

İkinci ve Üçüncü Trimestr Gebelik Sonlandırmalarında Misoprostol Etkinliği

Yıldız Uyar, Sultan Buğday, Serçin Ordu, Yeşim Baytur

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Manisa

Özet

Amaç: 12-35.gebelik haftaları arasında vajinal misoprostol kullanılarak sonlandırma yapılan 87 olgunun retrospektif analizi ve 2. ve 3.trimestr gebelik sonlandırmalarında misoprostol kullanımının güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi

Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2006 ve Kasım 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji polikliniğine başvuran ve 12 haftanın üzerinde gebeliği sonlandırılan toplam 87 olgu dahil edildi. Sezaryan nedeniyle uterus-ta skarı olan 8 olgu ve geçirilmiş uterus cerrahisi olmayan 79 olgunun retrospektif analizi yapıldı. Tüm olgulara indüksiyon ajanı olarak vajinal misoprostol uygulandı. Sezaryan geçirmiş olgularda kontraksiyonlar başlayana kadar 12-24. haftalar arasında 200 µg, 24. haftadan sonra 100 µg misoprostol başlangıç dozunu takiben her 4 saatte bir 200 µg eklenerek 24 saat bitimine kadar devam edildi. Uterusta skarı olmayan olgularda ise 12-24. haftalar arasında 400 µg başlangıç dozu sonrası her 4 saatte bir 400 µg, 24. haftadan sonra 200 µg başlangıç dozunu takiben her 4 saatte bir 200 µg uygulandı. 24 saat bitiminde kontraksiyonların başlamaması durumunda 12 saatlik dinlenme periyodunu takiben aynı doz şeması tekrarlandı, gerekirse başka bir yöntem de eklendi.

Bulgular: 53 vaka (%60.9) nullipar, 34 vaka (%39.1) multipardı. 49 (%56) olgu 12-20. gebelik haftaları arasında, 38 (%44) olgu 20. gebelik haftasının üstündeydi. İndüksiyon başlangıcı ile gebeliğin sonlanması arasında geçen ortalama süre tüm vakalar için 28.5 saat (1-137 saat), nulliparlarda 30.8 saat, multiparlarda ise 24.8 saat idi, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.32$). 16 vakada (%18) gebeliğin sonlanma süresi 48 saatin üstündeydi. 10 vakada (%11.5) sonlandırmanın tamamlanması için ek bir yöntem kullanımı gerekti. Sezaryan geçirmiş olgularda ek yöntem kullanımı uterus-ta skarı olmayan olgulara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla % 25, % 10; $p=0.000$). 1 olguda ateş ve kanama, 1 olguda ise kanama olmak üzere 2 olguda komplikasyon gelişti (%2.3), her 2 olguda nullipardı. Kanama nedeniyle 1 olguya sezaryan sekiyo yapıldı. Uterus rüptürü hiçbir vakada görülmedi.

Sonuç: Vajinal misoprostol kullanımı ikinci ve üçüncü trimester gebelik terminasyonu için oldukça etkili, güvenli ve non-invaziv bir yöntemdir. Ancak uterus-ta skarı olan olgular için güvenilirliği açısından daha geniş serili çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Misoprostol, Gebelik terminasyonu, İndüksiyon, İkinci ve üçüncü trimester.

Misoprostol efficacy in second and third trimester pregnancy terminations

Objective: Retrospective analysis and evaluating reliability and efficiency of misoprostol in 87 cases having pregnancy termination by using vaginal misoprostol between 12 and 35 weeks' gestation.

Methods: The present study was conducted at Celal Bayar University, Gynecology and Obstetrics Clinic, Perinatology unit between January 2006 and November 2008. A total of 87 cases at more than 12 weeks gestation, including 8 cases having uterine scars due to previous cesarean section and 79 cases having no previous uterine surgery, underwent pregnancy termination and were retrospectively analyzed. In all the cases, the induction agent administered was vaginal misoprostol. In cases having previous cesarean delivery, following the initial dose of 200 µg between 12-24 weeks' gestation and 100 µg at more than 24 weeks', misoprostol was administered 200 µg every 4 hours for a period of 24 hours until contractions started. In cases having no uterine scar, following the initial dose of 400 µg between 12-24 weeks' and 200 µg after 24 weeks', misoprostol was added 400 µg and 200 µg every 4 hours for a period of 24 hours, respectively. If needed, the same dose scheme was repeated after a 12 hours resting period and, in case of failure, an additional method was used.

