoprostol (Cytotec: G.D. Searle and Co, England), esas olarak mide mukozasını koruyucu ajan olarak üretilen ve satılan sentetik bir prostaglandin E<sub>1</sub> analogu olup son zamanlarda servikal olgunlaşmayı sağlamak için de kullanılmaktadır (1-4). En yaygın uygulama şekli vaginal yol olmakla birlikte oral, sublingual ve intraservikal de uygulanabilmektedir (5).

Literatürde doğum indüksiyonu amacı ile uygulanan doz rejimleri invavajinal, intraservikal ve oral uygulamalar şeklinde 25-200 µgr arasında değişmektedir (6). İlaça bağlı takisistol ve hipersitümlasyon gibi istenmeyen etkiler doz ile ilişkili görünmektedir ve hangi doz ve uygulama şeklinin en etkin ve güvenilir olduğu net olarak ortaya konamamıştır (7-10).

Mevcut çalışma düşük Bishop skoru olan gebelerde servikal olgunlaşma ve doğumu gerçekleştirmek için vaginal misoprostol uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması amacıyla planlandı.

### Materyal ve Metod

Çalışma Ocak 2002 ve Ekim 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi'ne başvuran üçüncü trimester gebelerden uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu gereken hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çoğul gebelikler, verteks harici geliş, geçirilmiş metroplasti, myomektomi ve sezaryen operasyonu, koryoamnionit, fetal anomali, pregestasyonel ya da gestasyonel diabetes mellitus olguları, glokom, orak hücreli anemi gibi prostaglandin kullanımının kontrendike olduğu olgular ve indüksiyon başında Bishop skoru  $>5$  olanlar çalışmaya dahil edilmedi. İndüksiyona başlamadan önce tüm gebeler fetal boyunda kordon varlığı açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan gebelere bilgi verildi ve çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair olurları alındı. Misoprostol, 50  $\mu\text{g}$  (200  $\mu\text{g}$ 'lık tabletlerin 1/4'ü) dozlarında vaginal arka fornixse parmakla yerleştirilerek uygulandı.

Gebelerin nabız, kan basıncı ve ateşleri saatlik takip edilirken, fetal kalp atım hızları ve uterus kontraksiyonları eksternal kardiyotokografi cihazı (Hewlett Packard Series 50A) ile sürekli monitorize edildi. Misoprostol uygulamalarından hemen önce ve uygulamadan sonraki her 4 saatte bir servikal muayene yapıldı ve Bishop skorları kaydedildi.

Eylemin aktif fazında servikal muayeneler zorunlu olmadıkça 2 saatte bir uygulandı. Bishop skoru  $<5$  olan gebelere, 50  $\mu\text{g}$  ek misoprostol uygulandı. Ancak takisistol, hipertonus ya da fetal distress varlığında ek dozlar verilmedi. Misoprostolun maksimum dozu 4 (toplam 200  $\mu\text{g}$ ) olarak sınırlandırıldı. Servikal olgunlaşmanın gerçekleştiği durumlarda ve etkili uterus kontraksiyonlarının (10 dakikalık zaman diliminde amplitüdü 60 mmHg'e varan, 50-60 saniye süren en az 3 kontraksiyon) varlığında ek doz uygulan-

madı. Diğer yandan servikal olgunlaşmanın sağlandığı (Bishop  $\geq 5$ ) ancak etkili kontraksiyonların devam etmediği olgularda oksitosin infüzyonu başlanarak etkili kontraksiyonlar oluşturulmaya çalışıldı.

Takisistol; yirmi dakikalık izlemde 10 dakikada içerisinde 6 veya daha fazla, amplitüdü 50-60 mm/Hg'yi aşan kontraksiyonların varlığı olarak, hipertonus; en az 2 dakika aralıksız uterin kontraksiyon varlığı olarak kabul edildi. Hipertonus ya da takisistol ile birlikte fetal taşikardi, bradikardi, geç deselerasyonlar ya da atımdan atıma variabilite kaybı varlığında hipersitümlasyon tanısı konuldu (10). Anormal kalp atımları tespit edilen durumlarda hidrasyon, sol yan pozisyon ve oksijen desteği ile durumun düzelmesi beklendi. Eksternal monitorizasyonda geç deselerasyonların (kontraksiyonun başlangıcından itibaren 20 saniyelik bir lag periyottan sonra görülen deselerasyonlar) ve 90 atım/dakikanın altına düşen ve bir dakikadan fazla süren ağır değişken deselerasyonların varlığında fetal distress tanısıyla sezaryen ile doğum yaptırıldı.

