

Ölü veya Malformasyonlu Fetuseri Bulunan Gebeliklerin Sonlandırılmasında İntravaginal Misoprostol (PGE₁) Kullanımı

M.A.İ. YÜCE, Sibel PAKDEMİR, Fatih ÖĞÜÇ, Tülay KILIÇ, Turgut YARDIM
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Edirne

ÖZET

ÖLÜ VEYA MALFORMASYONLU FETUSLARI BULUNAN GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA İNTRAVAGİNAL MISOPROSTOL (PGE₁) KULLANIMI

Amaç: İkinci ve üçüncü trimester doğum indüksiyonunda misoprostolün (PGE₁) intravaginal kullanımının etki ve güvenilirliğini araştırmak.

Metod: Çalışma intrauterin fetus ölümü ile anomalili fetus tanısı konan 19 gebe üzerinde yapıldı. Misoprostol intravaginal olarak 50 µgr/3 saat olarak uygulandı.

Bulgular: Olguların gebelik haftası ortalaması 25.87±5.42 hafta, travay süresi ortalaması 12.63±6.31 saat ve verilen toplam misoprostol dozu ortalaması 200±79.05 µgr/3 saat olarak uygulandı.

Sonuç: İkinci ve üçüncü trimester ölü veya anomalili gebelik sonlandırmalarında intravaginal olarak misoprostol (PGE₁), tek başına etkili ve güvenli olarak kullanılabilir. Sağlıklı gebeliklerin indüksiyonunda ise aynı yöntemin, doz ayarlaması yapılmak suretiyle kullanılması denenebilir.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin fetus ölümü, doğum indüksiyonu, misoprostol.

SUMMARY

INTRAVAGINAL MISOPROSTOL (PGE₁) ADMINISTRATION IN TERMINATION OF PREGNANCIES WHICH HAVE DIED OR MALFORMED FETUS

Objective: To investigate safety and effect of misoprostol (PGE₁) used intravaginally during the labor in the second and the third trimester.

Methods: This study contained 19 pregnant women who had fetuses that died or had congenital malformations. Misoprostol was used 50 µgr/3 hours intravaginally.

Results: The mean average of pregnancy weeks of the patients was 25.87±5.42 weeks, the mean average of labor period was 12.63±6.31 hours and the mean average of the misoprostol dose was 200±79.05 µgr. The labors of all cases were terminated by normal vaginal deliveries.

Conclusion: In the second and third trimester intravaginally misoprostol application was very safety and effective in the labor of fetuses which were dead or had congenital malformations. This technique could be tried in healthy pregnancy by careful dosing.

Key Words: İntrauterin fetal death, labor induction, misoprostol.

Birinci trimester sonrası gebelik sonlandırmalarında prostaglandinler indüksiyon öncesi servikal olgunlaşmayı temin etmek üzere vaginal ve intraservikal olarak kullanılabilen ajanlardır (1). Bu amaçla halen kullanılan ajan prostaglandin E₂ (PEG₂, dinoprostone)'dir. Bu ajan endoservikal uygulama gerektirir ve oldukça pahalıdır. Aynı zamanda

normal oda ısısında kolayca inaktif olması nedeniyle saklanma zorluğu vardır.

Son yıllarda peptik ülser tedavisinde kullanılan prostaglandin E₁ (PGE₁, misoprostol)'in doğum indüksiyonunda kullanılması yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Misoprostol peptik ülser tedavisinde kullanılan bir sentetik PGE₁ analogudur (2). Bu ajanın intravaginal ve oral olarak, gerek anomalili ve intrauterin ölü bebeklerde gerekse miadında sağlıklı gebeliklerde doğum indüksiyonunda kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (3).

