

## PËRDORIMI I MISOPROSTOLIT PËR PËRFUNDIMIN E SHTATZËNISË NË TREMUJORIN E DYTË

SAIMIR CENAMERI\*

### Summary

#### THE APPLICATION OF MISOPROSTOL IN MIDTRIMESTER PREGNANCY TERMINATION

**Objective:** Our aim was the comparison of the effectiveness of vaginal utilization of misoprostol versus the oral one (according to the protocol before approved) and also the application of misoprostol for this purpose, out of this protocol.

**Material and method:** The target group of these study were the patients selected by the consultation process for the interruption of the pregnancy period in the second trimester of pregnancy during the period May 2004-July 2005 (N= 53). 37 patients were randomized to apply the protocol with vaginal or oral misoprostol, with the dose 400mcg each 4 hour. In the other side, a part of cases (N=16) were judged by the individual opinion of the medicinal staff members based on their level of knowledge. According the protocol the cases were monitored for 48 hours. After this, these cases were judged by the responsible person. The main result was the time period from the start up to the end of expulsion. Test Mann-Whitney was apply to compare of the average age, parity, weight, age of pregnancy, time of evacuation, and the number of doses used on medicinal group according to the protocol (oral or vaginal misoprostol) versus the medicated group out of the protocol. The exact test of Fisher was used for the comparison of stay period and also the causes in the two study groups. For the two statistical test used, the value  $P < 0.05$  was statistical considerate (significant).

**Results:** Among 37 randomised patients 20 of them have taken vaginal misoprostol and 17 the oral one and 16 of them were treated outside this protocol. All the groups were comparable regarding the age and the weight of the mother, parity, the abort indication and also the pregnancy age. The average of interval from induction of fetus till to it's expulsion was more brief in the patients that was treated with vaginal or oral misoprostol than the patients treated outside this protocol. (14.7 hours versus 25.4 hours,  $P=0.063$ ). Furthermore, the number of doses used, was smaller in the group treated according the protocol. (4.2 versus 6.8,  $P=0.001$ ). The time of hospitalization was briefer in the vaginal group. Significantly, more patients in the vaginal group had the expulsion in 24 hours. Was noted also an increase of febrile temperature, but this, does not corresponded with of antibiotic utilization. The febrile state was resolve in post-partum period without further complications.

**Conclusions:** The administration of misoprostol according to the protocol (vaginal or oral) results in an briefer interval from induction till to expulsion of fetus. The short period of hospitalization means the improvement of care for the patients.

Misoprostoli (Cytotec), si një prostaglandine sintetike E1 analoge, ka filluar të bëhet një drogë e rëndësishme në praktikën obstetrikale-gjinekologjike për arsye të aftësive të tij për të sjellë ndryshime në kolum uteri e induktuar kontraksione uterinë. Kështu ai është gjetur i vlefshëm si për induktimin e aktivitetit të lindjes në terme dhe për të induktuar abortin medikal të tremujorit të parë

apo të dytë. Për abortin medikal të tremujorit të parë, misoprostoli përdoret shpesh së bashku me mifepristonin ose me methotreksat-in. Në ndërprerjet e shtatzënisë në tremujorin e dytë, misoprostoli ofron një alternativë efektive në krahasim me opsionin kirurgjikal të dilatacionit cervical dhe ekstraksionit të fetusit. Kështu mjaft studime kanë si objekt krahasimin e përdorimit të

\*Dërguar në Redaksi më 20 Korrik 2005, miratuar për botim më 12 Shtator 2005.

Nga Departamenti i Obstetrikë-Gjinekologji.

Adresa për letërkëmbim: Cenameri S.:

Departamenti i Obstetrikë-Gjinekologji.

