

*Orijinal araştırma-Original research*

# İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında farklı misoprostol uygulamalarının abortus süresi ve kullanılan ilaç dozu açısından etkinliğinin karşılaştırılması

## *Comparing the effectiveness of different misoprostol regimens on abortion time and the dosage of the drug*

Meral Çetin, Çağlar Yıldız, Fırat Çil

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Çetin, Uzm. Dr. Ç. Yıldız, Dr. F. Çil)  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 58140 Sivas

### Özet

**Amaç.** Bu çalışmanın amacı ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında altı saatte bir ve dört saatte bir oral ve vajinal yolla uygulanan sırasıyla 400 µg ve 200 µg misoprostolün etkinliğini karşılaştırmak. **Yöntem.** Geriye doğru dosya incelemesi şeklinde planlanan çalışmamızda kliniğimizde uygulanmakta olan misoprostol tedavi protokollerinin etkinliği incelenmiştir. 18-43 yaş arası, ikinci trimester gebeliğin sonlandırılmasının planlandığı toplam altmış kadının dosyası değerlendirilmiştir. 33 hastaya (grup 1) 6 saat ara ile tekrarlanan 200 µg oral ve 200 µg vajinal yolla misoprostol uygulanmıştır. 27 hastaya (grup 2) 4 saat ara ile tekrarlanan 100 µg oral ve 100 µg vajinal yolla misoprostol uygulanmıştır. Dışlanma kriterleri sistemik hastalık, servikal operasyon öyküsü, mevcut gebelik sırasında kanama veya lekelenme idi. Her iki grupta yeterli uterin kontraksiyon elde edilene kadar doz tekrarlanmıştır. Kırk sekiz saatte düşük oluşmadı ise yöntem başarısız kabul edilmiştir. **Bulgular.** Grup 2'nin ortalama induksiyon düşük aralığının grup 1'inkinden anlamlı düzeyde kısa olduğu bulunmuştur (16,6±8,8 saate karşın 10,3 ±7,8 saat) (p<0,05). Grup 2'de kullanılan ortalama toplam misoprostol dozunun grup 1'inkinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Gruplarda hiçbir yan etki tespit edilmemiştir. **Sonuç.** İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında sık aralıklarla uygulanan düşük doz misoprostolün, uzun aralıklarla uygulanan yüksek dozdan daha etkili olduğu bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Fetüs, misoprostol, ikinci trimester, gebelik sonlandırılması

### Abstract

**Aim.** To compare the effectiveness of 400 µg and 200 µg misoprostol administered by vaginal and oral route, repeated every six hours and four hours, respectively for second trimester pregnancy termination. **Methods.** In this study, which is a retrospective file review, we evaluated the efficacy of misoprostol treatment protocols used in our clinic. Medical files of a total of sixty women, aged 18-43 years, who was planned to have terminated second trimester pregnancy, were evaluated. Thirty three patients (group 1) received 200 µg oral and 200 µg vaginal misoprostol, repeated every 6 hours. Twenty seven patients (group 2) received 100 µg oral and 100 µg vaginal misoprostol, repeated every 4 hours. Exclusion criteria were systemic disease, a history of cervical operations, bleeding or spotting during the current pregnancy. If abortion did not occur within forty eight hours, the treatment was considered to be failed. **Results.** The mean induction-abortion interval of the group 2 was found to be significantly shorter than of the group 1 (16.6±8 h versus 10.3 ±7.9 h). The mean total dose of misoprostol of group 2 was significantly lower than of the group 1 (group 1, 1200±529µg; group 2, 622±390 µg). There were no side effects in the groups. **Conclusion.** It was found that lower dose of misoprostol repeated in short intervals was more effective than of the higher doses repeated in long intervals.

