

# İkinci Trimester Gebelik Sonlandırılmasında Misoprostol

USE OF MISOPROSTOL IN THE TERMINATION OF SECOND TRIMESTER PREGNANCY

Sedat «ADANALI, Tuncay KÜÇÜKÖZKAN, Mustafa KÜÇÜK, Yakup KUMTEPE

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ERZURUM

## ÖZET

**Amaç:** İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında oxytocin/prostaglandin E<sub>2</sub> ile misoprostol<sup>1</sup> karşılaştırmak için bu çalışmayı planladık.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Erzurum

**Meterye ve Metod:** Tıbbi endikasyonla gebeliklerinin sonlandırılmasına karar verilen 13-28 gestasyonel haftalar arasındaki 80 gebe çalışma kapsamına alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba gestasyonel hafta 24 haftadan az ise 400 µg, fazla ise 200 µg misoprostol ezilerek intraservikal olarak verildi, daha sonra aktif travay başlayıncaya kadar aynı doz oral olarak iki saatte bir verildi. İkinci gruptaki hastalara ise 0.5 gr dinoproston PGE<sub>2</sub> intraservikal uygulanarak 6 saat sonra oxytocin infüzyonuna başlandı. Bishop skorundaki değişiklikler, ilaç alımı-doğum arası geçen süre ve başarısız indüksiyonlar değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** Misoprostol grubunda 38 (%95) hastada doğum gerçekleşirken, oxytocin / PGE<sub>2</sub> grubunda 22 (%55) hastada doğum gerçekleşti ( $p<0.01$ ). Oxytocin/ PGE<sub>2</sub> ile indüksiyonda başarılı olunamayan 18 hastanın 17'si daha sonra misoprostol uygulamasıyla gebelikleri şartlandırıldı. Bishop skoru her iki grupta da belirgin olarak arttı. İlaç alımı - doğum arası geçen süre misoprostol grubunda 12.4±2.8 saat iken oxytocin / PGE<sub>2</sub> grubunda 18.9±3.8 saat idi ( $p<0.01$ ). Doğum 3. devresi misoprostol grubunda belirgin olarak daha kısa idi (4.4±1.2 dakika'ya 8.9±1.8 dakika) ( $P<0.01$ ).

**Sonuç:** İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostolün etkili bir yöntem olduğu ve oxytocin/PGE<sub>2</sub>'den daha iyi sonuçlar verdiği kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Misoprostol, Doğum indüksiyonu, Dinoproston

T Klin Jinekoi Obst 1996, 6: 131-133

Geliş Tarihi: 8.8.1995

**Yazışma Adresi:** Dr.Sedat KADANALI  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
ERZURUM

<sup>1</sup> I, Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nde sunuldu, (2-6 Haziran 1995 ANTALYA)

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

## SUMMARY

**Objective:** The study was planned to compare the efficiency of misoprostol versus oxytocin / prostaglandin E<sub>2</sub> gel for second trimester pregnancy termination.

**Institution:** Ataturk Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, ERZURUM

**Materials and Method:** Eighty pregnant women at 13 to 28 weeks gestation with the medical indication for the termination of their pregnancies were randomly allocated to two labor induction protocol, receiving, either 400 µg (200 mg if pregnancy exceed 24 th weeks) intracervical misoprostol followed by the same dosage every 2 hours orally until the active labor (group I), or cervical instillation of 0.5 mg dinoproston (PGE<sub>2</sub> gel) 6 hours before continuous oxytocin infusion (group II). Primary outcomes were change in Bishop score, drug ingestion-delivery interval and unsuccessful induction.

**Results:** Labor induction was achieved in 38 (95 %) patients and 22 (55%) patients, with misoprostol and oxytocin/PGE<sub>2</sub> respectively ( $P<0.01$ ). The 17 of 18 patients whom failed labor induction with oxytocin PGE<sub>2</sub> were successfully delivered with misoprostol thereafter. Bishop scores were increased with both regimens. Drug ingestion - delivery interval was 12.4±2.8 hours and 18.9±3.8 hours in misoprostol and oxytocin/PGE<sub>2</sub> groups, respectively ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** We concluded that misoprostol is significantly effective in the termination of second trimester pregnancy.

