

# Term gebelerin doğum induksiyonunda intravaginal misoprostol uygulamasının etkinliğinin ve güvenirliliğinin araştırılması

Yıldız AYHAN-TUNÇAY, Cengiz OMURCAN, Kumral KEPKEP, Neşe YÜCEL

## ÖZET

*Bu prospektif çalışmada termdeki gebelerde servikal olgunlaşma ve doğumu indüklemek için intravaginal misoprostol uygulamasının etki ve güvenirliliğini araştırmayı amaçladık.*

*Serviksi olgun olmayan (Bishop's skor  $\leq 5$ ) 30 gebeye doğumu indüklemek için 50  $\mu\text{g}$  prostoglandin E1 (misoprostol) intravaginal olarak her 3 saatte bir maksimum 6 dozda, aktif doğum başlamasına veya membranların açılmasına kadar tekrarlanarak uygulandı. İndüksiyondan doğuma kadar geçen süre, doğum şekli, komplikasyonları ve yenidoğandaki sonuçları değerlendirildi.*

*Misoprostol ile indüklenen hastalarda vajinal doğuma kadar geçen süre ortalama  $13.2 \pm 2.5$  saat olup, 5 hastaya (% 20.8) oksitosin ile induksiyon takviyesi gerekti. Sezaryenle doğum oranı % 20 iken bir olguda kordon prolapsusu nedeniyle perinatal bebek ölümü meydana geldi. Taşisistol 9 olguda (% 30), koyu mekonyum gelmesi % 16.6 olguda görüldü ve bir olgu da yenidoğanın yoğun bakım ünitesine sevk edildi.*

*İntravaginal misoprostol servikal olgunlaşma ve doğum indüklemesinde etkili, güvenli ve pahalı olmayan bir ajan olarak görülmektedir. Fakat, uterin taşisistol ve fetal distress gibi komplikasyonları daha aza indirecek bir doz rejiminin ve uygulama yolunun belirlenmesi için daha fazla çalışmalara gerek vardır.*

**Anahtar kelimeler:** Doğum induksiyonu, misoprostol, uygun olmayan serviks, term gebelik

Servikal olgunlaşması olmayan gebelerde doğumun başlaması genellikle normale göre daha uzun sürmekte, daha yüksek oranda müdahaleli ve operatif doğumla sonuçlanabilmektedir. Bazen de doğumun indüklenmesi başarısız kalmaktadır. Serviksi olgunlaştırmak için Foley kateter, laminarya, oksitosin, prostoglandin, östro-

## SUMMARY

**Investigation of the efficiency and safety of intravaginal application for labor induction at term pregnancy**

*Our aim was to investigate the efficiency and safety of intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction at term pregnancy.*

*Misoprostol (prostaglandin E1) was applicated at 50  $\mu\text{g}$  doses intravaginally in every 3 h for cervical ripening and labor induction in 30 pregnant women with unfavorable cervix (Bishop's score  $\leq 5$ ). Dose was repeated for a maximum 6 times until begining active labor contractions or occuring rupture of membrans. The time from induction to delivery, mode of delivery, side effects of drug, maternal and neonatal outcomes were recorded.*

*The elapsed time after induction to delivery were  $13.2 \pm 2.5$  hours and five patients (20.8 %) required oxytocin augmentation. Cesarean delivery rate was 20 %, in one case perinatal death occurred due to cord prolapsus . Percentage of occurrence tachysystole and thick meconium passage were 30 % and 16.6 %, respectively. One baby was needed to refer to the neonatal intensive care unit.*

*It is concluded that intravaginal administration of misoprostol is effective, safe and cheap agent for cervical ripening and labor induction in case of unfavorable cervix. But further study is needed to determine an optimal dosing regimen and application route for preventing complications such as uterine tachysystole and fetal distress.*

**Key words:** Labor induction, misoprostol, unfavorable cervix, term pregnancy

jen jeller ve relaksin kullanılmaktadır. Günümüzde en fazla kullanılan intravaginal veya intraservikal olarak uygulanan prostoglandin preparatlarıdır. Prostoglandinler hem servikal olgunlaşmayı artırıcı lokal etkileri hem de birincil veya ikincil endojen oksitosin salınımını artırma yoluyla miyometriyal kontraktileti artırıcı etki-

leriyle vaginal doğumu indüklemektedirler. Bu nedenle oksitosine göre daha avantajlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (1-4).

