

7 Hafta ve Üzerindeki Gebelik Sonlandırmasında Servikal Dilatasyon İçin Oral Misoprostol Kullanımının Etkinliği

THE EFFICACY OF ORAL MISOPROSTOL FOR CERVICAL DILATATION IN ABORTUS/LABOR INDUCTION OVER 7 WEEKS

MEHMET ARMAĞAN OSMANAĞAOĞLU * MESUT ÜNSAL * BİROL CENGİZOGLU *  TAMER TOPALOĞLU** SİBEL ZORBAŞ** ORHAN ÜNAL ***

* Op., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**, Asist., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

***, Doç., Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: 7 hafta ve üstü gebelik terminasyonunda oral misoprostol'ün, servikal Dilatasyon için etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmanın yapıldığı yer: Sağlık Bakanlığı, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Materiyal ve Metod: Bu prospektif çalışmada missed abortus, fetal ölüm veya medikal nedenli gebelik terminasyonu yapılacak 33 hasta peroral, misoprostol, 3 saat arayla 400 µg dozda, verildi. 48 saat içinde abortus veya doğum gerçekleşen ve bishop skorunun 6 ve üstünde olan vakalarda uygulanmayı başarılı kabul etti.

Bulgular: Hastaların % 96.7'sinde 48 saat içinde abortus veya doğum gerçekleşti. Yan etki olarak en sık görülen ateş hastaların % 9.67'sinde görüldü.

Sonuç: 7 haftanın üstündeki gebelik terminasyonu için, misoprostol güvenli ve etkin bir ajandır.

Summary

Objective: Our purpose was to determine the safety, the effectiveness and the complications of peroral prostaglandin E1, misoprostol, for abortus/labor induction over 7 weeks .

Institution: Ministry Of Health; Kartal Education and Research Hospital: Depatment of Obstetrics and Gynecology, İstanbul

Material and Method: Thirty three patients who requesting the termination of pregnancy with an indication such as (fetal demise, medical termination) were assigned to induction with prostaglandin E1, 400 µg peroral every 3 hours until active labor or bishop score was 6 in 48 hours.

Findings: The interval from the beginning to vaginal delivery was between 2 and 42 hours. In 96.7 % of patients the labor was seen in 48 hours. Fever which is the most usual complication, was seen 9.67 of patients.

Results: No significant complications were noted in mode of delivery or in adverse maternal effects.

Conclusion: Peroral prostaglandin E1, misoprostol, is effective, safe agent for induction of labor.

Keywords: Misoprostol, Peroral, Abortus/labor induction, Cervical dilatation

T Klin J Gynecol Obst KOŞ. 8HS1-IS5

Anahtar Kelimeler: Misoprostol. Per oral.
Gebelik terminasyonu.
Servikal dilatasyon

Kim .imekol Obst I00S. s | KI-1x5

Prostaglandinler 1960'lı yılların sonunda kliniğe doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaştırıcı

Geliş Tarihi: 22.I.IIOO

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet A. OSMANAĞAOĞLU
1.'zinciray Sok. No: 1 01 S
SI (ISO Göztepe. İSTANBUL

ajan olarak girmiştir. Ancak birçok prostaglandin preparatı pahalıdır ve düşük ısılarda muhafaza edilmelidir (1). Misoprostol yapısal olarak prostaglandin Ekin metil analogu olan sentetik bir prostaglandindir. Misoprostol ana olarak non-steroidal antientkimaluarlara bağlı olarak gelişen peptik ulkusta koruyucu olarak kullanılır (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda misoprostol birinci ve

ikinci trimester gebelik lermmasyonunda, doğum indüksiyonunda tek başına veya diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmıştır. Çalışmamızın amacı 7 hafta ve üstündeki gebelik terminasyonunda peroral misoprostol kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve yan etki insidansını ortaya koymaktı,

