

İkinci Trimestr Gebeliklerin Sonlandırılmasında Misoprostol'ün İki Farklı Yolla Kullanımı

TO COMPARE THE EFFICACY OF THE USE OF ORAL AND VAGINAL MISOPROSTOL ADMINISTRATION IN SECOND TRIMESTER PREGNANCY TERMINATION

Abdülaziz GÜL*, Şahin ZETEROĞLU*, Güler ŞAHİN*, Murat KARAYEL*, Mustafa KOÇAR**, Ramazan SÜRÜCÜ**

* Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, VAN

Özet

Amaç: İkinci trimester düşük indüksiyonunda misoprostol'ün oral ve vajinal yolla kullanımını karşılaştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Materyel ve Metod: Ocak 1999 ile Eylül 1999 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 13-20 haftalık intrauterin ölü fetüse tanısı alan 60 gebe prospektif randomize çalışmaya dahil edildi. Tüm gebelere vajinal yolla misoprostol (Cytotec® 200 µg tablet, Ali Raif) uygulandı. İlk doz tedaviden sonra gebeler rasgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki gebelere vajinal yolla 200 µg misoprostol'ün 5 kez, 2. gruptaki gruptaki gebelere ise oral yolla 200 µg misoprostol'ün 5 kez 4 saat arayla uygulanması planlandı. Gebeler komplet düşük, düşük için geçen süre, gerekli misoprostol dozu ve yan etkiler bakımından izlendi. 24 saatin sonunda ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Komplet düşük gerçekleşmeyen olgulara küretaj yapıldı.

Bulgular: Birinci ve ikinci grubun yaş ortalaması sırasıyla 24,00±3.06 (19-30) ve 24,10±3.07 (19-30) olup, benzer oldukları saptandı.İki grup gravida yönünden karşılaştırıldığında; birinci grupta 6 nullipar, 2 primipar, ikinci grupta 5 nullipar, 9 primipar, diğer olguların ise multipar olduğu saptandı. Birinci ve ikinci grubun gebelik yaşı ortalaması sırasıyla 117,40±15.94 (91-140) ve 115,40± 25.06 (90-140) gün olarak saptandı. 1. grupta 30 hastanın 23'ünde (%76.7), 2. grupta ise 30 hastanın 22'sinde (%73.3) komplet düşüğün gerçekleştiği saptandı. Birinci ve ikinci grubun düşük için geçen ortalama süreleri 16.70±3.05, ve 17.40±2.80 saat olarak saptandı. Birinci ve ikinci grupta yan etki olarak sırasıyla bulantı,

Geliş Tarihi: 03.02.2000

Yazışma Adresi: Dr.Abdülaziz GÜL
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, VAN

Çalışma 29 Ekim- 1 Kasım 1999 tarihleri arasında Ankara'da yapılan TIVAK kongresinde poster olarak sunulmuştur

Summary

Objective: To compare the efficacy of the use of oral and vaginal misoprostol administration in second trimester pregnancy termination

Institution: Yüzüncü Yıl University, School of Medicine, Dept. Of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: The study population consisted of 60 pregnant women hospitalized at 13-20 weeks gestation with the diagnosis of intra uterine exitus between January 1999 and September 1999 following the administration of 200 µg intravaginal misoprostol (Cytotec® 200 µg tablet Ali Raif). The patients were randomized into two groups. The first group received 200 µg vaginal misoprostol 5 times and the second group received 200 µg oral misoprostol 5 times with 4 hours intervals. All the patients were followed according to the rate of complete abortion, the time interval and the adverse effects of misoprostol. Ultrasonography was performed after 24 hours and cases of incomplete abortion surgical evacuation was performed.

