

THE EFFICIENCY OF ORAL MISOPROSTOL PROTOCHOL FOLLOWING INTRAVAGINAL MISOPROSTOL ADMINISTRATION IN SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında, intravajinal yolu takiben oral misoprostol protokolünün etkinliğinin değerlendirilmesi

Dr. S.BARUT, Dr. Ö.ÖZDEMİR, Dr. O. YÜCEL

*Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
Suleymaniye Obstetrics And Gynecology Education And Research Hospital*

ÖZET

Amaç: İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında kullanılan misoprostol protokolünün (intravaginal misoprostol kullanımını takiben oral uygulanan misoprostol) etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi

Materyal ve Metod: Tıbbi nedenlerle 14-28 gebelik haftaları arasında gebeliği misoprostol protokolü ile sonlandırılmış olan 80 olgunun analizi yapıldı. Tüm olgulara 200 mcg misoprostolün (Cytotec 200 mcg tablet x1) vagen posterior fornikse kuru olarak yerleştirilmesini takiben, geçirilmiş sezaryen öyküsü olmayan 67 olguya 4 saat arayla peroral 400 mcg misoprostol (Cytotec 200 mcg x2) maximum 4 doz; geçirilmiş sezaryen öyküsü olan 13 olguya ise; 4 saat arayla peroral 200 mcg misoprostolün (Cytotec 200 mcgx1) maximum 8 doz uygulanmıştır. Olguların 24 saat ve 48 saat sonundaki durumları değerlendirmeye alınmış olup; 48 saat sonrasında abortus/doğum gerçekleşmeyen olgularda yöntem başarısız olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Olguların %85'inde (68 olgu) ilk 48 saatte abortus/doğum gerçekleşmiştir. İlk 24 saatte abortus/doğum yapan olgu sayısı 43 olup; 24 saatteki başarı oranı %53.75'dir. Geçirilmiş sezaryeni olan 13 olgudan 10'unda ilk 48 saatte abortus gerçekleşmiş olup; başarı oranı % 76.9 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız olgu sayısının sınırlı olmasıyla birlikte, hastanemizde ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında kullanılan misoprostol protokolünün etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Ancak; misoprostol için etkili ve güvenilir uygulama şeklinin ve dozunun ne olması gerektiği konusunda henüz fikir birliğine varılabilmemiş değildir. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Anahtar Kelimeler: Misoprostol, Medikal abortus

ABSTRACT

Objectives: The evaluation of misoprostol protocol (orally administered misoprostol following the use of intravaginal misoprostol) in terms of efficiency, reliability, and complications in second trimester termination of pregnancy.

Methods: 80 cases were analyzed in which the pregnancy of women was terminated between 14-28 pregnancy weeks with misoprostol protocol due to medical reasons. After all patients were given 200 mcg dose of misoprostol (Cytotec 200 mcg tablet x1) inserted into dry vagina posterior fornix, 67 patients without a history of previous cesarean section were given maximum 4 doses of 400 mcg oral misoprostol (Cytotec 200 mcg x2) with an interval of 4 hours, and 13 patients with a history of previous cesarean section were given maximum 8 doses of 200 mcg oral misoprostol (Cytotec 200 mcgx1) at 4-hour intervals. The condition of the patients were followed 24 and 48 hours later, and the method was accepted as failure in cases who has not performed any abortion or birth after 48 hours.

Results: In the 85% of cases (68 cases), abortion / birth took place within first 48 hours. The number of cases who performed abortion / birth within first 24 hours is 43 with a success rate of 53.75% Abortion was observed in 10 of the 13 cases with a previous cesarean section within first 48 hours ,and the success rate was 76.9%.

Conclusion: Despite of the limited number of cases, the results showed that in our hospital, misoprostol protocol in second trimester termination of pregnancy is both safe and efficient. However, there is still not a consensus on the amount of dose and the safest application method of misoprostol use. Further comprehensive studies are necessary on this issue.