Results: 53 cases (60.9%) were nulliparous and 34 cases (39.1%) were multiparous. 49 out of 87 (56%) cases were between 12 and 20 weeks' gestation, while 38 (44%) cases were at more than 20 weeks' gestation. The median induction-to-termination interval which was 28.5 h (1-137 h) for all the cases was 30.8 h in nulliparous cases and 24.8 h in multiparous cases, and no statistically significant difference was detected ($p=0.32$). In 16 cases duration of pregnancy termination was over 48 h. In 10 cases (11.5%) pregnancy termination was achieved by using an additional method. Compared to the cases having no uterine scar, additional methods were used significantly more in cases having previous cesarean delivery (25% versus 10%; $p=0.000$). 2 cases developed complications (23%): fever and hemorrhage in one case and hemorrhage in one case. 1 case underwent cesarean section due to hemorrhage. No uterine rupture was observed in the cases.

Conclusion: Using vaginal misoprostol is a fairly safe, efficient and non-invasive method in second and third trimester pregnancy termination. However, studies with wider series are needed to assess reliability of using misoprostol in cases with uterine scarring.

Keywords: Misoprostol, Termination of pregnancy, Induction, Second and third trimester.

Giriş

Son yıllarda obstetrik pratikte tıbbi endikasyonlu gebelik sonlandırmalarının indüklenmesinde prostaglandinler ve analogları oldukça sık kullanılmaktadır. Günümüzde prenatal ultrasonografi ve serum tarama testlerinin kullanımı ile fetal malformasyonların antenatal tanısının giderek fazlalaşması¹ ve tüm gebeliklerin %15'inde gebeliğin sonlandırılması için indüklenmesi gereksinimi² bu amaçla prostaglandin kullanımını arttırmaktadır. Sezaryanla doğum sayılarının çoğalması³ ve tıbbi endikasyonlarla gebelik sonlandırmalarının artması prostaglandin analoglarının sezaryan geçirmiş hastalarda da kullanımını arttırmaktadır. Prostaglandinler ve analogları kullanılarak yapılan gebelik sonlandırmaları cerrahi yolla yapılanlara güvenli bir alternatif sağlamaktadır.⁴ Misoprostol gastroduodenal ülserlerin profilaksisi ve tedavisi için kullanılan sentetik bir prostaglandin E1 analogudur, uterotonik etkisinden dolayı gebelikte kullanımı kontrendikedir.⁵ 2.veya 3. trimester gebelik sonlandırmalarında güvenli, etkili, ucuz, minimal yan etkilerin görüldüğü hızlı bir sonlandırmanın sağlanması temel amaçlardır. Bu amaçları sağlamada pek çok ülkede lisanslı olmadığı halde misoprostol kullanımı

çok yaygındır.⁶ Misoprostol daha önceleri kullanılan diğer prostaglandin analogları gibi özel transfer ve depolama koşulları gerektirmeyen, ucuz bir ilaçtır. Oral yolla da kullanılabilir ve daha az gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Son zamanlarda canlı term fetuslarda doğumu indüklemek amacıyla da kullanılmaktadır.⁷ Ancak sezaryan geçirmiş olgularda 2.trimester gebelik sonlandırmalarında vajinal misoprostol kullanımının uterus rüptürlerine neden olması⁸ ve uterusda daha çok taşisistole yol açması⁹ bu ilacın kullanımı konusunda endişelere yol açmaktadır. Uterus alt segment transvers kesisi olan olgularda 2. trimester gebelik sonlandırmaları için güvenle kullanılabileceğini bildiren yayınlar¹⁰ giderek artmakla birlikte uterus rüptürü riskinin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmada 2. ve 3. trimester gebelik terminasyonlarının indüklenmesinde intravajinal misoprostol kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Ocak 2006-Kasım 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji polikliniği hasta-