**Key words:** Fetus, misoprostol, second trimester, pregnancy termination.

**Geliş tarihi/Received:** 1 Nisan 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 27 Eylül 2010

### İletişim adresi:

Dr. Çağlar Yıldız, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 58140 Sivas. E-posta: dr\_caglaryildiz@yahoo.com

### Giriş

İkinci trimester gebeliklerinin fetal ya da maternal nedenlerden dolayı sonlandırılması gerekli olabilmektedir. İlk trimesterde gebeliklerin sonlandırılmasında genellikle dilatasyon ve küretaj tercih edilirken, ikinci trimesterdeki gebeliklerin sonlandırılması bu yöntemle sorun olabilmektedir. İkinci trimester gebeliklerde fetal-plasental ünitelerin geniş olması, artmış uterin kan akımı ve serviksin olgunlaşmaması işlemi komplike hale getirmektedir. Prostaglandinlerin kullanıma girmesi sayesinde günümüzde bu gebeliklerin sonlandırılması cerrahi yerine prostaglandinler ile gerçekleştirilmektedir.

Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil PGE1) bir sentetik PGE1 analogudur. Prostaglandin E1 uterotonik etkisi nedeniyle doğum indüksiyonunda kullanılmaktadır ayrıca servikal olgunlaşmayı da sağlamaktadır [1] Misoprostol oda ısısında saklanabilmesi, ucuz oluşu ve kolay temin edilebilmesi ve etkinliği nedeniyle tercih edilebilmektedir. Misoprostol gebelik sonlandırmalarında oral, sublingual, intravajinal, intraservikal, ve rektal gibi çeşitli yollar ile başarıyla kullanılmaktadır [2-5]. Fakat ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında hangi yol ile kullanımının daha etkin ve daha az yan etkili olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Misoprostolün yarılanma süresi ağızdan verildiğinde 20-40 dk'dir. Doz 200-800 µg uygulama aralığı ise 3-12 saattir. Yan etkileri bulantı, kusma, halsizlik, titreme ve ateş gibi gastrointestinal sistemde sınırlıdır. Uygulama yolu dikkate alınmadığı takdirde yan etkiler doza bağlıdır.

Bu çalışmanın amacı ikinci trimester gebelik sonlandırmasında kullanılan farklı doz ve doz aralığında oral ve vajinal birlikte kullanılan misoprostol uygulamalarının etkinliği ve yan etkileri açısından incelemektir.

### Gereç ve yöntem

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran 12-24 gebelik haftalarında ve gebeliğin sonlandırılması gereken hastaların geriye dönük olarak toplam 60 hastanın dosyalarının taranması şeklinde 2009-06/84 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Etik Kurulu onayı ile yapıldı. Kliniğimizde kullanılmış olan iki farklı misoprostol protokolü ile tıbbi düşük yaptırılan hastaların klinik sonuçları değerlendirildi (Tablo 1 ve 2). Tüm olguların obstetrik muayenesinin ve tam kan sayımı ve obstetrik ultrasonografi testlerinin yapılmış olduğu görüldü. Ayrıca intrauterin ölü fetuslarda fibrinojen, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı testlerinin yapılmış olduğu görüldü. Bu incelemelerin sonuçlarının yapılmış olan tedavilere engel oluşturmadığı görüldü.

**Tablo 1: Olguların karakteristik özellikleri.**

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş, yıl	27,8±5,5	27,2 ±4,5	0,61
Gravida	3 (2-4)	2 (2-3)	0,12
Parite	1(1-3)	1(0-2)	0,16
Gebelik yaş, hafta	21 (19,5-22,5)	18 (14-21)	0,002

Veriler hasta yaşı için ortalama ± standart sapma, gravida, parite ve gebelik yaşı için median (25-75 persentil) olarak ifade edilmiştir.

**Tablo 2: Grupların gebelik sonlandırma endikasyonları.**

	Grup I, n (%)	Grup 2, n (%)
Fetal anomali	6 (18)	8 (30)
Teratojen ilaç kullanımı	2 (6)	2 (7)
Anhidramnios	13 (39)	3 (11)
İntrauterin ölü fetus	11 (33)	14 (52)
Radyasyona maruz kalma	1(3)	0 (0)

Misoprostol 6 saat ara ile 200 µg oral ve vajinal uygulanmış olan 33 olgu Grup 1 olarak toplandı. Grup 1'deki olgulara 200 µg misoprostol (Cytotec 200 µg, Ali Raif İlaç San. A.Ş. İstanbul) altı saat arayla maksimum 8 doz olmak üzere olarak verilmiştir. Misoprostol 4 saat ara ile 100 µg oral ve vajinal uygulanmış olan 27 olgu Grup 2 olarak toplandı. Grup 2'deki olgulara 4 saat ara ile 100 µg oral ve vajinal misoprostol kullanılmıştır. Vajinal misoprostol tabletlerinin posterior fornikse ilaç kuru olarak uygulanmış olduğu saptandı. 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 plasenta ayrılmasının komplet ya da inkomplet olup olmadığı belirlenmiştir.