Key words: Misoprostol, medical abortion

GİRİŞ ve AMAÇ

Maternal ve fetal nedenler ile gebeliğin herhangi bir zamanda sonlandırılması gerekli olabilmektedir. İlk trimester gebeliklerin sonlandırılmasında, dünyanın birçok yerinde ücret, zaman ve uygulanım kolaylığı dikkate alındığında, manuel vakum aspirasyon en sık kullanılan yöntemdir. Manuel vakum aspirasyon öncesi uygulanan servikal dilatasyon, bu müdahalenin en önemli basamağını oluşturur (1). Serviksin mekanik dilatasyonu yapılması durumunda, karşılaşılan en sık komplikasyon uterus perforasyonudur. Uygunsuz servikal dilatasyon sonucu oluşan diğer komplikasyonlar sırasıyla servikal laserasyon, servikal rüptür, inkomplet boşaltma, enfeksiyon ve aşırı kanamadır. Bu yüzden serviksin mekanik dilatasyonunun yaratabileceği komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla, uterusun boşaltılmasından önce servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ajanlar kullanılmalıdır. Bu sayede servikal hasar ve uterin perforasyon riski azaltılabilir (2).

İkinci trimesterdeki gebeliklerin sonlandırılması için de cerrahi yöntemler kullanılabilir. Fakat ikinci trimester gebeliklerde fetal-plasental ünitelerin daha gelişmiş olması, artmış uterin kan akımı ve olgunlaşmamış serviks varlığı işlemi komplike hale getirmekte ve bu konuda özel bir deneyim gerektirmektedir. Bu nedenlerle ve 1970' lerde prostaglandinlerin kullanıma girmesi ile birlikte günümüzde ikinci trimester gebelik sonlandırılmaları cerrahi yerine medikal yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Prostaglandin E (PGE1 ve PGE2) ve F (PGF2) serilerinin potent uterotonik etkileri vardır. Ülkemizde prostaglandinler arasında en sık kullanılanı misoprostoldür. Misoprostol peptik ülser tedavisinde

kullanılan bir sentetik PGE1 (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil analogu) analogudur. Saklanması için özel koşullar gerektirmez, oda ısısında ve yıllarca saklanabilir. Oral, rektal, intravaginal, intraservikal, sublingual ve bukkal gibi çeşitli yollar ile başarıyla kullanılmaktadır. Uygulanımı kolaydır, kolay temin edinilir ve ucuzdur. Uterus kasıcı ve serviks olgunlaştırıcı etkilerinden dolayı düşük indüksiyonunda, serviksin olgunlaştırılmasında, postpartum kanama kontrolünde ve doğum indüksiyonunda kullanılmaktadır (3). Fakat ikinci trimester gebelik sonlandırılmalarında hangi yol ile kullanımının en az yan etki ile daha etkin olduğu konusunda görüş birliği mevcut değildir.

Çalışmamızın amacı; ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında, 200 mcg vaginal misoprostol (PGE1-Cytotec) verilmesini takiben oral misoprostol kullanımını etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından araştırmaktır.

MATERYAL METOT

Çalışmamızda Süleymaniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tıbbi nedenlerle 14-28 gebelik haftalarında misoprostol protokolü ile gebeliği sonlandırılmış olan toplam 80 olgunun analiziyle yapılmıştır.

Gebelerin yaşları, gebelik haftaları, gebelik ve doğum sayıları, abortus sayıları, yaşayan çocuk sayıları, gebeliğin sonlandırılma endikasyonları, bishop skorları, ek hastalıkları olup olmadığı, kaç doz cytotec uygulandığı, ne zaman abortus ve doğum yaptığı, indüksiyon-abortus/doğum intervali (indüksiyon-abortus/doğum intervali, ilk misoprostol dozunun verilmesinden abortus/doğum gerçekleşene kadar geçen zaman dilimini ifade etmektedir), ek indüksiyon başlanıp

başlanmadığı, doğum ağırlıkları, küretaj olup olmadığı ve komplikasyonlar (ishal, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, meme hassasiyeti, ateş, servikal laserasyon ve uterin rüptür) not edilerek değerlendirilmeye alındı.

Hastalara litotomi pozisyonunda vaginal tuşeleri yapılarak; hepsinin Bishop skorunun 3'ün altında olduğu ve tüm olgulara 200 mcg misoprostolün (Cytotec 200 mcg tablet x1) vagen posterior fornixse kuru olarak yerleştirildi. Dört saat sonra, geçirilmiş sezaryen öyküsü olmayan 67 olguya 4 saat arayla peroral 400 mcg misoprostolün (Cytotec 200 mcg x2) maximum 4 doz, geçirilmiş sezaryen öyküsü olan 13 olguya ise; 4 saat arayla peroral 200 mcg misoprostol (Cytotec 200 mcgx1) maximum 8 doz uygulandı. Olguların 24 saat ve 48 saat sonundaki durumları değerlendirmeye alındı. 48 saat sonrasında gebeliği sonlanmayan olgularda yöntem başarısız olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen yaşları 16 ile 47 arasında değişmekte olan toplam 80 olgunun analizi yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 28 ± 7 'dir. Gebelik sonlandırılma haftaları 14 ile 28 arasında değişmekte olup; ortalama gebelik haftası 21 ± 4 'dür.

