

# 41 Haftalık Gebelik Sonlandırılmasında Misoprostol'ün Oksitosinle Karşılaştırılması

Abdülaziz GÜL, Güler ŞAHİN, Şahin ZETEROĞLU, Murat KARAYEL, Mustafa KOÇAR, Ramazan SÜRÜCÜ  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Van

## ÖZET

### 41 HAFTALIK GEBELİK SONLANDIRILMASINDA MISOPROSTOL'ÜN OKSİTOSİNLE KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** 41 haftalık gebelik sonlandırılmasında misoprostol etkinliğinin oksitosinle karşılaştırılması.

**Yöntem:** Haziran 1998 ile Haziran 1999 tarihleri arasında planlanan prospektif randomize klinik çalışma amacıyla 41 haftalık 52 gebe eylem indüksiyonu için kliniğimize kabul edildi. Olgular rasgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 27 gebeye 4'er saat arayla 4 doz 50 µg misoprostol'ün (Cytotec®, Ali Raif) vajinal yoldan arka fornixse uygulanması planlandı. İkinci gruptaki 25 gebeye 4mU/dk. oksitosin (Synpitan®, Adeka) intravenöz infüzyon dozunda başlanıp, 30 dakika arayla iki katına çıkılarak, en fazla 30 mU/dk. dozda 6 saat devam edilmesi planlandı. Hastalar indüksiyon boyunca Bishop skoru, indüksiyona cevap, travay süresi ve yan etkiler bakımından takip edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, gravida, parite, başlangıç Bishop skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İndüksiyonun 12. saatinde birinci ve ikinci gruptaki gebelerin ortalama Bishop skoru  $7.76 \pm 1.45$  (3-9) ve  $4.04 \pm 0.95$  (3-6) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

Birinci gruptaki 27 gebenin 25 tanesi aktif eyleme girip, bunlardan bir olguya 10. saatte fetal distres endikasyonuyla sezaryen yapılırken, 24 olguda vajinal doğum gerçekleştirildi. 2. gruptaki 25 gebenin 13 tanesi aktif eyleme girip, bunlardan bir olguya indüksiyonun 8. saatinde fetal distres endikasyonu ile sezaryen yapılırken, 12 olguda vajinal doğum gerçekleştirildi. Aktif eyleme girme oranı birinci ve ikinci grupta sırasıyla %92.6 (25/27) ve %52 (13/25) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Ortalama travay süresi birinci ve ikinci grupta sırasıyla  $16.27 \pm 2.62$  ve  $19.75 \pm 2.22$  saat olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Misoprostol'ün term gebelik sonlandırılmasında düşük yan etki insidansına sahip olduğu ve oksitosinden daha etkili olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum indüksiyonu, Misoprostol, Oksitosin.

## SUMMARY

### THE COMPARISON OF MISOPROSTOL AND OXYTOCIN IN THE TERMINATION OF 41 WEEKS GESTATIONAL AGED PREGNANCIES

**Objective:** To compare effectiveness of misoprostol and oxytocin in the termination of 41-weeks gestational aged pregnancies.

**Material and Methods:** This prospective randomized study was enrolled 52 pregnant with 41 weeks gestational age referred to Obstetric and Gynecology clinic for labor induction between June 1998 and June 1999. Pregnants were divided into two groups randomly. To 27 pregnant in the first group, subsequent 4 doses of 50 µg misoprostol (Cytotec®, Ali Raif) with 4 hours interval was applied to posterior fornix by vaginal route. To 25 pregnant in the second group, intravenous infusion of oxytocin (Synpitan®, Adeka) was started at a dose of 4mU/min and increased up to maximum 30mU/min gradually by 4mU/min increments at 30-minutes intervals and continued for six hours. Pregnants were followed up for Bishop score, in response to induction, duration of labor and adverse effects.

