

# Gebelik Terminasyonunda Intravaginal Misoprostol'un Dinoproston İle Karşılaştırılması

## INTRAVAGİNAL MISOPROSTOL VERSUS DINOPROSTONE AS TERMINATION OF PREGNANCY

Ferda TURLA\*, Cazip ÜSTÜN\*\*, İdris KOÇAK\*, Ahmet UZEL\*. Şükrü ÇOKŞENİM\*\*\*

\* Dr.,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Doç.Dr.,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Prof.Dr.,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SAMSUN

### Özet

**Amaç:** Gebelik terminasyonunda intravaginal misoprostol tablet (prostaglandin E1) ile dinoprostonu (prostaglandin E2) karşılaştırmak.

**Materyel ve Metod:** Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapıldı. 27 gebeye 0,5 mgr intraservikal dinoproston jel, 25 gebeye 200 mgr intravaginal misoprostol tablet uygulandı.

**Bulgular:** Intravaginal misoprostol tablet kullanımı ile dinoproston kullanımı arasında ortalama doğum intervali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (11,4 saate karşı 17 saat) ( $p=0.0001$ ). Komplet ve inkomplet abortus ve yan etkiler açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Intravaginal misoprostol tablet kullanımının, dinoproston kullanımına göre ortalama doğum intervalinin kısalığı açısından daha üstün bir yöntem olduğu; ancak komplet ve inkomplet abortus oranları ve yan etkiler açısından farklılık olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Misoprostol, Dinoproston

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:86-90

Doğum hekimliğinin amacı sağlıklı bir fetüs elde etmek ve annede mümkün olduğu kadar az bir travma ile doğumu sonlandırmaktır. Fetal veya maternal bazı nedenlerle gebeliğin herhangi bir dö-

Geliş Tarihi: 09.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Ferda TURLA  
Lise Caddesi 22/8  
SAMSUN

### Summary

**Objective:** To compare intravaginal misoprostol tablet (prostaglandin E1) and dinoprostone (prostaglandin E2) gel for termination of pregnancy.

**Material and Methods:** The study was performed in Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 27 pregnant women received 0.5 mgr intracervical dinoprostone gel, 25 pregnant women received 200 mgr intravaginal misoprostol tablets.

**Results:** There was a significant statistical difference in induction - to - delivery interval between intravaginal misoprostol tablet and dinoprostone gel (11.4 hours versus 17 hours) ( $p=0.0001$ ). There were no significant differences in complete and incomplet abortus rates and side effects ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The induction - to - delivery interval is significantly short in intravaginal misoprostol application than dinoprostone application. However there are no significant differences in complete and incomplet abortus rates and side effects.

**Key Words:** Misoprostol, Dinoproston

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:86-90

minde sonlandırılması gerekebilir. Bu amaçla gebeliğin farklı dönemlerinde, farklı teknikler uygulanmaktadır. İlerlemiş gebelik haftalarında en sık uygulanan medikal yöntemler oksitosin ve prostaglandinlerdir (1,2).

Oksitosinin doğum induksiyonunda kullanımı ile elde edilen tecrübeler, olgunlaşmamış servikste oksitosinin başarısız kaldığını göstermiştir (3).

Doğum fiziolojisinde prostaglandinler önemli rol oynarlar. Prostaglandinler oksitosinden farklı

olarak gestasyonun herhangi bir döneminde uterus kontraksiyonlarını başlatabilirler. Fetal membranlar ve desidua büyük miktarlarda arasıdonik asit ihtiva eder. Travay sırasında en yüksek düzeye ulaşırlar (4).

Termde lizozomal membranların bozulmaya başlaması fosfolipaz A, serbestleşmesince dolayısı ile PG E ve PG F<sub>2α</sub> oluşumuna neden olur. Bu prostaglandinler uterin kontraksiyonları başlatırken uterusta sellüler düzeyde hipoksiye neden olurlar. Flıpoksi lizozomları daha fazla bozarak daha fazla fosfolipaz A, salımına neden olarak olayların devamına katkıda bulunur. Prostaglandinler ayrıca myometriyumun oksitosine duyarlılığını artırır. İnsanda travayın başlamasında fetal membranlarda prostaglandin sentezi kavramı en kuvvetli hipotez olarak görülmektedir (5,6).