larından maternal veya fetal endikasyonlarla 12.gebelik haftası üzerinde vajinal misoprostol kullanılarak gebeliği sonlandırılan 87 olgunun retrospektif analizi ile yapıldı. Tüm olguların parite, gebelik haftası, obstetrik hikaye, uterus-ta skar varlığı, endikasyonları, ek bir yöntem gerekip gerekmediği, indüksiyonun başlangıcı ile gebeliğin sonlanması arasında geçen süre ve komplikasyonları kaydedildi. Gebelik sonlandırılması hakkında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji konsey kararı alındıktan sonra gebeliğin misoprostol kullanılarak sonlandırılacağı konusunda tüm hastalara misoprostolun gebelik sonlandırmalarında kullanımı ile ilgili lisanslı olmadığı ve komplikasyonları hakkında açıklayıcı bilgi içeren aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Terminasyon için uygulanacak vajinal misoprostol protokolü gebelik haftası ve uterus-ta skar olup olmasına göre belirlendi. 24. gebelik haftasından daha küçük gebeliklerde sezaryan geçirmiş olgularda 1X200 µg, uterus-ta skar olmayan olgularda ise 2X200 µg misoprostol (CytotecR, Pfizer) posterior vajinal fornixe yerleştirildi. Başlangıç dozu sonrası kontraksiyonlar başlayana kadar ilk gün her 4 saatte bir başlangıç dozlarında vajinal misoprostol uygulaması tekrarlandı. 24. gebelik haftasından büyük gebeliklerde canlı fetuslarda misoprostol protokolü başlanmadan önce ultrasonografi eşliğinde intrakardiyak letal doz potasyum chloride uygulaması ile fetosid yapıldı. Akabinde sezaryan geçirmiş olgularda 1X100 µg, uterus-ta skar olmayanlarda 1X200 µg vajinal misoprostol başlandı. Ağrıların başlamaması durumunda 4 saatte bir 1X200 µg misoprostol uygulaması tekrarlandı. Her iki grupta da ilk 24 saat bitiminde kontraksiyonlar başlamamışsa 12 saat dinlenme periyodu sonrası vakanın özelliklerine uygun doz şeması aynı

şekilde yeniden başlandı. İlk misoprostol uygulamasından 48 saat geçtiği halde gebelik sonlanmadıysa ek bir yönteme de başvuruldu. Bu yöntemler oksitosin kullanımı, servikal kanala foley kateter ve traksiyon uygulaması veya sezaryanla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ağrı kontrolünde vakalar istediğinde epidural analjezi yapıldı. Vajinal misoprostol uygulamasını takiben her 4 saatte bir olgunun vital bulguları ve yan etkiler kaydedildi. Ateş 38.5°C ve üzeri olanlarda 1 gr parasetamol ve gerekirse soğuk kompres uygulandı. Gereken hastalara antiemetik ajan olarak metoclopramide 10 mg 8 saatte bir ve cyclizine 50 mg 8 saatte bir verildi. İlk misoprostol uygulamasından fetusun çıkışına kadar geçen zaman indüksiyon-terminasyon süresi olarak tanımlanırken terminasyonun tamamlanması için ek yöntem gerektirmesi misoprostol başarısızlığı olarak tanımlandı. Fetusun çıkışından sonra 1 saat plasentanın atılımı için beklendi, fetus ve plasenta komplet atılımın kontrolü için hasta ultrasonografi eşliğinde dikkatlice değerlendirildi. Terminasyonun tam sağlandığından şüphe edildiğinde veya rest plasentaya ait bulgu varlığında uterusun cerrahi boşaltımı planlandı ve akabinde 2 saat kanama kontrolü için tüm hastalar doğumhanede gözlendi. Tüm kadınlar terminasyondan 1 ay sonrasına kontrole çağrıldı. Olgulardan elde edilen tüm veriler SPSS (15.0 for Windows) programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenler için Mann-Whitney U test, kategorik değişkenler için ki-kare test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada 3 yıllık süre içinde 12-35. gebelik haftaları arasında maternal veya fetal endikasyonlarla sonlandırma yapılan 87 kadının sonuç-

Tablo 1. Çalışma grubu karakteristikleri.