Prostaglandinlerin servikal olgunlaşma üzerindeki klinik etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, plasebo grubu ve tedavi almayan gruba göre prostoglandin verilen hastalarda: 1) Bishop's skorda daha fazla artış olduğu, 2) aktif doğumun daha yüksek oranda başladığı, 3) başarısız induksiyonun daha az olduğu, 4) spontan vajinal doğumun % 20'den % 55'e varan oranda olduğu, 5) sezaryen doğum oranının daha az olduğu ve 6) epidural anesteziye daha az oranda gerek duyulduğu ortaya çıkarılmıştır (3). Prostaglandin E2 nin (PGE2) lokal olarak serviks veya vaginaya bir indükleyici ajan olarak uygulanması çok yaygın bir şekilde çalışılmış ve güvenli ve etkili bulunulmuştur (5,6). Misoprostol ve PGE2'nin karşılaştırıldığı bir çok çalışmada ise, misoprostol uygulamasının daha kısa doğum süresi sağlaması ve daha az oksitosin gereksinimi olması nedeniyle daha avantajlı bulunmuştur (7,8). Misoprostol (Cytotec, Searle, Chigago) sentetik bir prostoglandin E1 analogudur ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eder. Esas olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç alan gastrik ülserli hastalara mide mukozasını korumak amacıyla verilmesine rağmen son yıllarda servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğumu indüklemek için kullanılmaktadır. En yaygın uygulama şekli vaginal yol olmakla beraber oral, sublingual, rektal ve intraservikal de uygulanabilmektedir (9). Yapılan çalışmalarda doğum induksiyonu amacıyla verilen misoprostol doz rejimleri 25-200 µg arasında değişmekte olup ilaca bağlı taşisistol ve hiperstimülasyon gibi istenmeyen yan etkilerin dozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,10).

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, 01.03-31.05.2000 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran term gebelerden serviksi uygun olmayan ve doğum induksiyonu gereken 30 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan hastalarda; tek gebelik, baş prezentasyonu, membranların intact olması, Bishop skorunun 5 ve 5'den küçük olması, nonstres testin reaktif olması ve spontan uterin kontraksiyonların saatte 4'den az olmasına dikkat edildi. Baş pelvis uygunsuzluğu, malprezantasyon, membran rüptürü, plasenta previa veya açıklanamayan vajinal kanama, geçirilmiş metroplasti, miyomektomi ve sezaryen operasyonu, fetal anomali, koryoamniyonit, diabetes mellitus olguları ile prostaglandin kullanımının kontrendike olduğu olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan gebelere bilgi verildi ve onay alındı. Misoprostol 50 µg dozlarda (200 µg'lık tabletlerin 1/4'ü) vaginal arka fornik-

se parmakla yerleştirilerek uygulandı.

Gebelerin ateşi, nabızı ve kan basınçları saatlik takip edildi. Uterus kontraksiyonları ve fetal kalp atımları eksternal kardiyotokografi cihazı (Hewlett Packard Series 50A) ile sürekli monitörize edildi. Misoprostol uygulamadan önce ve sonraki her 3 saatte bir vaginal muayeneleri yapıldı ve Bishop skorları kaydedildi. Etkili uterin kontraksiyonları başlamayan ve Bishop skoru <5 olan olgularda her 3 saatte bir ek 50 µg misoprostol maksimum 6 dozda (300 µg) olmak üzere uygulandı. Ancak taşisistol, hipertonus ve fetal distres ortaya çıkan olgulara ek dozlar verilmedi. Etkili uterin kontraksiyonları başlayan (10 dakika arayla gelen amplitüdü 60 mmHg'ya varan, 50-60 saniye süren en az 3 kontraksiyon) olgularda ek doz uygulanmadı. Ayrıca, servikal olgunlaşma sağlanan ancak etkili kontraksiyonların devam etmediği olgularda ve membranlar spontan açıldığında iki saatten fazla servikal açıklıkta değişiklik olmayan olgularda oksitosinle induksiyon takviyesi uygulandı. Serviks 4 cm'den fazla açık ve % 80'den fazla incelendiğinde membran artifisyonel açıldı.