Birçok yazar serviksin PG E<sub>2</sub>, PG F<sub>1α</sub>, 6 - keto - PG F<sub>1α</sub> ve Tromboxan B<sub>2</sub> (Tx B<sub>2</sub>) ürettiğini yayınlamıştır (7).

PGE ve PGF için reseptörler servikte gösterilmiştir. Prostaglandinlerin gebe serviksine lokal uygulaması aynı fizyolojik servikal olgunlaşmaya benzer klinik, histolojik ve biyokimyasal değişiklikler yapmaktadır. Servikal olgunlaşma prostoglandinler tarafından uyarılmış uterin aktiviteye, prostoglandinlerin servikal dokudaki kollajen metabolizmasına etkilerine veya bu etkilerin birleşimine bağlı olabilir (8).

Çalışmanın amacı gebelik terminasyonunda, intravaginal misoprostol ile dinoprostonu karşılaştırmaktır.

### Materyel ve Metod

Çalışma kapsamına 1993-1996 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında intrauterin fetal ölüm, fetal anomali, erken membran rüptürü, eklampsi, ilaç kullanımı ve anhidramni nedeni ile gebelikleri sonlandırılan 52 gebe kadın alındı.

Öykü, fizik muayene, obstetrik muayene yapıldıktan sonra antepartum kanama öyküsü, baş-pelvis uygunsuzluğu, plasenta previa veya eylem bulguları saptananlar çalışma dışı tutuldular.

Gestasyonel yaş hastaların son adet tarihleri ve erken ultrasonografi bulguları ile belirlendi. Rutin

hemogram, kan grubu, tam idrar analizleri ile birlikte ultrasonografik bulguları kaydedildi. Preeklampsi, eklampsi ve intrauterin fetal ölüm saptananlarda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, fibrinojen tayinleri yapıldı.

Tüm gebelerde servikal muayene ile servikal olgunluk belirlendi ve Bishop skoruna göre puanlandı.

Uygulama hakkında gebelerin hepsi bilgilendirildi ve onayları alındı.

27 hastaya intraservikal 0.5 mgr Dinoproston jel (PG E<sub>2</sub>, serviprost, Organon), 25 hastaya intravaginal 200 mgr Misoprostol tablet (PG E<sub>2</sub>, Cytotec, Searle) uygulandı. Uygulamalar dorsal litotomi pozisyonunda yapıldı. Misoprostol arka fornikse yerleştirildi. Dinoproston jel buzdolabından çıkarıldıktan sonra prosedüre uygun olarak serviks içine verildi. Hastalar 15 dakika jinekolojik masada dorsal litotomi pozisyonunda tutulduktan sonra yatağa alındılar. 30 dakika ara ile vital bulguları, sübjektif yakınmaları, kusma, diare, ateş, vaginal kanama gibi ilaca bağlı yan etkiler açısından kontrol edildiler. 15 dakika ara ile uterin kontraksiyonlar ve 2 saat arayla servikal değişiklik bulguları kaydedildi. Oniki saat sonra pelvik skorda değişiklik yoksa Serviprost dozu, üçer saat aralarla da Cytotec dozu tekrar edildi. Altı saat sonra uterin kontraksiyonlar yetersiz ise oksitosin infüzyonu 2 mU/dakika başlangıç dozu ile efektif düzey sağlanana kadar 15 dakikada bir doz iki katma çıkarılarak maksimum 40 mU/dakika olacak şekilde sürdürüldü. Hastalar indüksiyon - abortus intervals komplet - inkomplet abortus, vaginal kanama yönünden değerlendirildi. Tüm gebelerde uterin kavite rutin olarak küretle kontrol edildi. Komplet abortus fetüs ve eklerinin tam olarak atılması olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS soft ware program kullanılarak maternal yaş, gravida, parite, gestasyonel yaş, interval için Student t-test, oksitosin kullanımı ve endikasyonlar için X<sup>2</sup> testi kullanıldı. İstatistiksel verilerde p<0.05 anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Randomize olarak 25 gebe kadına Misoprostol, 27 gebe kadına Dinoproston uygulandı. Çalışma kapsamına alınan toplam 52 gebenin maternal yaş, gravida, parite, gestasyonel yaş (hafta) ve