Materyel ve Metod

Prospektif olarak yapılan çalışma grubumuza Haziran 1995-Ekim 1996 arasında fetal ölüm veya medikal nedenli gebelik terminasyonu yapılan 33 hasta alındı. Anamnezinde sectio veya herhangi bir uterin operasyon öyküsü bulunanlar, enfeksiyon, renal, pulmoner, hepatik patolojisi olanlar, tilerin kontraksiyonu ve vajinal kanaması olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş dağılımı 17-40 yaş taraşında değişmekteydi. Ortalama yaş ise 27 idi. Olguların 142'i (2242) nullipar, 19'tu (%57) ise müllipardı. Doğumlu hastalarda ortalama parite 32lü. 33 hastanın gebelik terminasyon nedenlerine göre dağılımı şöyledi: 19 (%57.7) hastada IUMF, 3 (229.09) hastada anensclalı, 2 (%6.06) hastada PPROM, 1 (%3.03) hastada nonimmün hidrops fetalis, 1 (%3.2) hastada Short rib sendromu, 1 (%3.03) hastada Polt hastalığı nedeniyle tüberküloz tedavisi başlanması. 1 (%3.03) hastada partial mole mevcuttu, tiestasyonel yaş dağılımı 7-41 hafta arasında değişmekteydi. Ortalama gestasyonel yaş 18 hafta idi. Gestasyonel yaş tespiti General Electric RT 2800 ultrasonografi cihazıyla yapıldı. (İS. CRL. BPD ve Fl. ölçümleri kullanılarak gestasyonel yaş tespiti yapıldı.

Hastalara medikasyona başlamadan önce vajinal muayene yapılarak Bishop skoru değerlendirildi. Hastaların ortalama Bishop skoru 2 olarak tespit edildi. Muayene sonrasında peroral iki tablet misoprostol (400 ug) (Cytolcc) verildi. Aynı işlem abortus/doğumun 3 saat içinde gerçekleşmediği vakalarda tekrar edildi. Bishop skoru 6'nın altında olan hastalarda misoprostol uygulaması sonrasında skor 6'ya tıkaştığında 33 hastaya 8mlU / dakika olacak şekilde oksilosin uygulandı. Bu doz abortus/doğum gerçekleşene kadar sabit tutuldu. Hastalar 3 saatte bir vajinal muayene ile değerlendirildi. Uygulama süresince abortus/doğum gerçekleşene kadar 3 saatte bir vital bulgular monitörize edildi. Uygulama esnasında ve terminasyondan 48 saat sonrası! kadar yan etkiler

açısından (ateş, kusma ve diarc) hastalar değerlendirildi.

Hastalara eylem boyunca artifisiyel amniyotomi yapılmadı. Abortus/doğum sonrası gestasyonel yaşı 26 haftanın altında olan gebelere intraveinöz genel anestezi altında dilatasyon ve küreiaj uygulandı. Elde edilen veriler student's t-testi, one way anova testleri kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi

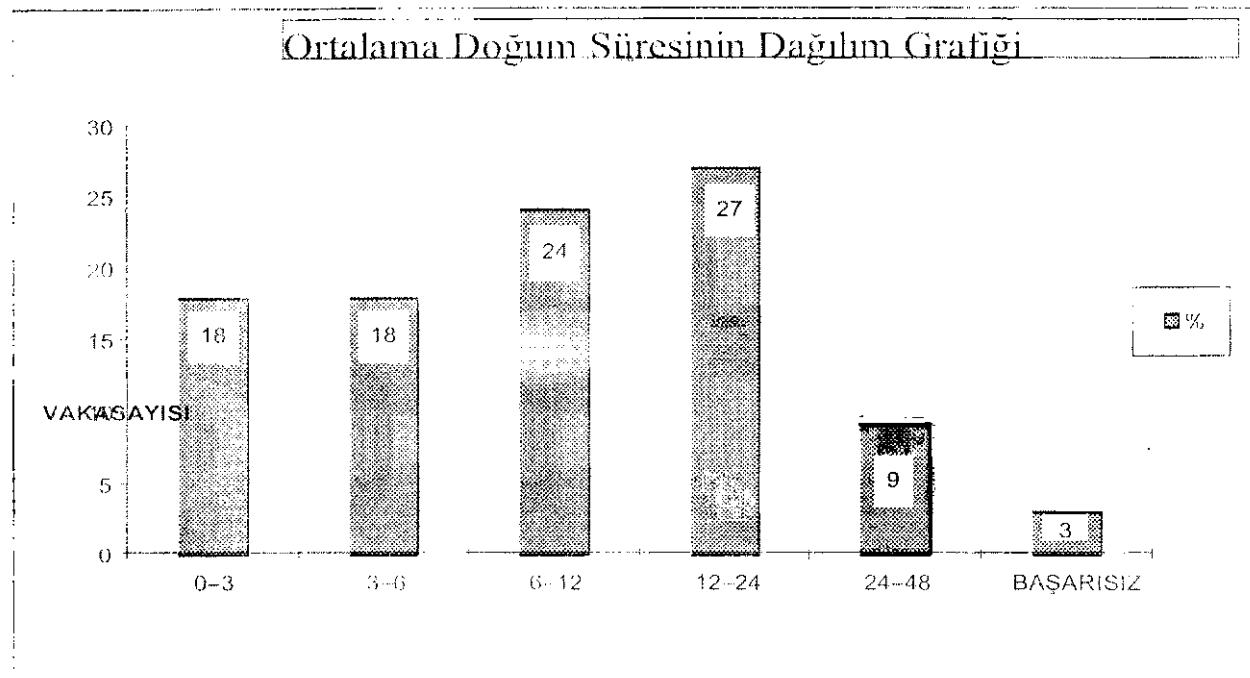
Sontıçlar

Çalışmamızda 33 hastanın 32'sinde (%96.9) 48 saat içinde abortus/doğum gerçekleşti. Misoprostol başlanmasıyla abortus/doğum arasındaki interval ortalama 13.09 saat bulundu. 19 haftalık IU.MF nullipar olan 1 (%3.03) olguya 48 saat içinde abortus gerçekleşmediğinden dilatasyon ve küretaj ile gebelik terminasyonu yapıldı. Olguların 6'sında (%18) tek dozla (ilk 3 saat içinde), 6 vakada (%18) ilk 3-6 saat içinde, 82ndc (2224) 6-12 saat içinde, 9'unda (%27) 12-24 saat içinde, 3'ünde (%9) 24-48 saat içinde gebelik sonlandı. Vakaların 1'inde (%3) uygulama 48 saatı geçtiği için başarısız sayıldı

Tedavinin etkin olduğu grupta fetal prezantasyon dağılımı şöyledi; hastaların 2'inde (%63.6) sefalik prezantasyon, 5'inde (%15.5) eonipound prezantasyon, 7'sinde (%21.2) makat prezantasyonu mevcuttu. Makatla prezente olan grupta ortalama interval 14.3 saat, compound prezantasyon gösteren grupta 12,6 saat ve başla prezente olan grupta ise ortalama interval 12.8 saat. Bu 3 grup arasında ortalama interval açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Gestasyonel yaş dağılımına göre grubumuzun 222si (2268) 7-20 hafta, %3 1 ise 21-42 hafta arasında daydı. 7-20 hafta arasındaki gebeliklerde ortalama interval 13 saat iken 21-42 hafta arasındaki gebeliklerde ortalama interval 15.32ü. Bu iki grup arasında ortalama interval açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Başarılı terminasyon yapılan vakalardan 8'inde (%24.2) fetus yaşıyordu. Geri kalan 24 (%75.7) hastada IUMF mevcuttu. Yaşayan lotuslarda ortalama interval 16.8 saat ve IUMF'da ortalama interval 11 saat tespit edildi. İki grup arasında ortalama interval açısından anlamlı fark tespit edilmedi



Şekil 1. Ortalama Abortus Doğum Süreleri

($p>0,05$) Başarılı terminasyon yapılan vakaların 13'ü (%40) nullipar, geri kalan 19 (%59) vaka ise daha (inceden doğurmuş olarak tespit edildi. Nulliparlarda ortalama interval 13.8 saat ve daha önce doğurmışlarda ortalama interval 13.2 saat olarak tespit edildi. İki grup artısında ortalama interval açısından anlamlı fark tespit edilmeli ($p <0.05$) (Tablo 1). Maternal yan etki açısından hastalar değerlendirildiğinde vakaların 1'sinde (%3.) kusma, 3 Tinde (%9) 38 °C ve üstünde ateş gözlendi. Ateşi olan hastalara paracetamol (Ig) verildi. Kusma görülen 1 vakada kusma epizodu bir olarak tespit edildi. Diare hiçbir vakada görülmeli.

Taburcu edilmeden önce rhesus negatif olan kadınlara Anti-D yapıldı.