	Nullipar (n=53)	Multipar (n=34)	Total (n=87)
Ortalama yaş	25.33 (±4.62)	31.16 (±5.1)	27.6 (±5.5)
Ortalama gestasyonel yaş	18.77 (±5.34)	20.81 (±6.83)	19.74 (±5.65)
≥24 hafta gebelik (%)	14 (26.4)	18 (53)	32/87 (37)

Tablo 2. Terminasyon endikasyonları.

Endikasyon	n	(%)
Trisomi 21	3	(3.5)
Trisomi 21 dışındaki kromozal anomaliler	2	(2.3)
IUMF	10	(11.5)
Anhidramnios	9	(10.3)
Maternal hastalık	3	(3.5)
Diğer konjenital anomaliler	53	(60.8)
Hidrops fetalis	4	(4.6)
Teratojen	1	(1.2)
İkizden ikize transfüzyon sendromu	2	(2.3)

ları analiz edildi. Tablo 1 vajinal misoprostol uygulamasıyla 2. veya 3. trimesterde gebeliği sonlandırılan bu olguların karakteristiklerini, Tablo 2 terminasyon endikasyonlarını göstermektedir. 53 vaka (%60.9) nullipar, 34 vaka (%39.1) multipardı. Nullipar ve multipar kadınlar arasında indüksiyon-terminasyon süresi açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.32$), kullanılan misoprostol dozu açısından gerekli toplam doz nullipar kadınlarda anlamlı yüksekti ($p=0.019$). Tedavi sonuçları Tablo 3'de verilmektedir. Tüm olguların %49'unda ilk 24 saatte terminasyon sağlandı. Nullipar kadınların %52'sinde misoprostol uygulamasından sonraki 24 saat içinde terminasyon gerçekleşirken multipar kadınların %44'ünde ilk 24 saat içerisinde tamamlandı. Olguların %63'ünde 36 saat içinde gebelik sonlanırken %70 olguda 48 saat içinde sonlandı. Terminasyonların tümü 4 gün

içerisinde gerçekleşti. Sadece 1 olguda vajinal misoprostolle indüksiyona ek olarak diğer yöntemlerde kullanıldığı halde gebeliğin sonlanamaması üzerine sezaryan seksiyoy yapıldı. 17 haftalık ölü fetus nedeniyle indüksiyon yapılan nullipar olguda kanama sebebiyle diğer ek yöntemler de kullanılarak terminasyon vajinal yolla tamamlanmak istendi, ancak başarı sağlanamadı ve 55. saatte gebelik sezaryan yapılarak sonlandırıldı. Olguların % 90.8'i ($n=79$) daha önce cerrahi geçirmemiş, uterus skarı olmayan vakalardı, % 9.2'si ($n=8$) sezaryan geçirmişti. Daha önceden sezaryan geçirmiş olgular içinde 3 olgu 24. gebelik haftası üstündeydi. Tüm olguların % 11.5 ($n=10$) kadarında ek yöntem kullanımı gerekti. Gebelik sonlandırması için ek yöntem gerektiren olguların 7'si nullipar, 3 olgu multipardı ve multipar olguların 2'si sezaryan seksiyoy geçirmiş olgulardı. Ek yöntem gerekti-

Tablo 3. Misoprostolle 2. veya 3. trimester terminasyon yapılan kadınların tedavi sonuçları.

	Ortalama misoprostol dozu (µg)	Ortalama indüksiyon-abort süresi (saat)
Nullipar (n=53)	1200 (±802.6)	30.8 (±21.6)
Multipar (n=34)	800 (±702.2)	24.8 (±28.35)
Total (n=87)	1035 (±783.44)	28.5 (±24.32)
P	0.019	0.32

Tablo 4. 12-24 hafta arası ve >24 hafta medikal abort yapan gebelerde komplikasyon oranları ve abort süreleri.