Parite sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup; ortalama parite sayısı $1,08 \pm 1,7$ ve medyan değeri 0.67'dir. Parite dağılımına bakıldığında olguların %46,2'sinin nullipar, %33,8'inin primipar

ve %20'sinin multipar olduğu görülmektedir. Abortus sayıları 0 ile 3 arasında değişmekte olup; ortalama abortus sayısı 0.42 ± 0.75 ve medyan değeri 0.32'dir. Abortus dağılımına bakıldığında, olguların %71.2'sinin abortusunun olmadığı ve %28.8'inin abortus sayısının 1 ve üzerinde olduğu görülmektedir. Yaşayan çocuk sayısı dağılımına bakıldığında olguların %48.8'inin yaşayan çocuğunun olmadığı, %51.2'sinin yaşayan çocuk sayısının 1 ve üzerinde olduğu görülmektedir.

Olguların %30'unda terminasyon nedeni intrauterin mort fetus (IUMF) iken, %70 olgunun terminasyon nedeni ise fetal anomalilerdi. (% 10 Trizomi 21, %11.2 Arnold Chiari, %7.5 anensefali, %6.2 hidrocefali, %6.2 anhidramnios, %3.7 spina bifida ve % 25.2 diğer)

Tablo 1; Gebelik terminasyon nedenlerinin dağılımı

Terminasyon Nedenleri	Oran (%)
Intrauterin mort fetus	% 30
Fetal anomaliler	% 70
- Trizomi 21	%10
- Arnold Chiari	%11,2
- Anensefali	%7,5
- Hidrocefali	%6,2
- Anhidramniyos	%6,2
- Spina bifida	%3,7
- Diğer	%25,2

Geçirilmiş sezaryeni olan olgularda abortus/doğum intervali minimum 4, maksimum 105 saat olup; ortalama 31 ± 30 saat ve medyanı 17 saat olarak saptanmıştır. Sezaryen öyküsü olmayan multipar olgularda abortus/doğum intervaline bakıldığında minimum 1 saat ve maximum 93 saat olup; ortalama 22.6 ± 22.5 saat ve medyan değeri 13.5 saattir. Sezaryen öyküsü olmayan nulliparlar olgularda abortus/doğum intervaline bakıldığında ise minimum 6 saat, maximum 125 saat olup; ortalama 31.9 ± 24.2 saat ve medyan değeri 26 saattir. Sonuç olarak; nullipar olgularda ilaca başladıktan sonra abortus olana kadar geçen süre, multipar olgularda ilaca

başlandıktan sonra abortus olana kadar geçen süreden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Uygulanan doz miktarına bakıldığında, geçirilmiş sezaryeni olan olgularda ($n=13$) minimum 1 (200 mcg), maximum 9 doz (1800 mcg) olup; ortalaması 5 ± 3 doz (1000 ± 600 mcg) ve medyan değeri 4 doz (800 mcg)'dur. Geçirilmiş sezaryeni olmayan olgularda ($n=67$) ise; minimum 1 (400 mcg), maximum 8 doz (3200 mcg) olup, ortalama $2,9\pm1.5$ doz (1160 ± 600 mcg) ve medyan değeri 2 doz (800 mcg)'dur. Geçirilmiş sezaryeni olmayanları ($n=67$) nullipar ve multipar olarak ayırdığımızda, nulliparlarda ($n=37$) kullanılan doz sayısı minimum 1 (400 mcg), maximum 8 (3200 mcg) doz olup; ortalaması $3,3\pm3$ (1320 ± 1200 mcg) ve medyan değeri 4 doz (1600 mcg)'dur. Mutiparlarda ($n=30$) ise; minimum 1 (400 mcg), maximum 6 doz (2400 mcg) olup; ortalaması $2,5\pm1.5$ (1000 ± 600 mcg) ve medyan değeri 2 doz (800

mcg)'dur. Sonuç olarak; nullipar olgulara uygulanan doz, multipar olgulara uygulanan dozdan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0.05$).

