T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİNCİ TRİMESTER (12-22. GEBELİK HAFTASI) GEBELİK TERMİNASYONU OLGULARINDA MİSOPROSTOL VE SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI ÇİFT BALON KATETER BİRLİKTE KULLANIMI İLE TEK BAŞINA MİZOPROSTOL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Arzu YORULMAZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİNCİ TRİMESTER (12-22. GEBELİK HAFTASI) GEBELİK TERMİNASYONU OLGULARINDA MİSOPROSTOL VE SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI ÇİFT BALON KATETER BİRLİKTE KULLANIMI İLE TEK BAŞINA MİZOPROSTOL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Arzu YORULMAZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU

ESKİŞEHİR

2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Arzu Yorulmaz'a ait ''İkinci trimester (12-22. gebelik haftası) gebelik terminasyonu olgularında misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter birlikte kullanımı ile tek başına misoprostol kullanımının karşılaştırmalı değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. Melih Velipaşaoğlu
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Hüseyin Mete Tanır
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nadi Keskin
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Dr. Öğr. Gör. V. Yavuz TOKGÖZ'e, biyoistatistik anabilim dalındaki arkadaşlarıma, katkılarından dolayı meslektaşım, Arş. Gör. Dr Emrah ATAY'a, öğrenim hayatım boyunca yanımda olan, erdemli bir insan olmam için beni yetiştiren, sarsılmaz prensipleri ve farklı bakış açılarıyla bana vizyon kazandıran babama, her daim sonsuz sevgisi ve sabrıyla bizi destekleyen kıymetli anneme ve varlığıyla hayatıma anlam katan değerli kardeşime teşekkür ederim.

ÖZET

Yorulmaz, A. İkinci trimester (12-22. gebelik haftası) gebelik terminasyonu olgularında misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter birlikte kullanımı ile tek başına misoprostol kullanımının karşılaştırmalı değerlendirilmesi ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Amaç: İkinci trimester gebelik terminasyonu olgularında servikal olgunluğu sağlamak amacıyla tek başına vajinal misoprostol (Cytotec®, Aris, İstanbul, Türkiye) ile misoprostol ve çift balon kateter (Cook® servical ripening balloon,Bloomington, Indiana, USA) kombinasyonunun indüksiyon-terminasyon süresi ve etkinliğini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız prospektif yapılmış olup Mayıs 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı'na başvuran 12 ile 22. gebelik haftaları arasında, fetal ya da maternal endikasyonlar dahilinde gebelik terminasyon kararı alınan 50 hasta dahil edildi. Hastalar bilgisayarlı randomizasyon sistemine göre iki grup şeklinde değerlendirildiler. Birinci grupta tek başına vajinal misoprostol kullanıldı (n:25). İkinci grupta ise, misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter eşzamanlı kullanıldı (n:25). İndüksiyon ile terminasyon arasında geçen süre primer sonuç olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplar arasındaki demografik özellikler ve bulgular istatistiksel olarak benzerdi. Her iki grupta da birer olgudaki uterin rüptür dışında majör komplikasyonlar izlenmedi. Birinci grupta indüksiyon ile terminasyon süresi, ikinci grupa göre daha kısa olarak tespit edildi. (Grup 1 için 898,12 dakika, Grup 2 için 1700,62 dakika (p:0.0019)). **Sonuç:** Çalışmamızda, tek başına misoprostol uygulanan grupta, indüksiyon ile terminasyon arasındaki süre, çift balon kateter ve mizoprostol kombinasyonu uygulanan grupa oranla daha kısa ve kullanılan mizoprostol dozu daha az olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gebelik terminasyonu, misoprostol, servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter, ikinci trimester

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate the induction-to-abortion intervals of misoprostol (Cytotec®, Aris, İstanbul, Türkiye) regimen used alone or in combination with double balloon catheter (Cook® servical ripening balloon,Bloomington, Indiana, USA) for second trimester pregnancy termination. **Materials and methods:** This prospective study included women who underwent pregnancy termination between 12 and 22 completed weeks of gestation at Eskisehir Osmangazi University, Department of Obstetrics and Gynecology between May 2019 and September 2019. Enrolled women were allocated into two groups: Women were randomly assigned according to a computer-generated allocation sequence to sequential use of double-balloon catheter and vaginal misoprostol (Group 2) or vaginal misoprostol alone (Grop 1). Double balloon inserted at the same time misoprostol was administered intravaginally. Study consisted 50 patients who underwent terminations(n:25 group 1, n:25 group 2). The primary outcome was the induction to abortion interval. **Results:** Demographic characteristics were comparable. All study outcomes were statistically similar among groups. There were 2 major maternal complication (uterine perforation) among all patients. The induction-to-abortion intervals in misoprostol regimen used alone group was shorter and than double balloon group. (898,12 minutes for group 1and 1700,62 minutes for group 2 (p:0.001)). **Conclusions:**Based on our data, the induction to abortus intervals were significantly shorter and the total dose of misoprostol were significantly lower in misoprostol alone group than combination group.

