



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**12–30. GEBELİK HAFTASI GEBELİKLERİN
SONLANDIRILMASINDA MİSOPROSTOLÜN,
MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA VE
MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA+OKSİTOSİN YÖNTEMLERİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet ATAÇ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İrfan KUTLAR**

Aralık-2008

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**12–30. GEBELİK HAFTASI GEBELİKLERİN
SONLANDIRILMASINDA MİSOPROSTOLÜN,
MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA VE
MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA+OKSİTOSİN YÖNTEMLERİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet ATAÇ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İrfan KUTLAR**

Aralık–2008

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Özcan Balat ve Prof.Dr. İrfan Kutlar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bana destek ve yol gösterici olan Yard. Doç.Dr. Ebru Dikensoy, Yard. Doç.Dr. Bahar Cebesoy, Yard. Doç.Dr. Ebru Öztürk ve Yard. Doç.Dr. Gürol Uğur'a, tezimle ilgili verilerin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Devlet Songur'a, tezimin uygulama aşamalarında bana yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma, sevgili eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim Anneme ve Babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr.Ahmet Ataç
Gaziantep, 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DOĞUM FİZYOLOJİSİ.....	4
2.2. DOĞUM İNDÜKSİYONU.....	8
2.3. SERVİKAL OLGUNLAŞMA	9
2.4. OKSİTOSİN.....	12
2.4.1. OKSİTOSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ.....	14
2.5. PROSTOGLANDİNLER	16
2.5.1. PROSTOGLANDİNLERİN KİMYASAL YAPISI.....	16
2.5.2. PROSTOGLANDİNLERİN BİOSENTEZİ VE İNAKTİVASYONU	18
2.5.3. PROSTOGLANDİNLERİN FARMOKOLOJİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ	19
2.5.4. OBSTETRİKTE İLAÇ OLARAK KULLANILAN PROSTOGLANDİNLER, YAN ETKİLERİ VE KONTRENDİKASYONLARI:.....	21
2.5.5. MİSOPROSTOL	23
2.5.5.1. MİSOPROSTOLÜN DOĞUM HEKİMLİĞİNDE KULLANILMASI	26
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. HASTA SEÇİMİ	29
3.2. HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI	30
3.3. YÖNTEMLERİN UYGULANMASI.....	31
3.3.1. MİSOPROSTOL GRUBUNDA UYGULAMA	31
3.3.2. MİSOPROSTOL + FOLEY SONDANIN UYGULANMASI	31
3.3.3. MİSOPROSTOL + FOLEY SONDA + OKSİTOSİNİN UYGULANMASI.....	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	33

5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	47

ÖZET

12–30. GEBELİK HAFTASI GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA MİSOPROSTOLÜN, MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA VE MİSOPROSTOL+FOLEY SONDA+OKSİTOSİN YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Ahmet Ataç

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. İrfan KUTLAR

Aralık 2008, 58 sayfa

Bu çalışmanın amacı, 12–30 gebelik haftası gebeliklerin sonlandırılması için misoprostolün, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin ile karşılaştırmak ve bu yöntemleri düşük yapma süresi ve yan etkileri açısından karşılaştırmak, yan etkisi az ve düşük yaptırma süresi en kısa olan yöntemi bulmak ve rutin kullanımını önermektir.

Tek merkezli çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 01-01-2008'den itibaren başvuran 12-30 hafta arası gebeliği olan, maternal ve fetal nedenlere bağlı olarak terapötik doğum induksiyonu gerektiren 112 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmanın başında her grupta en az 35 hasta olacak şekilde 3 gruba sırayla misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) uygulanarak abortus süreleri ve yan etkilerinin karşılaştırılması planlandı. İntravenöz oksitosin 1000 cc ringer laktat içerisinde 2 ampul (10U) oksitosin (Synpitan®, Deva, İstanbul, Türkiye). konularak hazırlandı. Her 30 dakikada bir 2 mU/dk artırılarak maksimum doz 40mU/dak'a kadar çıkıldı. Misoprostol uygulaması vaginal yolla 4 saatte bir arka fornikse yerleştirilmek üzere maksimum 6 doz/gün olarak uygulandı. Foley sonda 16 french foley kateter serviksten içeriye 3–4 cm itilerek hastanın gebelik haftası kadar serum fizyolojikle şişirilip gergin bir şekilde hastanın bacağına fiske edilerek uygulandı. Her üç gruptada yeterli servikal açıklık elde edildiği anda membranlar amniotomiyle açıldı.

Misoprostol+foley sonda, misoprostol+foley sonda+oksitosin grupları sadece misoprostol kullanılan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde misoprostol kullanımında azalma ve terapötik abortus süresinde kısalma saptandı.

Ancak yapılan ileri analizlerde misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların hastanede kalış sürelerinde ve saptanan yan etkiler açısından da misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak,12-30 hafta arası gebeliği olan ve çeşitli nedenlerle terapötik abortus yapılması gereken hastalarda foley sonda+misoprostol güvenli ve etkin bir biçimde rutin kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Foley sonda, Abortus, Misoprostol, Oksitosin

ABSTRACT

COMPARING THE EFFICIENCY OF MISOPROSTOL IN 12-30 WEEKS GESTATION TERMINATION WITH MISOPROSTOL+FOLEY CATHETER AND MISOPROSTOL+FOLEY CATHETER+OCCITOCIN METHODS

Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor: Prof. Dr. İrfan KUTLAR

December 2008, 58 pages

The purpose of this study is, to compare the efficiency of misoprostol alone or with other additive methods for the termination of 12–30 weeks pregnancies and also compare these methods for their side effects and the duration of abortion. And at the end of this study, find the minimal side effected and short longed method and suggest it as a routine use.

Our single centered study has done on the 112 patient between 12 and 30 weeks gestation whom pregnancies had to need termination because of fetal and maternal causes that applied University of Gaziantep Medical Faculty Obstetrics clinic since 01.01.2008. In the beginning of this study, these patients has divided into three groups, which each had at least 35 patients respectively, misoprostol alone, misoprostol+foley catheter, misoprostol+foley catheter+occitocin (i.v. infusion) and occitocin (i.v. infusion)+foley catheter. 2 ampuls (10 IU) of occitocin (Snyptan®, Deva, İstanbul, Türkiye) has added in 1000 cc ringer lactat for the preparation of intravenous occitocin. And at every 30 minutes the dosage increased 2 IU/mn to the maximal dosage of 40 mIU/mn. Misoprostol has applied intravaginally to posterior fornix at every 4 hours and the maximum dosage was 6 dosage/day. The 16 no french foley catheter has chosen for this study. Catheter has located into cervix at the depth of 3-4 cm and inflated with %0,9 NaCl (1cc/gestation week) and strongly fixed to her leg. Bye the reaching to ideal cervical dilatation amniotomy has done to all tree groups.

The groups of misoprostol + foley catheter and misoprostol + foley catheter + occitocin (i.v. infusion) had statistically significant short termination time and needed less dosage of misoprostol when compared to misoprostol alone.

But further investigations didn't suggest an statistically significant difference between the groups of misoprostol + foley catheter and misoprostol + foley catheter + occitocin (i.v. infusion). And between these two groups there was no statistically significant difference in the hospitalization time and observed side effects.

As a result, foley catheter + misoprostol can be used safely and effectively at 12–30 weeks gestation in the need of terapotic abortion.

Key Words: Foley Catheter, Abortion, Misoprostol, Occitosin

KISALTMALAR

Ark:	Arkadaşları
Cm:	Santimetre
dk:	Dakika
gr:	Gram
hf:	Hafta
IUGR:	İntrauterin gelisme geriligi
IV:	Intravenoz
kg:	Kilogram
mcg:	Microgram
Mg:	Milligram
ml:	Mililitre
mu:	Miliünite
Tb:	Tablet
PGE ₁ :	Prostaglandin E1
PGE ₂ :	Prostaglandin E2
pg/ml:	Pikogram/mililitre
Supp:	Supozituvar
st:	Saat
vs:	Versus
RU-486:	Mifepristone

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Terapötik abortus endikasyonları.	1
Tablo 2. Doğum indüksiyonu yöntemleri.....	8
Tablo 3. Modifiye Bishop skoru	11
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri:	34
Tablo 5. Misoprostol ve misoprostol+foley sonda gruplarında kullanılan cytotec dozu ve abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması.....	35
Tablo 6. Misoprostol ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında kullanılan cytotec dozu ve abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması.....	36
Tablo 7. Misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarının demografik yönden ve kullanılan cytotec dozu ile abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 8. Minör yan etkiler	38
Tablo 9. Terapötik abortus endikasyonları.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsanda doğumu başlatan hormonal mekanizma.....	6
Şekil 2. Farklı prostaglandin gruplarının temel yapıları.....	17
Şekil 3. Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lipooksijenaz ürünlerinin biyosentez basamakları.....	18
Şekil 4. Misoprostolün kimyasal yapısı.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi tahliye, medikal abortus ve terapötik abortus tanımlamaları aynı anlamda kullanılan kavramlar olup, ülkemizde 1983 yılında çıkarılan "2827 sayılı Nüfus Planlaması hakkında Kanun" ve 18 Aralık 1983 tarihli "510 sayılı Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük" ile düzenlenmiştir (1,2). Terapötik abortus fetal viabilite oluşmadan annenin sağlığını korumak amacıyla gebeliğin sonlandırılması işlemidir. Fetal viabilite sınırı olarak günümüzde 22. gebelik haftası alınmaktadır (3). Terapötik abortus gerektiren durumlar ise Tablo I'de özetle gösterilmiştir.

Tablo I. Terapötik abortus endikasyonları (4,5)

Maternal	
*Anne sağlığını tehdit eden hastalıklar	
*Kalp-damar hastalığı	Pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger sendromu, gebelik kardiyomyopatisi, ağır hipertansiyon
*Genetik hastalık	Marfan sendromu
*Hematolojik hastalık	Trombotik Trombositopenik Purpura
*İnfeksiyon	HIV
*Metabolik hastalık	Diabetik retinopati
*Nörolojik hastalık	Tedavi edilmemiş malformasyon veya anevrizma
*Böbrek hastalığı	Böbrek yetmezliği
*Tümörler	Serviks kanseri, kemoterapi veya radyoterapi
*Tecavüz	
*Encest ilişkisi	
Fetal	
*Yaşamla bağdaşmayan konjenital anomaliler ve mental retardasyon	Annensefali, spina bifida, ağır hidrosefali, polikistik böbrek
*Majör kromozom bozuklukları	Down sendromu
*Teratojenler	Rubella, Sitomegalovirüs, Tokoplazma Folat antagonistleri, Warfarin, Talitomid Radyasyon
*Kahtsal gen hastalıkları	Tay-Sachs hastalığı

Günümüzde doğum indüksiyonuna sıkça ihtiyaç duyulmaktadır. Bu işlem için çeşitli yöntemler olmasına karşın servikal olgunlaşma ve indüksiyon için en ideal olan yöntem hakkında fikir birliği henüz sağlanmamıştır (4).

Maternal endikasyonlarda, anne, gebeliğin devamında fizik ve ruh sağlığı açısından hayatını tehlikeye sokacak sorunlar ile karşı karşıya kalacaktır. Fetal endikasyonlarda ise, fetusun yaşama bağdaşmayan hastalıkları veya fetusun yaşaması halinde topluma önemli miktarda maddi veya manevi yük getirecek bozukluklar yer almaktadır (5,6).

Terapötik doğum indüksiyonunda uygulanacak obstetrik prosedür basit, etkin, non-invaziv ve güvenli olmalıdır (7). Etkili yapılmayan doğum indüksiyonu sonucunda doğum süresi uzamakta, hasta aşırı yorulmakta, müdahaleli doğum ve sezaryen oranı artmaktadır (8). Günümüzde oksitosin ve prostaglandinler doğum indüksiyonu için en çok kullanılan ilaçlardır (9).

