

Birinci trimester gebelik sonlandırmalarında farklı iki misoprostol protokolünün karşılaştırılması

Comparison of two misoprostol regimens for surgical termination of first-trimester pregnancy

Meral Çetin, Çağlar Yıldız, İlknur Gezgin

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Çetin, Dr. Ç. Yıldız, Dr. İ. Gezgin), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Bu çalışmanın amacı ilk trimesterde gebelik sonlandırması öncesi servikal olgunlaşma için kullanılan iki farklı misoprostol uygulamasının etkinliğini karşılaştırmaktır. **Yöntem.** Gebelik sonlandırılması kararı verilen 18-42 yaş grubunda 167 kadın değerlendirmeye alınmıştır. Grup 1 içerisinde yer alan 102 hastaya 4 saat ara ile 100 µg oral ve 100 µg vajinal misoprostol, grup 2 içerisinde yer alan 65 kadın hastaya 6 saat ara ile 200 µg oral ve 200 µg vaginal misoprostol uygulanmıştır. Sistemik hastalığı olanlar, servikal operasyon geçirenler, gebeliğinde kanaması olanlar ve bazal servikal açıklığı 4 mm'den fazla olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Ulaşılan servikal açıklık, düşük süresi, yan etkiler ve diğer başlangıç klinik verileri toplandı. **Bulgular.** Çalışma grupları yaş, gravida, parite ve gebelik yaşı açısından benzerdi. Multipar kadınlarda grup 1'de bazal dilatasyon grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Nullipar hastalarda son servikal açıklık ölçümleri grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Nullipar hastalarda düşük süresi grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,05$). Bulantı, kusma ve ishal her iki grupta toplam 6 hastada gözlemlendi. **Sonuçlar.** İlk trimester gebelik sonlandırılması yapılan nullipar hastalarda 4 saat ara ile uygulanan 100 µg oral ve 100 µg vaginal misoprostol önemli bir yan etkiye rastlanmaksızın yeterli servikal dilatasyonu sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Misoprostol, ilk trimester abortus, servikal olgunlaşma

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the efficacy of two protocols of misoprostol administration for cervical priming before first-trimester surgical abortion. **Methods:** A total of 167 women, aged 18-42 years, who decided to terminate their pregnancy were evaluated. One hundred two of them (group 1) were received 100 µg of misoprostol oral and 100 vaginal, doses repeated 4 hours later. Sixty five of them (group 2) were received 200 µg oral and 200 µg vaginal doses repeated 6 hours later. Exclusion criteria were systemic disease, a history of cervical operations, bleeding or spotting during the current pregnancy, basal cervical dilation greater than 4mm. **Results.** The age, gravidity, parity, and gestational age of study groups were comparable ($p>0.05$). For women with multiparity, the basal dilatation of group 1 was significantly higher than that of the group 2 ($p<0.05$). For women with nulliparity, the achieved dilatation of group 2 was significantly higher than that of the group 1 ($p<0.05$). For women with nulliparity, the abortion time of group 2 was significantly higher than that of the group 1 ($p<0.05$). Nausea, vomiting, and diarrhea were present only in six patients. **Conclusion:** Misoprostol administered as 100 µg of misoprostol oral and 100 vaginal, doses repeated 4 hours later provides adequate cervical dilation after an acceptable period in nullipar women undergoing first-trimester pregnancy termination without significant side effect.

Keywords: Misoprostol, first trimester abortion, cervical priming

Geliş Tarihi/Received: 3 Kasım 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 5 Aralık 2009

İletişim adresi:

Prof. Dr. Meral Çetin, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Giriş

Gebeliğin ilk trimesterinde yapılacak gebelik sonlandırılması isteğe bağlı olabileceği gibi anembriyonik gebelik yada missed abortion nedeniyle de yapılabilmektedir. Vakum aspirasyonu ile gebelik sonlandırılması en çok yapılan işlemdir. Vakum aspirasyon işleminin en önemli basamağı ise servikal dilatasyondur [1]. Serviksin mekanik dilatasyonu sırasında en çok görülen komplikasyon uterin perforasyondur. Uterin kavitenin boşaltılmasından önce serviksin dilatasyonu için serviksi olgunlaştırıcı ajanlar yarar sağlamaktadır [2, 3]. Prostaglandinler servikal olgunlaşma için kullanılabilir. Ülkemizde prostaglandinler arasında en sık kullanılanı misoprostoldür. Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil PGE1) bir sentetik PGE1 analogudur [4].