misoprostolit me metoda të tjera tradicionale në induktimin e ndërprerjes së shtatzënisë në tremujorin e dytë, ndërsa akoma tentohet për rregjimin me adekuat në drejtim të dozimit dhe rrugës së përdorimit të misoprostolit. **Zieman et al<sup>3</sup>** kanë demonstruar se misoprostoli absorbohet më shpejt kur merret oral, duke rezultuar me pik fillestar të lartë në koncentrimet në serum në krahasim me përdorimin e tij në rrugë vaginale. Në përdorimin vaginal të misoprostolit piku i koncentrimet në serum nuk është aq i lartë, si dhe rënia e këtij koncentrimi në serum është me graduale se ai që shihet në përdorimin oral. Karakteristikat farmakokinetike që paraqet misoprostoli i administruar vaginal shoqërohen me njaft përfitime nga pacientja; realizim më i shpejtë i procesit të abortit; përdorimi i dozave të vogla të medikamentit për të kryer abortin; si dhe me më pak efekte anësore. Objektivi i këtij punimi ishte për të krahasuar efikasitetin e misoprostolit të administruar oral apo vaginal për induktimin e përfundimit të shtatzënisë në tremujorin e dytë, si dhe për të krahasuar efektivitetin e përdorimit të misoprostolit sipas protokollit të fiksuar më parë dhe përdorimit spontan, sipas shkallës së njohjes individuale të stafit.

#### Materiali dhe metoda

Ky studim u krye në periudhën maj 2004 - korrik 2005 në Spitalin Universitar Obstetrik-Gjinekologjik "Koco Gliozheni" Tiranë i cili përfaqëson nivelin më të lartë të shërbimit obstetrikal -gjinekologjik në Shqipëri; shërbimin terciar. Ky studim është aprovuar nga Departamenti i Obstetrikë-Gjinekologjisë të Fakultetit të Mjekësisë të UT si pjesë e strategjisë së tij për të përcaktuar protokolle të qarta në lidhje me përdorimin e misoprostolit në tremujorin e dytë të shtatzënisë në veçanti dhe përdorimit të tij në praktikën e përditshme obstetrikale-gjinekologjike në përgjithësi.

Pacientet të cilat do të ndërprisnin shtatzëninë në tremujorin e dytë fillimisht u kaluan në një bisedë informative mbi metodën për të marrë konsensusin e tyre për t'u përfshirë në studim, kjo në momentin e hospitalizimit. Përzgjedhja e pacienteve për secilin protokoll u bë në mënyrë të njëpasnjëshme në varësi të kohës së paraqitjes në klinikë për indikacionin që kërkonte evakuim të uterusit në tremujorin e dytë të shtatzënisë (një oral një vaginal pa e ndryshuar radhën dhe kur u panë raste që nuk përputheshin me protokollin e dhënë; gjë e cila bëri të mundur identifikimin dhe të një grupi pacientësh në të cilat u përdor misoprostoli në varësi të subjektivizmit të stafit mjekësor).

Në studim u përfshinë të gjitha pacientet që kishin indikacion për ndërprerjen e shtatzënisë në tremujorin e dytë, veç atyre me konfirmim të hipersensibilitetit ndaj prostaglandinave, duke mos përjashtuar ato paciente me sektio-cezarea të mëparshme.

Pacientet e morën misoprostolin oral apo vaginal. Përdorimi oral i misoprostolit përfshinte përdorimin e tij oral çdo 4 orë nga 400 mg. Protokollin vaginal konsistonte në përdorimin e tij vaginal në fornixin posterior çdo 4 orë nga 400 mg. Tabletat nuk u njomën para përdorimit. Nuk janë përdorur metoda të tjera ndihmëse si laminare. Në kohën e aplikimit të dozës tjetër tabletat e mbetura të aplikimit të mëparshëm janë hequr. Të gjitha parametrat për 24 orë janë ndjekur sipas protokollit standart dhe u instruktua personeli i mesëm për të ndjekur këto parametra.

Rastet e randomizuara të cilat ju shmangën protokollit (si atij oral apo vaginal; për arsye të themi objektive, njohja e stafit, impenjimi i stafit, burime të ndryshme informacioni etj) u grupuan në një grup të veçantë të përdorimit të misoprostolit jo sipas protokollit dhe ju nënshtruan vlerësimit statistikor.