Terme yaklaşan gebeliklerde servikte görülen yumuşama, incelme ve açılma gibi değişiklikler servikal olgunlaşma olarak kabul edilmektedir (10,11). Doğumun artifisyonel olarak başlatılması, sürdürülmesi ve normal vaginal yolla bebeğin doğurtulması aşamalarında kullanılan indüksiyonun başarısını etkileyen en önemli faktör bu servikal olgunlaşmadır (10,12,13). Servikal olgunlaşma ve indüksiyon için çeşitli yöntemler olmasına karşın en ideal olanı hakkında henüz bir fikir birliği sağlanmamıştır (6).

Servikal olgunluğu artırmak için prostaglandin derivelerinin kullanılması travayı başlatmakta etkilidir (7,14). Birçok merkezde doğum indüksiyonunda ve serviksin olgunlaştırılmasında prostaglandin derivelerinin lokal kullanımı yerleşmiş bir klinik metoddur (15). Prostaglandinler doğum indüksiyonu için intravenöz, oral, bukkal, vaginal, ekstraamniyotik, servikal veya rektal yollarla kullanılabilir. Lokal olarak uygulamada hedef organda etkisi artar ve sistemik yan etkisi azalır (16).

Oksitosinle doğum indüksiyonunun başarısı serviksin durumuna bağlıdır. Doğum eyleminin elektif olarak başlatılmasında oksitosin intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir. Doza bağımlı uterin hiperstimulasyon ve servikal olgunlaşma olmadığında tek başına oksitosin verildiğinde doğum süresinin uzaması dezavantajlardır. Uzun süreli ve intravenöz verildiğinde su intoksikasyonu ve maternal ölümler bildirilmiştir (11).

Gebelik terminasyonunda foley kateter kullanımını ilk kez 1833 de Krause tarif etmiştir (17). Embrey ve Mollison 1967 de servikal dilatasyon için foley kateter kullandıkları 100 hastada %94 başarı oranı rapor etmişlerdir. Foley kateter etkisini direkt mekanik dilate edici etki yaparak ve endojen prostoglandin deşarjını sağlayarak göstermektedir (18). Sonuçta servikal olgunlaşmayı sağlamaktadır (19).

Bu çalışmanın amacı, 12–30 gebelik haftası gebeliklerin sonlandırılması için misoprostolün, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin ile karşılaştırmak ve bu yöntemleri düşük yapma süresi ve yan etkileri açısından değerlendirmek, yan etkisi az ve düşük yaptırma süresi en kısa olan yöntemi bulmak ve rutin kullanımını önermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Doğum Fizyolojisi

Doğumu başlatan mekanizmayı açıklamaya yönelik çalışmalar, obstetriğin eskiden beri devam eden ve güncelliğini koruyan bir konusudur. Bu yüzden travay mekanizmasını açıklamaya yönelik araştırmalar pek çok canlıda yapılmıştır. Fakat türler arasındaki gelişimsel farklılıklar nedeniyle deney hayvanlarında yapılan tüm bu çalışmalar insandaki travay mekanizmasını tam olarak açıklamaya yeterli olmamıştır (20).

Travay fizyolojisi konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen ortak sonuç, tüm türlerde travay başlangıcı ile birlikte östrojen-progesteron oranının östrojen lehine bozulmasıdır. Travayın başlama ve devamlılığında, myometrium üzerine stimulan etkili östrojen, prostaglandin ve oksitosin ile inhibitör etkili progesteron arasındaki dengenin önemli olduğu gösterilmiştir. Nöroendokrin değişiklikler plasentada progesteronun azalmasına ve maternal östrojenlerin artışına yol açar. Steroidlerin oranındaki bu değişim ise plasenta ve myometriumda prostaglandin sentezinin stimülasyonuna neden olur. Östrojenler myometrium hücrelerinde oksitosin reseptör sayısını yükseltirken diğer taraftan desidua, fetal zarlar ve myometriumda PGE₂, PGF_{2α} üretimini harekete geçirir (20).

Travay fizyolojisinde ayrıca bir takım endokrin değişikliklerde meydana gelmektedir. Bunlar (21,22):

- a) Oksitosin sekresyonunun ve uterusun oksitosine olan duyarlılığının artışı.

b) Myometrial kontraksiyonlara karşı blokaj yapan progesteronun çekilmesi. Miada yaklaşırken progesteron seviyesi düşmeye başlar ve etkisi azalır böylece östrojen, oksitosin ve uterus duvar gerilmesi ile açığa çıkan prostaglandinler üzerindeki fren kalkar.

c) Prostaglandin artışı.

d) Fetus adrenal bezinden kortizol salgılanması. Kortizolun plasentada progesteron üretimini frenlediği ve östrojen sentezini artırdığı benimsenmektedir. Fakat fetal adrenal ağrıyı başlatmada primer role sahip olup olmadığı kesinleşmiş değildir.

Doğumun başlamasında, anne organizmasını da içine alan çok karmaşık hormonal bir mekanizmanın işlediği fakat fetusun rolünün ön planda belirleyici rol oynadığı benimsenmektedir. Hormonal mekanizmayı harekete geçiren ilk sinyal fetus hipotalamusundan kaynaklanmaktadır. Bir taraftan myometrium, endometrium ve fetal zarlarda üretilen PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ ile uterus kontraksiyonları başlamakta ve anne oksitosini devreye girmekte, diğer taraftan servikste prostasiklin üretilmektedir. Bu hormonal mekanizma çok etkili feedback'lerle koordineli olarak travayı yürütmektedir (23) (şekil 1).

b

Şekil-1 İnsanda
doğumu başlatan
hormonal mekanizma(
23).

Fetal membranlar (amnion ve corion) ve desidua uterideki metobolik olayların travay başlamasında önemli rol oynadıklarına inanılmaktadır. Prostaglandinlerin prekürsör ana maddesi arachidonik asiddir ve fetal membranlarda depolanmıştır. Prostaglandinlerin sentezine giden bioşimik yolun en önemli fermenti olan fosfolipaz A₂, progesteron etkisi ile fetal zar ve desidua lizozomlarında bloke edilmektedir. Miadda progesteron azalması veya zarların yırtılması sonucu fosfolipaz A₂ açığa çıkar ve böylece prostaglandinlerin sentezi ve travay başlar (24).

Östrojen, uterus büyümesini ve kontraktıl proteinler ve enzimlerin sentezini uyarır. Doğum eylemi öncesi östrojenlerin arttığına dair kesin kanıt yoktur. Bu hormonun kasılabilirliğe etkisinin dolaylı olduğu ve desidua ile fetal zarlarda prostaglandin sentezi yoluyla gerçekleştirdiği tahmin edilmektedir. Progesteron, myometrial hücrelerin dinlenme potansiyelini artırarak kontraksiyonların oluşmasını ve ilerlemesini inhibe eder. Bu hormon da doğum öncesi belli bir değişiklik göstermez (25).

Son yıllarda travayın başlamasında prostaglandinlerin etkisi konusunda bazı yeni bulgular elde edilmiştir. Bunlar;

1) Travay sırasında uterus ve ekstraamniyotik fetal dokularda prostaglandin yapımı artar. Prostaglandinlerin travaydaki önemini belirten en önemli bulgu intravenöz, intraservikal ve intraamniyotik verildiğinde travayın başlamasına neden olmalarıdır.

2) Prostaglandin ve metabolitlerinin travay sırasında belirgin bir şekilde artmasıdır.

3) Prostaglandin sentez inhibitörleri verildiğinde, bazen başlamış travay durdurulabilmektedir. Ayrıca deneysel olarak prostaglandinlerin myometriumda kasılmaya neden olduğu kanıtlanmıştır (26).

2.2.Doğum İndüksiyonu

Doğum indüksiyonu amniotik zar yırtılsın ya da yırtılmasın, doğum eyleminin kendiliğinden başlamasından önce uterus kontraksiyonlarının herhangi bir mekanik işlem ya da farmakolojik ilaçlar ile uyarılmasıdır (27). Doğum eyleminin erken başlatılması, tüm gebeliklerin yaklaşık %16'sında uygulanmaktadır (28). Hızlandırma (Augmentation) ise progresif servikal dilatasyonu veya fetusun inmesini sağlamakta yetersiz kalan kontraksiyonlar nedeniyle uterus kasılmalarının uyarılması ya da güçlendirilmesidir (27).

Doğum indüksiyonu preterm, term ya da posterm gebelikte uygulanmaktadır. Preterm uygulamalardaki başlıca neden ise gebeliğin devamının fetus ya da anne hayatını tehlikeye atabileceği durumların söz konusu olmasıdır. Terapötik doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan değişik metodlar mevcuttur (Tablo-2). Bunların başlıcaları: Membranların soyulması işlemi, amniotomi, oksitosin infüzyonu, oral, vaginal, intraservikal veya sublingual prostaglandin uygulanması, mifepristone (RU 486), servikal dilatatörler, relaksin jelleri ve foley sondadır.

Tablo-2. Terapötik abortusda kullanılan yöntemler:

CERRAHİ	MEDİKAL
➤ Küretaj	➤ PGE2, PGE1,PGF2 alfa,Mifepritone
➤ Dilatasyon & Vakum küretaj	➤ Oksitosin
➤ Dilatasyon & Evakuasyon	➤ İntraamniotik hipertonic solüsyonlar (üre, glikoz)
➤ Histerotomi	➤ Rivanol
➤ Histerektomi	➤ Metotreksat
	➤ Foley kateter

2.3. Servikal olgunlaşma

Geçmişte, serviks pasif bir yapı olarak kabul edildiğinden doğum fizyolojisi ile ilgili araştırmalar uterus kontraksiyonları ve myometriumu stimule edici ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır (29,30). Ancak serviksin dinamik bir organ olduğu, geç gebelik dönemi ve doğum eylemi esnasında biyofiziksel ve biyokimyasal değişiklikler geçirdiği bugün bilinmektedir (31).

Doğumdan önce uterus nispeten sakin, serviks ise sert durumdadır. Doğum eyleminin başlamasından birkaç hafta önce servikte yumuşama, silinme ve dilatasyon görülür. Serviks olgunlaşması adı verilen bu süreç, biyokimyasal, histolojik ve fiziksel değişimlerle ilişkili aktif bir olaydır (32).

Servikte başlıca üç yapısal komponent vardır. Bunlar düz kas, kollajen ve konnektif dokudur. Konnektif dokuda serviksin önemli elemanları olan glikozaminoglikanlar yani dermatan sülfat ve hyaluronik asit bulunur. Serviksin düz kas içeriği %6-25'tir. Bununla birlikte düz kasın servikal olgunlaşma sürecinde görünür hiçbir rolü yoktur; daha çok bu süreç kollajen ve konnektif dokudaki değişiklikleri kapsar. Bu yüzden olgunlaşma ile birlikte kollajen ve protein konsantrasyonları azalırken servikal esneklik artar (33).

Glikozaminoglikanların aynı zamanda servikal olgunlaşmaya yol açan süreçlerde de önemli olduklarına inanılır. Bu yüzden servikal olgunlaşma iki temel olayla ilgilidir. Bunlar, kollajen parçalanması ve çeşitli glikozaminoglikanların miktarlarındaki değişimlerdir. Hyaluronik asit dokunun su tutma kapasitesi ile ilgili bir maddedir. Terme yakın, servikal dermatan sülfattaki azalma ile birlikte serviksteki nispi hyaluronik asit miktarında önemli bir artış olur (33). Hyaluronik asitte artış ve onunla birlikte artan sıvı içeriği yapısal elementlerin

daha fazla ayrılmasını sağlar; servikal yapı zayıflar böylece serviks yumuşak ve şişmiş bir görünüm alır. Servikal dermatan sülfat içeriğinin orantılı azalması ile kollajen yıkılır ve servikal matriksin yapısı bozulur. Sonuçta olgunlaşmış serviks yumuşak, fragil yapısı gelişir (34). Östrojen, kollajen oluşumu ve zimogen aktivasyonunu artırmaktayken progesteron ise servikal maturasyon üzerine inhibitör etki yapmaktadır (34).