Key Words: Misoprostol, cervical ripening double balloon catheter, pregnancy termination, second trimester,

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	3
TEŞEKKÜR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	7
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	9
ŞEKİLLER DİZİNİ	10
TABLOLAR DİZİNİ	11
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Prenatal tanı ve gelişimi	14
2.1.1 Prenatal tanı ve endikasyonları	15
2.1.2 Prenatal tanı yöntemleri	15
2.1.3. Girişimsel olmayan prenatal tanı yöntemleri	15
2.1.4. Ultrasonografi	15
2.1.5 Maternal serum taraması	16
2.1.6 Maternal kanda fetal hücreler ve fetal DNA	16
2.1.7 Girişimsel olmayan prenatal tanı yöntemleri	16
2.1.8 Amniyosentez	16
2.1.9. Koryon villüs örneklemesi	17
2.1.10. Perkütan umblikal kan örneklemesi	17
2.2. Terminasyon kavramı ve gelişimi	17
2.2.1 Terminasyon endikasyonları	18
2.2.2. Maternal endikasyonlar	19
2.5.4. Fetal endikasyonlar	19
2.3. Terminasyonda servikal olgunlaştırma	20
2.3.1. Serviksin anatomik ve histolojik yapısı	20
2.3.2. Servikal olgunlaşma	21
2.3.4. Servikal olgunlaştırma içim ideal bir ajanın özellikleri	23

2.4. Servikal olgunlaştırma yöntemleri 24
2.5. Servikal olgunlaştırmada kullanılan non-farmakolojik ajanlar 25
2.6. Servikal olgunlaştırmada kullanılan mekanik ajanlar 25
2.7. Servikal olgunlaştırmada kullanılan farmakolojik yöntemler 31
2.8. Cerrahi terminasyon teknikleri 40
2.9. Tıbbi terminasyon teknikleri 41
2.10. Terminasyon komplikasyonları 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
3.1. Çalışma grubu ve çalışma prosedürleri 46
3.2. İstatistiksel yöntem ve Analizler 48
4. BULGULAR 49
5. TARTIŞMA 57
KAYNAKLAR 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CGH	Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
cm	santimetre
CVS	Koryon Villüs örneklemesi
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
FISH	Fluorescence in situ hibridizasyon
HCG	İnsan Koryonik Gonodotropin
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mm	Milimetre
NSAI	Non steroid anti inflamatuar
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MVA	Manuel vakum aspirasyon
p	p değeri, olasılık, istatistiksel anlamlılık
PAPP-A	Gebelikle ilişkili plazma proteini- A
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pH	Hidrojen gücü
PGE_1	Prostaglandin E1
PGE_2	Prostaglandin E2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F2 alfa
PUBS	Perkütan umblikan kan örneklemesi
TVUSG	Trasvajinal ultrasonografi
UE3	Konjuge olmamış Östriol

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Serviks uterinin anatomik yapısı	21
2. Servikal olgunlaştıcı çift balon kateterin vajinal uygulaması	30
3. PGE_2 dinoproston(Propess®) vajinal ovül yerleştirilmesi	36
4. Hasta akış şeması	50
5. 1.grup ve 2.grup arasında terminasyon gerçekleşmesi ve süre ilişkisi	56

TABLOLAR

Sayfa

1. Abortus teknikleri 39

2. 1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların demografik özellikleri ve sezaryen öyküsünün karşılaştırılması 51

3.1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların gebelik terminasyon Öykülerinin karşılaştırılması 52

4. 1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların uterin rüptür, D&C ihtiyacı ve kan transfüzyon ihtiyacının karşılaştırılması 53

5. 1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların vital bulgulara göre karşılaştırılması 54

6. 1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların kanama miktarına göre karşılaştırılması 54

7. 1.grup ve 2. Grup arasında, hastaların ilk 24 saat içerisinde terminasyon, terminasyon süresi, kullanılan misoprostol dozu, terminasyon başarısı ve maternal ölüm oranlarıın karşılaştırılması 55

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin terminasyonu, maternal nedenlere bağlı olarak ya da belirgin anatomik, metabolik veya mental deformitesi olan bir fetusun doğmasını engelleyerek gebeliğin tıbbi veya cerrahi yoldan sonlandırılması olarak tanımlanmaktadır [1].