Results: The mean age in group 1 and 2 were 24,00±3.06 (19-30) and 24,10±3.07 (19-30) respectively. There were 6 nullipara, 2 primipara in group 1 and 5 nullipara, 9 primipara in group 2. The remaining cases of two groups were multipara. The mean gestational age in group 1 and 2 were 117,40±15.94 (91-140) and 115,40± 25.06 (90-140) days respectively. 23 Of the 30 (76.7%) patients in group1 and 22 of the 30 (73.3%) patients in group 2 had complete abortion. The time interval for the expulsion of the products of the conceptus in group 1 and 2 were 16.70±3.05 and 17.40±2.80 hours respectively. The adverse effects and its incidence in group 1 and 2 were nausea, vomiting ,and diarrhea 4 (13.3%) - 3 (10%), 3 (10%) - 2 (6.7%), and 0 (0%) - 1 (3.3%) respectively and the difference between the groups were not statistically significant (p>0.05).

Conclusion: We conclude that administration of the oral and vaginal misoprostol following it's intavaginal application

kusma ve ishal 4 (%13.3)- 3(%10), 3(%10)- 2(6.7), 0 (%0.0)- 1(%3.3) oranında olup, istatistiksel olarak yan etkiler bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Misoprostolün ikinci trimester gebeliklerin terminasyonunda ilk doz vajinal uygulanmasını takiben oral veya vajinal yoldan kullanımının benzer etki sağladığını düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İkinci trimester, Gebelik sonlandırma, Misoprostol

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:20-24

shows similar effects in second trimester pregnancy terminations.

Key Words: Second trimester, Pregnancy termination, Misoprostol

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:20-24

İkinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında dilatasyon ve küretaj oldukça etkilidir. Ortaya çıkabilecek komplikasyonlar doğum hekiminin yete-neğine ve deneyimlerine bağlıdır (1,2). Prostaglandin analoglarının kullanımıyla gebeliğin medikal yoldan sonlandırılması non-invazif alternatif bir yöntemdir (3). Prostaglandin E1 (PGE1) analogu olan gemeprost, geniş kullanım alanı bulan, vajinal uygulanabilen bir preparattır. Saklama ve transfer etmek için özel koşullar gerektirmesi ve fiyatının yüksek olması dezavantajları olarak görülmektedir. Misoprostol doğal PGE1'in sentetik bir analogudur (3-5).

İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında oral misoprostol kullanımının başarılı olduğu gözükmektedir (3). Benzer olarak ilk trimester gebelik sonlandırılmasında oral misoprostolün etkili olduğunu belirten raporlar vardır (4,5). Bununla birlikte vajinal uygulamanın üstün olduğunu belirten çalışmalar da vardır (6).

Prostaglandin kullanımında induksiyon başlangıcı ile gebeliğin sonlanması arasında geçen zaman servikal kompliansa bağlıdır. İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında gemeprost ile yapılan çalışmalar, gebelik sonlanmasının primi-gravid kadınlarda multigravid kadınlara göre daha uzun sürede olduğunu göstermiştir (7-9). İndüksiyon ile düşük arasında geçen zamanının uzamasına muhtemel bir diğer sebep; vajinal uygulanan prosta-glandinin emilim ve farmokokinetikindeki farklılıktır. Bazen yan etki olarak uterusun hiperstimülasyonu görülürken, bazen de yetersiz cevapla da karşılaşılabilmektedir (10-12).

Gebelik sonlandırılmasında kullanılacak ideal ajan uterus, kontraksiyonlarını izleyen

servikal silinmeye neden olmalıdır (13). Uzamış uterusun stimülasyonu servikal travmaya veya erken membran rüptürüne neden olabilir. Amniotik sıvının vajinada bulunması prostaglandin ajanların emilimini azaltabilir. Amniotik sıvının pH değeri 7'dir. Bu değer PGE2 çözünürlük sabiti pKa 4,9'dan yüksektir. Bu da PGE2'nin daha fazla iyonize olmasına ve biyolojik etkinliğinin azalmasına yol açar (14).

Vajinal yolla verilen ilk doz prostaglandini takip eden dozların oral yolla verilmesinin yararları şunlardır; İlacı yerleştirmek için gerekli vajinal muayene sayısını azaltır, ilk dozla serviks üzerine direkt etki sağlanır ve ilk dozdan sonraki prosta-glandinlerin emilimini etkileyen lokal faktörlerin etkisinden kaçınılmış olur.