Servikal olgunlaşma için prostaglandinler, relaksin, östrojen, antiprogesteronlar (progesteron reseptör bloker RU 486 veya progesteron sentez inhibitörü olan epostane), kortikosteroidler ve oksitosin denenmiş kimyasal ajanlardır (35). Uldbjerg ve ark. (36) intraservikal PGE₂ jel uygulanmasını takiben yaptıkları servikal biyopsilerin elektron mikroskopik incelenmesinde sülfat glikozaminoglikanların %20 arttığını, su içeriğinde ve kollajen miktarında değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Serviks kollajen dokusuna PGE₁ ve PGF_{2α} 'nın lokal etkisiyle myometriyumun sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum iyonu intrasellüler sıvı içine serbestleştirilir; bu da kas fibrillerinin kontraktıl aktivitesini uyarır. Serviks olgunlaşması myometrial aktivite ile servikal kollajen üzerine PGE₂'nin lokal etkisinin kombinasyonudur. PGE₂'nin lokal uygulanmasını takiben oluşan servikal olgunlaşmanın, kollajen fibrillerinin parçalanması, sülfat aminoglikanlarda hafif bir artış ve kollajenaz aktivitesindeki artış ile birlikte olduğu görülmüştür (37,38).

Serviks durumu doğum indüksiyonunda en önemli başarı göstergesidir. Sert ve olgunlaşmamış bir serviks, başarısız indüksiyon veya uzamış ve zor bir doğumun olasılığını artırır. Doğum indüksiyonu öncesi serviks doğuma hazırlığı konusunda çeşitli puanlama sistemleri öne sürülmüştür (Bishop, Fields, Burnetti, Friedman). Günümüzde en çok kullanılan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem modifiye Bishop Puanlama

sistemidir (Tablo 3). Bu sistemde serviksin kıvamı, pozisyonu, dilatasyon derecesi ve silinmesi ile fetal başın seviyesi değerlendirilerek, 0–10 arasında bir puan elde edilir. Elde edilen puan 5 ve altında ise serviks olgunlaşmamış olarak kabul edilmektedir (39). Çalışmamızda serviksin olgulaşması kriteri olarak bu puanlama değeri esas alınmıştır.

Tablo-3 Modifiye Bishop Skoru

Parametreler	0	+ 1	+2
Servikal dilatasyon	< 0.5 cm	0.5 ile 1.5 cm arası	> 1.5 cm
Servikal efasman	Yok	<%50	>%50
Fetal başın pozisyonu	Pelvis giriminde veya daha yukarıda	Spina iskiyadikalar üzerinde	Spina iskiyadikalar hizasında veya altında
Servikal kıvam	Sert	Orta sertlikte	Yumuşak
Servikal pozisyon	Posterior	Orta hatta	Anterior

2.4. Oksitosin

Oksitosin, kiazma optikumun iki yanında bulunan supraoptik nukleusla, üçüncü ventrikülün yanında yer alan paraventriküler nukleuslardan salgılanır. Bu hormon hipofize iletilirken nörohipofizin adı verilen büyük protein moleküllerine bağlanır (40).

Oksitosinin biyolojik yarı ömrü 3–4 dakikadır. Karaciğer, böbrek, meme dokusu, uterus ve gebelikte plasentada bulunan oksitokinaz enzimi tarafından aminoasitlerine parçalanır. İntravenöz yoldan perfüzyonla verilirse kontraktıl etkisi 2–4 dakikada başlar ve 10–15 dakikada en üst düzeye ulaşır (41).

Doğum indüksiyonu için bugün term gebelerde en yaygın kullanılan yöntem oksitosin infüzyonudur. Uterusun oksitosine verdiği yanıt 20 ila 30'uncu gebelik haftasından itibaren yavaş yavaş artar, 34 gebelik haftasından itibaren artış hızlanır ve miada kadar aynı kalır (42). Oksitosin dozunu etkileyen başlıca faktörler servikal dilatasyonun derecesi, parite ve gebelik haftasıdır (43).

Kullandığımız oksitosin, octapeptide oksitosinin sentetik formudur (Synpitan®, Deva, İstanbul, Türkiye). 1mg oksitosin yaklaşık 500 USP üniteye eşittir. Enjektabl oksitosinin her ml'si 10 USP ünite oksitosin içerir. IV infüzyon sonrası oksitosinin yarı ömrü ise yaklaşık 5 dakikadır.

Doğum indüksiyonunda oksitosin farklı metodlarla kullanılabilir. Yüksek doz ve düşük doz uygulamaları mevcuttur (27). Düşük doz kullanımda başlıca iki değişik yöntem mevcuttur. Bunlardan birincisinde oksitosin 0.5- 1 mU/dak dozunda başlanır ve ihtiyaca göre her 30–40 dakikada 1mU artırılarak devam edilir, burada 20mU/dak'nın üstüne çıkılması önerilmez. İkincisinde ise 1-2mU/dak dozunda başlanır ve ihtiyaca göre her 15–20 dakikada 2mU artırılarak devam edilir. Burada da önerilen maksimum doz 40mU/dak'dir. Yüksek-doz indüksiyon metodunda ise oksitosin 6mU/dak dozunda başlanır ve ihtiyaca göre her 20–40

dakikada 6, 3 veya 1 mU artırılarak devam edilir. Bu metotta 42mU/dak'nin üstüne çıkılması önerilmez. Bütün bu uygulama şemaları oksitosin ampullerinin +4°C'de saklandığı durumlarda geçerlidir. Ancak ikinci trimester abortus indüksiyonlarında çok daha yüksek dozlarda oksitosin uygulamaları rapor edilmiştir. Bu rejimlerden birinde 10 tane 1 ml lik oksitosin ampülü (10 IU/ml) 1000ml ringer laktat solusyonuna eklenir ve i.v indüksiyona 0.5 ml/dk (50 mU/dk) ile başlanır. İnfüzyon hızı 15–30 dk aralıklarla maksimum 2 ml /dk'a kadar çıkılır (44).

Farmakolojik verilere göre oksitosinin infüzyon hızı düşük başlatılmalı (0.5-2 mU/dakika) ve her 40-60 dakikada 1-2 ml/ dakikalık bir aritmetik artış gerçekleştirilmelidir. Oksitosin infüzyon hızı 30 dakikadan kısa sürelerde artırıldığında hiperstimulasyon ve fetal distres meydana gelebilir. Oksitosin uygulanmasındaki amaç, anne ve fetus sağlığını tehlikeye düşürmeden spontan doğum eylemindekine benzer biçimde uterus myometrial aktivitesini gerçekleştirmektir. Bu amaca yönelik olarak her hastaya uterus aktivitesi, servikal dilatasyon ve fetus cevabını gözeterek uygulama yapılmalıdır (45).

Uterusun oksitosine cevabı gebelik ilerledikçe yavaş tempoda artar ve miyada spontan doğum eyleminin başlamasından hemen önce bu artış hızlanır. Ancak 40. gebelik haftasında hala spontan doğum eylemi başlamamışsa, uterus duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir (45).

Gebelik yaşı ile ilişkili olmaksızın oksitosine karşı kişisel farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle oksitosin infüzyonuna düşük dozda başlanmalıdır.

Miad öncesi uterus genellikle oksitosine miadındaki uterustan daha az duyarlıdır ve indüksiyon için daha yüksek dozlar gereklidir. Theobald ve ark. (46) yaptıkları çalışmada, 32 haftalık gebelikte oksitosinin 2 mU/dakika infüzyonu ile küçük uterin kontraksiyonlar

meydana getirirlerken, spontan eylemden hemen önce, eylem esnası ve sonrası, uterus 0.5 mU/dakika doza cevap vermiştir.

Gebelik sırasında plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar; doğum eyleminin başlangıcından hemen önce ani bir yükselme olmaz fakat eylem başladıktan sonra, oksitosin salgılanması ve plazma düzeyi daha da artar. Gebelik süresince myometriyum hücrelerinde oksitosin reseptör sayısı giderek artmaktadır. Eylemin ikinci devresinde juguler venden alınan plazmadaki konsantrasyonu 0.8–0.9 mU/ml'dir. Bu değer, oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur (47).

2.4.1. Oksitosinin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Oksitosin çeşitli hedef hücrelerdeki etkisini kendine özgü reseptörleri ve ayrıca vazopressin V_1 ve V_2 reseptörlerini aktive ederek oluşturur. Oksitosinin kendi reseptörlerine karşı afinitesi V_1 ve V_2 reseptörlerine karşı olan afinitesine göre 30–80 kez daha fazladır. Bu nedenle vazopressin reseptörlerinin aktivasyonu, oksitosinin oksitosik dozuna göre yüksek dozlarda belirginleşir. Oksitosin reseptörlerinin vucutta uterus, meme bezi, beyin, böbrek ve ön hipofizde buldukları gösterilmiştir.

Uterusta oksitosin myometriyum kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır. Düşük dozda verildiğinde, kontraksiyonlardan sonra oluşan gevşemeyi engellemez. Yüksek dozda ise gevşemeyi engeller ve tonusu artırır. Ancak ortamda yeterli östrojen yoksa oksitosin myometriyum üzerine etkisizdir. Gebelik sırasında artan östrojen konsantrasyonuna bağımlı bir şekilde myometriyumun oksitosine duyarlılığı artar. Doğum eyleminin başlangıcında bu duyarlılık en yüksek seviyededir. Oksitosin salgısının ve hormona duyarlılığın artması sonucu gebeliğin üçüncü trimesterında uterusun spontan hareketleri belirginleşir (47).

Uterusta myometrial ve desidual olmak üzere iki tür oksitosin reseptörü tanımlanmıştır. Erken spontan doğum eyleminde en yüksek sayısına ulaşan myometrial oksitosin reseptörlerinin, uterus kontraksiyonlarının başlamasında etkili olduğu sanılmaktadır. Gebelik süresince artıp doğumda en yüksek değerine ulaşan desidual oksitosin reseptörleri, $PGF_{2\alpha}$ yapımını uyarır. $PGF_{2\alpha}$, oksitosinle uyarılan kasılmaları, hücreler arası aralıkları oluşmasını kontrol ederek güçlendirir ve bu kasılmaların sürekliliğini sağlar. Bu reseptörlerin oluşmasındaki uyarı bilinmemektedir; fakat yükselen bir östrojen-progesteron oranıyla ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (11).

Antidiüretik etki: Oksitosin, Antidiüretik hormona oranla zayıf bir antidiüretik etki gösterir. Yüksek dozda ve fazla miktarda hipotonik sıvılarla birlikte verildiğinde su zehirlenmesine neden olabilir. Oksitosin 50 mU/dak'nın üzerinde uygulandığında antidiüretik etki yapar. 45 mU/dak dozda idrar çıkışı önemli ölçüde azalır (47).

Oksitosin Kullanım Endikasyonları:

- a) Doğum indüklenmesi ve idamesi,
- b) Hipotonik uterus disfonksiyonunda,
- c) Doğum sonrası dönemde, uterus atonisinde,
- d) Terapötik abortus, missed abortus ve intrauterin fetus ölümlerinde intraamniyotik veya ekstraamniyotik hipertonic solusyonlar (%20 serum sale, %30 dekstroz, urea, rivanol'in uygulanmasından sonra intravenöz infüzyon ile oksitosin yüksek dozda verilebilir. Günümüzde oksitosinin en yaygın kullanım alanı posterm gebeliklerde indüksiyon ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesi içindir (41).

2.5.PROSTAGLANDİNLER

1930 da Goldblatf ve Von Euler, insan seminal plazma ve koyun veziküler glandında düz kasları uyarıcı ve vazodepresif etkileri bulunan bir maddenin varlığını tarif etmişler ve bu maddeyi prostaglandin olarak isimlendirmişlerdir.