Olguların uygulama düşük süreleri ve toplam misoprostol dozu toplanarak kaydedildi.

### Bulgular

Grup 2'nin ortalama uygulama düşük süresinin Grup 1'inkinden anlamlı düzeyde kısa olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup 2'de kullanılan ortalama toplam misoprostol dozunun Grup 1'inkinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Gruplarda hiçbir yan etki tespit edilmemiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: Tedavinin etkinliği.**

	Grup I	Grup 2	p
Uygulama düşük süresi (saat)	16,6±8	10,3±7,9	0,004
Kullanılan ilaç dozu (µg)	1200±529	622±390	0,000
Veriler ortalama ±standart sapma olarak ifade edilmiştir.			

Geçirilmiş sezaryen ve 22 haftalık immatür doğum eylemi ve erken membran rüptürü olan bir olguda misoprostole yanıt alınmadığı ve histerotomi yapıldığı saptandı.

### Tartışma

Gebeliğin ikinci trimestrinde intrauterin fetus ölümü, fetal anomali, radyasyona maruz kalma, anhidramnionoz gibi nedenlerden dolayı gebelik sonlandırılması gerekebilmektedir. İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında non invaziv, kolay uygulanan, ucuz, çabuk sonuç veren ve güvenilir yöntemlerin kullanılması önem kazanmaktadır. Bu amaçla prostaglandinlerin kullanımı her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir [6, 7].

Prostaglandinlerden birçok çalışma yapılmış olan prostaglandin E analogları sulproston, gameprost ve misoprostoldür. 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. Hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda ise bir görüş birliği mevcut değildir. Zieman ve ark. [8] tarafından yapılan, oral ve vajinal uygulamada absorpsiyon kinetikleri açısından incelendiğinde oral uygulamada, plasma misoprostol konsantrasyonunun hızla yükseldiği ve 12,5-60 dk arasında maksimum değere ulaştığı, 120 dk kadar kademeli olarak azalıp daha sonra düşük seviyede kaldığı ancak vajinal uygulamada, 60-120 dk arasında plasma

misoprostol konsantrasyonunun maksimum seviyeye ulaştığı ve oral uygulama ile karşılaştırıldığında, daha yavaş azalma ile uygulamadan 240 dk sonra tepe seviyesinin ortalama %61'i düzeyinde kaldığı saptanmıştır. Meckstroth ve ark. [9] kuru ve ıslak ilaç uygulayarak vajinal,sublingual ve rektal olarak uygulanan misoprostolün absorpsiyonu ve uterin cevabı inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Serum ilaç düzeyi vajinal yola göre sublingual yolda daha düşük saptanmıştır. Fakat tüm uygulama yolları uterin tonusu ve kontraktiletiyi arttırmışlardır. Rektal uygulama en düşük uterin tonus ve en düşük serum ilaç düzeyini sağladığı tesbit edilmiştir. Vajinal misoprostol çeşitli dozlarda minimum yan etki ile 2.trimestr abortuslarını sonlandırmada başarılı bir yöntem olarak saptanmıştır. Denielsson ve ark.[10] tarafından yapılan bir çalışmada ise vajinal misoprostolün oral misoprostole göre daha uzun süren ve şiddeti giderek artan uterin kontraksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir.

Ho ve ark. [11]'lerinin indüksiyon ile düşük arasındaki sürenin primer son nokta olduğu çalışmalarında oral grupta bu sürenin ortalama 27,8 saat iken vajinal grupta ortalama 14,8 saat olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada vajinal misoprostol grubunun ortalama indüksiyon düşük aralığı (702,6±368,8 dk) ile oral grubun ortalama indüksiyon düşük aralığı (719,8±209,9 dk) birbirine benzer olarak tespit edilmiştir. Yirmi dört ve 48 saatlik başarı oranları açısından da oral grup (%83,3 ve %90,0) ile vajinal grup (%86,7 ve %96) arasında fark bulunmamıştır [12].