**Results:** There was no statistically significant difference between two groups according to age, gravida, parity and initial Bishop score of pregnant. At the 12 th hour of labor induction, mean Bishop scores in the first and second groups were  $7.76 \pm 1.45$  (3-9) and  $4.04 \pm 0.95$  (3-6), respectively, the difference between the two groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ). 25 of 27 pregnant in the first group entered to active phase of the labor and all of them delivered by normal spontaneous vaginal route except one who delivered by abdominal cesarean section at the 10th hour of the induction because of fetal distress. In the second group, 13 of 25 pregnant responded to induction and delivered by normal spontaneous vaginal route except one who delivered by abdominal cesarean section.

on at the 8th hour of the induction because of fetal distress. The rate of active labor onset in the first and second groups were 92.6% (25/27) and 52% (13/25), respectively and according to that result, there was statistically significant difference between two groups ( $p<0.05$ ). The mean durations of active labor in group 1 and in group 2 were  $16.27\pm 2.62$  and  $19.75\pm 2.22$  hours, respectively and statistically significant difference was detected between the two groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Misoprostol has lower side effects and is more effective than oxytocin in the termination of term pregnancies.

**Key Words:** Labor induction, Misoprostol, Oxytocin.

**G**ebeliğin 40. haftasını geçmesine rağmen spontan olarak travaya girmeyen gebelerde günümüzde sıklıkla doğum indüksiyonuna karar verilmektedir. Bu amaçla kullanılan birçok ajan bulunmaktadır (1,2). Bu amaçla kullanılan ajanların çoğunun servikal olgunlaşma üzerine etkisi çok az veya hiç yoktur. Eylem indüksiyonunda Bishop skoru uygun olmayan hastalarda, önce serviksi olgunlaştırıcı ajanları kullanmak standart uygulama haline gelmiştir (1-5). Servikal olgunlaşmayı sağlamada ekstra-amniotik prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), pesser veya jeller mevcut seçeneklerdir (5). Ancak bunlar oldukça pahalı ajanlardır (5-6). Misoprostol servikal olgunlaşma ve 3. trimester doğum indüksiyonunda kullanılan etkin, güvenilir, yan etkisi az, ucuz bir ajandır (1,2,4). Son zamanlarda bu amaçla vajinal kullanıma ait bir çok çalışma vardır (2,4).

Bu çalışmada misoprostolün servikal olgunlaşmada ve eylem indüksiyonundaki etkisini oksitosinle karşılaştırmak amaçlandı.

## YÖNTEM

Haziran 1998 ile Haziran 1999 tarihleri arasında planlanan prospektif randomize klinik çalışma amacıyla 41 haftalık 52 gebe eylem indüksiyonu için kliniğimize kabul edildi. Bütün gebelere klinik çalışma hakkında bilgi verilip yazılı izinleri alındı.

Gebeler rasgele iki gruba ayrıldı. Tüm gebelerin pelvik muayenesi yapıp Bishop skorları kaydedildi. Birinci gruptaki 27 gebeye 4'er saat arayla, 4 doz 50  $\mu$ g misoprostol'ün vajinal yoldan arka fornikse uygulanması planlandı. İkinci gruptaki 25 gebeye 4mU/dk. oksitosin (Synpitan<sup>®</sup>, Adeka) intravenöz infüzyon dozunda başlanıp, 30 dakikalık arayla iki katına çıkılarak en fazla 30 mU/dk. dozda 6 saat devam edilmesi planlandı. Hastalar indüksiyon süresince; Bishop skoru, indüksiyona cevap, doğum saati ve yan etkiler bakımından takip edildi. Misoprostol uygulanıp aktif eyleme girenler travay takibine alındı. 12. saatin sonunda aktif eyleme girmeyip Bishop skorunda 2 puan ve üstünde artış olanlara synpitan ile eyleme yardım, Bishop skorunda 1 puan ve altında artış olanlara ise bir sonraki gün indüksiyon planlandı. Oksitosin

verilen ikinci gruptaki olgulardan Bishop skorunda 2 ve üzerinde artış olanlara oksitosin indüksiyonuna devam edildi. 12. saatin sonunda Bishop skorunda 1 ve altında artış olanlara ise bir sonraki gün indüksiyon planlandı.