Taşisistol; 20 dakikalık izlemde 10 dakikalık sürede arka arkaya en az 6 tane ve amplitüdü 50-60 mmHg'yı geçen kontraksiyonların olması, hipertonus tek bir kontraksiyonun 2 dakikadan uzun sürmesi, hiperstimülasyon ise taşisistol veya hipertonusla beraber anormal fetal kalp atım paterninin varlığı olarak tanımlandı. Anormal fetal kalp atımları tespit edilen olgular sol yan pozisyona döndürülerek ve oksijen verilerek hidrasyon eşliğinde durumunun düzelmesi beklendi. Fetal distres bulguları düzelmeyen olgular acilen sezaryen ile doğurtuldu.

İndüksiyondan doğuma kadar geçen süre, verilen doz sayısı, doğum şekli, oksitosin gereken olgu sayısı, 24 saat içinde doğum yapan olgular ve istenmeyen yan etkileri kaydedildi. Bebeklerin birinci ve beşinci dakikadaki APGAR skorları, ağırlıkları, yenidoğan yoğun bakım ünitesine gitmesi gerekenler not edildi. Bulgular yüzde oranlarıyla değerlendirilerek literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 olgunun demografik özellikleri Tablo 1, induksiyon endikasyonları Tablo 2, doğum şekilleri Tablo 3 ve misoprostol uygulamasının sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. Doğumu indüklenen gebelerde intrapartum fetal komplikasyonlar Tablo 5'de görül-

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.**

Hasta sayısı	30
Yaş (Yıl)	27±11
Gebelik sayısı	4±3
Parite	2.5±2.5
Gebelik yaşı (hafta)	39.5±2.5
Başlangıç Bishop Skoru	
• 3 veya altı	23 (%76.7)
• 3-5	7 (%23.3)
Nullipar sayısı	19 (%63.3)
Multipar sayısı	11 (%36.7)

**Tablo 2. Doğum indüksiyonu endikasyonları.**

Hasta Sayısı	30
Miad Aşımı	19
Oligohidramnios	3
Hipertansif Hastalık	3
Gelişme Geriliği	1
Anormal Antepartum Testler	2
Diğer	2

**Tablo 3. Doğum şekilleri.**

	Hasta Sayısı	%
Vajinal Doğum	24	80
Spontan	22	73.3
Forceps	-	-
Vakum	2	6.7
Sezeryan Doğum	6	20
Fetal Distress	4	66.7
Kordon Prolapsusu	2	33.3

**Tablo 4. Misoprotol ile vaginal doğum sonuçları.**

Hasta Sayısı	24
Doğuma kadar geçen süre (saat)	13.2±9.8
Ortalama doz sayısı	3.5±2.5
Tek Dozdan Sonra Doğuran	7 (% 29)
6 Doz Alan	1 (% 5.2)
6 Dozdan Fazla Alan	-
24 Saat İçinde Doğuran	24 (% 100)
Oksitosin Gerekten	5 (% 20.8)
-Latent fazda	2 (8.3)
-Aktif Fazda	3 (12.5)
Vajinal doğuma kadar süre (saat)	
-Nullipar	15.4±7.6
-Multipar	8.9±3.4
E.M.R.	2 (% 6.7)

**Tablo 5. Anormal uterin kontraksiyon şekilleri.**

Taşisistol	n:9	% 30
Hipertonus	n:0	% 0
Hiperstimulasyon	n:2	% 6.7

düğü gibi % 26.7'sinde fetal kalp ritm bozuklukları olup amniyotik sıvıya hafif mekonyum pasajı olan 6 olgudan 2'si ve koyu mekonyum pasajı olan 5 olgudan 2'si tokografide deselerasyonları da olması nedeniyle sezaryenle doğum yaptırıldı. Sezaryenle doğum yapan diğer 2 olguda ise endikasyon kordon prolapsusu idi. Taşisistol ve hiperstimulasyon 11 gebede ortaya çıkmasına karşılık hipertonus hiç görülmedi (Tablo 6).

