

Servikal Olgunlaşmada İnvavaginal Misoprostolün İntakt Tablet ve Ezilmiş Tablet Olarak Uygulaması: Prospektif Randomize Çalışma Ön Sonuçları

INTACT VERSUS CRUSHED TABLETS OF INTRAVAGINAL MISOPROSTOL FOR CERVICAL RIPENING: PRELIMINARY RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

Serkan GÜÇLÜ*, Uğur SAYGILI*, Namık DEMİR**, Erbil DOĞAN***, Sabahattin ALTUNYURT*

* Yrd.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Amaç: Vaginal misoprostolün intact ya da ezilmiş olarak uygulanmasının servikal yumuşama ve doğum indüksiyonu üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması

Materyel ve Method: Bishop skoru <5 ve gestasyonel haftası >35 hafta olan 61 gebe çalışmaya dahil edildi. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı: (Grup 1) 50 mcg misoprostol intact tablet (n=29), (Grup 2) 50 mcg misoprostol ezilmiş tablet (n=32) intravaginal olarak uygulandı. Etkinlik ve yan etki açısından iki grup karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Grup 1'de vaginal doğum 19.4 ± 10.3 saatte, grup 2'de ise 16.9 ± 11.8 saatte gerçekleşti ($p < 0.05$). 24 saat içinde vaginal doğum yapma bakımından aradaki fark anlamsızdı (Grup 1'de %69, grup 2'de ise %75 olgu, $P > 0.05$). Yan etkiler bakımından iki grup arasında fark yoktu ($P > 0.05$).

Tartışma: Çalışmadaki verilere göre iki grup arasında etkinlik ve yan etkiler açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, ezilmiş tablet uygulanımı daha erken doğumla sonuçlanması sebebiyle, doğumun bir an önce gerçekleştirilmesi gereken uygun olgularda tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Doğum indüksiyonu, İnvavaginal misoprostol, İntakt tablet, Ezilmiş tablet

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:6-9

Summary

Objective: To compare the effects of intact or crushed intravaginal misoprostol tablets on cervical ripening and labor induction.

Materials and Methods: Sixty-one pregnant women with gestational age >35 weeks and Bishop's score <5 were included in the study. Patients were randomized into 2 groups: Group 1 (n=29) received 50mcg intact misoprostol tablet; and group 2 (n=32) received 50mcg crushed misoprostol tablets intravaginally. Two groups were compared with respect to effectiveness and side effects.

Results: The mean (\pm SD) delivery time was 19.4 ± 10.3 hours in group 1, and 16.9 ± 11.8 hours in group 2 ($p < 0.05$). There was not any difference between the groups with respect to delivery within 24 hours (69% in group 1, and 75% in group 2, $p > 0.05$). Side effects were similar in both groups ($p > 0.05$).

Discussion: There was not any significant difference between the groups with respect to effectiveness and side effects. However, delivery occurred earlier in crushed tablet group, so it may be considered in suitable clinical conditions where rapid delivery is desired.

Key Words: Labor induction, Intravaginal misoprostol, Intact tablet, Crushed tablet

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:6-9

Doğum indüksiyonunun amacı, doğumun kendiliğinden başlamasından önce, uterus kontraksiyonlarını uyararak vaginal doğumu sağlamaktır. Genel olarak, doğumun meydana gelmesinin yararları, gebeliği sürdürmenin risklerinden ağır basarsa, doğum indüksiyonunun bir tedavi seçeneği olarak yeri vardır. Pratik hayatta kadın hastalıkları ve doğum uzmanların en sık karşılaştıkları olaylardan biri olan doğum indüksiyonu ilk kez 1948 yılında Theobald ve arkadaşları (1) tarafından bir arka hipofiz hormonu olan oksitosinin intravenöz kullanımı ile gündeme gelmiştir. Bundan 5 yıl sonra du Vigneaud ve arkadaşları (2) oksitosini sentezlemeyi başarmışlardır. Bu sentetik polipeptid hormon, o yıllardan beri uterin kontraksiyonların uyarılması amacıyla

kullanılmaktadır. Son yıllarda ise doğum indüksiyonu amacıyla prostaglandin analogları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle Bishop's skoru (3) uygun olmayan hastalarda misoprostol (PGE1 analogu) servikal olgunlaşmayı sağlayarak doğum indüksiyonunu oldukça kolaylaştırmaktadır (4). Günümüzde ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılan misoprostol obstetrik açıdan ilk kez 1987 yılında üçüncü trimesterde intrauterin ölü fetusun doğum indüksiyonunda kullanılmıştır (5). Bu rapordan sonra misoprostol'ün servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda kullanımına dair bir çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda misoprostol'ün etkinliği gösterilmiştir (4, 6-7).