Të dhëna standart të ndjekura gjatë induktimit të aktivitetit uterin në tremujorin e dytë:

1. Si është toleruar dieta;
2. Si është toleruar aktiviteti;
3. Shenjat vitale rutine;
4. Gjaku komplet;
5. Përdorimi i përfuzioneve;
6. Metoda e përfundimit të shtatzënisë.
  - a-orale-b-vaginale-c-jo sipas protokollit;
7. Kur kontraksionet janë të rregullta:
  - a) Asgjë nga goja;
  - b) Glukozë 5%/ apo sol. NaCl 0.9% iv 125ml/h;
  - c) Shenjat vitale çdo orë;
8. Dhimbja: lloji i qetësuesit të përdorur;
9. Lajmërohet mjeku kur:
  - a) Rupture e membranave mbi 2 orë, fillohet antibiotik iv për temperaturë mbi 38°C;
  - b) Hemoragji e shtuar mbi 100 ml/h;
  - c) Mos realizim i abortit për 24 orë;
  - d) Kur aborti është iminent;
  - e) Placenta ka retension për 2 orë pas abortit;
10. Pas abortit fillohet përfuzion iv të 50 UI oxytocin në 1000 ml 5% glukozë/solucion NaCl me 100 ml/orë. Ky vazhdohet për 2 orë dhe ndërpritet në lokie normale;
11. Pas abortimit pacientja informohet në lidhje me mirëqenien e saj (në lidhje me RH-faktor, rubeolën-nëse pacientja është jo e imunizuar për rubeolën, aplikohet vaksina para procedurës.

Nëse pacientja nuk ka abortuar për 48 orë

menaxhohet sipas opsioneve të mëposhtme- rritja e dozës së misoprostolit duke përdorur të njëjtën rrugë administrimi, ndryshimi i rrugës së administrimit, procedimi me doza të arta përfuzioni me oksitocine, apo procedimi me evakuimin kirurgjikal të uterusit.

#### Rrezultatet e interesit ishin:

1. Intervali nga induktimi në evakuimin e plotë të uterusit (abortin komplet). Induktimi konsiderohet i filluar kur pacientja merr dozën e parë të misoprostolit. Evakuimi i plotë përcaktohet koha kur fetusit expulsohet, vetëm në pak raste placenta expulsohet së bashku me fetusin;

2. Si e dhënë e dytë me interes theksohet temperatura e nënës  $> 38^{\circ}\text{C}$ ;

3. Infeksioni i nënës i përcaktuar nga temperatura e nënës, leukocitoze, dhe nevoja për antibiotik në periudhën pas abortit;

4. Efektet anësore nga medikamenti duke futur nazën ose diarren, humbje gjaku;

5. Nevoja për intervent kirurgjikal, dhe;

6. Dështimi për të realizuar përfundimin medikal të barrës.

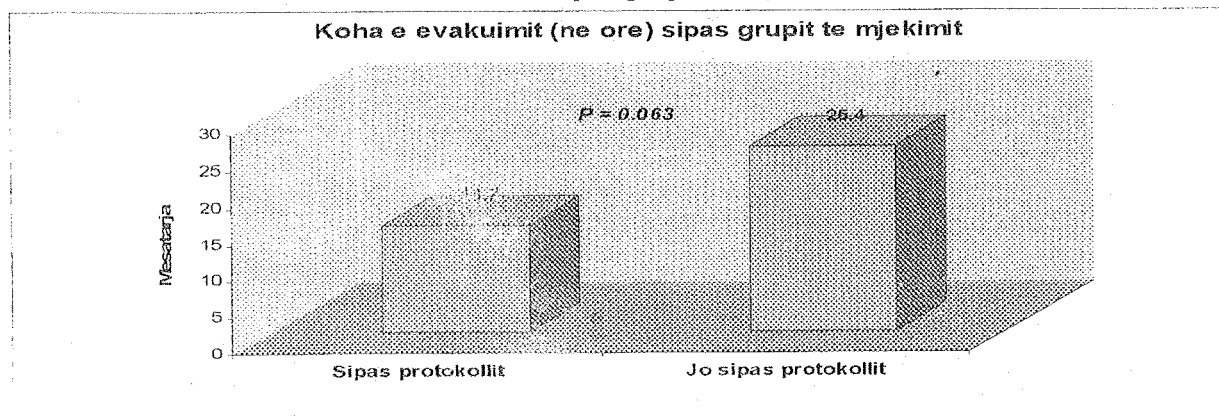
#### Analiza statistikore

Testi Mann-Whitney u përdor për krahasimin e moshës mesatare, paritetit, peshës, moshës së barrës, kohës së evakuimit dhe numrit të dozave në grupin e mjekuar sipas protokollit (misoprostol vaginal ose oral) kundrejt grupit të mjekuar jashtë protokollit. Testi ekzakt i Fisherit u përdor për krahasimin e ditë-qëndrimit dhe shkaqeve në dy grupet në studim. Për të dy testet statistikore të përdorur, vlerat e  $P \leq 0.05$  u konsideruan statistikisht të përfillshme (sinjifikante).

