

Fetal Ölüm ve Anomalilerde Travay İndüksiyonunda İntravaginal ve İntraservikal Prostaglandin E2'nin Karşılaştırılması

COMPARISON BETWEEN INTRAVAGINAL AND INTRACERVICAL PROSTOGLANDIN E2 IN LABOR INDUCTION FOR FETAL DEATH AND ANOMALIES

Bülent BAYSAL, Türkan MUTAFOĞLU, Atıl YÜKSEL, Ahmet BÜYÜKÖREN, Yalçın EĞECİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: İkinci trimester ve erken üçüncü trimesterdeki fetal ölüm olguları ile, 24. gebelik haftasından önce saptanan fetal anomali olgularında travay indüksiyonu için uygulanan intravaginal misoprostol ile intraservikal dinoprostonun karşılaştırılması

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Genel Jinekoloji ve Perinatoloji Bilim Dalları

Materyal ve Metod: 13-30 gebelik haftaları arasındaki 66 gebeye randomize olarak 100 µg misoprostol tablet intravaginal veya 0.5 mg dinoprostone jel intraservikal olarak uygulandı. 12 saat sonra aktif travay başlamamış ise ikinci dozlar uygulandı, ikinci uygulamadan 12 saat sonra travayı başlamamış olanlara intravenöz oksitosin infüzyonu yapıldı. Bunun sonucunda abortus veya doğum gerçekleşmemiş ise uygulama başarısız sayılarak başka yöntemlere geçildi.

Bulgular: 41 gebeye misoprostol tablet, 25 gebeye ise dinoprostone jel uygulandı. Misoprostol grubunun gebelik haftaları ortalaması 19.5 ± 5.4 , dinoprostone grubunun ise 21.7 ± 4.8 , başlangıç Bishop skorları yine sırasıyla 0.58 ± 0.8 ve 0.6 ± 1.1 olarak bulundu, ilk uygulamadan abortus veya doğuma kadar geçen süre misoprostol grubunda 17.6 ± 7.8 saat, dinoprostone grubunda 15.2 ± 8.1 saat olarak gerçekleşti. Misoprostol tablet uygulanan 41 gebenin 31 inde (%85.4) uygulama başarılı kabul edilirken, dinoprostone jel uygulanan 25 gebenin 14'ünde (%56) indüksiyon başarılı olarak bulundu. Misoprostol grubunda 3 (%14) olguda bulantı ve kusma saptandı. Her iki grupta da kan transfüzyonu gereksinimi olmadı.

Sonuç: intravaginal prostoglandin E2 analogu misoprostolun fetal ölüm ve anomali olgularında travay indüksiyonunda etkinliğinin yüksek olduğu düşünülmüştür. Gebelik haftaları açısından fark bulunmakla beraber, iki grupta travay indüksiyonunda elde edilen başarı oranları açısından misoprostol tablet uygulaması ile daha yüksek başarı sağlanmıştır. Her iki yöntemin de uygulama sıklıklarının artırılması ile başarı oranlarının artabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Travay indüksiyonu, Misoprostol, Dinoprostone

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6: 212-215

Geliş Tarihi: 06.09.1995

Yazışma Adresi: Dr. Bülent BAYSAL
Noter sk. 43/16
81070 Suadiye-İSTANBUL

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness of intra vaginal misoprostol with Intracervical dinoprostone in second trimester or early third trimester fetal death and fetal anomalies detected before 24th week of pregnancy.

Institution: Istanbul Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Department, Perinatology and Gynecology Units

Materials and Methods: 100 µg of misoprostol tablets (intravaginally) and 0.5 mg of dinoprostone gel (intracervically) randomly applied to 66 women whose pregnancies were between 13-30 weeks. After 12 hours, if the active labor had not been started, second applications had to be performed. After 12 hours following the second applications, oxytocin infusions were performed. If this protocol had failed to induce delivery or abortion one of the other methods had to be selected.

