

Introduction

Misoprostol is a synthetic analog of prostaglandin E₁, which was initially licensed for the prevention and treatment of peptic ulcers (Vimbala et al., 2004).

It has been used to induce medical abortion by various routes of administration; however, the optimal dose and route of administration have yet to be defined (Karsidag et al., 2009).

Many studies have been undertaken to investigate the different routes of administration of misoprostol for the termination of pregnancy in the second trimester (Caliskan et al., 2005).

A pharmacokinetic study has shown that sublingual misoprostol had the highest bioavailability and provided the shortest time to the peak concentration compared with other routes of administration (Tang et al., 2002).

Sublingual administration of misoprostol avoids the first-pass metabolism in the liver and the inconvenience of the vaginal route in cases of vaginal bleeding, infection, or amnion flow. The sublingual route was also less painful and offered more privacy compared with the vaginal route (Caliskan et al., 2005).

Misoprostol is known to have greater uterine contractile activity than prostaglandin E₂, and there is a potential risk of uterine hyperstimulation. (Turan et al., 2003).

Aim of the work

To evaluate and compare the efficacy of vaginal versus sublingual misoprostol for second trimester pregnancy termination as regard to safety, tolerance and efficacy.

Patients and methods

The study design will be randomized trial during the time period starting from January 2010 among women admitted as inpatient in Ain Shams University Hospitals. It will include 50 pregnant women in 2nd trimester missed abortion.

Inclusion criteria:

Inclusion criteria will be in healthy women between 16 and 28 weeks of pregnancy with intrauterine fetal death.

Exclusion criteria:

Exclusion criteria will be severe hypertension, asthma, hemorrhagic disorders, known allergy to prostaglandins, history of cardiac disease and scarred uterus.

All women will have enclosed envelope about the methods of taking misoprostol tablet and select her enclosed envelope. Temperature, pulse and blood pressure will be measured every hour, side effects of misoprostol tablets as nausea, headache and postpartum hemorrhage will be recorded by nursing staff every three hours.

The studied pregnant females will be located into two groups:

- 1- Group A including 25 females in second trimester taking misoprostol sublingually until uterine contraction occurs.
- 2- Group B including 25 females taking misoprostol vaginally uterine contraction occurs.

The two groups will be comparable as regard to age, parity and Body Mass Index (BMI).

These patients will undergo full history taking and clinical examination when patients will reach measurement 7 by Bishop score will be transferred to delivery room to take oxytocin infusion.

Statistical analysis:

Aim: To compare the efficacy of vaginal versus sublingual misoprostol for second trimester pregnancy termination as regard to interval between induction and expulsion of abortus in hours as primary parameter in outcome which will be measured, and compare the interval between induction and onset of abortion in hours, oxytocin duration in hours, comparison of indication for termination, requirement for surgical treatment between the two groups, adverse effects between patients receiving sublingual versus vaginal misoprostol as a secondary outcome parameters.

Study design: Randomized clinical trial.

Analysis plan:

Mann Whitney (U-test) or t test will be used to compare the two groups in case of quantitative variables. Chi-squared or Fisher exact results will be recommended in qualitative variables. Paired t-test will be for pre- and post-assessment. $p < 0.05$ will be considered significant.

Sample size statement:

Confidence level or $1-\alpha$ will be 95%.

Power or $1-\beta$ will be 80%.

Ratio of unexposed to exposed will be 1:1 with 25% difference.

The estimated sample size will be 25 for each group by using Epi-INFO version 6.

Results

Data will be checked, entered and analyzed by using SPSS version 15. Data will be expressed as mean \pm standard deviation for quantitative variable, number and percentage for qualitative one.

Comparison of data will be performed using Chi-squared test (X^2) or Fisher's exact test (results will be presented as percentages and the corresponding p value).

Results will be tabulated, statistically analyzed and discussed.