Olguların %85'inde (68 olgu) 48 saatte abortus/doğum gerçekleşmiştir. İlk 24 saatte abortus/doğum yapan olgu sayısı 43 olup; 24 saatteki başarı oranı %53.75'dir. Geçirilmiş sezaryeni olan 13 olgudan 10'unda ilk 48 saatte abortus gerçekleşmiş olup; başarı oranı % 76.9 olarak bulunmuştur.

Komplikasyon açısından değerlendirildiğinde; toplam 4 hastada komplikasyon gelişmiş olup; 1 olguda (%1.25) kollumda laserasyon ve 3 olguda (%3.75) da ateş saptanmıştır. 66 olguya (%82.5) abortus/doğum sonrası küretaj uygulanmıştır. Yöntemin başarısız olarak kabul edildiği, 48 saatte abortus/doğum yapmayan 12 olgunun 3'ü geçirilmiş sezaryenli olup, bunlarda başka yöntemler (balon, rivanol) uygulanarak abortus veya doğum gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2; Abortus/doğum intervaline göre dağılım

Abortus/Doğum İntervali	Minimum (saat)	Maksimum (saat)	Ortalama (saat)	Medyan (saat)
Multipar olgular (sezaryen öyküsü olmayan)	1	93	$22.6\pm22,5$	13,5
Nullipar olgular (sezaryen öyküsü olmayan)	6	125	31.9 ± 24.2	26
Geçirilmiş sezaryen öyküsü olanlar	4	105	31 ± 30	17

Tablo 3; Uygulanan doz miktarının dağılımı

Uygulanan doz miktarı	Minimum (mcg)	Maksimum (mcg)	Ortalama (mcg)	Medyan (mcg)
Multipar olgular (sezaryen öyküsü olmayan)	400	2400	1000 ± 600	800
Nullipar olgular (sezaryen öyküsü olmayan)	400	3200	1320 ± 1200	1600
Geçirilmiş sezaryen öyküsü olanlar	200	1800	1000 ± 600	800

TARTIŞMA

Günümüzde prenatal ultrasonografi ve serum tarama testlerinin kullanımı ile ölü fetüs ve fetal malformasyonların

antenatal tanısı giderek artmaktadır. Tüm gebeliklerin %15'inin sonlandırılması için indüklenmesi gerekmektedir. Bu nedenlerle prostaglandin kullanımı giderek

artmaktadır. Prostaglandinler ve analogları kullanılarak yapılan gebelik sonlandırmaları, cerrahi yolla yapılan gebelik sonlandırmalarına alternatif sağlamaktadır. İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostol kullanımı; noninvazif, uygulanımı kolay, maliyeti düşük, çabuk sonuç veren ve güvenli uygulanması nedeniyle önem kazanmıştır (4). Misoprostol ucuz ve kolay saklanabilen bir ajan olmasına rağmen servikal olgunlaştırma amacıyla ruhsatlandırılmamış olması bu ajanın kullanımını sınırlandırmaktadır. Yine de dünya genelinde düşük dozlardaki kullanımı devam etmektedir. Güncel literatürde prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu için kullanılabileceği bildirilmektedir (5,6). Ancak misoprostol için etkili ve güvenilir uygulama şeklinin ve dozunun ne olması gerektiği konusunda henüz fikir birliğine varılabilmemiş değildir (6,7).

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 80 olgunun 68'inde (%85) misoprostol ile ilk 48 saatte abortus/doğum gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bugallo ve ark. 22 haftaya kadar olan gebelerde ilk 48 saatte %89 komplet abortus oranları bildirmişlerdir (8). Özdemir ve ark. 123 olgu üzerinde yaptıkları ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostol kullanımında ilk 48 saatte %91 başarı gerçekleştiğini bildirmişlerdir (9). Özturka ve ark. ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında sublingual, vaginal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması adlı çalışmasında, oral gruptaki 30 olguya önce vagen posterior fornixe 100 mcg misoprostol (Cytotec 200 mcg/2) devamında 2 saat arayla peroral 100 mcg misoprostol (Cytotec 200mcg/2) uygulamışlardır. Olgular 24 saatte abort etmezse aynı dozlar tekrarlanarak 48 saat sonundaki durumları değerlendirmeye alınmıştır. İlk 24 saatteki başarı oranı %83,3 (n=25) ve ilk 48 saatteki başarı oranı %90 (n=27) olarak belirlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise; ilk 24