Results: Prostaglandin E2 analogs misoprostol and dinoprostone were used for labor induction in 41 and 25 women respectively. Mean gestational ages were 19.5 ± 5.4 weeks in misoprostol group and 21.7 ± 4.8 weeks in dinoprostone group, initial Bishop scores were 0.58 ± 0.8 and 0.6 ± 1.1 respectively. Mean intervals between first applications with deliveries or abortions were 17.6 ± 7.8 hours in misoprostol group and 15.2 ± 8.1 hours in dinoprostone group. 31 (85%) of 41 patients in misoprostol group and 14 (56%) of 25 patients in dinoprostone group, labor inductions were achieved. Vomiting as a side effect, was recorded in 3 patients (14%) of misoprostol group. No need for blood transfusions were recorded in both of the groups.

Conclusion: The effectiveness of misoprostol which is a prostoglandin E2 analog was found high in labor induction for fetal death and anomalies. Although there was a difference in mean gestational ages of two groups, achievement of labor induction in misoprostol group was higher than dinoprostone group. It was considered that, if more applications were used, both of them might be more effective to induce abortion or delivery.

Keywords: Labor induction, Misoprostol, Dinoprostone

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 212-215

traamnotik instillasyon için kullanıldığı ve her birinin avantaj ve dezavantajları olduğu bilinmektedir (1).

Oksitosinin bu amaçla kullanımı özellikle 24 haftadan küçük gebeliklerde yeterli kontraksiyonları sağlayamadığı için nadirdir. 20 haftalık bir gebelikte, 120 Montevideo ünitelik uterin aktivite için 38 haftalık bir gebeliğe göre sekiz kat daha fazla oksitosine gereksinim olduğu öne sürülmüştür (1).

Prostoglandinlerin gebelik boyunca uterusu etkin kontraksiyonlara, intrauterin basınç artışına sebep olduğu gösterilmiştir (2). Intravaginal, intramusküler ve intravenöz olarak prostoglandin türevlerinin travay induksiyonu amacı ile kullanıldığı bilinmektedir (3,4). bununla beraber prostoglandinlerin sebep olduğu hipertansif krizlere bağlı intrakranial hemoraji, myokard enfarktüsü, ciddi hipotansiyonlar ve bronkospazm gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (5,6,7).

Oral olarak aktif bir prostoglandin olan misoprostol ([15-S]-15-metil-PGE2 metil ester) peptik ülser tedavisi için kullanılmaktadır. Güney Amerika'da yaygın olarak abort yapıcı etkisi için kullanıldığı bildirilmiştir (2). intrauterin fetal ölüm olgularında misoprostolü travay induksiyonu amacı ile kullanan Bugalho ve ark. tarafından ilk 24 saatte %92 oranında başarı elde edildiği bildirilmiştir (8). Serviksin olgunlaşmamış olduğu ikinci trimesterde induksiyonun güçlüğü bilinmektedir. Özellikle fetal ölüm olgularında amniotik sıvı emboli riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda, fetal ölüm veya anomali nedeni ile travay induksiyonunun hasta için psikolojik travmasının da oldukça fazla olduğu bu dönemi kısa sürede ve düşük maliyet ile atlatması için gebelik sonlandırılmasında kullanılan yöntemlerden prostoglandinlerin etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda hastalar jinekoloji veya obstetri servislerine yatış numaralarının tek veya çift oluşuna göre iki gruba ayrılmışlardır. Bu şekilde 1 Ocak 1995 ile 1 Ağustos 1995 tarihleri arasında yatan ve gebeliklerin sonlandırılması planlanan 66 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların gebeliklerinin sonlandırılma endikasyonları Tablo 1'de görülmektedir. Obstetrik özellikleri, gebelik haftaları ve diğer özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Gebeler servise yatırıldıklarında pelvik muayeneleri yapıp, Bishop skorları kaydedilmiştir. Ateş, kan basıncı, nabız dakika sayısı, rutin kan ve idrar tetkikleri yapılmıştır, intrauterin fetal ölüm olgularında ayrıca fibrinogen, fibrin yıkım ürünleri, trombosit sayıları, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı tayinleri yapılmıştır.