Misoprostol gebelik sonlandırmalarında intravajinal, intraservikal,oral, sublingual ve rektal gibi çeşitli yollar ile başarıyla kullanılmaktadır. Misoprostolün kullanım şeması ile ilgili olarak literatürde tam bir görüş birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı, birinci trimester gebelik sonlandırmasında kullanılan iki farklı doz ve doz aralığında oral ve vajinal misoprostol uygulamalarını etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran 6-10'uncu gebelik haftalarında ve gebeliğin sonlandırılması gereken hastaların geriye dönük olarak dosyalarının taranması şeklinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Etik Kurulu onayı ile (09/167) yapılmıştır. Kliniğimizde kullanılmış olan iki farklı misoprostol protokolü ile tıbbi düşük yaptırılan hastaların klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Yüz iki olguya (Grup 1) 4 saat ara ile 100 µg oral 100 µg vajinal misoprostol, 65 olguya (Grup 2) ise 6 saat ara ile 200 µg oral 200 µg vajinal misoprostol uygulanmıştır. Tüm hastaların muayenesi yapıldıktan sonra tam kan sayımı ve obstetrik ultrasonografileri yapılmıştır. Ayrıca intrauterin ölü fetüslerde fibrinojen, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanına bakılmıştır.

Değerlendirilen olgulara misoprostol 200 µg (Cytotec, Ali Raif İlaç San. A.Ş. İstanbul) ağızdan ve vajinal posterior fornikse ilaç kuru olarak aynı anda uygulanmıştır. Olgular ilk uygulamadan sonraki 24 saat içinde düşük yapmazsa aynı dozlar tekrarlanarak 48 saat sonundaki durumları değerlendirmeye alınmıştır. Kırk sekiz saatte düşük yapmayan olgularda yöntem başarısız olarak kabul edilmiştir. Tüm olgular düşük yaptığında düşüğün tam olup olmadığı belirlenmiştir. Ultrasonografi yapılarak endometriyum kalınlığı ölçülmüş ve 6 mm ve altında olanlara revizyon küretaj yapılmamıştır [5].

Veriler ortalama \pm SD veya % olarak sunulmuştur. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Yaş, gravida, parite ve gebelik haftası bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bazal servikal açıklık ölçümleri grup 2 nullipar hastalarda grup 1 nullipar hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Son servikal açıklık açısından değerlendirildiğinde ise grup 1'deki multipar hastaların son servikal açıklığı grup 2 multiparlar hastalarinkine göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Abortus süresi açısından incelendiğinde grup 2 nulliparlarında 6x200 µg protokolü ile hastalar daha kısa zamanda abortus yapmıştır. Dosya incelemesi yapılan hasta gruplarının demografik bulguları ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. İlaç gruplarındaki hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Grup 1 (n=102)		Grup 2 (n=65)	
	Nullipar	Multipar	Nullipar	Multipar
Yaş, yıl	25,9 ±6,1	30,8±7,9	28,1±7,8	30,5±7,0
Gravida	1,9±1,4	4,7±2,3	2,0±1,5	4,5±1,9
Parite	0 (0-3)	2,5±1,2	2 (1-6)	2,5±1,3
Gebelik yaş, hafta	6,6±1,0	7,4±1,3	6,0±1,6	6,8±1,5
Bazal açıklık(mm)	2,3±0,7	4,2±1,0	3,4±0,8b	4,3±0,5
Son açıklık(mm)	6,6±1,2	7,8±1,8a	6,0±1,4	6,8±1,5
Abortus süresi(saat)	6,2±1,9	8,3±5,9	11,7±3,4c	9,5±4,2

a.Grup 2'deki multiparların son açıklığına göre anlamlı olarak yüksek (p<0,05)

b.Grup 1'deki nulliparların bazal açıklığına göre anlamlı olarak yüksek (p<0,05)

c.Grup 1'deki nulliparların abortus süresine göre anlamlı olarak yüksek (p<0,05)

Gebelik sonlandırma endikasyonları %38,9 anembriyonik gebelik,%54,4 istenmeyen gebelik,%5,4 ilaç kullanımı öyküsü,%1,2 radyasyona maruz kalma şeklinde olduğu saptanmıştır. Yan etki açısından incelendiğinde bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler 6 (%3,6) hastada rastlanmış olup 161 (%96,4) hastada hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır.

Tartışma

Misoprostol obstetrik ve jinekolojide istemli düşük, servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Misoprostolün oda ısısında stabil olması, ucuz olması ve kullanım kolaylığı diğer analoglara tercih edilmesini sağlamıştır. Misoprostol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların mide üzerine olabilecek yan etkisinden mideyi korumak amacıyla bir ilaç olarak üretilmesine rağmen gebelik sonlandırması için kullanımında intravajinal, intraservikal, rektal ve sublingual olarak kullanılabilir. İlacın etkinliği ve uygun rejimi için birçok araştırma yapılmıştır. Hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda ise bir görüş birliği mevcut değildir.

Tang ve ark. [6] misoprostolün farmakokinetiğini araştırmak için yaptıkları çalışmalarında 3 saat ara ile 400 µg ilacı sublingual ve vajinal olarak uygulamışlar ve uygulamadan 180, 200, 240, 360, 380, 420, 540, 560, 600, 720, 740, 780 ve 900 dakika sonra plazmada misoprostol asit(MPA) düzeyine bakmışlardır. Üçüncü dozdan sonra sublingual misoprostolden sonraki MPA'nın plazma pik değerleri vajinal uygulamaya göre daha yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan dozlarda da sublingual uygulamanın biyoyararlılığının yüksek olması vajinal kanamadan dolayı vajinal yolla kullanılan ilacın emilimide bir azalma olarak yorumlanmıştır.