Anatomik konjenital anomalilerin tespiti prenatal tanının hedeflerindendir. Prenatal tarama ve fetal anomali teşhisi çoğu gelismis ve birçok gelişmekte olan ülkede prenatal bakımın bir parçası haline gelmiştir.

Gerek ultrason cihaz ve ekipmanında teknolojik gelişmeler gerekse 1. trimester serum kimyasal markerlar ve laboratuar alanındaki gelişmeler kromozomal ve yapısal anomalileri ve fetal malformasyonların daha erken prenatal tanısını, ayrıca tanı sonrası yönetim şeklinin daha erken gebelik haftalarında teşhisine imkan sağlamıştır [2].

Günümüzde ultrasonografi fetal konjenital anomalilerin prenatal teşhisinde en önemli araç olarak kabul edilmektedir. Ultasonografik inceleme ile fetal anomalilerin hepsi olmamakla birlikte büyük çoğunluğu tespit edilebilir. Fetal anomalilerin saptanma oranı %80 ile %95 arasında değişmektedir. Rutin sonografi gebeliğin nispeten erken döneminde fetal anomalileri tespit imkânı sağlamıştır [3].

Bu nedenle maternal ve fetal nedenler ile gebeliğin herhangi bir zamanda sonlandırılması gerekli olabilmektedir. İkinci trimesterda gebelik sonlandırılması enfeksiyonlar, teratojenler, maternal sistemik hastalıklar, fetal anomaliler, trizomiler, Arnold Chiari, anensefali, hidrosefali, anhidroamniyos, spina bifida, prematür membran rüptürü, fetal kalp atımının olmaması gibi pek çok durumda yapılması gerekebilmektedir. Pek çok fetal anomali ve anöploidiler gebeliğin ikinci trimesterinde saptanabilmektedir [4].

Buna bağlı olarak da gebelik terminasyonu seçeneği hastalara daha sık olarak sunulmaktadır. Bu yaklaşım tıbbi, etik ve hukuki yönden birtakım sorunları da beraberinde getirebilmektedir [5].

Gebelik terminasyonu ile ilgili yasalar ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte ülkemizde yasal olarak 10. gebelik haftası doluncaya kadar ve her iki eşin

isteği üzerine normal bir gebelik sonlandırılabilir. Gebelik süresi 10. haftanın üzerinde ve anne hayatını tehdit edecekse veya doğacak bebek ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacaksa, bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgularına dayanan gerekçeli raporları da olmak şartıyla, mevcut gebelik sonlandırılabilir. Bu konu ile ilgili mevzuat 1983 tarihli Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerini Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük içinde yer almaktadır [6].

İkinci trimesterdeki gebeliklerin terminasyonu için medikal ve cerrahi yöntemler kullanılabilmektedir. Servikste yapılan mekanik dilatasyon nedenli karşılaşılan en sık komplikasyon uterin perforasyonudur. Uygunsuz yapılan servikal dilatasyon sonucu oluşan diğer komplikasyonlar sırasıyla servikal laserasyon, servikal rüptür, inkomplet boşaltma, enfeksiyon ve masif hemorajidir. Bu nedenle serviksin mekanik dilatasyonunun yaratabileceği komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla, uterusun boşaltılmasından önce servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ajanlar kullanılmalıdır. Bu sayede servikal hasar ve uterin perforasyon riski azaltılabilir [4].

Servikal olgunlaşma, intraservikal foley balon kateter, servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter, higroskopik dilatörler, amniyotomi ve ayrıca misoprostol gibi eksojen olarak uygulanan prostaglandinlerin kullanılmasıyla gerçekleşleşmektedir. Tüm bu seçenekler serviksi olgunlaştırır, böylece serviks doğum için hazırlanırken yumuşar ve dilate olur [7].