saatteki başarı oranı %53.75 (n=43) ve ilk 48 saatteki başarı oranı %85 (n=68) olarak tespit edilmiştir. Prospektif randomize olarak yapılan bir çalışmada 13-20 haftalık intrauterin ölü fetüs tanısı alan 60 gebe kadına ilk doz bir tablet vaginal misoprostol uygulamasını takiben 1. gruba (n=30) 200 mcg tablet günde 5 kez vaginal, 2. gruptaki gebelere (n=30) ise oral yolla 200 mcg misoprostol 4 saat aralarla 5 kez uygulanmıştır. 1. gruptaki 30 gebenin 23'ünde (%76.7), 2. gruptaki 30 gebenin 22'sinde (%73.3) komplet abortus gerçekleşmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ilk doz vaginal misoprostol uygulanmasını takiben oral veya vaginal yoldan misoprostol kullanımının benzer etki sağladığı tespit edilmiştir (11).

İkinci trimester medikal abortuslardan sonra plasenta retansiyonu veya inkomplet abortus önemli problem olarak karşımıza çıkmakta ve cerrahi müdahale gerektirmektedir. Misoprostolün bu amaçla kullanıldığı ilk çalışmalarda %80 ve daha fazla olguya küretaj yapılmak zorunda kalındığı bildirilmiştir (12,13). Daha sonraki çalışmalarda bu oranın % 5 ve daha altına düştüğü gösterilmiştir (14,15). Prospektif büyük bir çalışmada medikal yöntemler kullanılan ikinci trimester gebelik sonlandırılmalarında 3 saat ara ile verilen misoprostolün 6 saat ara ile verilene göre daha etkili olduğu gösterilmiş ve inkomplet abortus oranı %8 olarak bulunmuştur. Gebeliğin yaşı büyüdükçe komplet abortus oranı artmaktadır ve abortus sonrası küretaj gerekmemektedir (16). Özturka ve ark. ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında sublingual, vaginal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması adlı çalışmalarında, her üç grupta inkomplet abortus oranı yüksek (sublingual %70, vaginal %69 ve oral %85.2) olup; gruplar arası benzerdir. Rutin kavite kontrolünün yapılması abortus etme sürecinden sonra kaynaklanan kanama miktarını azaltmıştır. Özturka'nın bu çalışmasındaki misoprostol sonrası inkomplet abortus oranının yüksek olması, kavite kontrolünün rutin olarak

yapılmasını desteklemektedir (10). Bizim çalışmamızda 80 vakadan 66'sına (%82.5) abortus sonrasında küretaj işlemi uygulanmıştır. Çalışmamızda abortus sonrası küretaj oranının yüksek olması, abortus sonrasında kanamanın sınırlandırılması ve plasenta retansiyonu açısından rutin kavite kontrolünün yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Ateş, bulantı, kusma ve ishal misoprostol uygulanmasına bağlı oluşabilecek yan etkilerdir. Shetty ve ark. vaginal misoprostol uygulamalarında %27,8 hastada bulantı ve kusma gördüklerini rapor etmişlerdir (17). Tang ve ark. yapmış olduğu çalışmada, sublingual misoprostol ile ilgili en belirgin yan etkiler ishal ve ateş olup; %94,4 ve %77,8 oranında bulmuşlardır (18). Çalışmamızda sadece 3 olguda (%3.75) ateş (>38C) ve 1 olguda kollumda laserasyon saptanmıştır.

Günümüzde giderek artan sezaryen oranları nedeniyle, ikinci trimester gebelik terminasyonu planlanan hastalarda geçirilmiş sezaryen öyküsü ile sıkça karşılaşmaya başlanmıştır. Sezaryen geçirmiş olgularda ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında misoprostol kullanımının uterus rüptürlerine neden olması bu ilacın kullanımı konusunda endişelere yol açmaktadır (19). Uterus alt segment transvers kesisi olan olgularda misoprostolün ikinci trimester gebelik sonlandırmaları için güvenle kullanılabileceğini bildiren yayınlargiderek artmakla birlikte uterus rüptürü riskinin gerçek insidansı bilinmemektedir (20). Geçirilmiş sezaryen öyküsü varlığında misoprostol kullanımının kontrendike olmadığını ancak, bu hastalarda uterus rüptürü riskinin yüksek olması nedeniyle takiplerinde dikkatli olunması gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (19,21). Bununla birlikte misoprostolün uterus skarı olan kadınlarda ikinci trimester gebelik terminasyonu amacıyla kullanımının güvenilirliği halen tartışmalıdır. İkinci trimester gebeliklerde meydana gelen uterus rüptürlerinin pek çoğunda daha