Yeni doğanların birinci ve beşinci dakika APGAR skorları, umbilikal kord pH'ları yeni doğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyup duymadıkları ayrı ayrı not edildi.

### Bulgular

Çalışmaya toplam otuz yedi gebe dahil edildi ve gebelerin tamamı çalışmayı tamamladı. Katılan gebelerin demografik özellikleri Tablo 1, indüksiyon endikasyonları Tablo 2, tedaviye gösterdikleri cevaplar Tablo 3, neonatal sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan gebelerin 4 tanesinde sezaryen ile doğum gerçekleştirildi. Sezaryen endikasyonları üç gebede fetal distress, bir gebede ise ilerlemeyen travay idi. Fetal distress tanısı alan gebelerin ikisinde indüksiyon endikasyonu oligohidramnios, birinde miad aşımı olup, oligohidramnios olgularında şiddetli değişken, miad aşımı olgusunda da geç deselerasyonların gelişmesi üzerine sezaryen uygulandı. Fetal distress tanısı alan oligohidramnioslu yenidoğanların umbilikal arter kan pH'ları 7.30 ve 7.28, miad aşımı

**Tablo 1.** Gebelerin demografik özellikleri

	Ortalama±SD	n	%
Yaş	26.5±4.8		
Parite	1.4±1.4		
Gestasyonel yaş (hafta)	38.8±5.6		
Bishop skoru	2.22±1.6		
Multipar		23	62.2
Nullipar		14	37.8

SD: Standart deviasyon

n: Olgu sayısı

**Tablo 2.** Gebelerin indüksiyon endikasyonları

	n	%
Miad aşımı	19	51.4
Erken membran rüptürü	11	29.7
Hipertansif hastalık	5	13.5
Oligohidramnios	2	5.4
Toplam	37	100

n: Olgu sayısı

endikasyonu ile indüklenen ve fetal distres tanısı ile sezaryen uygulanan yenidoğanın umbilikal arter pH'sı da 7.26 bulundu.

Takisistol ve hiperstimülasyon 10 gebede (%27) ortaya çıktı. Dört olguda bulantı görülürken bunlardan sadece birinde kusma görüldü.

### Tartışma

Uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu doğum süresini ve sezaryen ile doğuma gidişi artırmakta, serviksin uygun hale getirilmesi ile hem indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre kısaltılabilmekte, hem de sezaryen ihtiyacı azaltılabilmektedir (11). Güncel literatürde bir prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu için kullanılabilirliği bildirilmektedir (2,12). Ancak, misoprostol için etkili ve güvenilir uygulama şeklinin ve dozunun ne olması gerektiği konusunda henüz fikir birliğine varılabilmemiş değildir (12-14).

Mevcut çalışmada intravaginal yoldan 4 saatte bir 50 µg uygulanan misoprostol ile indüksiyon

başlangıcından doğuma kadar geçen süre 7.3 saat bulundu. Aynı doz uygulamalarda Chuck ve Huffaker (15), bu süreyi 11.4 saat bulurken, Campos ve ark. (16), 9.2 saat, Özden ve ark. (6), ise 8.7 saat bulmuşlardır. Sonuçlarımız yukarıda bahsedilen araştırmacıların sonuçlarına benzer olup kullanılan dozun ve uygulama yolunun etkin olduğunu düşündürmektedir. Literatürde 4 saatte bir uygulanan 25 ile 50 mikrogram intravaginal dozlar karşılaştırıldığında, 50 mikrogram uygulamaların indüksiyon başarısının daha yüksek olduğu, fetal ve neonatal sonuçların birbirine yakın olduğu ancak 25 mikrogram doz uygulamalarından daha fazla takisistole neden olduğu bildirilmektedir (17). Dört saatlik vaginal uygulamalar ile stabil