Jabir ve ark. [7] missed abortus tanısı almış 120 kadında yaptıkları çalışmalarında gebelik sonlandırmasından 3 saat önce bir gruba 400 µg misoprostol ağızdan ve vajinal olarak uygulanmış kontrol grubuna ise oral ve vajinal plasebo uygulamışlardır. Oral ve vajinal misoprostol uygulanan grupta plasebo grubuna göre ilaç sonrası servikal dilatasyon anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Oral grupta işlem öncesi servikal dilatasyon 7,1 ±1,4 mm, vajinal grupta 7,8 ±1,2 mm ve kontrol grubunda 2,4 ± 0,5 mm olarak ölçülmüştür. Ayrıca oral ve vajinal uygulama karşılaştırıldığında vajinal grupta ilaç uygulama sonrası servikal dilatasyon oral gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,04). İlk trimesterde gebelik sonlandırılması amacıyla 4 saat ara ile 400 µg oral ve sublingual misoprostol uygulamasında ilaç uygulaması ile düşük süresi ile ilaca bağlı yan etkiler açısından incelendiğinde arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [8]. Çalışmamızda yan etki açısından incelendiğinde bulantı 2, kusma 2 ve ishal 2 hastada saptanmış olup 161 (96,4) hastada hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır. Singh ve ark. [9] sekiz haftalık gebelik sonlandırması öncesinde 800 µg misoprostolu başlangıçta vajinal olarak uygulamış, daha sonra 400 µg dozu her üç saatte bir maksimum 3 kez uyguladığında tam düşük oranını %84,7 ve ilk ilaç uygulama zamanı ile düşük arasındaki sürenin ortalama 8,1 saat olarak bulmuştur. Çalışmamızda grup 1 nullipar hastalarda

abortus süresi 6.2 ± 1.9 grıp 2 nulliparlarda 11.7 ± 3.4 saat olarak bulunmuştur. Ngai ve ark. [10] ilk trimester gebeliklerinde vakumla aspirasyon yapmadan önce misoprostol uygulamışlardır. İşlemden 3 saat önce oral ve vajinal olarak 200 ve 400 µg kullanıldığında oral misoprostol 400 µg 200 µg'a göre daha etkili bulunmuş ve oral ve vajinal uygulamada etkinlik benzer olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada missed abortion tanısı konulan hastaların bir grubuna 800 µg vajinal yolla misoprostol, diğer gruba 400 µg oral ve 400 µg vajinal tablet aynı anda uygulamışlardır. Hastalarda vajinal kanama başladığında (ilk vizit) transvajinal ultrasonografi yapılarak değerlendirilmiş, takiben vakum aspirasyon yapılmıştır. Her iki misoprostol protokolünde ilk vizitte tam atılma oranı ve ortalama düşük süresi arasında bir fark bulunamamıştır [11].

Çalışmamızdaki grup 1'deki multiparların son açıklığı grup 2'in son açıklığına göre anlamlı olarak yüksek ve grup 2'deki nulliparların bazal açıklığı grup 1'in bazal açıklığına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç olarak ilk trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostol servikal dilatasyon için uygulanabilen ucuz, kolay saklanabilecek bir ilaç olup bilimsel olarak bulunan bu klinik etkinliğin moleküler düzeyde araştırmalarla incelenmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Fong YF, Singh K, Prasad RN. A comparative study using two dose regimens (200 microg or 400 microg) of vaginal misoprostol for pre-operative cervical dilatation in first trimester nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 413-7.
2. Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. *Contraception* 1995; 51: 347-50.
3. Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ Jr. Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984; 251: 2108-11.
4. Bergstrom S, Carlson LA, Weeks JR. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev* 1968; 20: 1-48.
5. Cetin A, Cetin M. Diagnostic and therapeutic decision-making with transvaginal sonography for first trimester spontaneous abortion, clinically thought to be incomplete or complete. *Contraception* 1998; 57: 393-7.
6. Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC.. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod* 2009; 24: 1862-9.
7. Jabir M, Smeeth RI. Comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical ripening before evacuation of first trimester missed miscarriage. *Saudi Med J* 2009; 30: 82-7.
8. Ayudhaya OP, Herabutya Y, Chanrachakul B, Ayuthaya NI, O-Prasertsawat P. A comparison of the efficacy of sublingual and oral misoprostol 400 microgram in the management of early pregnancy failure: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 5-10.
9. Singh K, Fong YF, Dong F. A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *BJOG* 2003; 110: 175-80.
10. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 2139-42.
11. Taşçı Y, Dilbaz S, Dilbaz B, Haberal A. The Complete Evacuation Rate of Two Different Single Dose Misoprostol Regimens for Termination of Missed Abortion *Gynecol Obstet Reprod Med* 2007; 13: 143-146.