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri, Travay Süresi ve Misoprostol Dozu

	Misoprostol	Min	Max
Yaş	25.87±5.42	16	34
Gebelik Sayısı	2.10±1.76	1	7
Partus	0.57±0.96	0	3
Gebelik Haftası	24.23±5.44	18	33
Travay Süresi (Saat)	12.63±6.31	2.5	26
Misoprostol Dozu (pgr)	200±79.05	150	450

Bu çalışmada ilk trimester sonrası ölü veya anomalili fetuslarda gebeliğin sonlandırılmasında farklı bir yöntem olarak misoprostolün intravaginal kullanımını inceledik. Böylece misoprostolün intravaginal kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdık.

METOD

Çalışma 1995-1996 yıllarında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ve intrauterin fetus ölümü ile anomalili fetus tanısı konan 19 gebe üzerinde yapıldı.

Olgulara intravaginal olarak misoprostol (Cytotec, Searle-Ali Raif ilaç.) 50 pgr /3 saat olarak maksimum toplam 6 doz uygulandı. Sonuç alınamayanlarda 24 saat sonra kür tekrarlandı. Misoprostol'ün 200 pgr'lık tabletler halindeki preparatı, dörde bölünmek suretiyle her 3 saatte bir yapılan tuşe esnasında iki parmak arasında arka fornikse yerleştirildi. Doğum sonrası kavum uteri Bumm küret ile kürete edildi.

Olgularda yaş, gebelik ve doğum sayısı, gebelik haftası, endikasyonlar, travay süresi, verilen misoprostol dozu ve yan etkiler kaydedildi. Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical Systems) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Toplam 19 olgunun yaş ortalaması 25.87±5.42 (16-34), gebelik sayısı ortalaması 2.10±1.76 (1-7), partus ortalaması 0.57±0.96 (0-3) olarak bulundu. Gebelik haftası ortalaması 24.23±5.44 (18-33) olan olgularda travay süresi ortalaması 12.63±6.31 (2.5-26) saat, verilen toplam misoprostol dozu ortalaması 200±79.05 (150-450) pgr olarak bulundu (Tablo 1). Tabloda görüldüğü gibi olguların tümü en erken 2.5 saat, en geç 26 saat içinde spontan doğum yaptı. Bir tek olguda 6 doz sonunda doğum gerçekleşmedi. Bu olguda 24 saat sonra yapılan ikinci uygulama ile doğum vaginal yolla gerçekleştirildi.

Olguların doğum indüksiyon endikasyonları 15 in utero fetus ölümü, 1 anensefali, 3 multipl anomali idi. Başlangıç Bishop's skoru <7 olan 11 (%57.89) olgu, >3 olan 8 (%42.11) olgu bulunuyordu (Tablo 2,3).

TARTIŞMA

Birinci trimester sonrası gebelik sonlandırılmalan henüz belirli bir protokole ulaşamamıştır. Halen uy-

Tablo 2. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları

	(n)
in utero fetus ölümü	15
Anensefali	1
Multipl anomali	3
Toplam	19

guların değişik yöntemlerin ise belirli yan etkileri vardır. Oksitosin indüksiyonu ile gebelik sonlandırılması ise miadında olmayan ve servikal olgunlaşması olmayan olgularda sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Prostaglandinler, servikste proteoglycan'larda değişikliklere yol açmak suretiyle servikal olgunlaşmayı sağlarlar (4). Servikste proteoglycan artışı spontan doğumdan sonra serviksten alınan biopsilerle de gösterilmiştir (5). Servikal olgunlaşmayı temin etmek üzere halen kullanılan PGE₂ ise oldukça pahalı, saklanması güç ve birkaç kez uygulamayı gerektirmektedir. İntraamniotik veya ekstraamniotik şalin uygulamalarda ise belirli komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Bu nedenle son yıllarda uygulanan Misoprostol (PGE₁) oldukça olumlu sonuçları ile dikkat çekmektedir. PGE₁'in ikinci ve üçüncü trimesterde intravaginal veya oral uygulamalarıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu durumdaki uygulamalarda halen mevcut sorun PGE₁ için belirli bir uygulama yolu ve dozunun henüz oluşamamış olmasıdır.