2.5.1. Prostaglandinlerin kimyasal yapıları

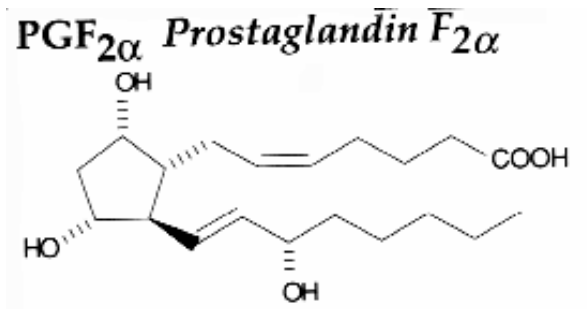
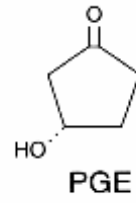
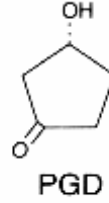
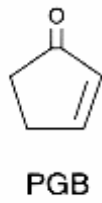
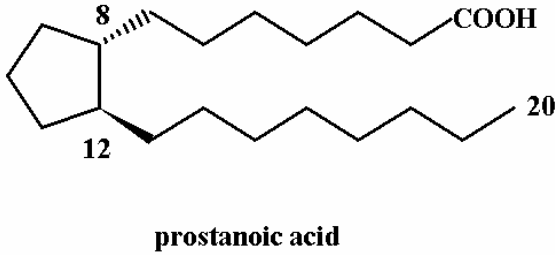
Doğal olarak mevcut bulunan 14 prostaglandinin hepsi de doymamış hidroksi yağ asidi tabiatında olan maddelerdir. Bunların yapılarında yer alan yirmişer karbon atomu, prostanoik asit molekülünün iskeletine uygun bir tarzda dizilmiş durumdadır (48) (Şekil 2).

Prostanoik asit, bir siklopentan halkası ile iki adet yan zincirden oluşmuştur. Prostaglandinler siklopentan halkasındaki dizilim durumuna göre E,F,D,A,B ve C olarak gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E,F ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer prostaglandinler adı verilir. Prostaglandin A,B ve C'ler, E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur (49).

Prostaglandinler beyin ve akciğerlerin de dahil olduğu hemen hemen organizmanın her dokusunda bulunurlar. Endometrium, desidua, amniyon zarları, amniyon sıvısı ve göbek kordonu gibi dokularda da prostaglandinler mevcuttur (50).

Prostaglandinler farklı dokularda farklı etkiler gösteren ve asıl olarak enflamasyon oluşumunda önemli rol oynayan immün mediatörlerdir. Bilinen etkileri vazodilatasyon oluşturmaları, kompleman C5a veya lokotrien B4 ile sinerjistik etkiyle ödeme yol açmaları, interleukin-1'e cevap olarak ateş ve myalji yapmaları ve bradikininle birlikte ağrıyı

oluşturmalarıdır. Ek olarak T-supressor hücrelerin fonksiyonlarını da engellerler. Prostaglandinler hücrelerarası iletişimi sağlayan ve yarılanma ömrü çok kısa olan maddelerdir.

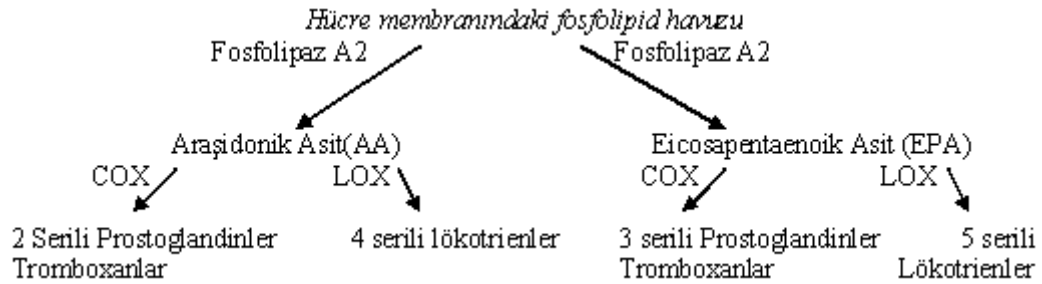


Şekil 2. Farklı prostaglandin gruplarının temel yapıları.

2.5.2. Prostaglandinlerin biyosentezi ve inaktivasyonu

Prostaglandinlerin sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı, hücre membranlarında bulunan fosfolipitlerdir. Fosfolipitlerden araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinin oluşumu prostaglandin sentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur (49) (Şekil 3).

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Aspirin, indometazin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar, siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin salıverilmesini azaltırlar.



Şekil 3. Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lipooksijenaz ürünlerinin biyosentez basamakları.

Prostaglandin E ve F'ler sentez edildikleri dokularda bulunan enzimler tarafından veya dolaşımında akciğer, karaciğer ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlara yerleşmiş olan enzimler tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilirler. Bu prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerlerdir. Akciğerlerden ilk geçişleri sırasında %95 oranında inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma salıverildiklerinde belirgin bir sistemik etki yapmazlar.

2.5.3. Prostaglandinlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

PGE'ler ve prostasiklinler güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler. PGF_{2α} kan basıncını yükseltir. İntravenöz olarak verilen PGE ve PGF'ler gebelik olsun veya olmasın uterusu oksitosik etki yaparlar; tonusu artırır ve ritmik kasılmalara neden olurlar. Doğum eylemi sırasında gebenin kanında ve amniyotik sıvısında prostaglandin düzeyi yükselir. Bunun, doğum ağrılarının başlatılmasına ve sürdürülmesine katkısının olduğu sanılmaktadır (49).

Prostaglandinler myometriyumda intrasellüler kalsiyum, adenil siklaz, c-AMP ve östrojen, oksitosin gibi elemanları regule ederek kontraksiyonları başlatırlar (51).

Gebelikte myometriyumun diğer oksitosik ilaçlara olduğu gibi, prostaglandinlere olan duyarlılığı da artar. Ancak uterus gebeliğin başlangıcında da prostaglandinlere oldukça duyarlıdır. Prostaglandinlerin oksitosik etkisinin oksitosinden iki önemli farkı vardır. Bunlar:

1) Prostaglandinlerin uterus kontraksiyonlarını güçlendiren ve sıkılaştıran dozları arasında güvenlik aralığı oksitosine göre daha dardır ve bu nedenle dozunun daha dakik bir şekilde ayarlanması gereklidir.

2) Gebeliğin erken dönemlerinde uterus prostaglandinlere duyarlı fakat oksitosine karşı oldukça duyarsızdır. Bu nedenle oksitosin ancak yüksek dozlarda kullanılırsa terapötik abortus yaptırılabilir. Bu durumda da oksitosinin su zehirlenmesi yapma tehlikesi artar.

Prostaglandinler, myometriyumu oksitosin gibi kendi reseptörleri aracılığı ile uyararak, kontraktilesini artırır; fakat birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin oksitoksik etkilerini artırır. Böyle bir uygulamada da uterin hiperstimulasyon riski vardır.

Prostaglandinlerin oksitosik olarak oksitosine üstünlükleri:

1) Serviksi yumuşatırlar ve servikal kanalın genişlemesini kolaylaştırırlar.

2) Oksitosinin aksine neonatal sarılık insidansını artırmazlar.

3) Su ve tuz retansiyonu yapmazlar. Bu olay böbrek hastalığı, hipertansiyon ve eklampsi bulunan gebelerde oksitosin için önemli bir sakınca oluşturur (49).

Prostaglandinler ovulasyonda folliküler mikrovasküler yapıyı değiştirerek perifolliküler geçirgenliği artırır. $PGF_{2\alpha}$ ' nin olgunlaşmamış folikülün rüptüre olmasında önemli rolü vardır. Ovulasyondan sonrada luteolizin gerçekleşmesine yardım eder. PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$, implantasyon aşamasında endometrium reseptörlerinin oluşmasında etkili bulunmuşlardır (52).

PGE_1 ve PGE_2 bronş düz kaslarını gevşetirler ve bronkodilatasyon yaparlar. $PGF_{2\alpha}$ ise tam tersi bronkokonstruksiyon yapar (49).

2.5.4. Obstetrikte ilaç olarak kullanılan prostoglandinler, yan etkileri ve kontrendikasyonları

1) Dinoprost trometamin (Prostaglandin $F_{2\alpha}$): Abortus yaptırmak için uterusu lokal uygulanır. Bu uygulama transabdominal intraamniyotik olarak yada ekstraamniyotik olarak yapılır. Doğum eyleminin başlatılması için sadece intravenöz infüzyonla uygulanabilir, bu yoldan uygulandığında yan tesirlerinin şiddeti fazla olmaktadır.

2) Dinoproston (Prostaglandin E_2): Dinoprostora oranla eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır (1 dakikadan az). Bu nedenle kanda etkin ilaç düzeyini sağlamak için yüksek dozda verilmesi gerekir; bu ise yan tesirlerinin insidansını artırır. Servikal, vaginal, intraamniyotik veya ekstraamniyotik olarak kullanılabilir. PGE_2 doğum indüksiyonunda uzun süreden beri kullanılan başlıca prostaglandin türüdür. İlk kullanılan formu 20mg PGE_2 (dinoprostone) vaginal supp. olmakla beraber 2.5mg vaginal supp, 5mg intravaginal jel ve 0.5mg intraservikal jel gibi formüller hızla geliştirilmiştir. Rayburn 1989'da yaptığı bir metaanalizde, PGE_2 jelinin serviksin olgunlaştırılması için faydalı olduğu sonucuna varmıştır (53). PGE_2 'nin değişik formları kullanıldığında %6 hiperstimulasyon oranı bildirilmiştir (54). Stempel ve ark. (55) 5mg intravaginal PGE_2 jel ile 0.5mg intraservikal jeli doğum eylemini başlatabilme ve komplikasyonlar yönünden karşılaştırmış ve iki preparat arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 0.5mg intraservikal jel ve 2.5mg vaginal supp. kıyaslanmış ve serviksin olgunlaştırılması ve doğum indüksiyonu için etkinlik ve güvenilirlikleri benzer bulunmuştur (56). Doğum indüksiyonu için dinoproston (PGE_2) ile misoprostolü (PGE_1) karşılaştıran çalışmaların bir kısmında etkinlikleri benzer bulunmuş (57), çalışmaların çoğunda ise misoprostolün dinoprostona oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir (58–60).

Her ne kadar başarılı bir indüksiyon ajanı olsa da, dinoprostonu özgü bir takım dezavantajlar mevcuttur. Bunlar arasında pahalı olması, özel saklama koşulları gerekmesi, raf ömrü kısıllığı, vaginal ya da intraservikal olarak uygulandığı için vaginal muayeneyi gerekli kılması sayılabilir. Ayrıca birçok vakada dinoprostonu ek olarak oksitosin kullanımına da ihtiyaç duyulmaktadır.

3) Karboprost trometamin: 15 metil prostaglandin $F_{2\alpha}$, 'nın trometamin tuzudur ve en uzun etkili prostaglandindir.

4) Sulproston: Vücutta parçalanmaya dayanıklı bir PGE_2 türevidir. intramuskuler veya intraservikal kullanılabilir (47).

5) Misoprostol: PGE_1 analogudur. Özellikle ilk trimester gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmıştır. Travay indüksiyonu için de vaginal veya oral olarak kullanılabilir (61).

Dinoprost, dinoproston ve karboprostun en sık görülen yan tesirleri, bu ilaçların mide barsak kanalının motilitesini artırmalarına bağlı olarak gelişebilen bulantı, kusma ve ishaldir. Bunlara karşı antiemetik ve antidiaretik ilaç kullanmak gerekebilir. Ciltte kızarma, başağrısı ve baş dönmesi yapabilirler. Dinoproston, hipotansiyon oluşturabilir. Dinoprost ve karboprost, bronkospazma neden olabilir. Yan tesirler, özellikle ilaç intravenöz infüzyonla verildiğinde belirgindir.

Dinoprost ve karboprost astımlı ve glokomlu hastalarda krize neden olabilir. İnvaginal dinoproston, servisit ve vaginit bulunan olgularda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif kalp hastalığı, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan olgularda kontrendikedirler. Bizim kullandığımız prostaglandin türü olan misoprostolün özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

2.5.5. MİSOPROSTOL (PGE₁)

Prostaglandin E₁ yüksek dozlarda mide parietal hücrelerinde cAMP oluşumunu engelleyerek gastrik asit sekresyonunu azaltır. Gastrik ve duodenal mukozanın PGE₁ içeriği mukus ve bikarbonat salınımını artırır, mukozal kan akımını hızlandırır ve hücre rejenerasyonunu sağlar. Bu sayede ülser oluşumunun engellenmesine katkıda bulunur.