Uygulamada kullanılan prostoglandin E2 preparatlarından dinoprostone jel (0.5 mg) litotomi pozisyonundaki gebeye Spekulum yerleştirilerek vaginanın

Tablo 1. Travay indüksiyonu endikasyonları
Table 1. Indications of labor induction

	Misoprostol (n=41)	Dinoprostone (n=41)	Toplam
IUMF	15(%37)	9(%36)	24
FETAL ANOMALI	24(%59)	16(%64)	40
METARNAL	2(%4)	-	2

Tablo 2. Misoprostol ve dinoprostone ile travay induksiyonu yapılan olguların karakteristikleri

Table 2. Characteristics of cases induced with misoprostol and dinoprostone

	Misoprostol	Dinoprostone
Yaş	27.8±5.9	25.6±6.8
Nüsiiparite	8(%19.5)	4(%16)
Ort.Gebelik Haftası	19.5±5.4	21.7±4.8*
Başl.Bishop skoru	0.58±0.8	0.6±1.1

*p<0.05

temizlenmesini takiben intraservikal olarak, misoprostol tablet ise 100 ng lık doz halinde vagina arka fomiğine konarak uygulanmıştır. 100 ug'lık tabletlerin elde edilmesinde, ticari olarak bulunan 200 ug'lık misoprostol tabletlerinin yarısı kesilerek kullanılmıştır. Her iki uygulama grubuna membranları intact olan gebeler alınmıştır, ilk uygulamadan 12 saat sonra aktif travayı başlatmamış gebelere ikinci dozlar uygulanmıştır. İkinci uygulamadan 12 saat sonra abortus veya doğum gerçekleşmemiş olanlara oksitosin infüzyonu yapılmıştır. Oksitosin infüzyonu %3'lük konsantrasyonda, dakikada maksimum 2 cc (60 mU) gidecek şekilde artırılarak yapılmış ve maksimum dozda 2-3 saat süre ile infüzyon sonrası aktif travaya girmemiş olanlarda kesilmiştir. Bu uygulama ile travay induksiyonu sağlanamayan olgularda daha sonra başka yöntemlere, genellikle ekstraamniotik rilvanol uygulamasına geçilmiştir.

Abort veya doğum yapan hastalar yan etkiler ve kanama miktarı açısından monitorize edildiler, 24 saat gözlem altında tutulduktan sonra taburcu edildiler

Sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesinde "Student's T test" ve "Fisher's exact test" kullanılmıştır.

BULGULAR

İkinci trimester ve erken üçüncü trimesterde olan 66 gebe çalışma kapsamına alındı. 24 olgu 24. gebelik haftasından önce saptanmış total anomaliler. 40 olgu intrauterin fetal ölüm, 2 olgu ise maternal endikasyonla çalışmaya dahil edilmişlerdir. 41 olguya misoprostol tablet vaginal. 25 olguya dinoprostone jel intraservikal olarak uygulanmıştır (Tablo 1). Her iki grupta olguların başlangıç Bishop skorları arasında fark bulunamazken,

Tablo 3. Misoprostol ve dinoprostone grupları çalışma sonuçları ve yan etkiler

Table 3. Results and side effects in misoprostol and dinoprostone groups

	Misoprostol	Dinoprostone
indük-abort süresi (saat)	17.6±7.8	15.2±8.1*
indük. başarısı	%86.4(35/41)	%56(14/25)
Bulantı-kusma	3(%7)	
Baş dönmesi	1(%2)	
Uygulama sayısı	71	45
Oİ uygulama sayısı	1.7	1.7