**Tablo 3.** Gebelerin misoprostol tedavisine cevapları

	Ortalama ±SD	n	%
İndüksiyondan doğuma kadar geçen süre (saat)	7.3± 3.2		
Ortalama misoprostol dozu (µg)	86.5±30.4		
Ortalama tekrarlanan doz (adet)	1.7± 0.6		
Tek dozdan sonra doğuranların sayısı		13	35.1
İki dozdan sonra doğuranların sayısı		21	56.8
Üç dozdan sonra doğuranların sayısı		3	8.1
Oksitosin ihtiyacı duyulan hasta sayısı		11	29.7
Spontan vaginal doğum		33	89.2
Sezaryen ile doğum		4	10.8
Takisistol		8	21.6
Hipersitümülasyon		2	5.4
Hipertonus		0	0

SD:Standart deviasyon

n: Olgu sayısı

**Tablo 4.** Neonatal sonuçlar

	n	%
1.Dakika APGAR<7 olan yenidoğan sayısı	0	0
5.dakika APGAR<7 olan yenidoğan sayısı	0	0
Yoğun bakım ünitesine giden bebek sayısı	2	5.4
Umbilikal kord pH<7.20 olan bebek sayısı	0	0

n: Olgu sayısı

plazma ilaç konsantrasyonları elde edilebildiği için, 4 saatte bir doz intervallerinin uygun olduğu (2,18), daha sık aralıklarla uygulamaların artmış hipersitümülasyon riski ile birlikte olduğu bildirilmektedir (17). Bizim sonuçlarımız da bu uygulama protokolünün etkili olduğunu düşündürmektedir.

Mevcut çalışmada gebelerin 13 tanesinde (35.1%) tek doz misoprostol uygulamasından sonra doğum gerçekleştirilmiştir. Özden ve ark. (6), sadece erken membran rüptürlü olgular üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında gebelerin %71'inde tek doz ile etkili kontraksiyonların ve doğumun oluştuğunu bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar Shetty ve ark. tarafından (13) da bildirilmiştir. Sanchez-Ramos ve ark. (12), intravaginal misoprostol uygulamalarının toplandığı ve karşılaştırıldığı sistematik derlemelerinde 50 µgr tek doz sonrası doğumun %39 hastada gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Sonuçlarımız Sanchez-Ramos ve ark.'nın bildirdiği genel sonuçlara benzerdir. İndüksiyon endikasyonlarının, membranların rüptüre olup olmamasının ve paritenin misoprostol ile elde edilen sonuçları etkilemesi nedeniyle (12,13) biz de farklı sonuçların yukarıdaki nedenlerden olabileceğini düşünmekteyiz.

Mevcut çalışmaya katılan gebelerde sezaryen sıklığı 10.8% olarak bulunmuştur. Misoprostol ile servikal olgunlaşmanın amaçlandığı çalışmalarda sezaryen oranı aynı doz uygulamalarında 9.7% (6) ile 22.8% (13) arasında değişmektedir ve mevcut çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Sanchez-Ramos ve ark., genel olarak misoprostolun 4 saatlik aralıklarla 50 µgr uygulamalarında sezaryen oranının %10 olduğunu ve 25 µg doz uygulamalarından anlamlı olarak yüksek görüldüğünü bildirmişlerdir (12). Bizim çalışmamızdaki %10.8'lik sezaryen oranı literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzemekle birlikte genel popülasyondaki sezaryen sıklığından düşük görünmektedir. Örneğin, bizim kliniğimizde sezaryen oranı yaklaşık %25 civarındadır (yayımlanmamış veri). Mevcut çalışmada bulunan oran tüm kliniğin değil sadece çalışma grubumuzun oranıdır. Geçirilmiş myomektomi, uteroplasti, sezaryen gibi nedenlerle çalışmaya alın-

mayan gebelerin çalışma grubundaki sezaryen sıklığını azalttığını düşünmekteyiz.