**Key Words:** Misoprostol, Labor induction, Dinoproston

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 131-133

İkinci trimesterde gebelik sonlandırılması öteden beri doğum hekimleri için bir sorun olmuştur. Bu amaçla birçok cerrahi ve medikal yöntem denenmiştir. Bunların arasında ekstraamniotik rivanol ve çeşitli sıvı uygulamaları, östrojen, prostaglandin, oksitosin uygulamaları ve histerotomi sayılabilir. İkinci

trimester gebelik sonlandırılması için son yıllarda prostaglandin E2 (dinoprost) jelin servikal uygulanması popüler olmuştur (1). Ancak bu yöntem de ne yazık ki her vakada etkili olamamakta, bilinen bazı yan etkilerinin yanısıra çok pahalı oluşu da bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Bu çalışmamızda obstetrisyenler tarafından henüz yeterince tanınmayan daha çok gastroenterologların ülser tedavisinde kullandığı bir ilaç olan misoprostolun ikinci trimester gebelik sonlandırılması üzerine olan etkilerini inceledik. Misoprostol, çeşitli ilaçların mideye olan ülserojenik etkisine karşı gastrik mukozayı korumak için geliştirilmiş bir ilaçtır. Misoprostol sentetik bir prostaglandin analogu olup (PGE<sub>1</sub>) 200 µg'lık (Cytotec - Ali Raif) oral tabletleri vardır. İlacı gastro-intestinal yan etkileri diğer prostaglandinlerden daha azdır. Serviksiz durumunun doğum için elverişli olmadığı durumlarda uterusu stimule etmek için doğum indüksiyonunda prostaglandinler 1960'ların sonunda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle PGE<sub>2</sub>'nin vajinal uygulanmasıyla servikal olgunlaşmanın arttığı gösterilmiştir (1). Daha önceki bir çalışmamızda misoprostol term gebüklerde travay indüksiyonunda kullanmış ve başarılı sonuçlar almıştık (2). Bu çalışmada yeni bir pozoloji ve endikasyonda misoprostolun etkilerini inceledik.

## METERYEL VE METOD

Tıbbi endikasyon ile 13-28 haftalar arasında gebelik sonlandırılmasına karar verilen 80 hasta çalışma grubuna alındı çalışma grubunun klinik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Her hastaya uygulama hakkında bilgi verildikten sonra obstetrik ultrasonografi ve Bishop skorunu değerlendirmek için servikal muayene yapıldı. Bishop skoru >5 olan hastalar çalışma kapsamına alınmadılar. Hastalar randomize olarak bilgisayarla belirlenen bir protokolle 2 gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki hastalara (grup I) gestasyonet yaş 24 haftanın altında ise 400 µg. 24 haftanın üzerinde ise 200 µg misoprostol ezilerek servikal kanala uygulandı daha sonra akil travay başlayıncaya kadar (10 dakikada en az 3 kontraksiyon) aynı doz 2 saatte bir oral olarak verildi. İkinci grup (grup II) hastalara ise PGE<sub>2</sub> 0.5 mg (dinoproston jet, Cerviprost, Organon) servikal instillasyonu yapıldı Dinoproston uygulamasından 8 saat sonra 6 mlU/dk dozda oksitosin infüzyonuna başlandı ve ağrıların durumuna göre doz artırılarak 64 mlU/dk'ya kadar çıkarıldı.

Her iki grupta ilaç verilmeden önce ve 6 saat sonra Bishop skoru değerlendirildi. Grupları karşılaştırırken ilaç uygulaması - doğum arası geçen süre» Bishop skorundaki değişiklikler, başarısız indüksiyon parametreleri primer değişkenler olarak kullanıldı.

İstatistik analizler bilgisayarda t-testi ve X<sup>2</sup> testi ile değerlendirildi.