#### Rezultatet

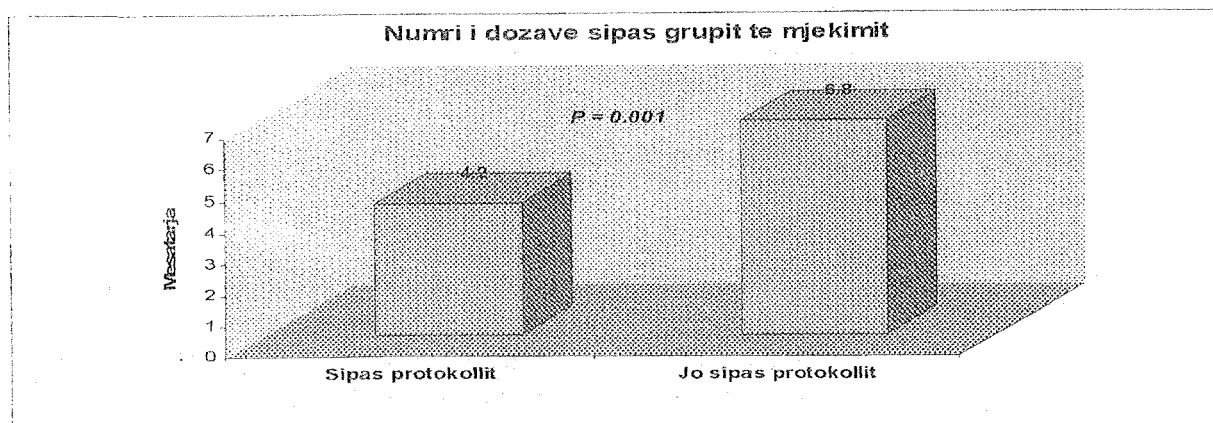
Nga 37 paciente që u randomizuan, 20 prej tyre morën misoprostol vaginal dhe 17 morën misoprostol oral, ndërkohë që 16 nuk i'u nënshtruan protokollit. Të tre grupet ishin të krahasueshme në lidhje me moshën dhe peshën e nënës, paritetin (SD e krahasueshme me mesataren), indikacionin për ndërprerjen e shtatzënisë, si dhe moshën e barrës (Tabela Nr.1). Intervali mesatar nga induktimi në ekspulsionin e fetusit ishte më i shkurtër për ato paciente që kishin marrë misoprostol vaginal ose oral krahasuar me subjektet e mjekuar jashtë protokollit (14.7 orë kundrejt 25.4 orë,  $P=0.063$ ) (Tabela Nr.1) (Grafiku Nr.1).

Grafiku 1. Koha e evakuimit sipas grupit të mjekimit



Gjithashtu, numri i dozave të përdorura ishte më i vogël në grupin e mjekuar sipas protokollit (4.2 kundrejt 6.8,  $P=0.001$ ) (Grafiku nr.2).

Grafiku 2. Numri i dozave sipas grupit të mjekimit



Koha e hospitalizimit ishte më e shkurtër në grupin vaginal (Tabela nr.1). Në mënyrë sinjifikante, më tepër paciente në grupin vaginal patën ekspulsuar brenda 24 orëve.

Tabela nr.1 Shpërndarja e faktorëve klinike në grupin e mjekuar sipas protokollit (terapi orale vs vaginale) dhe në grupin e mjekuar jo sipas protokollit