Literatür taramasında, üçüncü trimesterde misoprostol ile yapılmış uluslararası yedi çalışma bulundu. Bunlar Marguiles, Campos, Sanchez-Ramos, Fletcher, Frank ile Wing ve arkadaşlarına aittir (3). Deborah A. Wing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda misoprostol (PGE₁) ve dinoprostol (PGE₂) değişik dozlarda miadındaki gebelerde uygulanmak suretiyle incelenmiştir. 50 pgr dozlarda vaginal PGE₁ ile 0.5 mg intra-servikal PGE₂ arasında yapılan bu çalışmada travay süresi, oksitosin indüksiyonu ve sezaryen oranları bakımından PGE₁ anlamlı olarak olumlu neticeler vermiştir (2). Bu çalışmada taşistol (birbirini takip eden 10 dakikalık dönemde, 10 dakikada en az 6 kontraksiyon) prevalansı misoprostol grubunda (%36.7), PGE₂'ye göre (%11.9) daha fazla bulundu. Hipertonus ise (2 dakikadan uzun süren tek bir kontraksiyon) misoprostol grubunda hiç görülmez iken PGE₂'de % 3.6 oranında görüldü (2). Bu çalışmanın devamında ise aynı uygulama 25 pgr misoprostol dozu ile tekrarlandı. Burada taşistol oranları sırasıyla % 17.4 ve % 10.2, hipertonus % 1.4 ve % 3.0 olarak bulundu (6). Ancak her iki çalışmada da hipersitümü-lasyon sendromu (taşistol veya hipersitümü-lasyon ile beraber anormal fetal kalp hızı trasesi) sıklığı istatistiki olarak anlamsız olarak bulundu.

Frank J.Chuck ve B.Joyce Huffaker'in yaptığı çalışmada da 50 pgr misoprostol her 4 saatte maksimum beş dozda intravaginal olarak uygulandı ve intaservikal 0.5 mg PGE₂ ile karşılaştırıldı (3). Ortalama doğum süresi misoprostolde anlamlı derecede düştü (11.4 saat-18.9 saat, p<0.001). Her iki grupta sezaryen

Tablo 3. Olguların Başlangıç Bishop's Skoru

Bishop's Skoru	(n)	%
≤3	11	57.89
>3	8	42.11

oranı (%20) ve hipersitümülasyon sendromu aynı oranda gözlemlendi. Fletcher H. ve arkadaşları doğum indüksiyonuna hazırlanan hastaların bir grubuna tek doz 100 pgr misoprostolü intravaginal olarak uygulamakla, plasebo arasında oksitosin gereksinimi ve doğum süresi arasında anlamlı farklılık tespit ettiler (7). Yine Fletcher H ve arkadaşları 100 pgr misoprostol ile 3 mg dinoprostonu intravaginal olarak kullandılar ve her ikisinin başarısında anlamlı bir farklılık saptamadılar (8).

Sanchez Ramos ve arkadaşlarının PGE₁ ve PGE₂ arasında yaptığı çalışmada uterin taşisistol, misoprostol grubunda istatistiki olarak anlamlı olmayan bir şekilde daha fazla gözlemlenmiştir (9).

Taşisistol, hipertonus ve hipersitüm sendromu canlı ve sağlıklı fetusun mevcudiyetinde oldukça önemli iken in utero fetus ölümü durumlarında klinik bir sorun çıkarmayabilir. Biz çalışmamızda yalnız in utero fetus ölümleri ve fetal anomali nedeniyle gebeliği sonlandırılacak olgulara 50 pgr/3 saat dozda PGE₁ uyguladık. Diğer çalışmalara göre daha sık ara uygulamamız bizim hiperstimülasyon sendromu kaygımızın olmamasından kaynaklandı. Olgularımızda travay süresi 12.63±6.31 saat, vaginal doğum oranı % 100 (19/19), uygulanan ortalama misoprostol dozu 200±79.05 µgr oldu. Bu yaklaşık 200 µgr'lık bir tek tablete eşdeğerdir. Bu uygulamada ilave olarak oksitosin indüksiyonuna da gerek kalmamıştır. Birkaç hastada ortaya çıkan hafif bulantı dışında önemli bir yan etki de gözlemlenmemiştir. Ayrıca uygulama kolaylığı ve maliyeti çok az olan bir yöntem olarak dikkate alınmalıdır.