Prospektif büyük bir çalışmada medikal yöntemler kullanılan ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında üç saat ara ile verilen misoprostol 6 saat ara ile verilene göre daha etkili bulunmuştur ve bu uygulama sadece %3-8 cerrahi müdahale gerektirmiştir. Komplet düşük oranı gebeliğin yaşı büyüdükçe artmaktadır. Rutin yada proflaktik küretaj ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında yapıldığı takdirde hastanın düşük sonrası kanama nedeniyle hastaneye başvurma oranını azaltmamaktadır [13].

Prospektif randomize olarak yapılan bir çalışmada 13-20 haftalık intrauterin ölü fetüs tanısı alan gebe kadınlara ilk doz bir tablet misoprostol uygulamasını takiben bir gruba 200 µg tablet günde 5 kez, 2. gruptaki gebelere ise oral yolla 200 µg misoprostol'ün 5 kez 4 saat arayla uygulanmış misoprostolün ikinci trimester gebeliklerin terminasyonunda ilk doz vajinal uygulanmasını takiben oral veya vajinal yoldan kullanımının benzer etki sağladığı tesbit edilmiştir [14]

Çalışmamızda gebeliğin ikinci trimesterinde intrauterin fetus ölümü, fetal anomali, radyasyona maruz kalma, anhidramniöz gibi nedenlerden dolayı gebelik sonlandırılması amacıyla kullanılmış olan 6 saat ara ile 200 µg oral ve vajinal tekrarlayan dozda misoprostolün, dört saat ara ile 100 µg oral ve vajinal tekrarlayan dozdaki misoprostole göre daha geç düşük yaptırdığı saptanmıştır. Klinik gözlemlerimize göre düşük yaptırılacağı dönemde başkaca bir enfeksiyon geçirenlerde etkinliğinin istenildiği gibi olmaması ve bazı hastalarda hedeflenen düşüğün gecikmesi hala bilimsel olarak anlaşılabilmiş değildir. Misoprostolün kontrollü salınımın sağlanabildiği bir formu geliştirilebildiği takdirde jinekolojik ve obstetrik olgularda çok yarar sağlaması beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Agtibay PM, Ramin KD, Harris DY, Ramsey PS, Ogburn PL Jr. Misoprostol as a labor induction agent. J Matern Fetal Med. 1998; 7: 15-8.
2. Pongsatha S, Tongsong T, Suwanawut O. Therapeutic termination of second trimester pregnancy with vaginal misoprostol. J Med Assoc Thai 2001; 84: 515-9.
3. Pongsatha S, Tongsong T. Second trimester pregnancy termination with 800 mcg vaginal misoprostol. J Med Assoc Thai 2001; 84: 859-63.
4. Pongsatha S, Tongsong T. Intravaginal misoprostol for pregnancy termination. Int J Gynecol Obstet 2004; 87: 176-7.

5. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: A randomized comparative trial. *Hum Reprod*. 2000; 15: 709-12
6. Bergstrom S, Carlson LA, Weeks JR. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev* 1968;20:1-48.
7. El-Refaey H, Hinshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. *Hum Reprod* 1993; 8: 1744-6.
8. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
9. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol*. 2006;108:582-90.
10. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 275-80.
11. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 735-8.
12. Öztürka Y, Esenler İ. İkinci trimester gebelik sonlandırmalarında sublingual, vajinal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması. *Jinekoloji ve Obstetri Dergisi* 2005; Cilt: 2 Sayı: 3 Sayfa: 172-7
13. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update*. 2007;13:37-52.
14. Gül A, Zeteroğlu Ş, Şahin G, Karayel M, Koçar M, Sürücü M. İkinci Trimester Gebeliklerin Sonlandırılmasında Misoprostol'ün İki Farklı Yolla Kullanımı T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11: 20-24