Çalışmamızda prostaglandinin iki farklı yolla uygulanmasının gebelik sonlandırılmasındaki etkinliği karşılaştırıldı. İlk gruptaki gebelere vajinal yolla, ikinci gruptaki gebelere ise ilk vajinal yolla olan uygulamayı takiben tedaviye oral olarak devam edildi.

Materyel ve Metod

Ocak 1999 ile Eylül 1999 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 13-20 haftalık intrauterin ölü fetus tanısı alan 60 gebe prospektif randomize çalışmaya dahil edildi. Vajinal muayenesi yapılan gebelerden Bishop skoru 3'ün üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm gebelerin; hemogram, rutin biyokimya ve fibrinogen, değerleri ile kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanları çalışıldı. Olguların tümüne çalışma hakkında bilgi verilip yazılı izinleri alındı.

Gebelerin hepsine vajinal yolla 200 µg miso-

prostol (Cytotec® 200 µg tb, Ali Raif) uygulandı. İlk doz tedaviden sonra gebeler rasgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki gebelere vajinal yolla 200 µg, 2. gruptaki gebelere ise oral yolla 200 µg misoprostol'ün beş kez, 4 saat arayla uygulanması planlandı.

24 saatlik tedavi süresince; taşisistoli, hiperstimülasyon, bulantı, kusma, diare gibi komplikasyonlar takip edildi. Tedavinin 24. saatinde vajinal ultrasonografi yapılarak tedavinin başarılı olup olmadığı izlendi. Fetus ve eklerini aborte etmiş olan gebelerin yapılan ultrasonografilerinde, rest ile uyumlu bulgu saptanmadığı takdirde komplet düşük yapmış oldukları kabul edildi. Komplet düşük oranı, düşük için geçen süre, kullanılan misoprostol dozunun kayıtları tutuldu.

Tedavi başlangıcından 36 saat sonra tüm gebeler evine gönderildi. Beklenmeyen bir durumda hastaneye başvurmaları öğütlendi. İki hafta sonra gebeler kontrole çağırılıp kanama bakımından sorgulandı, vajinal ultrasonografi ve tam kan sayımları yapıldı.

İstatistiki değerlendirmede Student's t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup arasında yaş, gestasyonel yaş ve gravida açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Birinci grupta 23 (%76,7), ikinci grupta 22 (%73,3) vakada medikal tedavi ile komplet düşüğün gerçekleştiği saptandı. İki grup arasında komplet düşük oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). İndüksiyon ile düşük zamanı arasında geçen ortalama süre birinci grupta $16,70 \pm 3.05$ saat, ikinci grupta $17,40 \pm 2.80$ saat olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Düşük için kullanılan misoprostol dozları

Tablo 2'de görülmektedir. İlaç dozu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptandı ($p > 0.05$). 24 saatlik izlem içerisinde hiçbir hastada taşisistoli ve hiperstimülasyon gelişmedi. Acil müdahale gerektirecek aşırı vajinal kanama olmadı. Bulantı, kusma ve diare bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Birinci ve ikinci gruptaki gebelerin kabul hemogram değerleri sırasıyla 12,3 gr/dl ve 12,2 gr/dl olarak, tedavi sonrası ikinci haftadaki hemogram değerleri ise sırasıyla 12,1 gr/dl ve 12,0 gr/dl olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).

Tartışma

Ultrasonografi ile ölü fetus tanısının kesin olarak konulabilmesi kadın doğum hekimlerini ikinci trimesterde gebelik sonlandırılmasıyla karşı karşıya getirmektedir. İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında; non invazif, uygulanımı kolay, maliyeti düşük, çabuk sonuç veren, güvenli yöntemin uygulanması önem kazanmıştır. Prostaglandin türevleri son iki dekadadır bu amaçla kullanılmaktadır (3,7). İlk olarak bir PGE2 jeli olan dinoproston Calder ve Embray tarafından 1973'te bu amaçla kullanılmıştır (15).