Bu çalışma, misoprostolün vaginal kullanımında tabletin bütün olarak uygulanması ya da ezilerek uygulanması arasında etkinlik, yan etkiler ve maternal-fetal outcome açısından bir fark olup olmadığı konusuna ışık tutmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Materyel ve Metod

Çalışmaya, Mayıs 2000-Eylül 2001 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıklar ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden miadında olup tıbbi veya obstetrik açıdan doğum induksiyonu endikasyonu olan ve uygulanacak tedaviyi kabul eden 61 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde idi: (a) Bishop skorunun <5 olması, (b) vaginal doğum için kontrendikasyon olmaması ve baş gelişi tekil gebelik, (c) spontan uterin kontraksiyonların olmaması, (d) reaktif nonstress test ve (e) 17-35 yaş arası gebelik. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şu şekilde idi: (a) prostaglandinlere karşı hipersensitivite olması, (b) membranların rüptüre olması, (c) korioamnionit bulgularının olması, (d) paritenin >5 olması, (e) daha önceden uterin cerrahi veya sezaryen öyküsü olması ve (f) bu gebeliğe önceden doğum induksiyonu denemesi yapılması. Olgular zarf usulü ile 50 µgr vaginal intact tablet (grup 1) ve 50 µgr ezilmiş misoprostol (grup 2) kullanımı için randomize edildi.

Uygulanacak misoprostol tabletleri (Cytotec 200µgr tablet, Ali Raif, İstanbul, Türkiye) intact uygulanım için dörde bölündü ve 50 µgr'lık bölümü posterior fornixse uygulandı. Ezilmiş tablet uygulanımı için tabletlerin 50 µgr'lık kısmı ezildi ve 1cc. serum fizyolojik içinde dilue edilerek intravaginal uygulandı. Bu dozlar lüzum halinde her 4 saatte bir toplam 5 dozu geçmeyecek şekilde tatbik edildi. Her doz öncesi fetusun iyilik hali kardiyotokografi ile teyit edildi. 10 dakikalık periotta ard arda en az 6 kontraksiyon saptanması ve bunun en az 2 kez olması taşisistol, bu olayın sürekli bir hal alması hipertonus ve taşisistolle veya 2 dakikadan daha uzun süren uterin kontraksiyonla beraber fetal kalp hızında değişimler olması (fetal taşikardi, bradikardi, geç deselerasyon vb) ise hiperstimülasyon olarak tanımlandı. Beş doza rağmen travaya girmeyen veya serviksi yeterince olgunlaşmayan (Bishop's skoru <8) olgular başarısız olarak değerlendirildi. Tüm olgulara servikal dilatasyon 4 cm olduğunda epidural anestezi uygulandı. Travaya giren olgular veya Bishop's skoru >8 olanlar doğum salonuna alındı ve membranları açılmamış olanların membranları açıldı. Lüzum halinde kliniğimizin kullanım protokolüne göre oksitosin kullanıldı.

Bu iki grup, doğum şekli, uygulanan misoprostol dozları, operatif doğum oranları, Apgar skorları ve yan etki görülme oranları bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS for Windows programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student *t* testi kullanıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince 29 kadına intact (%47), 32 kadına (%53) ise ezilmiş misoprostol tabletlerinden 50 µgr dozlarında uygulandı. Bu iki grup yaş, gebelik haftası, parite, boy, kilo ve misoprostol uygulamadan önceki Bishop's skorları bakımından benzerlik gösteriyordu (Tablo 1). Doğum induksiyonu endikasyonları bakımından gruplara bakıldığında iki grup içinde en sık neden gün aşımıydı. Grup 1'deki kadınların 19'u (% 65), grup 2'deki olguların ise 22'si (%68) nullipardı (P>0.05).

İndüksiyonun başlangıcı ile doğum arasında geçen ortalama süre intravaginal ezilmiş misoprostol uygulanan olgularda daha kısa olmakla birlikte fark anlamsızdı (grup 1'de 19.4 ± 10.3 saat, grup 2'de 16.9 ± 11.8 saat). İki grupta da tek doz uygulanım sonrası doğum gerçekleşme oranı grup 1'de %48, grup 2'de ise %50 olarak tespit edildi. Grup 1'de 20 (%69), grup 2'de ise 24 (%75) olgu 24 saat içinde vaginal doğum yaptı ve aradaki fark anlamsızdı (P>0.05). Her iki gruptan üçer olguda misoprostole yanıt alınamadı ve bunlara sezaryen uygulandı. Oksitosin kullanma ihtiyaçları her iki grupta benzerdi ve grup 1'de 12 (%42), grup 2'de ise 11 (%35) olguda oksitosin kullanıldı.

Yan etkiler bakımından iki grup karşılaştırıldığında (Tablo 2) uterin kontraksiyon anomalileri, mekonyumlu doğum, gastrointestinal yan etkiler bakımından gruplar arasında fark yoktu (P>0.05).