References

- Caliskan, E.; Dilbaz, S. and Doger, E. et al. (2005):** Randomized comparison of 3 misoprostol protocols for abortion induction at 13-20 weeks of gestation. J Reprod Med; 50(9): 732.
- Karsidag, A.Y.K.; Buyukbaryrak, E.E. and Kars, B. et al. (2009):** Vaginal versus sublingual misoprostol for second-trimester pregnancy termination and effect on Doppler measurements. International Journal of Gynecology and Obstetrics; 106: 250-253.
- Tang, O.S.; Schweer, H. and Seyberth, H.W. et al. (2002):** Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod; 17(2): 332-6.
- Turan, C.; Koc, N. and Dansuk, R. et al. (2003):** Misoprostol administration in first-trimester pregnancies with embryonic demise reduces uterine arterial blood flow. J Matern Fetal Neonatal Med; 14(4): 226-8.
- Vimbala, N.; Dadhwal, V. and Mittal, S. (2004):** Sublingual misoprostol for second-trimester abortion. Int J Gynecolo Obstet; 84(1): 89-90.

الملخص العربى

إن عقار الميزوبرستول هو بديل مخلق من مادة بروتاجلاندين إى- ١ الذى كان يستخدم فى الوقاية والعلاج من قرحة المعدة. ولكنه الآن يستخدم فى الحث على الإجهاض الطبى بطرق استخدام عديدة وبالرغم من أنه لم يحدد بعد الجرعة أو الطريقة المثلى لذلك فهناك العديد من الدراسات التى أجريت على طرق أخذ عقار الميزوبرستول فى إنهاء الحمل فى الثلث الثانى من الحمل. وتشير الدراسات العديدة على أنه أخذ أقراص العقار عن طريق تحت اللسان له فاعلية حيوية وقدرة أكبر على الوصول لذروة التركيز فى الدم مقارنة بالطرق الأخرى فى أخذ العقار لأنه يتفادى التفاعل الحيوى لمكوناته فى الكبد وله الأولوية فى حالات النزيف المهبلى والالتهابات المهبلىة وتسرب السائل الأمينوسى بالإضافة إلى أنه لا يسبب ألم ويحافظ على خصوصية المريضة.

إن عقار الميزوبرستول له تأثير قوى على انقباض عضلة الرحم أكثر من البروستاجلاندين إى- ٢ لذلك له من الخطورة أيضاً على زيادة استثارة انقباض عضلة الرحم وبالتالي تأتى أهمية قياس معدل تدفق الدم فى الشرايين الدموية للرحم والجنين أثناء الحث على إنهاء الحمل بوسيلة مثل استخدام الأشعة فوق الصوتية المصاحبة لجهاز الدوبلر وقياس تأثير عقار الميزوبرستول على الأوعية الدموية الرحمية والسرية لمؤشرات الدوبلر التى سيتم دراستها مرات عديدة.

الغرض من البحث:

تقييم ومقارنة فاعلية أخذ أقراص الميزوبرستول عن طريق المهبل وقارئة بأخذه تحت اللسان فى إنهاء الحمل فى الثلث الثانى من الحمل عن طريق معرفة الفترة الزمنية بين الحث على الإجهاض ونزول الجنين الميت .

الحالات ومنهج البحث:

سوف تتم هذه الدراسة العشوائية على ٥٠ حالة من الحوامل المحجوزين فى قسم التوليد وأمراض النساء بمستشفيات جامعة عين شمس أثناء الثلث الثانى من الولادة فى الفترة التى ستبدأ من يناير ٢٠١٠.

كل المشاركات فى هذه التجربة لابد من توافر الشروط التالية لها:

- العمر الجنينى من ١٦ إلى ٢٨ أسبوع.

- وجود تشوهات جنينية وجينية.

مع الحرص على الموافقة كشرط لإجراء التجربة سوف يتم استبعاد الحالات التالية:

- وجود أزمة ربوية شديدة بالنسبة للأم.

- وجود حساسية من عقار البروستاجلاندين.

- وجود تاريخ مرضى لأمراض قلبية.