Dinoproston eylem indüksiyonuna başlamadan önce serviksi olgunlaştırmak, myometrial

Tablo 1. Hasta karakteristikleri

Karakter	Grup 1 n:30	Grup 2 n:30
Yaş (Yıl)	24.00±3.06	24.10±3.07*
Gebelik yaşı (gün)	117.4 0±15.94	115.40± 24.06*
Nullipar	6 (%20)	5 (%16.70)*
Primipar	8 (%26.70)	9 (%30.00)*
Multipar	16 (%53.30)	16 (%53.30)*

* $P > 0.05$ olarak saptandı.

Tablo 2. Kullanılan toplam misoprostol dozu ile komplet düşük başarı oranları

Grup	3. doz (600µg)	4. doz (800µg)	5. doz (1000µg)	6. doz (1200µg)
Grup 1	3 (%13)	7 (%30,5)	11 (%47,8)	2 (%8,7)
Grup 2	0 (%0)	6 (%27,2)	11 (%50)	5 (%22,8)

Tablo 3. Tedaviye cevap ve tedaviye bağlı yan etkiler

Karakter	Grup 1	Grup 2
Düşük için geçen ortalama süre (saat)	16.70±3.05	17.40±2.80*
Bulantı	4 (%13.3)	3 (%10)*
Kusma	3 (%10)	2 (%6.7)*
Diyare	0 (%0.0)	1 (%3.3)*

* P>0.05 olarak saptandı

kasılmaları başlatmak amacıyla kullanılmaktadır (15,16). Dinoproston, özel saklama koşulları gerektiren ve pahalı olan bir ilaçtır (14). PGE1 analogu olan misoprostolün bu amaçlarla kullanımını dinoprostona göre daha yeni olmasına rağmen bu preparatla yapılmış bir çok çalışma mevcuttur (3,5-7,17). Fıçıcıoğlu ve arkadaşlarının (18) 1996 yılında yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, 5-10 gebelik haftası arasındaki olgularda intravajinal tek doz misoprostol kullandıklarını ve uygulamadan 5 saat sonra olguların %72.5'inde 8 nolu ve %77.5'inde 6 nolu hegar bujisi serviksten rahatlıkla geçtiğini, plasebo grubunda ise herhangi bir servikal değişiklik olmadığını belirtmektedirler. Bugalho ve arkadaşları tarafından 1996'da erken ikinci trimestrdeki (ortalama 14. hafta) 228 olguda misoprostol ile metilergometrin kombine edilerek kullanılmıştır. 4 tablet misoprostolü intravajinal posterior fornikse uyguladıktan sonra ilave peroral 0.5 mg metilergometrin takiben abort gerçekleşene kadar 8 saatte bir 0.25 mg metilergometrin peroral uygulamışlar, olguların %74'ünde ortalama 14,9 saat içinde abortus olduğunu ve ultrasonografik tetkik ile uterin kavitenin boş olduğunu izlemişlerdir (19). Benzer bulgular çalışmamızda da ortaya konmuştur. Özdemir ve arkadaşlarının (20) 123 olgu üzerinde yaptıkları ikinci trimestr gebeliklerin sonlandırılmasında karşılaştırmalı dinoproston ve misoprostol kullanımını çalışmalarında; misoprostol grubunda 61(%91) olguda, PGE-2 jel grubunda 25 (%44.6) olguda doğumun gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında ikinci trimestr gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostol kullanılmasının, PGE-2 jel'den çok daha etkili bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. Misoprostolle elde edilen sonuçlar çalışmamızla

uyumludur.

Misoprostol'ün günlük 1200 µg'a kadar güvenli olduğu ortaya konmuştur. Bir çalışmada 12 saat gibi kısa sürede 2200 µg'lık dozun iyi tolere edildiği gözlenmiştir Yan etkilerin çoğu gastrointestinal kaynaklı ve tedavinin devamını engelleyecek şiddette değildir (21). Çalışmamız da olgulara günlük 1200 µg'lık doz uygulandı. Yan etkilerin çoğu gastrointestinal kaynaklı idi ve tedavinin devamını engelleyecek şiddette değildi.

İkinci trimestr medikal düşüklere sonra rest plesanta veya inkomplet abortus önemli problem olarak karşımıza çıkmakta ve cerrahi müdahale gerektirmektedir. Misoprostol'ün bu amaçla kullanıldığı ilk çalışmalarda %80 ve daha fazla olguya küretaj yapılmak zorunda kaldığı bildirilmiştir (7,22). Daha sonraki çalışmalarda bu oranın %5 ve daha altına düştüğü bildirilmiştir (13,21). Çalışmamızda bu oran % 25 olarak saptandı.