	12-24 hafta gebelik (n=55)	>24 hafta gebelik (n=32)
Ortalama indüksiyon-abort süresi (saat) (±SD)	27.7 (±24.6)	31.3 (±24.6)
Misoprostol başarısız	1 (%1.8)	0
Ateş	1 (%1.8)	0
Kanama	1 (%1.8)	0
Ek yöntem kullanımı	8 (%14.5)	2 (%6.3)

ren sezaryan geçirmiş her 2 olguda 24.gebelik haftası üstündeydi, 1 olgu 28.gebelik haftasındaydı ve servikal kanala foley kateter uygulandı, diğer olgu 34. gebelik haftasındaydı ve ek olarak oksitosin kullanılarak gebelik vajinal yolla sonlandırıldı. Vajinal misoprostol uygulaması ile indüksiyonunun başlangıcından 48 saat geçtiği halde terminasyonun sağlanamaması durumunda ek yöntem uygulandı. Sadece 1 hastada kanama nedeniyle 24 saatin altında ek bir yöntem kullanıldı ve oksitosin eklenerek gebelik sonlandırıldı. Hiçbir olguda plasenta retansiyonu nedeniyle uterusun cerrahi boşaltılmasına gerek kalmadı. 24 hafta üzerinde olguların ortalama indüksiyon-terminasyon süresi 31.3 saat, 24 haftadan küçük gebeliği olan olgularda bu süre 27.7 saatti, anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.62). 24 hafta üzerindeki 2 hastada ek bir yöntem kullanılarak gebelik sonlandırıldı, bu olguların hiçbirinde komplikasyon görülmedi.

Tüm hastalar içerisinde 2 olguda misoprostolle indüksiyon sonrası komplikasyon gelişti. 1 hastada kanama, 1 hastada ateş ve kanama ortaya çıktı, her iki olguda 24 haftadan küçüktü ve nullipardı. Bu olguların birinde sezaryan sekiyo yapılarak gebelik sonlandırılırken diğerinde terminasyonun tamamlanması için oksitosin kullanıldı. Tablo 4'de 24 hafta altında ve üzerindeki gebeliklerin indüksiyon-terminasyon süresi ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması verilmektedir.

Tartışma

Misoprostol 2. ve 3.trimestr gebelik sonlandırmalarında indüksiyon amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.⁶ Ancak veriliş yolu, sıklığı ve dozu konusunda geniş varyasyonlar söz konusudur. Oral, rektal, sublingual veya vajinal kullanılabilen, ucuz, oda sıcaklığında stabilitesini koruyabilen, noninvaziv yolla gebelik terminas-

yonu sağlayan avantajlı bir ilaçtır, değişik dozlarda etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹. Ancak özellikle yaşayan bir fetus varlığında hem fetus hem de anne açısından minimal yan etkilerle doğumun indüklenmesi ve gebeliğin sonlandırılması için oral ya da vajinal yolla kullanımda etkili en düşük dozun daha ileri araştırmalarla saptanması gerektiği belirtilmektedir.^{7,12} Hem 3. trimestr doğumların indüklenmesi hem de 2. ve 3. trimestr gebelik sonlandırmaları için standart bir rejim şeması yoktur. Çalışmamızda vajinal misoprostol indüksiyonuyla %88.5 olguda gebelik sonlandırıldı, ancak %11.5 olguda gebeliğin sonlandırılması için misoprostolle beraber ek bir yöntem kullanımı da gerekti. Chawdhary ve ark.¹³ ilk trimestr gebelik sonlandırmalarında oral mifepriston (RU 486) sonrasında vajinal misoprostol kullanımını tek başına vajinal misoprostol ile karşılaştırdılar ve misoprostolun mifepristonla kombine kullanımının daha etkili olduğunu, daha az yan etkiye yol açtığını saptadılar. Mifepriston ve vajinal misoprostol kombine uygulaması ile %94, tek başına vajinal misoprostol uygulaması ile %86 başarı elde ettiklerini bildirdiler. Ancak çalışmalarının bazı limitasyonları nedeniyle tek başına misoprostolun kombine kullandığı kadar başarılı olamadığını ifade etmişlerdir. Mazouni ve ark.¹⁴ ise 252 vakadan oluşan retrospektif bir analizde 15 haftadan büyük gebeliklerde terminasyon için vajinal misoprostol ve mifepristonun kombine kullanımını değerlendirdiler ve %99.2 oranında başarı elde edildiğini gösterdiler. Tang ve ark.¹⁵ misoprostolu mifepristonla kombine kullandıkları bir çalışmalarında sublingual yolla verilmesinin oral yolla veriliminden daha etkili olduğunu gösterdiler, tek başına misoprostol kullandıkları bir diğer çalışmalarında¹⁶ ise 48 saat sonunda vaginal yolla kula-