Çalışmamızın amacı gebeliğin sonlandırılması gereken durumlarda serviksi olgunlaştırma ve doğum eylemi indüksiyonunda sık kullanılan ajanlardan prostaglandin E_1(PGE1) misoprostol(Cytotec®, Aris, İstanbul, Türkiye) ve Servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA) kullanımını; Etkinlik, güvenirlilik , terminasyon süresi ve komplikasyonlar açısından araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prenatal tanı ve gelişimi

Prenatal tanı, fetus veya embriyodaki hastalıkların doğum öncesi dönemde görüntüleme yöntemleri, genetik ve biyokimyasal testler ile tespit etme, tanımlama sanatı ve bilimidir. İlk kez 1916'da radyografik değerlendirme ile anensefalili bir fetusun gebelikte tanınmasından sonra, doğum öncesi dönemde fetustaki hastalıklara tanı konulabileceği kavramı ortaya çıkmıştır [8, 9].

Amniyosentez işleminin Prochownick, Von Schatz ve Lamb tarafından 1877 ve 1890 yıllarında yapılması, invazif yöntemler kullanılarak fetustan doku elde edilebileceğini ortaya koymuş ve kalıtsal hastalıkların prenatal dönemde belirlenebileceği tartışılmıştır [10]. Fuchs ve Riis amniyotik sıvıda Barr cisimciğinin varlığı ve yokluğu ile fetusun cinsiyetinin belirleneceğini gösterdikten sonra, Hemofili ve Duchenne Muskuler Distrofi hastalıkları için cinsiyet tayini ile prenatal tanı olanaklı hale gelmiştir [11] . 1966'da Steel ve Breg tarafından amniyon sıvısından elde edilen fetal hücrelerin kültürde üretilmesi ve fetusun kromozomlarının incelenmesi ile prenatal tanıda invazif yöntemle elde edilen dokularda sitogenetik testler rutin tıp uygulamaları arasına girmiştir [12].

Amniyon hücre kültürünün başarı ile gerçekleştirilmesinin ardından, fetoskopi, kordon kanı ve koryon villüs örneklemesi ile fetal biyopsi gibi invazif yöntemler hızla gelişmiştir. Elde edilen fetal hücrelerin sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler yöntemler ile incelenmesi ile giderek artan sayıda kromozom ve tek gen hastalıklarının antenatal dönemde tanınmasına olanak sağlamıştır [13].

Prenatal tanı aynı zamanda hastalığın varsa doğum öncesi belirlenmesine ve doğum sonrası gerekli önlemlerin alınmasına, tedavi planlanmasına olanak vermektedir [14].

Doğum öncesi tanıda esas hedef mümkün olduğunca erken tanı koymak ve sonuca göre gerekli kararı verebilmektir [15]. Bu yöntemler ile tanısı konulan bazı hastalıklar için yasal çerçeveler dahilinde ailenin isteği doğrultusunda gebeliklerin sonlandırılması da mümkün olabilmektedir.

Fetal anomaliye bağlı gebelik terminasyonu tıbbi, etik, dini-ahlaki, maddi, toplumsal unsurları birlikte değerlendirmek zorunda olduğumuz özel bir durumdur [5]. Unutulmamalıdır ki prenatal tanı, ağır hastalık ya da sekel nedeniyle yaşamı sonlandırma seçeneği verilen tıptaki tek alandır [16].

2.1.1 Prenatal tanı endikasyonları

1. Patolojik ultrasonografik (USG)' bulgu: Kromozomal hastalıklar, multifaktöryel hastalıklar, tek gen kusurları, teratojen etkileri, amniyon sıvısı ile ilgili bozukluklar,

2. İleri anne yaşı: Kromozomal hastalıklar,

3. Maternal serum tarama testlerinin riskli sonuçları: Kromozomal hastalıklar, multifaktöryel hastalıklar,

4. Pozitif aile öyküsü: Kromozomal, tek gen ya da multifaktöryel genetik hastalıklar,

5. Fetal enfeksiyonlar,

6. Diğer

2.1.2 Prenatal tanı yöntemleri

Girisimsel olmayan: USG'li incelemeler, anne kanında çalışılan biyokimyasal testler, anne kanında fetal hücre elde edilmesine yönelik çalışmalar ve diğer testler.

Girisimsel olan: Fetal hastalığın erken tanısına yönelik, fetusun bulunduğu ortama girilerek hücre, doku elde edilmesine yönelik uygulamalar [17].