önceden geçirilmiş uterus cerrahi öyküsü bulunmaktadır (22). Chapman ve ark. ikinci trimesterde tek veya multipl ajanların kullanıldığı 606 gebelik terminasyonu vakasını taramışlar ve geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunan hastalarda uterus rüptür oranının belirgin derecede artış saptamışlardır (23). Meydana gelen 4 uterus rüptür vakası da 22-24 hafta arasında ve oksitosik ajanların kullanıldığı vakalar olarak bildirilmiştir. Ateiza ve ark. midtrimester abortus uygulanan 1625 hastayı taramışlardır. Geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunan 76 hastadan birinde (%1,3) uterus rüptür meydana gelmiştir. (24) Geçirilen sezaryen sayılarının birden fazla olması durumunda uterus rüptür riskindeki artış tam olarak bilinmemektedir. Miller ve ark., sezaryen sonrası normal doğum denemesi yapılan 12.707 hastada bir ve iki sezaryen geçirenlerde uterus rüptür oranlarını sırasıyla % 0,6 ve % 1,8 olarak bildirmişlerdir (25). Dickinson, gebelikleri 14-28 hafta arasında değişen 720 ikinci trimester misoprostol ile gebeliği sonlandırılan hastalarda 78'inin daha önce bir, 19'unun iki ve dördünün üç sezaryen geçirdiği seride uterus rüptür vakası tespit etmediğini ifade etmektedir ve daha önce uterus alt segment insizyon sezaryen olan hastalarda misoprostol kullanılabileceğini bildirmektedir (26). Mısır'da yapılan bir çalışmada 16-26 gebelik haftasında geçirilmiş sezaryene bağlı uterus skarı olan 50 hastaya gebelik sonlandırılması için 200 mcg misoprostol 4 saatte bir toplam 4 doz vaginal uygulanmıştır ve başarı oranı %90 olup; uterus rüptür saptanmamıştır (27). Aslan ve ark. 91 olguyu içeren retrospektif analizlerinde misoprostol indüksiyonunun sezaryen geçirmiş olgularda uterus rüptürü riskini iki kat arttırdığını göstermişler, maternal güvenilirlik açısından dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir (28). Çalışmamızda 13 olguda geçirilmiş sezaryene bağlı uterus skarı mevcuttu. Bu grupta uygulanan misoprostol dozu minimum bir, maximum 9 doz olup; ortalama 5±3 doz saptanmıştır. Abortus

gerçekleşene kadar geçen süre minimum 4 saat maximum 105 saat olup; ortalama 31 ± 30 saattir. İlk 48 saatteki başarı oranı ise; %76.9 (10 olgu) olarak tespit edilmiştir. Üç olguda misoprostole ek olarak balon uygulanmıştır. Sezaryen geçirmiş olgu sayımız az olmakla birlikte bu olguların hiçbirinde misoprostol kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

1997'de Zieman ve ark. tarafından yapılan oral ve vaginal uygulamada absorpsiyon kinetiklerinin değerlendirildiği çalışmada oral uygulamada, plazma misoprostol konsantrasyonunun hızla yükseldiği ve 12.5-60.0 dakika arasında maximum değere ulaştığı, 120 dakikaya kadar kademeli olarak azalıp daha sonra düşük seviyede kaldığı ancak vaginal uygulamada, 60-120 dakika arasında plazma misoprostol konsantrasyonunun maximum seviyeye ulaştığı ve oral uygulama ile karşılaştırıldığında, daha yavaş azalma ile uygulamadan 240 dakika sonra tepe seviyesinin ortalama %61'i düzeyinde kaldığı saptanmıştır. Vaginal ve oral misoprostol arasındaki bu biyoyararlanım ve tepe plazma konsantrasyonundaki farkın, oral misoprostolün karaciğerden zorunlu geçişi nedeniyle metabolize edilmesi, aynı durumun vaginal kullanımda söz konusu olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (29). Denielsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vaginal misoprostolün oral misoprostole göre daha uzun süren ve şiddeti giderek artan bir paternde uterin kontraksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (5). Ho ve ark.'larının indüksiyon ile abortus arasındaki sürenin (interval) primer son nokta olduğu çalışmalarında oral grupta ortalama 27.8 saat iken vaginal grupta ortalama 14.8 saat olarak bulunmuştur (30). Tang ve ark. 2002 yılında misoprostolün farmakokinetiği ile ilgili bir çalışmada sublingual, oral, vaginal ve sulandırılarak uygulanmış vaginal tek doz 400 mcg misoprostolü karşılaştırmışlardır. Uygulama sonrası sublingual yolla