Tablo 1. Grupları oluşturan olguların demografik özellikleri

	Grup 1 (n:29)	Grup 2 (n:32)
Yaş (yıl)	27 (17-39)	29 (18-41)
Kilo (kg)	70 (59-96)	71 (60-93)
Boy (cm)	160 (149-176)	158 (146-178)
Parite	0 (0-3)	0 (0-4)
Gebelik Haftası	41 (37-42)	41 (37-42)
Bishop's skoru	2 (0-5)	3 (0-5)

Tablo 2. Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2
Taşisistol	3 (%10)	4 (% 12)
Hipertonus	1 (% 3)	2 (% 6)
Hiperstimülasyon	0 (% 0)	1 (% 3)
Mekonyumlu doğum	4 (% 13)	6 (% 18)
GIS yan etkileri	2 (% 7)	2 (% 6)

Yeni doğan açısından iki grup karşılaştırıldığında doğum ağırlıkları birbirine benzer bulundu (grup 1'de 3460 ± 612 gr, grup 2'de ise 3611 ± 588 gr). 5. dakika Apgar skorları ortalaması her iki grup içinde yaklaşık olarak 9'du. Her iki grupta da hiçbir yeni doğanın 5. dakikada Apgar skoru 7'nin altında değildi. Yeni doğan yoğun bakım gereksinimi grup 1'de %7, grup 2'de ise %10 olarak belirlendi.

Tartışma

Bilindiği gibi prostaglandinler, kollogenaz ve elastaz aktivitesini arttırmakta ve glikozaminoglikanların, dermatan sülfatın ve hyalüronik asidin üretimini artırarak servikte yumuşmaya neden olurlar. Bütün bu değişimler neticesinde prostaglandinler, servikal düz kas hücrelerinde relaksasyon, fundal uterin kontraksiyonlarda artış ve düşük oksitosin düzeylerinde bile koordineli uterin kontraksiyonlara neden olan gap junction formasyonunda artışa neden olmaktadır (8). Misoprostol diğer prostaglandinlerden farklı olarak, oda ısısında stabildir ve ekonomiktir (9).

Misoprostolün doğum indüksiyonundaki başarısı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu durum bizi, misoprostolün farklı uygulama şekilleri arasında, doğum indüksiyonu üzerine olan etkileri, maternal, fetal ve neonatal yan etkileri açısından herhangi bir farklılık olup olmadığını araştırmaya sevk etmiştir.

Misoprostolün oral ve vaginal kullanımının servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, oral misoprostol kullananlarda doğum indüksiyonunun daha geç başladığı ve daha fazla oksitosin kullanma gerekliliği ortaya çıktığı bildirilmektedir (10). Ayrıca bir başka çalışmada bukkal misoprostol uygulamasının, servikal olgunlaşmada vaginal uygulama kadar etkili olduğu, fakat daha fazla taşisistole neden olduğu bildirilmiştir (11).

Gerek oral gerekse vaginal uygulamalarda değişik doz seçenekleri mevcut olmakla beraber standartize edilmiş bir protokol mevcut değildir. Misoprostolün vaginal tablet olarak uygulanmasının en etkili yol olduğu, son yıllarda yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. How ve arkadaşları (12) 32 haftanın üzerinde ve Bishop skoru 6 ve altında olan 330 olguyu üç gruba ayırarak, birinci gruba 25 mcg oral ve 25 mcg vaginal misoprostol, ikinci gruba oral plasebo ve 25 mcg vaginal misoprostol ve üçüncü gruba da oral 25 mcg misoprostol ve vaginal plaseboyu travay başlayıncaya kadar her 4 saatte bir maksimum 12 doz olacak şekilde vermişlerdir. 24 saat içinde vaginal yolla doğum oranı ikinci grupta (oral plasebo ve 25 mcg vaginal misoprostol) diğerlerine göre daha yüksek (% 67) bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar vaginal uygulamanın en etkili yol olduğunu vurgulamışlardır. Has ve arkadaşları ise (13) intravaginal olarak 25 ve 50 mcg misoprostol uygulamasını karşılaştırmışlardır. 25 mcg intravaginal

misoprostol uygulamasının, klinikte efektif bir doğum indüksiyonu yöntemi olduğunu ve daha az yan etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Genellikle kabul edilen vaginal misoprostol dozu 50 µgr'dır ve bu dozun 3-4 saat ara ile en fazla 5 kez uygulanması önerilmektedir (14). Ancak bu dozda kullanımın yüksek taşisistol ve hiperstimülasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15,16). Bu sebeple vaginal uygulamada etkin ancak yan etki potansiyeli düşük yeni uygulama protokollerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ezilmiş misoprostol tabletlerin intaservikal uygulanması ile intakt tabletlerin aynı dozda vaginal uygulanmasının doğum indüksiyonu ve yan etki oranları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Pratik hayatta bir çok sebeple doğum indüksiyonu uygulanımı gerekmektedir. Özellikle şiddetli preeklampsi ve koryoaminionitis gibi doğumun bir an önce gerçekleşmesi gereken klinik durumlarda indüksiyona başlanması ile doğumun gerçekleşmesi arasında geçen sürenin kısaltılması yararlı olacaktır. Bu düşünce misoprostolün vaginal ve oral yolla değişik dozlarda kullanımına neden olmuştur.