Gebeler 12. saat Bishop skorları, travay süresi, doğum şekli, postpartum kanama, yeni doğan APGAR skorları ve yan etkiler bakımından takip edilip, kayıtları tutuldu. İki grup arasındaki farkların istatistiksel analizi için Student's t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

İki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup arasında yaş, gebelik yaşı ve gebelik sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grubun indüksiyon öncesi Bishop skor ortalamaları aynı olup Tablo 2'de görülmektedir. İndüksiyona başarılı cevap oranı misoprostol ve oksitosin grubunda

**Tablo 1. Grupların Özellikleri**

Karakter	Misoprostol Grubu (n:27)	Oksitosin Grubu (n:25)
Yaş (yıl)	30.66± 3.98	30.28±4.10
Gestasyonel yaş (hafta)	41.00±0.00	41.00±0.00
Parite (sayı)		
0	5	5
1	10	10
2	9	6
3	3	4

**Tablo 2. Travay Süresi, İndüksiyon Öncesi ve Sonrası Bishop Skorları, İndüksiyona Cevap Oranları**

Karakter	Misoprostol Grubu n:27	Oksitosin Grubu n:25	P
İndüksiyona cevap	25(%92.5)	13(% 52)	<0.05
Başlangıç BISHOP skoru	2.59±0.79	2.52±0.77	>0.05
12. saat BISHOP skoru	7.76±1.45	4.04±0.95	<0.05
BISHOP skor artışı	5.23±1.65	1.54±0.83	<0.05
Ortalama travay süresi	16.27±2.62	19.75±2.22	<0.05

sırasıyla, %92.50 (25/27) ve %52 (13/25) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). 12. saat Bishop skor ortalamaları misoprostol grubunda  $7.76\pm 1.45$  (3-9), oksitosin grubunda  $4.04\pm 0.95$  (3-6) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Birinci ve ikinci gruptaki ortalama Bishop skorundaki artış sırasıyla  $5.23\pm 1.65$  ve  $1.54\pm 0.83$  olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Ortalama travay süresi misoprostol grubunda  $16.27\pm 2.62$ , oksitosin grubunda  $19.75\pm 2.22$  saat olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

12. saatte yapılan vajinal muayeneye kadar her iki gruptan 1'er gebeye fetal distress nedeniyle sezaryen yapıldığı, geri kalan diğer gebelerin ise vajinal yolla doğurtulduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3). Yan etkiler bakımından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Yenidoğanın 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

PGE<sub>2</sub>'nin doğum indüksiyonu amacıyla kullanımı ilk kez Calder ve Embrey tarafından 1973' de tanımlanmıştır (3). PGE<sub>2</sub>'nin pahalı olması ve buzdolabında saklanma zorunluluğunun olması dezavantajlarıdır (3,5). PGE1 analogu olan misoprostolün doğum indüksiyonu amacıyla kullanımı ise daha yenidir (1,2). Arjantin' de Marguiles ve ark. ilk olarak

misoprostolü doğum indüksiyonunda kullanmışlar ve tüm gebelerin 9-12 saat içinde başarı ile doğum yaptığını bildirmişlerdir (1). Misoprostol diğer PGE<sub>2</sub> analogları ile kıyaslandığında daha ucuz olup, soğuk zincir ve özel saklama koşulları gerektirmemektedir (3,6). Bu avantajları sayesinde gelişmekte olan ülkeler için kullanımı cazip hale gelmiştir.