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri  
Table 1. Clinical Characteristics of study groups

	Misoprostol n:40	PGE <sub>2</sub> - Oksitosin n:40	P
yaş	23.1(4,8)	22.8(5,2)	>0.05
Parité (No)			
0	1.8(1.2)	1.9(1.3)	>0.05
>1	1.3(1,1)	1.4(1.1)	>0.05
Gestasyonel Hf	22.4(5.6)	22.2(5.4)	>0.05
Randomizasyonda			
Bishop skoru	4(1.4)	3.8(1.4)	>0.05

\*veriler ortalama ve standart deviasyon (sd) olarak verildi

Tablo 2. Çalışma grubunun indüksiyon endikasyonları  
Table 2. indications of labor induction in study groups

	Misoprostol n:40	PGE <sub>2</sub> -Oxytocin n:40	P
IUMF	11(%27.5)	13(%32.25)	>0.05
Gebelik+sistemik Hst.	3(%7.5)	2(%5)	>0.05
Teratojen Âlımı	3(%7.5)	2(%5)	>0.05
E.M.R	9(%22.5)	10(%25)	>0.05
Preeklampsi-oklampsii	8(%20)	8(%15)	>0.05
Oger	6(%15)	7(%17.5)	>0.05

IUMF= İn utero Fetus ölümü, E.M.R: Erken membran rüptürü  
Dşğr- Arten serai i, Gros anomal, ensafalosel

Tablo 3. Travay Özellikleri  
Table 3. Characteristics of labor

	Misoprostol n:40	PG-E <sub>2</sub> -Oksitosin rt:40	P
Bishop skoru			
İlaç öncesi	4(1.4)	3,8(1.4)	>0.05
İlaç sonrası	6.7(3,1)	5.7(3.6)	<0.05
Uygulama-doğum			
süresi (st)	12.4(2.8)	18.9(3.8)	<0.01
Başarısız			
indüksiyon	2(%5)	18(%54.4)	<0.01
Plasenta çıkış			
süresi (dk.)	4.4(1.2)	8.9(1.8)	0.01

Veriler ortalama ve standart deviasyon (sd) olarak verildi.

## BULGULAR

Tıbbi endikasyonla ikinci trimester doğum indüksiyonu yapılan grup I ve II hastalarda travay endikasyonları benzerdi (Tablo 2). İndüksiyon öncesi belirlenen Bishop skorları her iki grupta yine benzerdi.

Misoprostol alan 40 hastadan 38'inde (%95) doğum gerçekleştirilirken PGE<sub>2</sub> - oksitosin alan 40 hasta-

nın ancak 22 (%55)'sinde doğum ilave bir girişime gerek kalmadan gerçekleşti. PGEa - oksitosine başarısız indüksiyon olan 18 hasta yeniden değerlendirilerek bunlara misoprostol verildi ve 17 hastada doğum gerçekleşti. Travay özellikleri Tablo 3'de görülmektedir. Grup I hastalarda kullanılan ortalama misoprostol dozu  $650 \pm 180$  µg olarak bulundu. Plasenta çıkış süresi de birinci grup hastalarda daha hızlı idi.

Bulantı kusma gibi prostaglandinlere bağlı yan etkiler daha çok PGE a - oksitosin grubunda görüldü.

### TARTIŞMA

Şu anda ülkemizde non-stereid antienflamatuar ilaçlara bağlı olarak gelişen peptik ulkusun tedavisinde kullanılan misoprostol, travay indüksiyonu için ilk defa Arjantin'de kullanılmıştır. Bu çalışmada 50 jg misoprostolun intravaginal yerilmesi ve her iki saatte bu dozun tekrarlanmasına travayın indüklenemediği gösterilmiştir (3). daha sonra misoprostolun diğer indüksiyon ajanlarıyla karşılaştırılması yapılmış ve daha etkili olduğu iddia edilmiştir (2,4).

Misoprostolun bu etkinliği aslında pek şaşırtıcı değildir, zira misoprostol bir PGE<sub>1</sub> analogudur. Çeşitli PG analoglarının uterotonik etkileri bilinmektedir (1). Ama ilginç olan tarafı misoprostolun diğer PG'lerden daha etkili olmasıdır.