misoprostolün en yüksek konsantrasyonu anlamlı olarak oral ve vaginal uygulamaya göre daha yüksek tespit edilmiştir. Sublingual misoprostolün konsantrasyon-zaman eğrisi değerlendirildiğinde uygulanma sonrası 6 saatlik zaman diliminde en yüksek bioavalibiliteye sahip yöntem olduğu tespit edilmiştir (31). Prospektif randomize bir çalışmada, sublingual uygulama ile (400 mcg misoprostol her 3 saatte bir) oral uygulama (400 mcg misoprostol her 3 saatte bir) karşılaştırılmıştır (her iki gruba da misoprostolden 36-48 saat önce 200 mg mifepriston verilmiştir). Bu çalışmaya göre, 24 saatlik abortus başarıları sublingual grupta %91,4, oral grupta %85 olarak tespit edilmiştir ($p > 0.05$). İndüksiyon-abortus intervallerine bakıldığında ise, sublingual grupta (5,5 saat) abortusların oral gruba (7.5 saat) göre daha kısa sürdüğü izlenmiştir (32). Yan etkiler iki grup arasında benzer olarak bulunsa da sublingual grupta ateş oranı daha fazla bulunmuştur. Meckstroth ve ark. kuru ve ıslak ilaç uygulayarak, vaginal, sublingual ve rektal olarak uygulanan misoprostolün absorpsiyonu ve uterin cevabı inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Serum ilaç düzeyi vaginal uygulamaya göre sublingual uygulamada daha düşük saptanmıştır. Fakat tüm uygulama yolları uterin tonusu ve kontraktiletiyi arttırmışlardır. Rektal uygulamanın en düşük uterin tonus ve en düşük serum ilaç düzeyini sağladığı tespit edilmiştir. Vaginal misoprostol, çeşitli dozlarda minimum yan etki ile ikinci trimester gebelik sonlandırılması için başarılı bir yöntem olarak saptanmıştır (33). Ülkemizde yapılan bir çalışmada vaginal misoprostol grubunun ortalama indüksiyon abortus aralığı ($702,6 \pm 368,8$ dk) ile oral grubun ortalama indüksiyon abortus aralığı ($719,8 \pm 209,9$ dk) birbirine benzer olarak tespit edilmiştir. 24 ve 48 saatlik başarı oranları açısından da oral grup (%83,3 ve %90) ile vaginal grup (%86,7 ve %96) arasında fark bulunmamıştır ancak sublingual yoldan uygulanan

misoprostolün abortus oluşturma süresinin (491.2±177.3 dk) vaginal ve oral misoprostole göre anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur (p<0.01) (10).

Çalışmamızda indüksiyon başlangıcı ile abortus/doğum gerçekleşene kadar geçen ortalama süre, tüm vakalar için 28±25 saat (1-125 saat), nulliplarlarda 31.9±24.2 saat (6-125 saat), multiparlarda 22.6±22.5 saat (1-93 saat) ve geçirilmiş sezaryeni olanlarda ise; 31±30 saat (4-105 saat) olarak tespit edilmiştir. Nullipar olgularda geçen zaman multipar olgularda geçen zamandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0.05). Kullanılan misoprostol dozu, nulliplarlarda ortalama 3.3±1.3 (1-8 doz) iken multiparlarda ortalama 2.5±1.5 (1-6 doz) doz olarak saptanmıştır ve nullipar olgularda kullanılan toplam doz multipar olgularda kullanılan toplam misoprostol

dozundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Bu sonuçlar indüksiyon ajanlarına nullipar ve multipar kadınların verdikleri yanıtların farklı olduğunu gösteren daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (34,35). Goh ve ark., bu durumun iki grup arasında serviksin kompliyansındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (34).