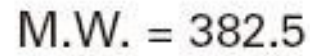
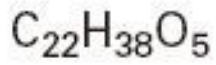
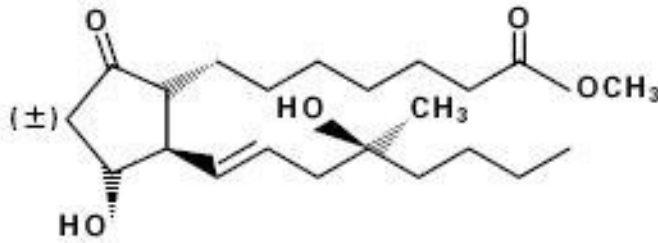
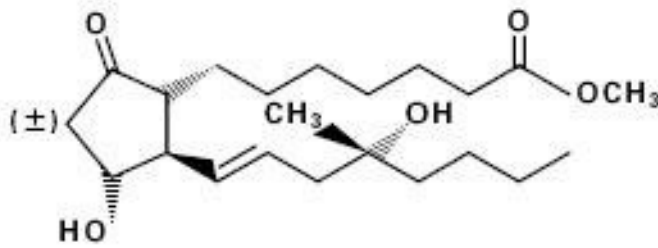
Misoprostol (Cytotec®, Ali Raif, İstanbul, Türkiye) sentetik bir PGE₁ analogu olup, özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların sebep olduğu kronik gastrit, gastrik ülser ve duodenal ülserin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır (62). Misoprostol PGE₁'in C-16'da metillenmiş halidir. Molekül 1973 yılında geliştirilmiştir. Hayvan deneylerinde teratojen olmadığı gösterilmiştir (62). Diyare, karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, deri döküntüleri, ateş, titreme ve kadınlarda menoraği gibi yan etkilere yol açabilir. Nadir de olsa misoprostol hipersensitivite reaksiyonunu tetikleyebilir.

Misoprostolün yapısı, şekil 4 'de gösterilmiştir. Saf misoprostol, viskoz-berrak-sarımsı bir yağlı madde olup, küfe benzer bir kokuya sahiptir. Misoprostolün bazı kimyasal özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

-Molekül ağırlığı: 382.5 dalton

-Suda erime yeteneği: 0.4mg/ml

-Alkolde erime yeteneği: 10mg/ml



(±) methyl 11 α ,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate

Şekil 4. Misoprostolün kimyasal yapısı

Misoprostol piyasada 100 mcg ve 200 mcg'lik oral tabletler şeklinde bulunmakta olup, günlük maksimum önerilen doz 1600 mcg'dir. Yapısında misoprostole ek olarak aşağıdaki maddeler bulunur:

- Hydroxypropyl methyl cellulose
- Microcrystalline cellulose
- Sodium starch glycollate
- Hydrogenated castor oil

Misoprostolün emilimi oral ya da vaginal uygulamadan sonra çok hızlıdır ve emildikten hemen sonra serbest asit formuna dönüşür. Bu hızlı dönüşüm nedeniyle plazmada misoprostolün tayin edilmesi hemen hemen imkansızdır. Oral tek doz alımından 5 dak sonra plazmada değişmemiş misoprostol bulmak mümkün değildir. Bu nedenle emilim oranı, total radyoaktiviteyi analiz ederek saptanmaktadır. İnsanda tek bir oral dozdan sonra misoprostol emiliminin %88 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Metabolizasyonu vucutta dağılmış halde bulunan yağ asidi oksidasyonunu sağlayan enzimlerce gerçekleştirilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Tek dozdan sonra çoğu ilk 24 saatte olmak üzere, %73'ü 7 gün içinde idrarla atılmaktadır. %15'i ise bilier sistem aracılığı ile ve feçes yolu ile uzaklaştırılmaktadır. Misoprostolün serum proteinlerine bağlanma oranı %85'tir ve yaşa göre değişmez. Misoprostolün proteinlere bağlanması, serum albüminine ileri derecede bağlanan ve misoprostol ile birlikte sık uygulanan ilaçlarla (salisilik asit dışında) beraber kullanıldığında değişmemektedir.

Misoprostolün esas aktif metaboliti olan "misoprostol asit" tek dozdan yaklaşık 15-30 dak sonra serumda maksimum konsantrasyona ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 21 dakikadır.

Misoprostol yoğunluğu gastrointestinal sistem, karaciğer ve böbrek dokusunda plazmanın 6–73 katı kadar fazladır. Diğer dokularda ise doku/plazma oranı 1 'den küçüktür.

2.5.5.1 Misoprostolün Doğum Hekimliğinde Kullanımı

Misoprostol kadın doğum uzmanları tarafından çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır ve hergün yeni bir kullanım alanı ortaya çıkmaktadır. Doğum indüksiyonunun yanı sıra medikal abortus (63) ve ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılması için de (64, 65) iyi bir yöntemdir. Birinci trimesterde uygulanan dilatasyon küretaj öncesi misoprostol kullanılarak serviks olgunlaştırılabilir (66–69). Histeroskopi ve diagnostik küretaj gibi işlemlerden önce oral veya vaginal misoprostol kullanılması servikal dilatasyon ihtiyacını azaltmakta ve işlemi kolaylaştırmaktadır. Doğumun üçüncü evresinde de oral (70,71) veya rektal (72,73) misoprostol uygulaması postpartum kanamanın önlenmesinde kullanılmaktadır.

Ancak, hiçbir ülkede misoprostolün gebelikte herhangi bir endikasyonla kullanımı yakın bir zamana kadar onaylanmamıştır. Özellikle ABD'de misoprostol güncel olarak tartışılan bir konu haline gelmiştir. Üretici firma komplikasyonlardan sorumlu olmamak ve etik tartışmaların önüne geçebilmek için obstetride misoprostol kullanımını desteklemediği için suçlanmıştır. Çünkü 200'den fazla çalışma elektif abortustan doğum öncesi serviksin olgunlaştırılmasına, intrauterin girişimlere, postpartum kanamanın kontrolüne kadar birçok durumda misoprostolün güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Misoprostol doğum eyleminin başlatılmasında önemli bir yere sahiptir. Misoprostol kollajen yıkılmasına yol açan enzimatik değişiklikleri uyarır, kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesini hızlandırır ve servikal ekstrasellüler matriksin yapısını bozarak servikal yumuşamaya ve silinmeye yol açar (74–76). Servikal olgunlaşmayı sağlamasına ek olarak,

misoprostol selektif bir şekilde EP-2/EP-3 prostanoid reseptörlerine bağlanarak gebe uterusunda etkili bir myometrial uyarı başlatır.

Misoprostol doğum indüksiyonunda ilk defa 1987'de, üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm olgularında kullanılmıştır (77). Bundan sonra miad ve canlı gebeliklerde doğum indüksiyonu için uygulanması konusunda giderek artan bir ilgi oluşmuştur. Hem oral, hem vaginal, hem de intraservikal yolla uygulandığında miad gebeliklerde doğum eylemini başarıyla sağladığı gösterilmiştir. Son yıllarda sublingual uygulamadan da bahsedilmiştir (78).

Eşit dozlarda kullanıldığında, vaginal misoprostol oral misoprostolden daha etkilidir ve vaginal misoprostol kullanımı ile indüksiyonun başlangıcından doğuma kadar geçen süre daha kısadır (14,79-82). Vaginal uygulamada başarının daha yüksek olması ilacın farmakokinetik özellikleri ile açıklanmaktadır. Bir çalışmada, vaginal uygulamada misoprostolün sistemik biyoyararlılığının oral uygulamaya göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Vaginal uygulama ile misoprostolün maksimum serum yoğunluk düzeylerine daha yavaş ulaştığı, fakat bu düzeylerde daha uzun süre kalıcı olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sebebi olarak, ilacın oral yolla alındığında kana karışmadan önce hepatik metabolizmaya uğraması öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise vaginal pH'nın, dolayısıyla da vaginal enfeksiyonlar veya amnion mayinin, vaginal misoprostolün servikal olgunlaşma üzerindeki etkisini değiştirmedeği bildirilmiştir (83). Sonuç olarak vaginal ortamdaki değişiklikler ilacın etkileme gücünü azaltmamaktadır.

Vaginal yolun daha etkili olmasının bir diğer açıklaması da, vaginal misoprostolün servikse direk etki ederek uterin kontraktilitenin artmasına yol açan fizyolojik olayları başlatması olabilir. Çünkü oral uygulama sonrası uterin tonustaki artış daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmakta, fakat vaginal uygulama sonrası tonus artışı daha uzun sürmektedir (84). Buna göre doz aralıklarının vaginal uygulama için oral uygulamadan daha uzun olması gerektiği söylenebilir. Oral ve vaginal misoprostol ile doğum indüksiyonunu karşılaştıran

birçok çalışma mevcuttur. Henüz hangi uygulama yöntemi ve dozajın minimal risk ile doğum eylemini başlatabileceği konusunda ortak bir fikir oluşmamıştır.

Misoprostolün bilinen en önemli dezavantajı uterin aktiviteyi artırarak taşisistol, hipertonus ve hiperstimulasyon sendromu sıklığını artırmasıdır (85).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Tek merkezli çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 01-01-2008'den itibaren başvuran 12-30 hafta arası gebeliği olan, maternal ve fetal nedenlere bağlı olarak terapötik doğum indüksiyonu gerektiren 112 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı (30.06.2008 tarihli 06-2008/125 nolu karar).

Çalışmamızda hastalar hastaneye yatırıldıktan sonra tam bir sistemik ve jinekolojik muayeneden geçirilip, rutin kan analizleri ve obstetrik ultrasonografileri yapıldı. Ayrıca inutero ölü fetuslarda fibrinojen, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı bakıldı. Değerlendirme sonucu anormal parametreleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ağır karaciğer ve böbrek hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, plasenta previa, myom, glökom, prostaglandin duyarlılığı, şiddetli astım, inflamatuvar barsak hastalığı, daha önce sezaryan ya da uterin skar oluşturacak operasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sistemik veya kronik hastalığı (kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, kollagen doku hastalığı, kronik böbrek yetmezliği v.s) olan, son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon kanıtı olan gebeler, preklamptik gebeler ve çoğul gebeliği olan hastalarda çalışma dışı bırakıldı.

Uygulama öncesi hasta ve yakınları uygulama ve olası komplikasyonlar konusunda detaylı şekilde bilgilendirildi ve hasta onayı alındıktan sonra bu yöntemler uygulandı. Ayrıca hastalar istemeleri halinde, istedikleri zaman uygulanmakta olan yöntemi bırakıp başka bir yöntem uygulanmasını isteyebilecekleri konusunda bilgilendirildiler. Ayrıca gebelerin gebelik

süreleri hem ultrasonografi ile hem de son adet tarihlerine ile belirlendi. Uygulama sonrası annenin vital bulguları ve görülen yan etkiler hazırlanan forma kaydedildi.

Terapötik doğum indüksiyon endikasyonları olarak:

- . İlaç maruziyeti
- . Erken membran rüptürü (EMR)
- . İntrauterin ölüm
- . Fetal anomaliler seçildi.

3.2. Hastaların gruplandırılması

Çalışmanın başında her grupta en az 35 hasta olacak şekilde 3 gruba sırayla misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) uygulanarak abortus süreleri, hastanede kalış zamanları ve yan etkilerinin karşılaştırılması planlandı. Ancak misoprostol grubunda çalışmaya başlanan 42 hastadan 7 tanesinde 4 gün geçmesine rağmen servikal açıklık elde edilememesi üzerine bu hastalarda bu yöntemin başarısız olduğuna karar verilerek foley sonda takılıp çalışmaya devam edildi. Misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubunda çalışmaya başlanan 35 hastada da başarılı bir şekilde abortus işlemi tamamlandı.