Faktori	Mjekim sipas protokollit (N=37)	Mjekim jo sipas protokollit (N=16)	P
Mosha (mesatarja $\pm$ SD)	27.7 $\pm$ 5.9 vjeç	25.1 $\pm$ 5.5 vjeç	0.084
Pariteti (mesatarja $\pm$ SD)	1.3 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 0.8	0.026
Pesha (mesatarja $\pm$ SD)	58.43 $\pm$ 6.7 kg	58.9 $\pm$ 6.1 kg	0.641
Mosha e barrës (mesatarja $\pm$ SD)	20.4 $\pm$ 4.0 javë	21.3 $\pm$ 4.6 javë	0.734
Madhësia e uterusit (mesatarja $\pm$ SD)	19.6 $\pm$ 4.5	20.4 $\pm$ 3.9	0.509
Efekte anësore	11 (29.7%)	9 (69.2%)	0.021
Ditë-qëndrimi:			
· 24 orë	29 (78.4%)	4 (25.0%)	<0.001
· 48 orë	7 (18.9%)	7 (43.8%)	
· 72 orë	1 (2.7%)	5 (31.3%)	
Shkaku:			
· Shkaqe amtare	7 (18.9%)	3 (18.8%)	0.606
· RPM	4 (10.8%)	2 (12.5%)	
· Malformacione	13 (35.1%)	6 (37.5%)	
· Anomali kromozomike	0 (0%)	1 (6.3%)	
· Missed	13 (35.1%)	4 (25.0%)	
Koha e evakuimit	14.7 $\pm$ 8.3 orë	25.4 $\pm$ 17.6 orë	0.063
Numri i dozave	4.2 $\pm$ 2.3	6.8 $\pm$ 2.1	0.001

U pa një rritje gjendjes febrile por që nuk korrespondonte me rritje të përimit të antibiotikëve, dhe gjendjet febrile u zgjidhën post-partum pa komplikacione të mëtejshme. Pjesa më e madhe e pacienteve i'u nënshtruan kyretazhit pa ndonjë shpjegim të qartë (mbase si rudiment i praktikave dhe protokolleve të mëparshme).

Nuk pati raste me infeksione maternale në të dy grupet apo me temperaturë pas interventit. Efektet anësore ishin jo të shpeshta dhe nuk kishte diferenca midis grupeve. Nuk u panë raste me rruptura uterine.

Ditë-qëndrimi ishte më i shkurtër për gratë e grupit që i'u nënshtruan protokollit ( $P < 0.001$ ).

### Diskutim

Induktimi i aktivitetit uterin në tremujorin e dytë është shpesh metoda e zgjedhur për ndërprerjen e shtatzënisë. Mjaft komunitete nuk kanë akses direkt në shërbimet e një mjeku të aftë të kryejë ndërprerjen kirurgjikale të shtatzënisë në

tremujorin e dytë. Misoprostoli ka treguar se është agent mjaft efektiv në ndërprerjet e shtatzënisë. Hipoteza e këtij studimi ishte se administrimi vaginal i misoprostolit do të rezultonte me një interval të shkurtër nga induktimi në expulsion të fetusit e krahasuar me misoprostolin e administruar oral. Kjo ishte një hipotezë e arsyeshme sepse dhe më parë dhe studime të tjera të ndryshme duke krahasuar përdorimin vaginal dhe atë oral të misoprostolit në induktimin e aktivitetit uterin kanë treguar se administrimi vaginal ka qënë më efektiv.

Administrimi vaginal i lejon mundësinë trupit të jetë i ekspozuar më tepër ndaj metabolitit aktiv të drogës. Rritja e dozës apo shkurtimi i intervalit të dhënies së drogës në rrugë orale shpie në një rritje të efekteve anësore aq sa mund të tolerohen me vështirësi nga pacientja. Nivelet e acidit të misoprostolit në serum, metaboliti aktiv nga pikëpamja farmakologjike, nuk janë matur gjatë këtij studimi. Studime të mëparshme me përdorim të misoprostolit vaginal për përfundimin e shtatzënisë në tremujorin e dytë kanë përdorur doza

nga 100 në 800mg në intervale kohe nga 3 në 12 orë. Rezultat i suksesshëm është përgjithësisht konsideruar kur gruaja ka abortuar brenda 48 orësh e cila shkonte nga 50% në 98%. Krahasimi midis këtyre studimeve është i vështirë për shkak të diferencave në dozimet e përdorura. Përdorimi vaginal i misoprostolit në dozën prej 400 mg është raportuar dhe më parë në intervale prej 3 deri në 6 orë, gjithashtu me efekte të mira. Në një studim të pa randomizuar ku merret me krahasimin e dozave prej 200, 400 dhe 600 mg të përdorura në rrugë vaginale çdo 12 orë, **Herabutya dhe O-Prasersawat<sup>1</sup>** gjetën se rritej përqindja e suksesit të abortit brenda 48 orësh por gjithashtu rritej frekuenca e efekteve anësore. Doza prej 400 mg u zgjodh për këtë studim për shkak se pjesa më e madhe e literaturës i referohet kësaj doze si efektive, më pak efekte anësore, duke patur parasysh se misoprostoli është një medikament i licensuar jo për përdorim në obstetrikë dhe gjinekologji.