Ülkemizde henüz bizim kullandığımız endikasyonda yaygın kullanımı olmasa da misoprostolun birçok yurtdışı yayında kullanıldığı görülmektedir. Fakat bizim uygulamamadaki önemli bir fark ilk intravaginal dozdan sonra ilacın oral olarak verilmesidir. Bu uygulama hekim ve hasta için daha pratik olmasının yanısıra misoprostolun lokal etkisinden çok sistemik etkisinin de varlığı göstermektedir

Üzerinde durulması gereken diğer bir nokta misoprostolun emniyet marjının geniş olmasıdır. Zira yarılma ömrü 3-5 dakika kadar kısa olan bir ilaçtır (5). bizim 42 tablete (8400 µg) kadar dozu artırarak gebeliği sonlandırdığımız vakamız vardır. Ancak ilacın yarı ömrü kısa olsa da unutulmaması gereken bir nokta konfraksiyonlar başladıktan sonra ilave doz verilmesinin hiperstimülasyon, taşisistolü gibi komplikasyonları artırabileceğidir. Bu özellikle üçüncü trimester uygulamalarda önemlidir.

Ülkemiz için önemli bir nokta da indüksiyonun maliyetidir. İlaç Ayaları her ay değiştiği için burada bir değer vermek yerine misoprostol kullanımının PGEa-

oksitosin uygulamasından 50 kat daha ekonomik olduğu katkısını vermekle yetiniyoruz.

Her ne kadar travay indüksiyon endikasyonları farklı olsa da vakaların özelliği dolayısıyla misoprostole daha iyi cevap verdiği haklı eleştirisi gelebilir. Ancak PGE<sub>2</sub> - oksitosine cevap vermeyen vakaların misoprostol ile doturtulmasının bu tip eleştirileri kaldırabileceği inancındayız. Bu çalışmaya tam yansımamın ancak şu anda devam etmekte olan bir çalışmamızın preliminer sonuçlarına göre misoprostol preeklampsi - eklampsi vakalarında daha geç ve az etkili olmaktadır. Bu sonucun preeklampsi - eklampsi'nin fizyopatolojisi hakkında birçok yeni düşünceyi doğurabileceği kanısındayız.

Bu çalışmanın sonunda herkesin aklına en çabuk gelebilecek endişe verebilecek bir konu da misoprostolun ilk trimester dahil diğer trimesterlerde istemli gebelik sonlandırılmasında kullanılabileceği ve bunun doğuracağı sakıncalar olabilir. Bizim gözlemimiz misoprostolun her trimesterde gebeliği «unlandırdığı yönündedir (6). Bu sonucu ve sakıncalarını Sağlık Bakanlığına bildirerek ilacın ancak hastane eczanelerinde satılmasını acilen talep ettik. Fakat Sağlık Bakanlığı bu isteğimizi sakıncalı bularak kabul etmedi.

Sonuç olarak misoprostolun ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında basit, ekonomik ve etkili bir yöntem olduğu kanısına vardık.

### KAYNAKLAR

1. İbrişim G, Üner M, Irak B, Erman O, Özgür K. Doğum eyleminde prostaglandinlerin etkinliği. Kadın Doğum Dergisi, 1993; 8(4): 233-35.
2. Kadarsali S, Zor M, Bu kan B, Kumtepe Y. Term gebelerde travay indü kalyonunda misoprostol ile oksitosin- PGE<sub>2</sub> Jel'in karşılaştırılması Kadın Doğum Dergisi 1994; 10(3): 133-36.
3. Marguiles M, Perez GL, Voto LS. Misoprostol to induce labour. Lancet; 1992; 339: 64.
4. Sanchez- Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroder PA, Briorses DK. Labor induction with the prostaglandin E, methyl analogue misoprostol versus oxytocin: A randomize trial Obstet Gynecol 1993; 81: 332-6.
5. Ramwell PVV, Roegh M. Loeb R, Leoverly EWK Synthesis and metabolism of prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes; the arachidonic acid cascade Seminars Perinatol 1980; 4; 3.
8. Misoprostol and legal medical abortion (editorial) Lancet 1991; 338: 1241-2.