I artısına

Günümüzde ikinci trimester gebeliklerin sonlandırmasında yaygın olarak kullanılan yöntem PCi 122 suppozittivar ve cerrahi dilatasyon, evakuasyondur. Pil 122 suppozitvar ciddi gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Cerrahi evakuasyon ise tilerin rüptür ve mtestinal travma gibi ciddi cerrahi komplikasyonlara yolaçabilir. Genetik bozukluklarda fetusin morfolojik yapısını ortaya koymak için medikal aborlus cerrahi boşaltımına göre

Tablo 1. Vakalara göre ortalama doğum süresinin dağılımı

Fetal prezaitasyon	n	Ortalama Süre (saat)
Sefalik Prezaitasyon	21	63.6
Compound Prezaitasyon	5	15.5
Makat Prezaitasyon	7	21.2
(iestasyonel Yaşa Göre		
7-20. gebelik haftasında	22	68
21-42. Gebelik haftasında	11	31
Terminasyon Sağlanan Hastalarda		
Canlı Fetus	8	24.2
In Utero Morl Fetal	24	75.7
Nullipar	13	40
iViultripar	19	59

* $p>0.05$, ** $p<0.05$; *** $p>0.05$; **** $p<0.05$

daha tercih edilen bir yöntemdir.(3) Misoprostolun klinik açıdan iki önemli özelliği ucuz olması ve oda isisinde saklanabilmesidir.(4) Ayrıca misoprostol kullanılan hastalarda görülen yan etkiler, herhangi bir prostaglandin preparatma göre ne daha siktir ne de daha ciddidir (5). İlk olarak 1987'de Marian Ncto ve arkadaşları misoprostolu 19-41 hafta arasındaki 20 IUMF vakasında kullanmışlardır. Hastalara oral olarak 4 saatte bir 400 ug misopros-

(ol vermişler ve tüm olgularda başarı sağlamışlardır İülüksiyon ve doğum arasındaki intervali ortalama 9.2 saat olarak bildirmiştir (6).

Luis Sanche/ ve arkadaşları ABD'de misoprostol doğum indüksiyonu amacıyla kullanmışlar, hastalara intravajinal olarak 4 saat arayla 50 ug misoprostol uygulamış ve 24 saat içinde %91 oranında doğum bildirmiştir. Bu grubun çalışmasında ortalama doğum intervali 11 saat bildirilmiştir (7). Norveç'le yapılan başka bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimester gebelik terminasyonunda misoprostol intravajinal olarak kullanılmış, hastalara intravajinal olarak 50 ug misoprostol uygulanmış, ilk İH saat içinde doğurmayan vakalara aynı dozda uygulama tekrarlanmış, 24 saat içinde doğurmayan vakalara doğum gerçekleşene kadar 6 saatle bir 200 ug misoprostol intravajinal uygulanmıştır. Bu grubun çalışmasında ortalama doğum intervali 13.5 saat olarak bulunmuştur.(H)

John K. Jain ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ortalama doğum intervali yaşayan fetuslarda, ölü feluslnra göre anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda ise iki grup türünden ortalama interval açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda paritenin, gestasyonel yaşın ve prezantasyonun ortalama doğum intervaline etkisi saptanmamıştır.

Ngai SW ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada oral misoprostolün, ilk trimester gebeliklerde vakum aspirasyon öncesinde servikal dilatasyon için vajinal gemeprosta göre daha iyi olduğu bulunmuştur Yine preoperatif yan etkileri göz önüne alındığında misoprostol grubunda belirgin olarak az olduğu saptanmış (9). Aynı şekilde Ngai SW ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir diğer çalışmada nüllipar ve mülipar gebelerde placebo grubuna göre oral misoprostol kullandıklarında ortalama servikal dilatasyon açısından belirgin bir fark bulunmuş. Böylece oral misoprostolun clVeklif ve güvenilir bir metod olduğunu bulmuşlardır (10).

Sanchez-Ramos L. yapmış oldukları bir çalışmada ise ikinci trimester gebelik sonlandırmısmda oral misoprostol ve milcriston kombinasyonu uyguladıkları olgularda tedavi yönteminin effektif ve güvenilir olduğunu bulmuşlar (11). cl-Rcfney II., Templeton A.'in yaptıkları bir çalışmada, ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında oral veya

vajinal misoprostolun milcriston ile kombinasyonu sonucundı, milcriston ile kombinasyon yapıldığında vajinal veya oral yoldan verilen misoprostolun arasında bir fark olmadığını saptamışlar (12). Buna benzer cl-Retacy H. ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada, bunun aksine milcriston ile yapılan oral veya vajinal misoprostol kombinasyonunda vajinal misoprostol ile milcriston kombinasyonunun daha etkin ve olere edilebilir olduğunu bulmuşlardır (13).

Crcinin M), ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda gebeliklerin sonlandırılmasında oral veya vajinal misoprostolun methotrexate ile kombinasyonu sonucunda, vajinal misoprostolün (800 mikrogram) oral misoprostol (600 mikrogram) göre daha etkili olduğunu saptamışlar (14).