- عمليات رحمية.

كل المشاركات سوف يخضعن لفحص إكلينيكي كامل مع قياس ضغط الدم .

المجموعة الأولى: ٢٥ حالة سوف تعطى عقار الميزوبرستول عن طريق تحت اللسان ولا يسمح لها بتناول أى طعام أو شراب لمدة ٢٠ دقيقة بجرعة قرصين كل ٦ ساعات إلى أن يحدث انقباضات رحمية للحالة.

المجموعة الثانية: ٢٥ حالة التى سيتم تطبيق التقنية عليهن وسوف يتم مقارنة نتائج الدراسة بهن. سوف تعطى عقار الميزوبرستول عن طريق المهبل بجرعة قرصين كل ٦ ساعات إلى أن يحدث انقباضات رحمية للحالة.

يتم متابعة الضغط والنبض والحرارة كل ساعة وسيتم متابعة الآثار الجانبية للعقار مثل الصداع ونزيف ما بعد الولادة كل ٣ ساعات عن طريق طاقم التمريض حينما تصل الحالة إلى الدرجة ٧ فى مقياس البيشوب يتم نقلها إلى غرفة الولادة لتأخذ عقار الأوكسيتوسين بالتنقيط وإذا لم يحدث انقباضات رحمية بعد ٤ جرعات من أقراص العقار تعتبر عملية الحث على الولادة بأقراص الميزوبروستول قد فشلت.

وسوف يتم تحليل النتائج إحصائياً.

List of Abbreviations

AA	Arachidonic acid
ACA	Anticardiolipin antibodies
ACOG	American Colleague of obstetricians and Gynecologists
APAS	Antiphospholipid antibody syndrome
ARS	Autism rating scale
ASA	Aspirin sensitive asthma
BMI	Body mass index
COC	Combined oral contraceptive
D & C	Dilatation & curettage
EFA	Essential fatty acids
EPA	Eicosapentaenoic acid
ERPC	Evacuation of retained products of conception
EVA	Electric vacuum aspiration
GLA	Gamma –linolenic acid
Hb	Hemoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HETE	Hydroxyeicosatetraenoic acid
IUFD	Intrauterine fetal death
LPD	Luteal phase defect

MVA	Manual vacuum aspiration
NK	Natural killer cells
NSAIDs	Non steroidal anti inflammatory drugs
PBLs	Peripheral blood leukocytes
PCOS	Polycystic ovarian syndrome
PGs	Prostaglandins
RCOG	Royal colleague of obstetrics and Gynecology
RSA	Recurrent spontaneous abortion
SE	Suction evacuation
TH A2	Thromboxane A2
TPO	Thyroid peroxidase

Contents

	Page
Introduction.....	1
Aim of the work.....	5
Review of literature	6
Patients and methods	61
Results.....	66
Discussion.....	75
Summary	93
Conclusion and recommendations.....	97
References	98
Arabic summary.....	

List Of Tables

<i>Table No.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
Review of Literature		
Table (1):	Features of medical and surgical abortion	36
<i>Results</i>		
Table (1):	Characteristics of the studied subjects.	76
Table (2):	Comparison of parity between patients receiving sublingual versus vaginal misoprostol.	78
Table (3):	Comparison of outcomes between patients receiving sublingual versus vaginal.	80
Table (4):	Comparison of adverse effects between patient receiving sublingual versus vaginal misoprostol.	84

List Of Figures

<i>Figure No.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
Fig. (1):	Comparison of parity between patients receiving sublingual versus vaginal misoprostol.	68
Fig. (2):	Pie chart showing the mean dose of misoprostol in the two studied groups.	70
Fig. (3):	Time interval between induction of labor and active labor between the two studied groups as regard onset of labor, time between induction and delivery	71
Fig. (4):	Oxytocin duration. 1.Bar-Chart showing Distribution of Parity in Included Patients	72
Fig. (5):	A chart showing the adverse effects between patient receiving sublingual versus vaginal misoprostol	74