nımda %95, sublingual kullanımda ise %91 başarı sağladıklarını bildirdiler. Goh ve ark'.¹⁷larının yaptığı retrospektif çalışmada da 12-24 haftalık gebeliklerde terminasyon vajinal misoprostol ve gerekirse ek olarak mifepriston kullanımıyla gerçekleştirilmiş, indüksiyon başlangıcından 24 ve 36 saat sonra sırasıyla %97.9 ve %99.5 oranında terminasyonun tamamlandığı bildirilmiştir. Mifepriston bir progesteron reseptör antagonistidir ve prostaglandin analogu kullanılarak yapılan 2. trimestr gebelik sonlandırmalarında analog öncesi kullanımının prostaglandinin ilk verilisinden fetusun atılışına kadar geçen süreyi anlamlı azalttığı gösterilmiştir.¹⁸ Antigestagenik etkili ajanlar gebe uterusu ekzojen prostaglandinlere duyarlı hale getirmektedirler. Ancak mifepristonun pahalı olması ve özel saklanma koşulları gerektirmesi özellikle gelişmekte olan ülkelerde misoprostolun ucuz ve kolay depolanır olması nedeniyle kullanımını yaygın hale getirmiştir. Bhattacharjee ve ark.¹⁹ da yine 2.trimestr gebelik sonlandırmaları için misoprostolun sublingual ve vajinal kullanımını karşılaştırdılar ve her iki metodun da aynı etkinlikte olduğunu saptadılar. 48 saat sonunda vajinal yolla kullanımda %9.42 başarısızlıkları olduğunu bildirdiler ki bu değer Wong ve arkadaşlarının çalışması²⁰ ile uyumlu (%9.5) ancak Tang ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasından (%5) daha yüksektir. Misoprostolun gebelik sonlandırmaları için ilk kullanımı oral yolla iken günümüzde vajinal kullanımı daha çok tercih edilmektedir. Vajinal uygulanımı sonrası sistemik biyoyararlanımının oral verilmesine göre 3 kat daha fazla olduğunu gösteren farmakokinetik çalışmalar da buna destek sağlamaktadır.²¹ Behrashi ve ark.,²² 2.trimestr gebelik sonlandırmaları için oral ve vajinal misoprostol uygulamasını karşılaştırdılar ve vajinal yolun yük-

sek oranda başarılı olduğunu, yan etki ve doğum süresi açısından ise farklılık olmadığını saptadılar. Çalışmamızda misoprostolun vajinal kullanımı ile 24 hafta altı gebelerde %85, 24 hafta üstü gebeliği olanlarda %93,7 ve toplam %88.5 oranında başarı sağladık, olguların %70'inde 48 saat içinde terminasyon sağlandı, 1 olgu dışında tüm gebelikler 4 gün içinde sonlandı. Bizim sonuçlarımız çok yüksek başarı oranları veren klinik çalışmalarda ki kadar değildir, ancak Tang ve arkadaşlarının çalışması ile¹⁶ karşılaştırıldığında çalışmamızda daha düşük dozlarda misoprostol kullanıldı ve daha az yan etki ile karşılaştık. Tang ve ark.,¹⁶ vaginal kullanımda ateş ortaya çıkmasının anlamlı arttığını diğer yan etkilerde ise sublingual ve vajinal kullanım arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadılar. Bu duruma tekrarlayan vaginal uygulamaların daha yüksek biyovarlığının neden olabileceğini belirttiler. Sonuç olarak Tang ve ark. vaginal yolun misoprostol uygulaması için ilk seçenek olması gerektiğini, fakat sublingual yolunda alternatif olarak kullanılabileceğini öngördüler. Biz çalışmamızda sadece 1 olguda ateş, 2 olguda ise kanama ile karşılaştık. Nullipar kadınlarda terminasyon için kullanılan total misoprostol dozu açısından multipar kadınlara göre anlamlı yükseklik saptarken, ortalama indüksiyon-terminasyon süresi açısından anlamlı istatistiksel farklılık derecesinde olmasa da nulliparlarda bu süreyi daha uzun bulduk. Bu sonuçlar indüksiyon ajanlarına nullipar ve multipar kadınların verdikleri yanıtların farklı olduğunu gösteren daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur.^{17,23} Goh ve ark.,¹⁷ bu durumun iki grup arasında serviksin kompliyansındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Goh ve arkadaşlarının çalışmasında multipar kadınlarda nulliparlara göre