Maternal komplikasyonlardan bulantı-kusma iki olguda görüldü, ayrıca iki olguda geçici ateş yükselmesi tespit

**Tablo 6. İntrapartum fetal komplikasyonlar.**

Kalp ritm bozuklukları	8	% 26.7
Geç deselerasyonlar	1	% 3.3
Bradikardi	2	% 6.7
Variable deselerasyonlar	3	% 10
Kombine	2	% 6.7
Mekonyum pasajı	11	% 36.6
Hafif	6	% 20
Koyu	5	% 16.6
Kordon prolapsusu	2	% 6.7

**Tablo 7. Maternal komplikasyonlar.**

Hasta sayısı	30
Komplikasyonsuz	24 (% 80)
G.I.S semptomları	2 (% 6.7)
Ateş 38 veya üstü	1 (% 3.3)
Postpartum hemoraji	-
Transfüzyon	-
Uterin rüptür	-
Hiperstimulasyon	2 (% 6.7)
Koryoamnionitis	1 (% 3.3)

edildi (Tablo 7). Birinci dakikadaki Apgar skoru 7'nin altında olan 5 bebeğin APGAR skoru, 5. dakikada düzeldi, yalnızca bir bebeğin durumu düzelmemesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine sevk edildi (Tablo 8). Kordon prolapsusu nedeniyle sezaryenle doğum yaptırılan olgulardan birinin bebeğinde perinatal ölüm meydana geldi.

## TARTIŞMA

İlk kez 1987'de Brezilya'da Neto ve ark. , 2. ve 3. trimesterde olan gebelerde doğumu indüklemek amacıyla misoprostolü oral 400 µg her 4 saatte bir olmak üzere verdiklerini ve başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Ancak, olguların hepsinde intrauterin fetüs ölümü vardı (3,11). Daha sonra literatürde doğum indüksiyonu amacıyla çeşitli doz ve yollarda başarılı sonuçların alındığına dair çok sayıda bildiriler yayınlanmıştır.

Çalışmamızda intravaginal yoldan 3 saatte bir 50 µg uygulanan misoprostol ile indüksiyon başlangıcında doğuma kadar geçen süre 13.2 saat (792 dakika) bulundu. Wing ve ark. aynı doz uygulamasında bu süreyi 903.3 dakika (15.05 saat) olarak bulmuşlardır (1). Literatürde yapılan çalışmalarda 50 µg misoprostol 4 saat intervalle uygulanmasını takiben doğuma kadar geçen süre Chuck ve Huffaker (3) 11.4 saat, Sanchez ve ark. (12) 11 saat, Campos ve ark. (13) 9.2 saat olarak bulmuşlardır. Misoprostolün uygulanan bu dozunun ve uygulama yo-

lunun etkin olduğunu ve tekrar doz aralığının 3 veya 4 saat olmasının önemli bir fark oluşturmadığını düşündürmektedir. Wing ve ark., 3 saat arayla uygulanan 25 ve 50 µg misoprostolün intravaginal dozlarını karşılaştırdığında ise; 50 µg uygulamalarının daha kısa zamanda (903.3 dk. ve 1323 dk.), daha az oranda oksitosin ile indüksiyonun devamı gerektiğini (% 33.8 ve % 45.7), sezaryenle doğum oranının düştüğünü (% 20.3 ve % 27), fetal ve neonatal sonuçların benzer olduğunu, ancak 25 µg doz uygulamasında daha az oranda taşisistol meydana geldiğini bildirmektedir (2).