*p<0.05

gebelik haftaları arasında fark olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 2). Buna karşın her iki grupta da en küçük gebelikler 14 haftalık en büyük gebelikler 30 haftalık idi. Misoprostol tablet uygulanan grupta 6 olguda (M=14.8) başarısız kalınırken, dinoprostone jel uygulamasında 11 olguda (%44) uygulama başarısız bulunmuştur (Tablo 3). İlk uygulamadan doğuma veya abortusa kadar geçen süre misoprostol grubunda 17.6±7.8 saat, dinoprostone grubunda 15.2±8.1 saat olarak bulunmuş, aralarındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05). Her iki grupta toplam prostoglandin uygulama sayıları misoprostol grubunda 71, dinoprostone grubunda 45 olarak bulunmuştur.

Her iki grupta çalışmayı yarıda kesecek bir yan etki saptanmamıştır. Misoprostol uygulanan 3 gebede (%7) bulantı ve kusma, 1 olguda (%2) baş dönmesi yakınması olmuştur. Postpartum plasenta retansiyonu ve kavum kontrolü gereksinimi misoprostol grubunda 16 olguda (*.39) olurken, dinoprostone grubunda 7 olguda (%28) olmuştur (p>0.05). Her iki grupta da febril morbidite ve kan transfüzyonu gereksinimi saptanmamıştır prostoglandinlere bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Intrauterin fetal ölüm ve hayatla bağdaşmayan fetal anomali olgularında gebeliklerin sonlandırılması için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bu amaca yönelik olarak PGE₂ vaginal tabletler 1978'den beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar ile %95'lere varan başarı elde edildiği de bildirilmektedir (1). 20. gebelik haftasına kadar dilatasyon ve evakuasyon yapılabileceğini bildiren çalışmalar olmasına karşın bu yöntem birinci trimester sonrası nadiren tercih edilmektedir (1). Gebelik sonlandırılması için kullanılan yöntemlerin; en az yan etkili olması, sonuca en kısa zamanda gitmesi ve maliyetinin düşük olması da aranılan özelliklerdendir.

Prostoglandinlerin E ve F sınıflarının lokal servikal değişikliklere ve gebe olmayan uterusu myometrial kontraksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (1). Bu ne-

denle PGE₂ analogu misoprostol tablet oral ve vaginal yoldan, dinoprostone jel ise intraservikal olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (8,10,11,12). Oral olarak kullanılan tek doz misoprostolün abort yapıcı etkisinin düşük (10), 4 saat aralar ile oral alımında yan etkilerinin fazla olduğu bildirilmiştir(8). Termdeki gebelerde vaginal olarak kullanılan 5 mg'lık PGE₂'nin yüksek oranda hiperstimülasyona yol açtığı bildirilmiştir (11). Bugalho ve ark.nın yaptığı çalışmada gebelik sonlandırılması amacı ile kullanılan 100 ug'lık misoprostol tabletin intravaginal kullanımının termde yaklaşıtkça etkinliğinin arttığı, 18-40 haftalık fetal ölüm olgularında 12 saat ara ile uygulamalar sonucunda ilk 24 saatte olguların %92'sinin doğurtulduğu belirtilmiştir (8). Winkler ve ark.nın yaptığı çalışmada, ikinci trimesterde travay indüksiyonu amacı ile 4 saatte bir vaginal uygulama ile ortalama 13.1 saatte %93 olguda başarı elde edildiği bildirilmiştir (1). misoprostol tabletleri vaginal olarak kullandığımız grupta ortalama 17,6 saatte, olguların %85.4'ünde travay indüksiyonunda başarı sağlanmıştır. Çalışmamızda uygulanan doz ve uygulama sıklığı açısından benzerlik bulunan Bugalho'nun çalışmasındaki sonuçlara yakın başarı elde edilmiştir (8).