Bizim çalışmamız sağlıklı gebeliği olmayanlarda yapılması nedeniyle taşisistol ve hiperstimülasyon sendromu değerlendirilmemiştir. Bizce de diğer çalışmalarda gösterildiği gibi misoprostolün sağlıklı gebeliklerin indüksiyonunda da kullanılabilmesi mümkün olabilir. Ancak taşisistol ve hiperstimülasyon sendromu yaratmaksızın başarı ile kullanımı için uygulama yolunu ve dozunun ayarlanması gerekmektedir.

Ülkemizde de son yıllarda misoprostol ile yapılmış çalışmalar gözlenmektedir. Bunlardan birinde misoprostol, birinci ve ikinci trimester gebelik sonlandırılmalarında 100 ve 200 µgr/2 saat dozlarda oral olarak kullanıldığı ve % 73-89 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir (10). Bu makalede özellikle ülkemizde

kolaylıkla temin edilebilecek bu ilacın hekim denetimi dışında oral kullanımıyla istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında bir yöntem olarak kullanılması tehlikesine dikkat çekilmektedir. Bu değerlendirmeye biz de katılıyor ve bu ilacın hekim denetimi dışında kullanılamaması için gerekli önlemlerin alınması gerektiğine inanıyoruz.

SONUÇ

Halen mide hastalıklarının tedavisinde kullanılan misoprostol (PGE₁), intravaginal yolla ikinci ve üçüncü trimester gebelik sonlandırmalarında etkili olmaktadır. 50 pgr misoprostol'ün intravaginal yolla ve 3 saat ara ile (ortalama 200 µgr) kullanımının tüm olgularımızda başarı ile vaginal doğum gerçekleştirdiğini gördük.

Belirli bir yan etki gözlenmeyen bu yöntem, uygulama kolaylığı, başarısı ve ucuzluğu ile ikinci trimester anomalili ve ölü gebeliklerin sonlandırılmasında etkili bir yöntem olarak kabul edilebilir. Bu konudaki çalışmamız halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Keirse-MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. J-Reprod-Med. 38 (1 Suppl): 89-100, 1993.
2. 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. 72 (6): 1804-10, 1995.
3. Frank J. Chuck, MD, and B. Joyce Huffaker, MD. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): Randomized comparison. Am J Obstet Gynecol. 73(4): 1138-42, 1995.
4. Norman-M; Ekman-G; Malmstrom-A. Prostaglandin E2-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. Obstet Gynecol. 82 (6): 1013-20, 1993.
5. Norman-M; Ekman-G; Malmstrom-A. Changed proteoglycan metabolism in human cervix immediately after spontaneous vaginal delivery. Obstet-Gynecol. 81 (2): 217-23, 1993.
6. 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 (6): 1811-6, 1995.
7. Fletcher-HM; Mitchell-S; Simeon-D; Frederick-J; Brown-D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br-J-Obstet-Gynaecol. 100 (7): 641-4, 1993.
8. Fletcher-H; Mitchell-S; Frederick-J; Simeon-D; Brown-D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. Obstet-Gynecol. 83 (2): 244-7, 1994.
9. 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 (3): 332-6, 1993.
10. Erdal A. Arıgüloğlu, Ayhan Ayanoğlu, Remzi Gökdeniz, Yeşim Uras, Remzi Üncü, Serçin Akçay. Birinci ve ikinci trimestere gebeliklerin sonlandırılmasında oral misoprostol uygulaması. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi. 10 (2): 88-93 1996.