Çalışmamızda ilk doz misoprostol'ün vajinal yoldan verilmesiyle servikal olgunlaşma amaçlandı. İlk dozun oral verilmesiyle kontraksiyonun servikal olgunluktan önce olmasına bağlı olarak taşisisistoli ve hiperstimülasyon ortaya çıkabilmektedir. Komplikasyonların daha aza indirilmesi için ilk doz misoprostolün intravajinal uygulanması gerektiğine inanıyoruz. Bundan sonraki dozların oral olarak kullanımının vajinal muayene sayısını azaltarak enfeksiyon riskinin azaltacağını düşünüyoruz. Bu konuda daha büyük vaka sayılı çift-kör çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Grimes DA, Cates WC. Complications from legally-induced abortion. A review. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 177-91.
2. Peterson MF, Berry FN, Grace MR, Gulbranson CL. Second trimester abortion by dilatation and evacuation: an analysis of 11747 cases. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 185-90.
3. El-Refaey H, Hinshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. *Hum Reprod* 1993; 8: 1744-6.
4. Aubeny E, Baulieu EE. Activite contragestive de l' association au RU486 d' une prostoglandine active par voie oral. *CR Acad Sci Paris* 1991; 312: 539-46.
5. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233-6.

6. El-Refaey H, Templeton A. Early induction of abortion by a combination of mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception* 1994; 49: 111-4.
7. Thong KJ, Robertson AJ, Baird DT. Retrospective study of 932 second trimester terminations using gemeprost (16,16 dimethyl-trans PGE1 methyl ester). *Prostaglandins* 1992;44: 65-74.
8. Hale RW, Pion RJ. Laminaria an underutilized clinical adjunct. *Clin Obstet Gynecol* 1972; 15: 829-50.
9. Stubblefield PG, Naftolin F, Frigoletto FD, Rayan KJ. Pre-treatment with Laminaria tents before mid-trimester abortion with intra-amniotic prostaglandin F2A. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 118:284-5.
10. Calman P, Carpenter RJ, Reiter A. Uterine rupture with the use of vaginal prostoglandin E2 for induction of labour. *Am. J. Obstet Gynecol* 1982;150: 889-90.
11. Egarter C. Hyperstimulation in induction of labour by means of prostaglandins (PG). In Egarter C. And Husslen P. (eds), *Prostaglandins for Cervical Ripening and/or Induction of Labour*. Facultas Universitätsverlag Ges. b. H, Vienna, pp 1988; 72-5.
12. Enkin M, Keirse M, Chalmers I. *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Oxford University Press, Oxford, UK, pp 1989; 264-82.
13. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues: gemeprost and misoprostol. *Lancet* 1994; 343: 1207-9.
14. Stehle RG. Physical chemistry stability and handling of prostaglandins E2, F2, D2 and I2: A critical summary. *Methods Enzymol* 1982; 86: 436.
15. Calder A, Embrey MP. Prostaglandins and the unfavourable cervix. *Lancet* 1973; ii: 1322-3.
16. Nimrod C. Cervical ripening and labor induction with intraservical triacetin base PGE-2 jel: A placebo- controlled study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 476.
17. Margulies M, Perez GC, Voto LS. Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992; 339:64.
18. Fıçıcıoğlu C, Taşdemir M, Taşdemir S, Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:54-6.
19. Bugalho A, Bique C, Pereira C, Granja CA. Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy interruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 270-3.
20. Özdemir A, Güralp H, Hızıroğlu S, Ertopçu K, Özdemir M, Haberal A. İkinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında PGE-1 ve PGE-2' nin karşılaştırılması. *Jinekoloji Obstetrik* 1999; 9 (3): 169-74.
21. El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum. Reprod* 1995; 10: 475-8.
22. Rodger MW, Baird DT. Pre-treatment with mifepristone (RU486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1990; 97: 41-5.