3.3. Yöntemlerin uygulanması

3.3.1. Misoprostol grubunda uygulama

Misoprostol uygulanan grupta 200 µg misoprostol (Cytotec tablet 200 µg,Searle(r)) serum fizyolojik ile yumuşatılarak, litotomi pozisyonunda posterior vaginal fornikse yerleştirildi ve 4 saat aralarla maksimum günde 6 doz uygulandı.

3.3.2. Misoprostol + Foley sondanın uygulanması

Foley sondanın kullanımı ile ilgili kesin bir anlaşma olmamasına rağmen sondanın gereğinden fazla veya az şişirilmesinin uygulamanın başarısını etkileyeceği 1972'de Embrey ve Hillier tarafından belirtilmiştir (86). Bizim çalışmamızda 16 french foley kateter serviksten içeriye 3–4 cm itilerek hastanın gebelik haftası kadar ml. serum fizyolojikle şişirilip hastanın bacağına gergin bir şekilde fiske edilmek suretiyle yapıldı. Takiben misoprostol grubunda olduğu gibi 200 µg misoprostol (Cytotec® tablet 200 µg,Searle) serum fizyolojik ile yumuşatılarak, litotomi pozisyonunda posterior vaginal fornikse yerleştirildi ve 4 saat aralarla maksimum günde 6 doz uygulandı.

3.3.3. Misoprostol + Foley sonda + oksitosinin uygulanması

Misoprostol + foley sonda grubundaki uygulamaya ek olarak gu grupta 1000 cc ringer lakat içerisine 2 ampul(10U) oksitosin (Synpitan®, Deva, İstanbul, Türkiye) konularak, oksitosin %1 'lik solusyon halinde hazırlandı. İnfüzyona 8 mU/ dk dozla başlandı. Her 15 dakikada bir 2 mU/ dk artırılmak suretiyle maksimum doz 40 mU/dak'a kadar çıkıldı.

İşlemden sonra hastalar saatlik ateş, nabız ve tansiyon arterial kontrolüne alındı. Her üç gruptada yeterli servikal açıklık elde edildiği anda membranlar amniotomiyle açıldı. Fetus ve eklerinin atılmasından sonra hastalara küret ile kavite kontrolü yapıldı. Gebeliği sonlanan hastalara laktasyon inhibisyonu yapıldı ve hastalar takibe alındı. 24 saat sonra herhangi bir problemi olmayan hastalar taburcu edildi.

3 asistan tarafından tıbbi kayıtlar değerlendirildi ve kontrol edildi. Hastalara ait yaş, gravide ve parite, gebelik haftaları, ultrasonografi verileri, gebelik sonlandırma nedeni, modifiye bishop skorları, yöntemin uygulama saati, verilen ilaç miktarı, abortustan önceki ve sonraki tam kan sayımı, ortalama gebelik sonlanma süreleri ve komplikasyonları saptanarak kaydedildi. İshal, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, meme hassasiyeti, 38 °C'yi aşan ateş febril morbidite, 500 cc'yi aşan kanama anormal olarak kabul edildi. Abortus süresiye, ilk misoprostol uygulamasından sonra abortusa kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel analiz

Datalar Windows için hazırlanmış SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) kullanılarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalında analiz edilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar varyans analizi ve bağımsız gruplarda t testi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p değerinin <0.05 olması ile belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma toplam 112 hasta ile yapıldı. Randomize seçilen hastalar sırayla misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) uygulanmak üzere üç gruba ayrıldı. Ancak misoprostol grubunda çalışmaya başlanan 42 hastadan 7 tanesinde 4 gün geçmesine rağmen servikal açıklık elde edilememesi üzerine bu hastalarda bu yöntemin başarısız olduğuna karar verilerek foley sonda takılıp çalışmaya devam edildi. Misoprostol yönteminde %83.4 başarı oranı olduğu saptandı. Bu grupta çalışmayı başarıyla tamamlayan 35 hasta istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi. Çalışmada istatistiksel değerlendirmeye alınan toplam 105 hastanın yaşları 20 ila 45 arasında değişiyordu. Her üç grubun yaş ortalaması 29.05 ± 5.404 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu yaşlar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı. Çalışmaya katılan hastaların gebelik sayıları 1 ve 16 arasında değişiyordu. Her üç grubun gravide ortalaması 3.17 ± 2.555 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu gravideleri arasında da istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı. Çalışmaya alınan 105 hastanın gebelik haftaları muayene ve ultrasonografik bulgularına göre 12 ile maksimum 30. gebelik haftalarında bulunuyordu. Her üç grubun gebelik haftası ortalaması 18.89 ± 3.849 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı. Hastalar paritelerine göre değerlendirildiğinde, nulliparların (%20), multiparların (%80) olduğu görüldü. Her üç grup için yapılan değerlendirmede yine bu nullipar ya da multipar oranında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her üç grubun modifiye bishop skoru ortalaması 2.01 ± 0.935 olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu istatistiksel olarak bishop skorları

açısından herhangi bir fark saptanmadı. Hastaların hospitalizasyon süresi hastane kayıtlarındaki yatış ve çıkış tarihlerine bakılarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların hastanede kalış süreleri 1 ile 8 gün arasında değişiyordu Her üç grubun hastanede kalış süreleri ortalaması 2.21 ± 1.115 gün olarak saptandı ve gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu istatistiksel bir fark gözlenmedi. Çalışmaya katılan hastaların bu özellikleri Tablo-4'te gösterildi.

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri:

	CYTOTEC GRUBU	CYTOTEC+ SONDA GRUBU	CYTOTEC+ SONDA+ SYNPIAN GRUBU	ORTALAMA	P
YAŞ±STD. SAPMA	29.34 ±5.53	28.29 ±4.528	29.51 ±6.109	29.05±5.404	0.593
GRAVİDE	3.31 ±2.918	2.94 ±1.924	3.26 ±2.769	3.17 ±2.555	0.810
BİSHOP SKORU	1.97 ±0.954	1.94 ±0.906	2.11 ±0.963	2.01±0.935	0.717
YATIŞ SÜRESİ(GÜN)	2.37 ±1.031	2.14 ±1.033	2.11 ±1.278	2.21±1.115	0.576
GEBELİK HAFTASI	19.34 ±3.933	18.57 ±3.822	18.74 ±3.860	18.89±3.849	0.683
MİNÖR YAN ETKİLER(%)	40+49.7	17+38.2	23+42.6	27+44.4	0.080
HASTA SAYISI (n:105)	35	35	35		

Ancak gruplar arasında kullanılan misoprostol dozu ve hastaların abortus süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmada istatistiksel değerlendirmeye alınan 105 hastaya toplamda 2 ile 19 arasında misoprostol uygulandı. Misoprostoller posterior vaginal fornikse yerleştirildi. Her üç grupta kullanılan misoprostol sayısı ortalaması 5.78 ± 2.801 olarak saptandı. Hastaların ortalama abortus sürelerinin 23.05 ± 10.863 saat olduğu saptandı. Gruplar tek tek değerlendirildiğinde misoprostol grubunda kullanılan misoprostol sayısı 7.11 ± 3.206 ve abortus süresi 28.46 ± 12.825 saat, foley sonda+ misoprostol grubunda kullanılan misoprostol sayısı 4.66 ± 2.786 ve abortus süresi 18.40 ± 9.950 saat ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubunda kullanılan misoprostol sayısı 5.57 ± 1.668 ve abortus süresi 22.29 ± 6.671 saat olarak saptandı.

Yapılan varyans analizinin alt grupları incelendiğinde abortus süresi ve kullanılan misoprostol dozu arasındaki bu farkın, misoprostol+foley sonda grubu ile misoprostol grubu arasında olduğu görüldü. Bu fark Tablo-5'te gösterildi.

Tablo-5 Misoprostol ve misoprostol+foley sonda gruplarında kullanılan cytotec dozu ve abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması:

	CYTOTEC GRUBU	CYTOTEC+ SONDA GRUBU	p
ABORTUS SÜRESİ (SAAT)	28.46 ± 12.825	18.40 ± 9.950	0.001
CYTOTEC DOZU(tb)	7.11 ± 3.206	4.66 ± 2.786	0.001
HASTA SAYISI (n:105)	35	35	

Aynı istatistiksel fark misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubu ile misoprostol grubu arasında da saptandı. Bunun için bu gruplar bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo'6 da gösterildi.

Tablo-6 Misoprostol ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında kullanılan cytotec dozu ve abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması:

	CYTOTEC GRUBU	CYTOTEC+ SONDA+ SYNPİTAN GRUBU	p
ABORTUS SÜRESİ (SAAT)	28.46±12.825	22.29±6.671	0.014
CYTOTEC DOZU(tb)	7.11±3.206	5.57±1.668	0.015
HASTA SAYISI (n:105)	35	35	

Ancak misoprostol+foley sonda ile misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasındaki fark, bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu iki gruptaki hastaların özelliklerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması Tablo-7'de gösterildi.

Tablo-7 Misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley-sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarının demografik yönden ve kullanılan cytotec dozu ile abortus sürelerinin bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırılması:

	CYTOTEC+SONDA GRUBU	CYTOTEC+SONDA +SYNPİTAN GRUBU	p
YAŞ±STD. SAPMA	28.29 ±4.528	29.51 ±6.109	0.343
GRAVİDE	2.94 ±1.924	3.26 ±2.769	0.583
BISHOP SKORU	1.94 ±0.906	2.11 ±0.963	0.446
YATIŞ SÜRESİ(GÜN)	2.14 ±1.033	2.11 ±1.278	0.918
GEBELİK HAFTASI	18.57 ±3.822	18.74 ±3.860	0.852
ABORTUS SÜRESİ(SAAT)	18.40±9.950	22.29±6.671	0.060
KULLANILAN CYTOTEC DOZU(tb)	4.66±2.786	5.57±1.668	0.100
HASTA SAYISI (n:70)	35	35	

Çalışmamızda misoprostol grubunda 14 hastada, misoprostol+foley sonda grubunda 6 hastada ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubunda 8 hastada bulantı-kusma, ateş ve kanama gibi minor komplikasyonlar saptandı. Hiçbir hastada uterin ruptür veya dekolman uteri benzeri majör bir komplikasyon gelişmedi. Bulantı-kusma ve ateş

semptomatik tedaviyle tolere edilebilir düzeyde kaldı. Hiçbir hastada transfüzyon gerektirecek düzeyde kanama olmadı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu yan etkiler arasındaki farkın önemli olmadığı saptandı. Bu minör komplikasyonlar Tablo–8 de özetlendi.

Tablo 8. Minor yan etkiler

	CYTOTEC GRUBU	CYTOTEC+SONDA GRUBU	CYTOTEC+SONDA +SYNPİTAN GRUBU
Bulantı	4	3	3
Ateş	8	2	3
Kanama	2	1	2
Toplam	14	6	8
MİNÖR YAN ETKİLER(%)	40+49.7	17+38.2	23+42.6

Terapötik abortus endikasyonları erken membran rüptürü, fetal anomali, intrauterin ölüm ve ilaç maruziyeti olarak Tablo–9 te gösterildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu endikasyonların birbirleriyle benzer olduğu ve aralarında istatistiksel bir fark olmadığı saptandı.

Tablo 9. Terapötik abortus indüksiyonundaki endikasyonlar

	CYTOTEC GRUBU	CYTOTEC+SONDA GRUBU	CYTOTEC+SONDA +SYNPİTAN GRUBU
EMR	9	7	6
Fetal anomali	15	16	17
İntrauterin ölüm	9	11	9
İlaç maruziyeti	2	1	3

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ilk defa 1965 yılında çıkarılan 557 sayılı kanun ile anne sağlığını tehdit eden, doğacak çocuğun sakat veya hasta olma riskini taşıyan gebeliklerde gebeliğin sonlandırabileceği gündeme gelmiştir. 1967 yılında yayınlanan 6/8305 sayılı tüzük gereğince terapötik abortus için biri kadın doğum uzmanı olmak şartıyla üç uzmandan oluşacak tıbbi tahliye ve sterilizasyon kurulunun karar verebileceği belirlenmiştir (87).