**Tablo 1.** Hastaların demografik bazı özellikler

	<b>misoprostol grubu</b> <b>n = 25</b>	<b>dinoproston grubu</b> <b>n=27</b>	<b>p</b>
<b>Maternal yaş (yıl)</b>	25.8±0.5	26.3±0.6	<b>0.4</b>
<b>Gravida</b>	2.9±0.2	2.5±0.2	<b>0.6</b>
<b>Parite</b>	1.6±0.1	1.8±0.1	<b>0.4</b>
<b>Gestasyonel yaş (hafta)</b>	<b>24*0.4</b>	22.5±0.3	<b>0.06</b>
<b>İlk Btshop skoru</b>	2.1 ±0.1	1.9±0.0	<b>0.1</b>

**Tablo 2.** Hastalarda gebelik tenninasyonu endikasyonları

	<b>misoprostol grubu</b> <b>n= 25</b>	<b>dinoproston grubu</b> <b>n=27</b>	<b>p</b>
<b>intrauterin exitus</b>	<b>8(%32)</b>	<b>13(%48.1)</b>	<b>0.5</b>
<b>Fetal anomali</b>	<b>8(%32)</b>	<b>8(%29.6)</b>	<b>0.3</b>
<b>Suların erken gelmesi</b>	<b>1(%4)</b>	<b>1(%3.7)</b>	<b>0.2</b>
<b>Eklampsi</b>	<b>2(%8)</b>	<b>2(%7.4)</b>	<b>0.2</b>
<b>İlaç kullanımı</b>	<b>0</b>	<b>1(%3.7)</b>	<b>0.3</b>
<b>Anhidramni</b>	<b>6(%24)</b>	<b>2(%7.4)</b>	<b>0.3</b>

**Tablo 3.** Oksitosin kullanımı ve intervale etkisi

	<b>misoprostol grubu</b> <b>n=25</b>	<b>dinoproston grubu</b> <b>n=27</b>	<b>p</b>
<b>Oksitosin kullanımı gerekli olan olgu sayısı</b>	<b>1K(%44)</b>	<b>18(%66.6)</b>	<b>0.7</b>
<b>Ortalama doğum intervalleri (saat)</b>	11.4±0.3	17.0±0.5	<b>0.0001</b>
<b>Oksitosin-abortus intervalleri</b>	5.9±0.1	8.4±0.3	<b>0.0001</b>

başvurudaki Bishop skorlarına göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

Her iki grupta intrauterin fetal ölüm en sık endikasyondur (misoprostol grubunda %32, dinoproston grubunda %48.1). Misoprostol ve dinoproston grubunda sırasıyla diğer endikasyonlar fetal anomali, suların erken gelmesi, eklampsi, ilaç kullanımı, anhidramni idi ve iki grup arasında

endikasyonların istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı yoktu (Tablo 2  $p>0.05$ ).

Misoprostol grubunda 25 olgudan 11'inde (%44), dinoproston grubunda ise 27 olgudan 18'inde (%66.6) intravenöz oksitosin ile kontraksiyon indüksiyonu gerekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 3,  $p=0.7$ ). Misoprostol ve dinoproston gruplarında ortalama doğum intervalleri sırası ile 11.4 ve 17 saat olarak saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3,  $p=0.0001$ ).

Oksitosin-abortus intervali misoprostol grubunda 5.9 saat, dinoproston grubunda 8,4 saat saptandı ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı (Tablo 3,  $p=0.0001$ ).

Abortus intervalleri süre açısından üç grupta değerlendirildiğinde misoprostol grubunda dinoproston grubuna göre intervallerde belirgin farklılık olduğu Tablo 4'de görülmektedir ( $p<0,0001$ ,  $p<0.001$ ).

Komplet ve inkomplet abortus oranları açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ve misoprostol grubunda 21, dinoproston grubunda 22 hastada fetus ekleri ile birlikte atıldı (Tablo 5).