Vaginal misoprostol ile doğum indüksiyonunda kullanılan vaginal ve intraservikal PGE2, membranların açılması ve oksitosin gibi diğer yöntemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada vaginal misoprostol grubundaki kadınların istatistiksel olarak anlamlı oranda 24 saat içinde doğum yaptığı, daha az oksitosin kullanımı gerektiği ve operatif doğum oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (17). Güncel bir metaanalizde term gebelerde 24 saat içinde vaginal doğumda misoprostolün, PGE2 ve oksitosine göre daha efektif olduğu bildirilmiştir. Fakat hiperstimülasyon ve amnion mayiinde mekonyum sıklığı PGE2 grubundan yüksek olduğu vurgulanmıştır (18).

Vaginal kullanımın oral kullanıma oranla daha kısa sürede doğumu gerçekleştirdiği ancak taşisistol ve fetal kalp atım anormalliklerinin daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir (19). Bu yan etki oranlarını azaltmak için değişik doz uygulamaları gündeme gelmiştir. Çoğu yayında misoprostolün 3-4 saat aralarla 25 µgr (20), 50 µgr (21) veya tek doz 100 µgr (22) vaginal uygulanmasının etkili olduğu bildirilmektedir. Görüldüğü gibi literatürde misoprostolün değişik doz ve uygulama şekillerinde kullanımını ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda 50 µgr dozda vaginal yolla uygulanan misoprostolün servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonundaki etkinliği literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Prostaglandin emiliminin daha kısa sürede olabileceği düşüncesi ile uyguladığımız 50 µgr dozdaki ezilmiş tabletlerin etkisini karşılaştırabilecek bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Ancak Crane ve arkadaşlarının güncel çalışmalarında 50 µgr intakt ve ezilmiş tabletlerin vaginal ve oral kullanımdaki yan etki potansiyelleri karşılaştırılmıştır

(23). Bu çalışmada ezilmiş tablet uygulanan olgularda taşisistol ve hiperstimülasyon görülme oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda uterin kontraksiyon anormallikleri açısından iki grup arasında fark izlemedik.

Sonuçlarımız misoprostolün vaginal uygulanımda intakt yada ezilmiş uygulanmasının gerek etki gerekse de yan etkiler açısından farksız olduğunu göstermiştir. Daha geniş vaka içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Theobald GW, Graham A, Campbell J, Gange PD, Driscoll WJ. The use of post-pituitary extract in physiological amounts in obstetrics. *BMJ* 1948; 2: 123-7.
- du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 4879-80.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8.
- Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1811-16.
- Neto CM, Leano EJ, Barreto EM, Keng G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labour induction in stillbirth. *Rev Paul Med* 1987; 105:325-8.
- Adair DC, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labour: a randomised double blind trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92:810-3.
- Toppazada MK, Anwar MYN, Hassan HA, El-Gazaerly WS. Oral or vaginal misoprostol for induction of labour. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56:135-9.
- Ginath S, Zakut HV. Misoprostol--for cervical ripening? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Dec 1; 99(2):152-3.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor. ACOG practice bulletin. Number 10, Washington DC: ACOG, November 1999.
- Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-8.
- Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(2):229-33.
- 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(4):911-5.
- Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, Ibrahimoglu L. Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53(1):16-21.
- Danielian P, Porter B, Ferrie N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for the induction of labour at term: a more effective agent for induction of labour at term than dinoprostone gel. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 10:793-7.
- Buser D, Mora G, Arias F. A randomised comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labour induction in patients with unfavourable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997; 89:581-5.
- Bennet KA, Butt K, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. A masked randomised comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labour induction. *Obstet Gynecol* 1998; 92:481-6.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke L, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:633-42.
- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000941.
- Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:238-43.
- Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomised controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostoglandin E2 gel for induction of labour at term. *Obstet Gynecol* 1995; 86:541-4.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Vale GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labour induction with the prostoglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomised trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81:332-6.
- Fletcher HM, Mitchel S, Simeon D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 56:135-9.
- Crane JMG, Young DC, Butt KD, Bennet KA, Hutchens D. Excessive uterine activity accompanying induced labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97:926-31.

Geliş Tarihi: 26.02.2002

Yazışma Adresi: Dr.Serkan GÜÇLÜ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
35340, İnciraltı, İZMİR
serkan.guclu@deu.edu.tr