2 kat daha fazla küretaj gereksinimi olduğu gösterilmiş, bu sonucun daha önceki bazı çalışmalarda da saptandığı belirtilmiştir. Goh ve ark., fetus veya plasentanın atılımı sırasında kanama miktarı 500 ml üzerinde ise terminasyonu küretaj yaparak tamamlamışlardır. Bartley ve ark.,²⁴ multipar kadınlarda gebeliğin daha iyi yerleşmesinin buna sebep olabileceğini ifade etmektedirler.

Çalışmamızda olgularımızın %37'si 24.gebelik haftası üstündedir ve bu grupta ortalama indüksiyon-terminasyon süresi ılımlı olarak uzamıştır. Mifepriston ve vaginal misoprostolu kombine kullanan Mazouni ve ark'ı¹⁴ analizlerinde misoprostol ve mifepristone kullanılarak yapılan terminasyonlarda 24 hafta ve üzeri gebeliklerin daha uzun indüksiyon süresi ve aynı zamanda daha yüksek morbidite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız 24 hafta üzeri gebeliklerde morbidite açısından Mazouni ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer değildir. Terminasyonun sağlanması için ek yöntem gerektiren 10 olgunun 8'i 24 hafta altındadır ve komplikasyon görülen 2 olgunun her ikisi de yine 24 hafta altındadır. Ancak Mazouni ve arkadaşları¹⁴ analizlerinde bizim çalışmamıza göre belirgin sayıda fazla olguyu değerlendirmişlerdir. Günümüzde klinisyenler misoprostolun gebelik sonlandırmaları için kullanımında standart bir protokol uygulayamamaktadırlar. Konu ile ilgili iyi planlanmış kontrollu randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle misoprostolun verilme yolu, dozu ve hangi aralıklarla verilmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği sağlanamamıştır. Vajinal yolun oral verilme göre muhtemelen plazma düzeylerinde ki birikime bağlı daha etkili olduğu ve daha az gastrointestinal yan etkilere yol açtığı bulun-

muştur.^{21,25} Fakat vajinal kullanımda misoprostolun absorpsiyonu geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle sublingual yolla kullanımı üzerinde durulmaktadır, bu yolla da absorpsiyonu bireysel farklılıklar gösterebilir ancak hızla absorbe edilerek daha yüksek serum pik konsantrasyonlarına ulaşıldığı da bildirilmiştir.²⁶ Yine Tang ve ark.,¹⁶ çalışmalarında sublingual yolun hastalar tarafından daha çok tercih edildiğini belirtmişlerdir. 12 hafta üzeri gebelik sonlandırmaları günümüzde cerrahi prosedürlerden çok medikal yollarla yapılmaktadır. Medikal yollarla sağlanan gebelik terminasyonlarında morbidite daha düşüktür⁴ ve fetusun genetik analizine olanak sağlamaktadır. Prostaglandinlerin yan etkileri başlıca doz bağımlıdır. Misoprostol veriliş yolları, doz şemaları ve intervallerin farklı oluşu verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda sadece 2 olguda komplikasyon görüldü ve bu 2 olguda nullipardı. Nulliparlarda daha yüksek doz misoprostol gereksinimi buna neden olabilir. Sanches-Ramos ve arkadaşlarının^{9,27} yaptıkları bir çalışma ve meta-analizde misoprostol kullanımının perinatal olumsuz sonuçlara yol açmaksızın uterin taşistot ve hiperstimulasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Dodd ve ark.,⁶ 2. ve 3. trimestr gebelik terminasyonlarında misoprostol kullanımının düşük oranda yan etkilere neden olduğunu saptamışlar, ancak uterus rüptürü gibi nadir ama hayatı tehdit edici komplikasyonları değerlendirmede verilerin yeterli olmadığını göstermişlerdir. Geçirilmiş sezaryan seksiyos misoprostol kullanımı için kontrendikasyon olmamakla birlikte gebelik haftasına bakılmaksızın artmış uterus rüptürü riskine dikkat çekilmektedir.⁸ Aslan ve ark.,²⁸ 91 olguyu içeren retrospektif analizlerinde misop-