Yan etki ve komplikasyonlar Tablo 6'da gösterilmiştir. En sık görülen yan etki bulantı, kusma ve abdominal ağrı idi. İki grup arasında yan etki ve komplikasyonlar açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Abortus intervalleri

	<b>misoprostol grubu</b> <b>n=25</b>	<b>dinoproston grubu</b> <b>n=27</b>	<b>p</b>
<b>&lt;12 saat abortus</b>	<b>16(%64)</b>	<b>13(%48)</b>	<b>0.0001</b>
<b>2-24 saat abortus</b>	<b>9(%36)</b>	<b>6(%22.2)</b>	<b>0.001</b>
<b>&gt;24 saat abortus</b>	<b>0</b>	<b>8(%29.6)</b>	<b>0.0001</b>

**Tablo 5.** Komplet abortus oranları

	<b>misoprostol grubu</b> <b>n=25</b>	<b>dinoproston grubu</b> <b>n=27</b>	<b>p</b>
<b>Komplet</b>	<b>21(%84)</b>	<b>22(%81.4)</b>	<b>0.7</b>
<b>İnkompakt</b>	<b>4(%16)</b>	<b>5(%18.6)</b>	<b>0.7</b>

**Tablo 6.** Yan etki ve komplikasyonlar

	misoprostol grubu n=25	dinoproston grubu n=27	p
Vajinal kanama (>500ml)	<b>1(%4)</b>	<b>1(%3.7)</b>	0.8
Bulantı-kusma	2(%8)	<b>2(%7.4)</b>	0.6
Abdominal ağrı	2(%8)	2(%7.4)	0.9
Diare	0	0	
Ateş	0	1	0.2

### Tartışma

Her ne kadar dinoproston uzun yıllardır serviksin olgunlaştırılması ve doğum eyleminin uyarılması için kullanılıyorsa da pahalı olmasının yanı sıra muhafaza koşullarının ağırlığı gibi dezavantajları vardır. Buna karşın intravaginal misoprostol için güvenli, etkin, ucuz ve muhafazası uygun bir ajan olduğuna ait yayınlar vardır (9,10).

Misoprostol, yapısal olarak methyl 11 alfa, 16 dihydroxy 16 methyl, 9-oxoprost 13E-en 1 oate olan PGE ile ilişkili sentetik bir prostaglandindir. Misoprostolün oral kullanımı ile ilgili farmakodinamik ve klinik çalışmalara göre absorpsiyonu hızlı olmakta ve yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşan misoprostolün biyolojik aktivitesi 30 dakikadan kısa sürmektedir. Terminal yarı ömrü ise 20-40 dakika arasındadır. Oral alımda iyi tolere edilmekte ve çok az yan etki göstermektedir. Esasen nonsteril antienflamatuarların uyardığı peptik ülser hastalığında koruyucu olarak kullanılmaktadır (9).

Bu çalışmada gebelik haftaları 15-32 olan gebelerde eytotec tablet (misoprostol PGE<sub>1</sub>)'in vaginal uygulanması ile serviprost jel (dinoproston PG E<sub>2</sub>) etkinlik, güvenilirlik, yan etki ve maliyet açısından karşılaştırılmışlardır.

Misoprostol ve dinoproston grupları arasında oksitosin gereksinimi açısından bir fark bulunmamıştır (p=0,7, Tablo 3). Oksitosin - abortus intervalleri misoprostol grubunda daha kısa olarak saptanmıştır (Tablo 3, p<0.0001).

Fletcher ve arkadaşlarının çalışmasında ise oksitosin gereksinimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken misoprostol grubunda dinoproston grubuna göre oksito-

sin- abortus intervalinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (10). Bulgularımız Fletcher ve arkadaşlarının sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmada değerlendirilmeye alınan ikinci konu ortalama doğum intervalidir. İki grup ortalama doğum intervalleri açısından karşılaştırıldığında misoprostol grubunda ortalama doğum intervali 11,4 saat, dinoproston grubunda 17 saat olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,0001, Tablo 3).

Mariani-Neto'nun çalışmasında misoprostol ile ortalama doğum intervali 9 saat olarak saptanmıştır (11). Fletcher ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama doğum intervali misoprostol grubunda 21 saat, dinoproston grubunda ise 32 saat bulunmuştur (10).

Sanchez-Ramos ve arkadaşları ise ortalama doğum intervalini misoprostol grubunda dinoproston grubuna göre daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (12).