Aynı yıl Amerikan Medical Association terapötik abortus konusunda izlenmesi gereken politikayı yayımlanmıştır (88). Buna göre gebeliğin devam halinde annenin hayatını ve sağlığını tehlikeye sokacak veya anne ve fetus için psikolojik ve mental olarak zarar verecek durumlarda (tecavüz veya aile içi ilişki) veya da fetusun yaşamla kabul olmayan fizik ve mental hastalıklarında terapötik abortus yapılabileceği, endikasyonun en az konusunda uzman iki hekim tarafından saptanması ve abortus işleminin tam donanımlı bir hastanede yapılması gerekliliği belirtilmiştir.

1983 yılında ise 2827 sayılı kanun ile gebeliğin onuncu haftası doluncaya kadar annenin sağlığı açısından tıbbi sakınca olmadığı takdirde istek üzerine abortus yapılabileceği, gebelik süresi on haftadan fazla ise ancak gebelik, annenin hayatını tehdit ettiği veya doğacak çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacağı hallerde kadın ve doğum hastalıkları uzmanı ve ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgulara dayanarak gerekçeli raporları ile abortus yaptırılabilceği belirtilmiştir. Aynı yıl çıkarılan bir tüzük ile onuncu haftadan sonra gebelik sonlandırılması ancak, tüzükte belirtilmiş olan listede sayılan hastalıklardan birinin bulunması halinde kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (1,2).

Günümüzde fetal anomali tanısındaki ilerlemelere paralel olarak, ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında artış olmaktadır. Ancak ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılması için kullanılacak en ideal yöntem konusunda henüz fikir birliği mevcut değildir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda kullanılan yöntemlerin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları bildirilmektedir (89–91). En uygun yöntemi belirlerken ucuzluk, uygulama kolaylığı, etkinliği, gebeliği sonlandırma süresinin kısa olması, komplikasyonlarının az ve tolere edilebilir olması istenilen önemli kriterlerdir. Bunların dışında hastaya özel şartlar ve kontrendikasyonlar ile yöntemi uygulayacak hekimlerin tecrübe ve tercihleri de göz önüne alınmalıdır. Bugüne kadar ikinci trimester gebelik sonlandırılmalarında ekstraamniotik rivanol, $\text{PGF}_{2\alpha}$ veya salin infüzyonu, laminarya ve mifepriston, gemeprost, dinoproston ve misoprostol kullanılmıştır (92,93). Doğum indüksiyonunun başarıya ulaşması için serviksin yeterince olgunlaşması önemli bir faktördür. Gebelik sonlandırılmasında eylem indüksiyonu için medikal veya cerrahi yöntemler kullanılabilir. Medikal yöntemler olarak ise oksitosin ve prostaglandinler en sık kullanılan ajanlardır.

Doğum indüksiyonu endikasyonu bulunan hastalara oksitosin uygulamak bazen travayı başlatmakta yeterli olmamaktadır. Oksitosin çoğu kez servikal olgunlaşma sağlayamamaktadır (94-96).

Bir PGE_1 analogu olan misoprostolün ise doğum indüksiyonunda kullanımını son yıllarda giderek daha fazla tercih edilir hale gelmiştir. Misoprostolün ucuz olması ve özel saklama koşulları gerektirmemesi de doğum indüksiyonunda yaygın şekilde kullanımını artırmıştır. Çalışmalarda hem oral hem de vaginal misoprostolün doğum indüksiyonunda PGE_2 'den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (58,59,97,98).

Günümüzde anne gebelik yaşının giderek artmasına bağlı olarak intrauterin ölüm ve fetal anomaliler artmakta, buna bağlı olarak terapötik abortusların sayısı artmaktadır. Bu

yüzden bu işlem için kullanılacak yöntem terapötik abortus süresini ne kadar kısaltırsa işlemin parasal maliyeti ve hastanın yatış süresi o kadar kısalmaktadır. Sürenin kısılmasıyla hastaların işlemin psikolojik yönünden de daha az etkilenmeleri sağlanacaktır. Bizim çalışmamızda tek başına misoprostol kullanımı 7.11 ± 3.206 misoprostol dozu ve 28.46 ± 12.825 saat abortus süresi olması itibarıyla, sonda + misoprostol grubunda kullanılan 4.66 ± 2.786 cytotec sayısı ve 18.40 ± 9.950 saat abortus süresi ile misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubunda kullanılan 5.57 ± 1.668 cytotec sayısı ve 22.29 ± 6.671 saat abortus süresinin istatistiksel olarak gerisinde kalmıştır. Bu sonuç Yapar ve arkadaşlarının (99) çalışmalarında elde ettikleri sonuçlara benzerdir.

Misoprostol oral, vajinal, sublingual, bukkal ve rektal olarak kullanılabilir. Sublingual misoprostol kullanımında, emilim daha etkili olmakta ve kanda kısa sürede yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Vajinal misoprostol kullanımında ise, vajinal çözünürlülük ve vajinal emilim yavaş olmakta, bunun sonucunda misoprostol etkisi daha uzun sürmektedir. Tang ve ark.(100) yaptıkları çalışmada, ikinci trimester gebelik sonlandırmasında vajinal misoprostol kullanımında oral ve sublingual kullanıma göre, ilk 24 saatte sonlanma oranının daha fazla olduğu, 48 saatlik sürede sonlanma oranlarının aynı olduğunu raporlamışlardır. Başka bir çalışmada da, doğum indüksiyonunda vajinal misoprostol kullanımının oral ve sublingual kullanıma göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (101). Bu nedenle bizim çalışmamızda misoprostol vajinal yolla kullanıldı.

Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde ciddi bir komplikasyon izlenmedi. Görülen minör komplikasyonlar misoprostol uyguladığımız birinci grupta %40, misoprostol+foley sonda grubunda %17 ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında %22.8 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre her ne kadar gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamış olsada, daha geniş serilerde terapötik abortus sırasında kullanılan misoprostol

dozunun azalmasına bağlı yan etkilerde de azalma sağlanabileceğini bize göstermektedir (102).

Çalışma sırasında misoprostol grubunda 7 hastanın aradan 4 gün geçmesine rağmen servikal açılmanın olmaması nedeniyle misoprostol ile %83.4 başarı oranı olduğu saptandı. Bu sonuçta daha önce Yapar ve arkadaşlarının (99) çalışmalarında misoprostol ile elde ettikleri %77.5 lik başarı oranına benzerdir. Çalışmamızda misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında hiçbir hasta çalışmayı bırakmadı ve herhangi bir başka müdahale yapılması gerekmedi. Bu iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında foley sonda+misoprostol grubunda kullanılan cytotec sayısı 4.66 ± 2.786 ve abortus süresi 18.40 ± 9.950 saat ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grubunda kullanılan cytotec sayısı 5.57 ± 1.668 ve abortus süresi 22.29 ± 6.671 saat olduğu saptandı. Ancak misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı. Bunun nedenle bu iki bağımsız grup t testi ile karşılaştırıldı.

Her üç grubun hastanede kalış süreleri ortalaması 2.21 ± 1.115 gün olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan varyans analizi sonucu istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı. Hastalarda terapötik abortus sürelerinde misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında misoprostole göre istatistiksel olarak azalma saptanmasına rağmen hastanede kalış sürelerinde istatistiksel bir farkın saptanmaması şaşırtıcı bulunmuştur. Ancak hastalarımızın hastanede kalış sürelerini etkileyen birçok farklı faktörler mevcuttur. Bu faktörlerin en önemlisi sonda takılan hastalarda ve EMR nedeniyle abortus yapılan hastalara antibiyoterapi başlanmasıdır. Doğum sonrası antibiyoterapinin devam ettirilmesi kullanılan yöntemden bağımsız olarak hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Hastaların hastanede yatış sürelerinin daha iyi standardize

edildiği daha büyük serilerde yapılacak benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.Yeni çalışmalarda, kullanılacak yöntemin abortus zamanını kısaltarak, hastaların hastanede yatış sürelerinin de istatistiksel olarak kısalacağınının gösterilebileceğini düşünmek doğru bir yaklaşım olabilmektedir.Terapötik abortus için yatan hastaların daha kısa sürede abortus yapması ve daha kısa hastanede kalması hastanın bu işlemin travmasından daha az etkilenmesini sağlayacağı gibi ülkelerin sağlık btelerinede pozitif bir etkide bulunacaktır.

Çalışmamızda mükerrer sezaryen, sistemik hastalık, preklampsi ve çoğul gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ancak bu hasta gruplarındada terapötik abortus gereksinimleri olmaktadır. Bu hasta gruplarında dahil edilerek yapılacak bir çalışmada da benzer sonuçlar alınma ihtimali yüksektir. Özellikle preklampsi ve tedavi gerektiren sistemik hastalıkları olan hastaların abortus sürelerinin kısalması bu hasta gruplarının mortalite ve morbidite oranlarını olumlu yönde etkileyebilecektir. Mükerrer sezaryenlerde ise foley sondanın uterin ruptür oranlarını artırmaksızın başarılı vajinal doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (103).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

12-30 gebelik haftası gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostolün, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin yöntemleri ile karşılaştırdığımız çalışmamızda elde edilen sonuçlarımız:

- Misoprostol+foley sonda, misoprostol+foley sonda+oksitosin grupları sadece misoprostol kullanılan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde misoprostol kullanımında azalma ve terapötik abortus süresinde kısalma saptanmıştır.
- Hastalarda kullanılan misoprostol dozu ve terapötik abortus sürelerinde misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Hastaların hastanede kalış sürelerinde misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak sonda takılan hastalarda ve EMR nedeniyle abortus yapılan hastalara antibiyoterapi başlanması ve bu tedavinin kullanılan yöntemden bağımsız olarak hastaların hastanede kalma sürelerini etkilemesinin bu sonuca yol açmış olma ihtimali yüksektir. Hastaların hastanede yatış sürelerinin daha iyi standardize edildiği daha büyük serilerde yapılacak benzer çalışmalarda kullanılan yöntemin abortus zamanını kısaltmasına bağlı olarak hastaların hastanede yatış sürelerini kısaltma ihtimali yüksektir.

- Hastalarda saptanan yan etkiler açısından misoprostol, misoprostol+foley sonda ve misoprostol+foley sonda+oksitosin (i.v infüzyon) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Fetal anomali tanısındaki ilerlemelere paralel olarak, ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında artış olmaktadır. Ancak ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılması için kullanılacak en ideal yöntem konusunda henüz bir fikir birliği mevcut değildir. Bu çalışmadaki çeşitli yöntemler düşük yapma süresi ve yan etkileri açısından karşılaştırıldığında foley sonda+misoprostol kullanımının diğer yöntemlere göre daha kısa abortus zamanına sahip olduğu saptanmıştır. Yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız yan etkisi az ve düşük yaptırma süresi en kısa olan yöntemi bulmak ve rutin kullanımını önermektir. Bu açıdan 12–30 hafta arası çeşitli nedenlerle terapötik abortus yapılması gereken hastalarda foley sonda+misoprostol güvenli ve etkin bir biçimde rutin kullanılabilir. Her ne kadar çalışmamızda mükerrer sezaryen, sistemik hastalık, preklampsi ve çoğul gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmışsa da bu hasta gruplarındada foley sonda+misoprostol kullanımı abortus süresini kısaltarak hastaların mortalite ve morbidite oranlarını olumlu yönde etkileyebilir. Ancak bunun için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 1–27 Mayıs 1983 tarihli Resmi Gazete (Sayı 18059).
2. Erdener Y. Türk hukukunda Kürtaj ve Uygulaması. İstanbul. Beta yayınları. 1985;73–97.
3. Cunningham FD. Abortion. Williams Obstetrics. 1997;19:579–605.
4. Rayburn WF. PGE₂ gel for cervical ripening and induction for labor, a critical analysis. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:529-534.
5. Methods of Midtrimester Abortion. ACOG Technical Bulletin. 1987;109:10.
6. Stubblefield PG, Carr ES, Borgatta L. Methods for induced abortion. Obstet Gynecol. 2004;104:174-85.
7. Macer J, Buchanan D. Induction of labor with PGE₂ vaginal suppositories. Obstet Gynecol. 1984;63:664.
8. Thurnov GR, Rayburn WF. Cervical ripening agents and uterine stimulants. Drug Therapy in Obstet Gynecol. 1993;3:229.
9. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units. A clinical trial of induction of labor versus expectant management in postterm pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:716-723.
10. Calder AA. Cervical ripening. Br J Obstet Gynecol. 1981;88:1071.
11. Sokol RJ, Brindley BA. Practical diagnosis and management of abnormal labour. Danforth's Obstet Gynecol. 1990;6:585-637.