Intraservikal dinoprostone uyguladığımız grupta ortalama 15,2 saatte başka bir yöntem gereksinim kalmadan %56 olguda travay indüksiyonu başarılı olmuştur. Bu sonuç bir ile üç kez intraservikal PG jet uygulayan ve ortalama 16,8 saatte %93 başarılı sonuç elde eden Sorensen ve ark.nın sonuçlarına göre farklılık göstermektedir (12). Yine de gebelik haftaları açısından ve uygulanan doz sayısı açısından farklılıklar olması nedeni ile karşılaştırmanın çok anlamlı olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda her iki grupta uygulama intervali önceki klinik protokollerimize benzer şekilde 12 saat olarak, uygulama sayısı ise maliyeti düşük tutabilmek için 2 kez olarak belirlenmiştir. Dinoprostone grubunda uygulama-doğum intervali daha kısa iken, travay indüksiyonu daha az olguda başarılı olabilmıştır, misoprostol grubu ile gebelik haftaları farklı bulunmakla beraber, dinoprostone grubunun yani daha düşük indüksiyon başarısı elde edilen grubun, ortalama gebelik haftasının daha ileri bulunmuş olması ve her iki grubun da ikinci trimester olgular olması nedeni ile karşılaştırılabilecekleri düşünülmüştür. Nullpar olguların sayısı da misoprostol grubunda daha fazladır, iki grup arasındaki iki uygulama sonucunda elde edilen indüksiyon başarı farkının intravaginal uygulamanın uterus üzerine daha fazla direkt etki yaptığını öne süren Graves'in çalışması ile açıklanabileceği de düşünülmüştür (13). intravaginal veya intraservikal olarak uygulanan PGE₂ nin ciddi yan etkileri olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, ikinci trimesterde travayın indüklenmesinin gerektiği durumlarda 12 saatte bir uygulanan

100 ug.lık intravajinal misoprostolün etkili bir yöntem olduğu, her iki grupta da uygulama aralarının kısaltıldığı ve sayılarının artırıldığıında indüksiyon başarı oranlarının artacağı düşünülmüştür, ikinci trimesterde travay indüksiyonunda kullanılacak yöntemin belirlenmesinde hastanın özelliklerinin ve bu konuda yapılacak yeni çalışmaların etkisinin olacağı kanatındeyiz.

KAYNAKLAR

1. Winkler CL, Gray SE, Hauth JC, Owen J, Tucker M, Mid-second trimester labor Induction: Concentrated oxytocin compared with prostaglandin E2 vaginal suppositories. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 297-300,
2. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *The Lancet*, 1991; 338: 1233-5.
3. Seher J, Jeng DY, Moshirpur j, Kerenyi TD. A comparison between vaginal prostaglandin E2 suppositories and intrauterine extraamniotic prostaglandin In the management of fetal deaths in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 769-72.
4. Huaman M, Pacheco J, Carrasco N Delivery induced and stimulation with prostoglandine *Obstetrics*, Rio de Janeiro, Brazil, October 23-28, 1988.
5. Gates W, Grimes DA, Haber RJ, Tyler CW. Abortion deaths associated with the use of prostaglandin F2 alpha. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 219-22.
6. Patterson SP, White JH, Reaves EM. A maternal death associated with prostaglandin E2- *Obstet Gynecol* 1979, 54; 123-5
7. Lebed JP, Rubin A, Millman AE. Comparison between intraamniotic P6F2 alpha and vaginal PGE2 for second trimester abortion, *Obstet Gynecol* 1980, 56: 90-6.
8. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 538-41.
9. Kochneour NK. Management of fetal demise. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 322-30,
10. Norman JE, Thong KJ, Baird DT, Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233-6,
11. Ferryman D, Yearst JD, Holst V Cervical ripening, A randomized study comparing prostaglandin E2 gel to prostaglandin E2 suppositories. *Obstet Gynecol* 1992; 79; 670-2,
12. Sorensen S, Heisterberg L, Wolf P. Midtmester abortion by intracervical prostaglandin E2- *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 165-71.
13. Graves G, Basken T, Gray J, et al. the effect of vaginal administration of various doses of prostaglandin E2 gel on cervical ripening and Induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 178-81.