Bulgularımız ortalama doğum intervalinin misoprostol grubunda dinoproston grubuna göre daha kısa olduğunu gösteren bu literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda 12 saatten önce abortus; misoprostol grubunda 16 (%64) olguda, dinoproston grubunda 13 (%48) olguda gerçekleşmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001, Tablo 4). 12-24 saat içinde abortus oranları misoprostol grubunda %36, dinoproston grubunda %22.2 olarak gerçekleşmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001, Tablo 4). 24 saatten uzun interval ise misoprostol grubunda 0 olguda, buna karşın dinoproston grubunda 8 (%23.6) olguda görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,0001, Tablo 4). Bu nedenle çalışmamızda misoprostol kullanımının, dinoprostonla göre gebeliğin terminasyonunda, süre açısından daha kısa zamanda sonuç verdiği bulunmuştur. Buna karşılık komplet ve inkomplet abortus oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,7, Tablo 5). Bu bulgu Jam ve Mishell'in bulguları ile paralellik göstermektedir (13).

Mariani - Neto misoprostol grubunda bulantı kusma dahil yan etkilerin çok az görüldüğünü be-

lirtmiştir (11). Jain ve Mishell PG E, grubunda ateş, bulantı, kusma gibi yan etkilerin PG E, grubundan daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada ateş misoprostol grubunda %11, dinoproston grubunda %63, uterin ağrı misoprostol grubunda %57, dinoproston grubunda %67, kusma misoprostol grubunda %4, dinoproston grubunda %33, diare misoprostol grubunda %4, dinoproston grubunda ise %30'dur . Sonuçta misoprostolün daha az yan etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (13).

Thiery ve arkadaşları ise misoprostol ile yaptıkları çalışmada hiçbir gebede yan etki saptamamışlardır (14).

Bizim çalışmamızda ise misoprostol ve dinoproston gruplarında en sık yan etki gastrointestinal sistemde gözlenmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p=0,6$ , Tablo 6). Yine dinoproston grubunda, vücut ısısında artış daha fazla görülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p= 0,2$ , Tablo 6).

Bu bulgular ışığında intravaginal misoprostol tablet kullanımının, dinoproston kullanımına göre ortalama doğum intervali kısalığı açısından daha üstün bir yöntem olduğu, komplet ve inkomplet abortus oranları ve yan etkiler açısından farklılık olmadığı söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- Hirst JJ, Chibbart R, Mitchell BF. Role of oxytocin in the regulation of uterin activity during pregnancy and inparturition. *Seminars Reprod Endocrin* 1993; 11:219-21.
- Christian E, Husstein P. Prostaglandins for cervical ripening and/or induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 9:104-18.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Prostaglandins. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Newyork: Wilkins Company. 1989: 351-78.
- Olson DM , Zakart T . Intrauterin tissue prostaglandin synthesis regulatory mechanisms. *Seminars Reprod Endocrin* 1993; 11:234-8.
- Ramwell PW, Focgh M, Loeb R, Leovey EMK. Synthesis and metabolism of prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes: the arachidonic acid cascade. *Seminars Perinatal* 1980; 4:3-5.
- Refacy H, Jauniaux E. Methods of induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9(6):375-6.
- Behrman HR, Romero RJ. Prostaglandins and Prostaglandin-like Products in Reproduction; Eicosanoids, Peroxidas and Oxygen Radicals, In: *Reproductive Endocrinology* . Yen SSC, Jaffe RB eds. Philedelphia: WB Saunder Company, 1991: 238-72.
- Bauknecht T, Krabe B, Rechenbach U, Zahrandik HP, Breckwoldt M. Distribution of prostaglandin E, and prostoglandin F<sub>2</sub>, receptors m human myometrium .*Acta Endocrinol* 1981; 98:446-9.
- Fletcher HM, Mitchell S, Frederick J, Simean D, Brown D. intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. A double blind clinical trial, *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 641-4.
- Fletcher H, Mitchell S, Frederick J. Simean D, Brown D. intravaginal Misoprostol Versus Dinoprostone as cervical ripening and labor - inducing Agents. *Obstet Gynecol* 1994; 83:244-7.
- Mariani - Neto, et.al. Use of Misoprostol for Labor Induction in Stilbirth. *Rev .Paul Med* 1987; 105:235-8.
- Sanchez - Ramos, et.al. Misoprostol for Induction. Induction with the prostaglandin E, methyl analoque, misoprostol versus Oxitocin: A randomized trial. *Obstet Gynecology* 1993; 81:332-6.
- John K. Jain, MD and Daniel R. Mishell, Jr MD. A Comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331:290-3.
- Thiery M, Parewiick W, Decoster JM. Prostaglandins for the management of anencephalic pregnancy. *Prostaglandins* 1981; 21: 207-15.