Farah ve ark. (10), her 3 saatte bir 25 µg ile 50 µg intravaginal misoprostolü karşılaştıran çalışmalarında 50 µg uygulanan grupta takisistol sıklığının anlamlı olarak arttığını tespit etmişler ve bu sonucun ilacın dozlarından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Özden ve ark. da 50 µgr intravaginal uygulamanın intrapartum komplikasyonlarda, doğum şeklinde ve perinatal sonuçlarda değişiklik yapmadan takisistol oranlarında anlamlı artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (6). Misoprostol uygulamalarında hipersitümülasyon sıklığının %2 (15), ile %6 (10) arasında değiştiği bildirilmektedir. Mevcut çalışmada takisistol ve hiperstümülasyon sıklıkları yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarına benzerdir. Sonuçlarımız, servikal olgunlaşmayı sağlamak için misoprostol uygulamasının intrapartum komplikasyonlarda, sezaryen ihtiyacında ya da perinatal sonuçlarda olumsuz etki yapmadan takisistol ve hiperstümülasyonu artırdığı görüşünü desteklemektedir.

Ateş, bulantı, kusma ve ishal misoprostol uygulanmasına bağlı oluşabilecek yan etkilerdendir. Shetty ve ark. (13), vaginal misoprostol uygulamalarında %27.8 hastada bulantı ve kusma gördüklerini rapor etmişlerdir. İndüksiyon yapılmamış normal travay takibinde de bulantı ve kusma görülebilmektedir. Görülmesi muhtemel sistemik yan etkilerin hiç biri görülmediğinden çalışmada dört (%10.8) gebede oluşan hafif bulantı ve bir kusmanın misoprostole bağlı olmadığını düşünmekteyiz.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan iki bebek preeklampatik nullipar gebelerin, vaginal doğmuş dismatür bebekleri olup ağırlıkları 1500 ve 2100 gr. idi. Her iki yenidoğan da kuvözde oksijen ve ısı desteği aldıktan kısa bir süre sonra yoğun bakım ünitesinden çıkartıldılar. Fetal distress tanısıyla sezaryen ile doğurtulanlar da dahil olmak üzere umbilikal kord pH'sı <7.20 olan ya da 5. dakika APGAR skoru <7 olan yenidoğan olmadı. Sonuçlarımız bizden önce yayımlanan çalışma sonuçlarına benzer olup (6,19) servikal olgunlaşma için vaginal misoprostol uygulamasının neonatal sonuçları olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız, çalışmamızın istatistiksel gücü, olgu sayısının ve çeşitliliğinin sınırlı olması nedeniyle kısıtlanmış olmakla birlikte- doğum indüksiyonu amacıyla vaginal yoldan 50 µg misoprostolun 4 saatlik aralıklarla uygulanmasının, doğum indüksiyonunun gerekli olduğu ve serviksin indüksiyon için uygun olmadığı gebelerde etkili olduğunu ve neonatal sonuçları olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Daha geniş ve farklı endikasyonlu populasyonlarda kullanımının, ilacın etkinliği ve güvenliği konusunda daha aydınlatıcı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

### KAYNAKLAR

- Liu HS, Chu TY, Chang YK, Yu MH, Chen WH. Intracervical misoprostol as an effective method of labor induction at term. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64:49-53.
- Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-80.
- 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? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1543-50.
- Çetin A, Çetin M, Taşkurt A, İzgiç E. Term Gebeliklerde Doğum İndüksiyonunda Dinoproston Yerine Misoprostol Kullanımı *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1997; 11:51-4.
- Hoffmann RA, Anthony J, Fawcus S. Oral misoprostol vs. placebo in the management of prelabor rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:215-21.
- Ozden S, Delikara MN, Avci A, Ficicioglu C. Intravaginal misoprostol vs. expectant management in premature rupture of membranes with low Bishop scores at term. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77:109-15.
- How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:911-5.
- Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for pre-induction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:158-64.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:633-42.
- Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I. Kaunitz Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:364-71.
- Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1551-98.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002; 99:145-53.
- Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG* 2001; 108:238-43.
- Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1080-4.
- Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1137-42.
- Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Voto LS, Margulies M. Misoprostol--a PGE1 analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59:190-6.
- Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-45.
- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
- Hall R, Duarte-Gardea M, Harlass F. Oral versus vaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1044-8.

**Geliş Tarihi:**26.05.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Selahattin KUMRU

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
ELAZIĞ  
skumru@firat.edu.tr