Fletcher ve ark. yaptıkları çalışmada misoprostolü 100 µg'lık tek doz halinde intravajinal olarak servikal olgunlaşmayı sağlamak üzere kullandıklarını ve eylem süresinin kısalacağını, daha az oksitosin infüzyonuna gerek olduğunu bildirmişlerdir (2). Çalışmamızda 41 haftalık gebelerde eylem indüksiyonu için intra vajinal misoprostol uygulaması oksitosin infüzyonu ile karşılaştırıldı. Bulgularımız sonucunda doğum indüksiyonunda misoprostolün oksitosinden daha üstün olduğu tespit edildi. Misoprostolün vajinal olarak uygulanması ile Bishop skorlarında, indüksiyona cevap oranında anlamlı artış ve ortalama eylem süresinde kısalma saptandı. Sonuçlarımız literatürdeki PGE<sub>2</sub> çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (5-8). Fetal distress, bulantı, kusma, diare ve postpartum hemoraji gibi komplikasyonlar yönünden kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yenidoğanın 1. ve 5. dakika APGAR değerleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı saptandı. Çalışmamızda misoprostol 3. trimesterde intravajinal olarak uygulanmış olup sistemik yan etkilerin bu lokal uygulama sayesinde azaldığını düşünmekteyiz. Misoprostolün oral kullanımında görülen yan etkileri taşistoli ve hiperstimulasyondur (9,10). Bu nedenle term gebelerde eylem indüksiyonu amacıyla oral kullanımı önerilmemektedir. Hiperstimulasyon gelişen hastalarda PGE<sub>2</sub> analoglarının tokolitik ajanlarla birlikte kullanımına ait literatürde çalışmalar bulunmaktadır (10,11). Çalışmamızda hiçbir olguda tokolize ihtiyaç duyulmadı.

Sonuç olarak, misoprostol' ün özellikle servikal olgunlaşma sağlamada oksitosinden daha etkili olduğu görülmektedir. Diğer PG analoglarına göre daha ucuz olması, özel saklama koşulları gerektirmemesi ve güvenli kullanımı avantajları olarak görülmele birlikte kullanımı sırasında hastaların yakın takibi gerekmektedir.

**Tablo 3. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler**

Yan etki	Misoprostol grubu (n)	Oksitosin grubu (n)
Fetal distress	1(%3.70)	1(%4.00)*
Post partum hemoraji	1(%3.70)	1(%4.00)*
Bulantı	3(%11.10)	1(%4.00)*
Kusma	2(%7.40)	1(%4.00)*

\* P>0.05

**Tablo 4. Misoprostol ve Oksitosin Uygulanmasına Cevap Veren Olguların Yenidoğan 1. ve 5. Dakika APGAR Skor Ortalamaları**

	Misoprostol (n=25)	Oksitosin (n=13)
APGAR (1. dk)	$8.38\pm 0.58$	$8.28\pm 0.51$ *
APGAR (5. dk)	$9.16\pm 0.48$	$9.18\pm 0.51$ *

\* P> 0.05

## KAYNAKLAR

1. Margulies M, Perez GC, Voto LS: Misoprostol to induce labour. Lancet, 1992; 339: 64.
2. Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D: Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. Obstet Gynecology, 1994; 83:244-7.
3. Calder A, Embrey MP: Prostaglandins and the unfavourable cervix. Lancet, 1973: 1322-3

4. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues: gemeprost and misoprostol. *Lancet* 1994; 343: 1207-9.
5. Nimrod C, Currie J, Yee J, Dodd G, Presaud D: Cervical ripening and labor induction with intra cervical triacetin base prostaglandin E2 gel: a placebo-controlled study. *Obstet Gynecology*, 1984; 64 : 476-9.
6. Stehle RG. Physical chemistry stability and handling of prostaglandins E2, F2, D2 and 12: A critical summary. *Methods Enzymol* 1982; 86: 436.
7. Bernstein P et al.: Cervical ripening and labour induction with prostaglandin E2 gel: a placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 156: 336-40.
8. Curet LB, Gauger LJ: Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel. *Int J Obstet Gynecol*, 1989; 28: 221-8.
9. Egarter C. Hyperstimulation in induction of labour by means of prostaglandins (PG). In Egarter C. And Husslen P. (eds), *Prostaglandins for cervical ripening and/or induction of labour*. Facultas Universitätsverlag Ges. b. H, Vienna, pp 1988; 72-5.
10. Insull GM, Cooke I, McKenzie IZ: Tocolysis during cervical ripening with PGE2. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989; 96: 179-82.
11. Taylor AVG, Boland JC, McKenzie IZ: Prostaglandin induced cervical ripening under tocolytic cover in primiparae: results of a double blind placebo controlled trial. *Br J Obs-*