Misoprostol ile hiperstimülasyon oranı % 2 (3) ile % 10.9 (12) arasında değişmektedir. Çalışmamızda hiperstimülasyon sıklığı % 6.7 bulunurken, aynı doz rejimi uygulayan Wing ve ark.'nın çalışmasındaki % 7.4 oranına benzerlik göstermektedir (1). Literatürdeki hiperstimülasyon sıklıkları, verilen dozların miktarı ve doz aralığına bağlı olabileceği gibi, popülasyonun ilaca verdiği yanıtta farklılıklardan da kaynaklanabilmektedir. Çalışmamızda hiperstimüle olan iki olgu vaginal doğum yapmış ve bebeklerin Apgar skoru ilk dakikada 7'den az olmasına karşın resisütasyon gerektirmeden 5. dakikada 7'nin üzerine çıkmıştır. Literatürde de hiperstimülasyon nedeniyle operatif doğum sıklığından ve fetusa zararlı etkiden bahsedilmektedir (1,2,3). Wing ve ark.'nın yayınlarında taşisistol % 36.7'dir. Aynı çalışmada hipertonus oranı % 1.4 iken çalışma grubumuzda görülmemiştir (1). Sönmez ve ark., taşisistolü % 32.2 ve hipertonusu % 3.2 olarak bildirmektedirler (11). Taşisistol ile birlikte mekonyum gelme sıklığı da artmaktadır. Olgularımızın % 36.6'sında mekonyum pasajı varken Wing % 27.9, Chuck ve Huffaker % 8 tespit etmişlerdir (1,3). Mekonyum taşisistolun doğrudan etkisiyle olabileceği gibi, ilacın fetüs gastrointestinal sistemine yan etkisiyle de olabilir. Hastaların % 70'inin doğum indüksiyonu endikasyonu miyad aşımı ve oligohidroamniyotik olması mekonyum gelme sıklığını artıran bir faktör olmuştur. Yine aynı nedenle, fetal kalp atım bozuklukları ve deselerasyonlar % 26.7 oranında karşımıza çıkmaktadır. Wing de, deselerasyon oranını % 23.5 olduğunu bildirmektedir (1).

Çalışmamızda 2 olguda kordon prolapsusu meydana geldi ve her ikisi de acilen sezaryene alınmasına rağmen bir bebek fetal asfiksi nedeniyle kaybedildi. Bu olguda angaje olmayan başın yanından kordonun prolabe olmasında gözden kaçan baş-pelvis uygunsuzluğunun

olduğunu düşünmekteyiz. Diğer olguda ise, membranlar artifişiyel olarak açılırken, başın angajmanı sırasında kordon prolabe olmuştur. Olguların seçiminde daha fazla özen gösterilmesi ve izlenilmesi halinde bu tür komplikasyonların olmayacağını düşünmekteyiz. Bir bebekte sezaryen ile doğum sonrası 3. günde hiperbilirubinebinemi nedeniyle yoğun bakım ünitesine sevk edildi.

Sonuç olarak, misoprostolün güvenli, etkili ve ucuz bir doğum indüksiyon ajanı olarak serviksi uygun olmayan gebelerde kullanılmasının uygun olacağı ve doz rejiminin belirlenmesi için çalışmaların devam etmesi gerektiğine inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH: A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 172:1804-10, 1995.
2. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH: Misoprostol an effective agent for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 172:1811-6, 1995.
3. Chuck FJ, Huffaker BJ: Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (prepedil gel): randomized comparison. Am J Obstet Gynecol 172:1137-42, 1995.
4. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Bergstrom S: A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour. Gynecol Obstet Invest 39:252-6, 1995.
5. Brindley BA, Sokol RJ: Induction and augmentation of labor: basis and methods for current practice. Obst Gynecol Surv 43:730-43, 1988.
6. Rayburn WF: Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. Am J Obstet Gynecol 160:529-34, 1989.
7. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL: Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. Obstet Gynecol 89:633-42, 1997.
8. 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 180:1543-50, 1999.
9. Hoffmann RA, Anthony J, Fawcus S: Oral misoprostol vs. placebo in the management of prelabor rupture of membranes at term. Int J Gynaecol Obstet 72:215-21, 2001.
10. Wing DA, Paul RH: A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 175:158-64, 1996.
11. Sönmez AS, Sözen R, et al: Misoprostol versus Dinoprost for labor induction in post term patients. Gynecol Obstet Reprod Med 2:6-8, 1996.
12. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK: Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Obstet Gynecol 81:332-6.
13. Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Vato LS, Marquies M: Misoprostol-a PGE1 analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin. Rev Chil Obstet Gynecol 59:190-6, 1994.