Yan etkilerinin araştırılması amacıyla el-Refacy H.'in yaptıkları bir çalışmada X haftanın üstündeki gebelik sonlandırılmasında oral misoprostol ve milcriston kombinasyonu sonucunda kan basıncı üzerinde, bölünmüş dozların tek bir seferde verilen 800 mikrogram oral misoprostol göre diare oluşturma şansı daha düşük bulunmuş (15). Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada diareye rastlanılmamış olmasını 3 saat arayla 400 mikrogram olarak bölünmüş dozlarda vermemize bağlıdır. Yine, Kailasam MT ve arkadaşlarının oral misoprostolun kan basıncı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, misoprostolun etkin fakat geçici antihipertansif etki sağladığını fakat esansiyel hipertansiyonda alternatif bir terapölik ajan olarak kullanılamayacağını bulmuşlardır (16). Nitekim bizim iki olgumuzda hipertansiyon mevcut olmasına rağmen hipertansiyon açısından bir komplikasyon görülmemiştir. Hızlı bir hipotansif etki görülmemiştir. Çalışmamız sonucunda 7 hafta ve üstündeki gebelik terminasyonunda peroral misoprostol kullanımının etkili, güvenilir, yan etki insidansı düşük ve ucuz bir yöntem olarak değerlendirildik. Ancak klinik etkinliğim, optimal dozunu ve verilme sıklığını belirlemek için daha birçok çalışma yapılması gerektiğini düşünmektediriz.

KAYNAKLAR

1. Da.jani OZ. Dnskell DR. Bianchi RG. Collins PW. Lappo R. Influence of the position of the side chain hydroxyl group on the gastric secretory and anti-ulcer actions of cl prostanandin analogs. Prostaglandins 1975; 10AA3—15.

2. Rabe I, Hasse H, Thum H, Kiesel I, Runnebaum B. Wirkung des PGF-I Methylnanalogons Misoprostol auf den schwangeren Uterus im ersten Trimester. (arbeitshilfe Franeiiliekd 1087; 47:324-31).
3. John K, Jam, MD, Daniel R, Mishell JR, MD. A comparison of intrauterine isoprostol with prostaglandin E2 for termination of second trimester pregnancy. New Eng J Med 1994; 331: 200-3.
4. Sanchez-Ramos J, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Biaones DK. Labour induction with the Prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. Obstet Gynecol 1993; 81:332-6.
5. Sontag SJ, Mazure PA, Pontes JF, Becker S, Dajani Z. Misoprostol in the treatment of duodenal ulcer: A multicenter double-blind placebo-controlled study. Dig Dis Sci 1985; 30(Suppl): 157-65.
6. Mariam-Neto C, Leao FJ, Baratto EM, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labor induction in stillbirth. Rev Paul Med 1987; 105:325-8.
7. Iaus Sanchez-Ramos, M1), Andrew M, Karnitz, MD, Gerardo O, Del Valle, M1), Isaac Delke, MD, Patricia A, Schroder, M1). Donna K, Brioncs, RNC. Labor induction with the prostaglandin E1 methylnanalogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. Obstet Gynecol 1993; 81:352-6.
8. Antonio I3, Cassimo B, Fernando VI, Staffen B. Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labour in women with late fetal death. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74:104-8.
9. Ngai SYV, Yeung KG, Lao T, Ho PG. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. Contraception 1993; 48(4):339-48.
10. Ngai SW, Jang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. Human Reproduction 1995; 10(5): 1220-2.
11. el-Refaey II, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. Human Reproduction 1995; 10(2):475-8.
12. Thong IK, Baird TD, Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. British Journal of Obstet and Gynaecol 1992; 99:1004-7.
13. el-Refaey II, Rajasekar D, el-Refaey II, Rajasekar J, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. New England Journal of Medicine 1995; 332(15):983-7.
14. Crcinik MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. Published erratum appears in Contraception 1994; 49(1):99.
15. el-Refaey IT, Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol: a comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure. British Journal of Obstetrics & Gynaecology 1994; 101 (9):792-6.
16. Kailasam MT, Lin MC, Cervenka JH, Parmer RI, Kennedy BP, Ziegler MG, O'Connor DT. Effects of an oral prostaglandin E1 agonist on blood pressure and its determinants in essential hypertension. Journal of Human Hypertension 1994; 8(7):515-20.