rostol indüksiyonunun sezaryan geçirmiş olgularda uterus rüptürü riskini iki kat arttırdığını göstermişler, maternal güvenilirlik açısından dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda misoprostol kullanılarak yapılan 2. ve 3. trimestr gebelik terminasyonlarında %88.5 olguda başarı sağladık, %11.5 olguda ek bir yöntem kullanarak gebeliği sonlandırdık. Ek yöntem kullanılanlar içinde sadece 1 olguda kanama nedeniyle gebeliği vajinal yoldan değil sezaryan seksiyos yaparak sonlandırmak zorunda kaldık. Komplikasyon oranımız (%2.3) oldukça düşüktü. Sonuçlarımız misoprostol başarısızlığı açısından bazıları daha düşük oranlar¹⁶ vermekle birlikte literatürdeki pek çok çalışma ile^{19,20,22} uyumludur ve komplikasyon oranımız oldukça düşüktür. Bu veriler ışığında 2. ve 3. trimestr gebelik sonlandırmaları için misoprostolun yüksek oranda etkili ve güvenli olduğunu söyleyebiliriz. Sezaryan geçirmiş olgu sayımız az olmakla birlikte bu olguların hiçbirinde misoprostol kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. Geçirilmiş sezaryan seksiyos olgularda gebeliğin sonlandırılması için 2 kat daha fazla ek yöntem kullanımı gerekti, ancak ek yöntemler komplikasyon riskini arttırmadı.

Sonuç

Gelecekte misoprostolun standart kullanımının sağlanması için optimal doz ve optimal veriliş yolunun belirlenmesi en önemli araştırma konusu olmalıdır. Böylece özellikle uterus rüptürü gibi nadir komplikasyonların ve sonuçların değerlendirilmesi daha objektif ve tatmin edici olacaktır. Optimal doz ve intervaller saptanarak çok merkezli geniş olgu serileri ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13–14 and 18–22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1141–6.
2. 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.
3. Kozak LJ, Weeks JD. US trends in obstetric procedures. 1990–2000. *Birth* 2002; 29: 157– 61.
4. Karim SM, Filshie GM. Therapeutic abortion using PGF2alpha. *Lancet* 1970; 1: 157–9.
5. Collins PW. Misoprostol: discovery, development, and clinical applications. *Med Res Rev* 1990; 10: 149–72.
6. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 1: 125: 3–8.
7. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD000941.
8. Berghahn L, Christensen D, Droste S. Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 976–7.
9. Sanches-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 633–42.
10. Pongsatha S, Tongsong T. Misoprostol for second trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 61–2.
11. Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1290–4.
12. Alfievic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 19; (2): CD001338.
13. Chawdhary R, Rana A, Pradhan N. Mifepristone plus vaginal misoprostol vs vaginal misoprostol alone for medical abortion in gestation 63 days or less in Nepalese women: a quasi-randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 78–85.
14. Mazouni C, Provencal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamerre M ve ark. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception* 2006; 73(3): 244–8.
15. Tang OS, Chan CC, Kan AS, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12–20 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3062–6.
16. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004; 111: 1001–5.
17. 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: 516–9.
18. Urquhart DR, Templeton AA. The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. *Hum Reprod* 1990; 5: 883–6.
19. Bhattacharjee N, Saha SP, Ghoshroy SC, Bhowmik S, Barui GA. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(2): 165–71.
20. 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(3): 709–12.
21. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88–92.
22. Behrashi M, Mahdian M. Vaginal versus oral misoprostol for second-trimester pregnancy termination: a randomized trial. *Pak J Biol Sci* 2008; 1;11: 2505–8.
23. Thong KJ, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 758–61.
24. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception* 2000; 62: 297–303.

25. 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.
26. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-6.
27. Sanches-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 475-88.
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: 45-8.