**Ho et al<sup>2</sup>** kanë krahasuar më parë përdorimin oral dhe atë vaginal të misoprostolit të paraprirë nga përdorimi i mifepristonit. Me një dozë prej 200 mg çdo 3 orë për të dy rrugët, ata gjetën se koha nga induktimi në abort ishte më i shkurtër se ai i observuar në këtë studim megjithë dozat më të larta të përdorimit të misoprostolit. Kjo të bën të mendosh se mifepristoni vepron si një agjent pre-induktues.

**Gilbert and Reid<sup>10</sup>** së fundi raportojnë experiencën e tyre me një grup të ngjashëm të vogël duke krahasuar përdorimin e misoprostolit oral apo vaginal në përfundimin e shtatzënisë në tremujorin e dytë. Nuk u përdorën medikamente shtesë si mifepriston. Dozimi ishte jo i njëjtë por rezultatet ishin pak a shumë të ngjashme.

Të dhënat demografike të të dy grupeve nuk kishin diferencë në lidhje me moshën e barrës, paritetin apo në indikacionin për përfundimin e barrës. Këto janë të dhëna të rëndësishme meqë uterus i bëhet me sensitiv ndaj agjenteve utero-tonik me rritjen e moshës së barrës. Kjo demonstron nga dozat e shkallëzuara të misoprostolit efektiv sipas moshës së barrës. Në tremujorin e parë, dozat prej 800mg janë më të rekomanduara, ndërsa në terme induktimi i lindjes arrihet për doza prej 25 dhe 50 mg.

Është gjithashtu e njohur se induktimi i lindjes është më i lehtë të realizohet tek multiparet në krahasim me primiparët. Nga ana tjetër induktimi i lindjes është më i lehtë në se fetus i ka vdekur.

Intervali nga induktimi në expulsion ishte një e dhënë e rëndësishme për tu analizuar. Ky interval ndiqej për 48 orë më tej rivlerësohej rasti për qëndrimin që do të mbahej.

Asnjë rupture uterine nuk është evidentuar, kjo në lidhje me rriskun më të lartë për rupture uterine që shoqëron përdorimin e PG në induktimin e lindjes, në përgjithësi dhe të misoprostolit në veçanti. Megjithatë janë observuar raste të rupturës uterine në tremujorin e dytë nën veprimin e misoprostolit, kuptohet mjaft më pak se në përdorimet e misoprostolit në terme.

### Përfundim

Administrimi vaginal i misoprostolit realizon përfundimin e barrës në tremujorin e dytë më shpejt se kur jepet oral. Ky efekt i dedikohet vetive farmakokinetike të administrimit vaginal. Kur procesi i përfundimit të shtatzënisë mund të realizohet pa rritje të komplikacioneve kjo përkethehet si përmirësim i kujdesit ndaj pacientit.

## BIBLIOGRAFIA

1. Herabutya Y, O-Prasersawat P.: Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:161-5.
2. Ho P, Ngai S, Liu K, Wong G, Lee S.: Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 735-8.
3. Zieman M, Fong DR, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD.: Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
4. Wong KS, Ngai CS, Wong AY, Tang LC, Ho PC.: Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy: a randomized trial. *Contraception* 1998; 58: 207-10.
5. Jain JK, Kuo J, Mishell DR.: A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 571-5.
6. Batioglu S, Tonguc E, Haberal A, Celikkanat H, Bagis T.: Midtrimester termination of complicated pregnancy with oral misoprostol. *Adv Contracept* 1997; 13: 55-61.
7. Kwon JS, Davies GAL, Mackenzie VP.: A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 169-78.
8. Shetty A, Danielian P, Templeton A.: A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 238-43.
9. Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmaki E.: A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 896-900.
10. Gilbert A, Reid R.: A randomized trial of oral versus vaginal administration of misoprostol for the purpose of mid-trimester termination of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 407-10.