12. Calder AA, Greer A. Prostaglandins and the cervix. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*. Bailliere Tindall. 1992;6:771.
13. Keirse MJ. Therapeutic uses of prostaglandins. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1992;6:787.
14. Gordon-Wright AP, Elder MG. Prostaglandin E₂ tablets used intravaginally for the induction of labor. *Br J Obstet Gynecol*. 1979;86:32-36.
15. Wiqvist I, Norstrom A. Induction of labor by intracervical PGE₂ in viscous gel. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;65:485-492.
16. Swahn ML, Bygdeman M. Medical methods to terminate early pregnancy. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1990;4:29-296.
17. Hamilton J. Historical review of British Obstetrics and Gyneacology. Edinburgh. 1954;1:1800–1950.
18. Ezimokhai M, Nwabinelli JN. The use of folley's cathater in ripening the unfavorable cervix prior to induction of labor. *Brit J Obstet Gyneacol*. 1980;87:281–6.
19. Ebmrey MP, Mollison BG. The unfavorable cervix and induction of labor using a cervical balon. *J Obstet Gyneacol Brit Commonw*. 1979;74:44–8.
20. Csapo AI, Iffy L, Kamientzky HA. Force of labour. *Principles and Practice of Obstetrics and Perinatology*. 1981;1:761–799.
21. Anderson KE, Forman A, Ulmsten U. Pharmacology of labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1983;26:56.

22. Dignam WJ. Physiology of reproduction and pregnancy. *Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 1982;10:59-80.
23. Arısan K. Doğum Bilgisi. 1989;3:468-478.
24. Thornton S, Gillespie JJ, Anson LC, Greenwell JR, Melin P, Dunlop W. The effect of the oxytocin antagonists, CAP 476 and F327, on calcium mobilisation in single cultured human myometrial cells. *Brit J Obstet Gynaecol*. 1993;100:581-586.
25. Sokol RJ, Brindley BA. Anormal doğum eyleminin pratik teşhisi ve yönlendirilmesi. *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji*. 1992;6:705-771.
26. Kadayıfçı O, Evrücke İC, Yazır M. Doğum fizyolojisi ve normal doğum. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1996;1:259-283
27. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ. Report of final natality statistics, 1995. *Monthly vital statistics report; vol. 45, no.11 (Suppl)*. Hyattsville. National Center for Health Statistics. 1997.
28. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Dystocia due to abnormalities of the expulsive forces. *Williams Obstetrics*. 2002;20:475-91.
29. Lindgren L. The physiology and pathology of the cervix during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1968;47:37-38.
30. Lindgren L. The influence of uterine motility upon cervical dilatation in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117:530-531.
31. Stys SJ, Clewel WH, Meschia G. Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130:414-416.

32. Danforth DN, Buchingon JC, Roddick JW. Connective tissue changes incident to cervical effacement. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;80:939-944.
33. Danforth DN, Veis A, Breen M. The effect of pregnancy and labor on the human cervix changes in collagen, glycoproteins and glycos-aminoglycans. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;120:641-646.
34. Uldbjerg N, Ulmstem U, Ekman G. The Ripening of the Human Uterine Cervix in Terms of Connective Tissue Biochemistry. *Clin Obs Gynecol.* 1980;26:14-26.
35. Silvestre L, Dubois C. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and prostaglandin analogue: A large scale french experience. *N Engl J Med.* 1990;322:645-648.
36. Uldbjerg N, Ekman G, Malnstrom A. Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E₂ in pregnancy. *Lancet* 1981;31:267-268.
37. Ekman G, Forman A, Marsal K, Ulmstem U. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel for labor at term in patients with an unfavorable cervical state. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;47:657-665.
38. Carsten ME, Miller JD. Effects of prostaglandin and oxytocin on calcium release from a uterin microsomal fraction. *J Biol Chem.* 1977;252:1576-80.
39. Steiner AL, Creasy RK. Methods of cervical priming *Clin Obstet Gynecol.* 1980;26:37-46.
40. Seitchik J. Amniotomy and the use of oxytocin in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:848-854.

41. Arısan K. Ağrı ilaçları. Doğum bilgisi. 1989;3:468-478.
42. Caldeyro BR, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. Clin Obstet Gynecol. 1960;3:386-390.
43. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Mc Intire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1260-1267.
44. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Abortus. Williams Obstetrics. 2002;20:874–875.
45. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB. Infertility. Danforth's Obstet Gynecol. 1992;6:736
46. Theobald GW. Changes in myometrial sensitivity to oxytocin in man during the last six weeks of pregnancy. J Obstet Gynecol. 1969;76:385-390.
47. Kayaalp O. Oksitosik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji.1992;4:1879–2966.
48. Bergström S, Carlsson LA, Weeks JR. The prostaglandins a family of biological active lipids. Pharmacol Rew. 1968;20:1-7.
49. Kayaalp O. Prostanoidler ve diğer otakoidler. Tıbbi Farmakoloji. 1989;3:2794-2824.
50. Little AB, Billiar RB. Specific tissue metabolism of progesterone in vivo in the anesthetized female rhesus monkey during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. Endocrinology. 1981;108;1643-8.
51. Challis JRG. Physiology and pharmacology of PG in Parturition. Population Reports Series. 1974;1:5-45.

52. Gelety TJ, Chaudhuri G. Prostaglandins in the ovary and fallopian tube. Bailliere's Clin Obstet Gynecol. 1992;6:707-29
53. Rayburn WF. Prostaglandins E2 gel for cervical ripening and induction of labor: A critical analysis. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:529.
54. Egarter CH, Hussein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:764-770.
55. Stempel JE, Prins RP, Dean S. Preinduction cervical ripening: A randomized prospective comparison of the efficacy and safety of intravaginal and intracervical prostaglandin E2 gel. Am J Obstet Gynecol. 1997;176:135-9.
56. Poulsen HK, Moller LK, Westergaard JG, Thomsen SG, Giersson RT, Arngrimsson R. Open randomized comparison of prostaglandin E2 given by intracervical gel or vagitory for preinduction cervical ripening and induction of labor. Acta Obstet Gynecol Scand. 1991;70:549-53.
57. Browning J, Gherman RB. Oral misoprostol versus intravaginal prostaglandin E2 for preinduction cervical ripening: A randomized trial. Obstet Gynecol. 2000;95:576-583.
58. Goedken J, Poehlmann S, Paul M. A blinded randomized controlled trial of misoprostol, dinoprostone and oxytocin for labor induction. Obstet Gynecol. 2000;95:573-578.
59. Bartha JL, Comino DR, Garcia BF, Martinez FP, Moreno CL. Oral misoprostol and intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction: A randomized comparison. Obstet Gynecol. 2000;96:465-9.

60. Roux PA, Olarogun JO, Penny J, Anthony J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2002;99:201-5.
61. Margulies M, Perez GC, Voto LS. Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992;336:64.
62. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol A prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharmacokinet.* 1989;8:627-44.
63. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med.* 1998;338:1241-7.
64. Jain JK, Mishell DR. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med.* 1994;331:290-3.
65. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GCY, Lee SWH. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90:735-8.
66. Lawrie A, Penney G, Templeton A. A randomized comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1117-9.
67. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Application of vaginal misoprostol before cervical dilation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. *Obstet Gynecol.* 1994;83:729-31.
68. Fıçıcıoğlu C, Taşdemir M, Taşdemir S. Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:54-6.

69. Platez Christensen JJ, Nielsen S, Hamberger L. Is misoprostol the drug of choice for induced cervical ripening in early pregnancy termination? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:809-12.
70. Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: A randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1999;94:255-8.
71. Walley RL, Wilson JB, Crane JMG, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1111-5.
72. Bamigboye AA, Hofmeyr G, Merrell DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: A placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1043-6.
73. Bamigboye AA, Merrell Da, Hofmeyr GJ, Mitchel R. Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:178-81.
74. Uldbjerg N, Ulmsten U, Ekman G. The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26:14-26.
75. Theobald PW, Rath W, Kuhnle H, Kuhn W. Histological and electrone microscopic examinations of collagenous connective tissue of the non-pregnant cervix, the pregnant cervix and the pregnant prostaglandin-treated cervix. *Arch Gynecol.* 1982;231:241-5.

76. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U, Wingerup L. Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin. *Gynecol Obstet Invest.* 1983;15:291-9.
77. Neto CM, Leano EJ, Barreto EM, Keng G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labour induction in stillbirth. *Rev Paul Med.* 1987;105:325-8.
78. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:72-6.
79. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol.* 1997;89:581-5.
80. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor. ACOG Technical Bulletin No: 217. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;53:65-72.
81. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prostaglandins E2 gel for cervical ripening. ACOG Committee Opinion No: 123. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;42:212-4.
82. Craft I. Amniotomy and oral prostaglandin E2 titration for induction of labor. *BMJ.* 1972;2:191-4.
83. Ramsey PS, Ogburn PL, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1616-9.

84. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol.* 1999;93:275-80.
85. Sanchez-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.
86. M.P. Embrey, Keith Hillier, P. Mahendran. Induction of Abortion by Extra-amniotic Administration of Prostaglandins E₂ and F₂ α. *Br Med J.* 1972;3:146–149.
87. 3 Temmuz 1967 tarihli Resmi Gazete (Sayı 12637).
88. Committe on Human reproduction. AMA Policy on Therapeutic Abortion. *JAMA.* 1967; 201:134.
89. Ramsey PS RK. Misoprostol, A prostaglandin E1 analog for prelabor ripening of the unfavorable uterine cervix. *Fetal Mat Med Rev.* 1996:217-27.
90. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet.* 1991;338:1233-1236.
91. Miller AM, Rayburn WF, Smith CV. Patterns of uterine activity after intravaginal prostaglandine E2 during preinduction cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1006-9.
92. .Mohamed Nabil MG, Bassam A el H. Second-trimester termination of pregnancy by extra-amniotic prostaglandin F2 or endocervical misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:429-32.

93. Chung YP, Hwa HL, Ko TM. Laminaria and sulprostone in second trimester pregnancy termination of fetal abnormalities. *Int J Obstet Gynaecol*. 1999;65:47-52.
94. Wiqvist I, Norstrom A: Induction of labor by intracervical PGE₂ in viscous gel. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:485-492.
95. Ekman G, Ulmsten U, Wingerup L: Intracervical application of prostaglandin E₂ gel combined with early intravenous infusion of oxytocin for induction of term labor in women with unripe cervix. *Arch Gynecol*. 1983;234:61-65.
96. Montan S, Ekman G, Sjöberg N, Ulmsten U: Cervical priming and or induction by intracervical application of PGE₂ gel in term patients with preeclamptic and unfavorable cervical states. *Obstet Gynecol*. 1985;20:57-61.
97. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E₂ to induce labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1018-23.
98. Bahn SA, Jacobson J, Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. *Obstet Gynecol*. 1998;92:403-7.
99. Yapar EG, Senöz S, Ürkütür M, Batioğlu S, Gökmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: Comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;69(2):97-102.
100. 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;111:1001-05.

101. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol and Obstet.* 2005;91:2–9.
102. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE₂ for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol.* 2004;104:138–145.
103. Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ. Cervical ripening with transcervical foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2004;103:18–23.