Sonuç olarak; bulgularımız olgu sayısının sınırlı olmasıyla birlikte, hastanemizde ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında kullanılan misoprostol protokolünün etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Ancak; misoprostol için etkili ve güvenilir uygulama şeklinin ve dozunun ne olması gerektiği konusunda henüz fikir birliğine varılabilmiş değildir. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fong YF, Singh K, Prasad RNV. A comparative study using two dose regimens (200 mcg or 400 mcg) of vaginal misoprostol for preoperative cervical dilatation in first trimester nulliparae. BJOG.1998 Apr;105:413-417
2. Ngai SW, A.u Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gameprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. Contraception. 1995;51:347-350
3. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III, John C.Hayth, Katharine D. Wenstrom. Induction and Augmentation of Labor. Williams Obstetrics 2001 page 469-481
4. El-Refaei H, Templeton A . Early induction of abortion by a combination of mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route . Contraseption 1994;49:111-4
5. Gemzell-Danielsson, K., Marions, L., Rodriguez, Spur, B.W., Wong, P.Y.K. and Bygdeman, M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obstet Gynecol. 1999;93:275-280
6. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. Obstet Gynecol 2002; 99:145-53
7. Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. Obstet Gynecol 2002; 99:1080-4
8. Bugallo A, Bigue C, Almeida L: Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. Contraseption 1993;36:226-229
9. 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
10. Özturka Y, Esenler İ. İkinci trimester gebelik sonlandırmalarında sublingual,vaginal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması. Jinekoloji ve Obstetri Dergisi 2005; cilt:2 Sayı:3 Sayfa:172-7
11. Gül A,Zeteroğlu Ş, Şahin G, Karayel M, Koçar M, Sürücü M. İkinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostolün iki farklı yolla kullanımı.T. Klin Jinekolo Obst 2001;11:20-24
12. Thong KJ,Robertson J, Baird dt. Retrospective study of 932 second trimester terminations using gamprost. Prostaglandins 1992 ;44:65-74
13. Rodger MW, Baird DT. Pre-treatment with mifepristone reducesinterval between prostoglandin administrations and expulsion in second trimester abortion. Br.J . Obstet. Gynaecol 1990;97:41-5
14. El-Refaei, H.,Calder, L., Wheatley, D.N. and Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gameprost. Lancet. 1994;343:1207-1209
15. El-Refaei 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
16. Llalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell Danielsson K. Midtrimester induced abortion: a review. Hum Reprod Update.2007;13:37-5
17. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. BJOG 2001; 108:238-43
18. Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. Contraception 2001;64:315-317

19. Berghahn L, Christensen D, Droste S. Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001;98:976-977
20. Pongsatha S, Tongsong T. Misoprostol for second trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:61-62
21. Choy-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1115-7
22. Levran SG, Wingate M. Midtrimester uterine rupture: a case report. *J Reprod Med* 1996;41:186-90
23. Chapman S, Crispens MA, Owen J, Savage K. Complications of mid-trimester pregnancy terminations: the effect of prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:356
24. Atienza MF, Burkman RT, King TM. Midtrimester abortion induced by hyperosmolar urea and prostaglandin F2 in patients with previous cesarean section: clinical course and potential for uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:55-9
25. Miller DA, Diaz FG, Paul RH. Vaginal birth after cesarean : a 10-year experience. *Obstet Gynecol* 1994;84:255-8
26. Dickinson JE. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):352-6
27. V.C.Y. Lee et al. Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2010) 1-11
28. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 15;113(1):45-8
29. Zieman, M., Fong, S.K., Benowitz, N.L., Bankster, D. and Darney, P.D. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. 1997;90:88-92
30. Ho, P.C., Ngai, S.W., Liu, K.L., Wong, G.C.Y. and Lee, S.W.H. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90:735-38
31. Tang OS, Schweer H, Seybert HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002 Feb;17(2):332-336
32. Tang OS, Chan CC, Kan AS, Chung Ho P. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12-20 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005
33. 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
34. Goh SE, Thong KJ. Induction of second trimester abortion (12-20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception* 2006; 73(5):516-9
35. Thong KJ, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:758-61