2.1.3. Girisimsel olmayan prenatal tanı yöntemleri

2.1.4 Ultrasonografi

1950'lerden itibaren obstetrik amaçlı kullanıma başlanmış olsa bile anomalileri tarama amaçlı 1970-1980 arası yaygınlaşmıştır. Anne ve fetus üzerinde yan etkisi olmaması nedeniyle gelişmis ülkelerde nerdeyse tüm gebeliklerde kullanılmaktadır. Rutin gebelik parametrelerinin (fetus sayısı, amniyotik sıvı miktarı,plasenta yerlesimi, fetal kardiyak aktivite, gebelik haftası, uterin veya pelvik anomaliler) yanı sıra anomalilerin tespitinde de faydalıdır. Ultrasonografi ayrıca amniyotik sıvı, plasental ve fetal örneklerin alınmasında aspirasyon iğnesi için bir kılavuz olmaktadır [18].

Günümüzde çoğu gelismis ülkede rutin ultrasonografi, prenatal bakımın bir parçası haline gelmistir. Rutin ultrasonografik inceleme gebeligin ilk 3 ayında ve fetal anomali tarama amaçlı gebeliğin 18-23. haftalarında yapılmaktadır. Rutin ultrasonografik inceleme yapan ülkelerde, konjenital major anomalilerin %74'ü, minor anomalilerin %46'sı tespit edilebilmektedir [3].

2.1.5. Maternal serum taraması:

1970'lerde artmış maternal serum alfa-feto protein düzeylerinin nöral tüp defekti ve bazı anomaliler açısından güvenilir bir belirteç olduğu tespit edilmistir. 1990 ortalarında ultrasonografi yerini alıncaya kadar nöral tüp defektinin tespitinde maternal serum alfa fetoprotein taraması primer tetkik olmustur. Diğer testler, İnsan Koryonik Gonodotropin (HCG), Konjuge olmamış Östriol (UE3), Gebelikle ilişkili plazma proteini- A (PAPP-A) fetal defektleri tespit etmede yararlılığını arttırmak için maternal serum taramaya eklenmiştir [18].

2.1.6. Maternal kanda fetal hücreler ve fetal DNA

Gün geçtikçe daha büyük önem kazanmaktadır; Hatta geleceğin altın standart tanı yöntemi olmaya aday gösterilmektedir. Sağlam fetal hücrelerin incelenmesinin yanında serbest fetal DNA da tanı amaçlı kullanılmak üzere hedef alınmıştır. Real time PCR yöntemi düsük konsantrasyondaki fetal DNA'nın tespitinde %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır [19].

2.1.7. Girisimsel olan prenatal tanı yöntemleri

2.1.8 Amniyosentez

Amniyosentez başlıca prenatal tanı ve fetal akciğer matüritesinin belirlenmesi endikasyonları olmak üzere fetal enfeksiyonların tanısı, nöral tüp defekti, hemoglobinopati gibi hastalıkların tanısı içinde kullanılabilir. Prenatal tanı amacıyla bu prosedür 11. gebelik haftasından sonra uygulanabilir [20]. Genellikle 15 ile 20.haftalar arasında yapılır, ancak daha geç haftalarda da yapılabilir. Genellikle fetal karyotipin değerlendirilmesi endikasyonuyla yapılır, ancak Fluorescence in situ hybridization (FISH) ve array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) amaçlı kullanımı da büyük ölçüde artmaktadır [1].

2.1.9. Koryon villüs Örneklemesi

Gebeliğin 9.haftasından sonra uygulanabilen ancak genellikle 11-14. Gebelik haftalarında uygulanan ve birçok kromozomal ve genetik problemlerin yanısıra bazı patolojilerin tanısında kullanılan bir yöntemdir. En sık kromozomal bozuklukların erken tanısı için yapılır. İlk trimesterde anöploidi tarama testlerinin yaygın kullanılması bu tekniğin önemini arttırmıştır. Amniyosenteze göre daha erken gebelik haftalarında sonuç elde edilmesi nedeniyle sonlandırma yapılacak hastalarda işlemin riskini azaltır [20]. Transservikal veya transabdominal CVS teknikleri ile plasental doku örneği alınabilir [1]. CVS ile elde edilen hücre kültürleri sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler çalışmalarda kullanılabilir [18].

2.1.10. Perkütan umblikal kan örneklemesi (Kordosentez)

Perkütan umblikal kan örneklemesi (PUBS) veya kordosentez olarak da adlandırılır. Umblikal arter veya venden igne ile girilerek kan alınmasıdır. Kordosentez için en uygun dönem 20-28. gebelik haftalarıdır. Geç dönemde uygulanabilirliği bir dezavantaj olmasına rağmen, kısa sürede sonuç alınması nedeniyle, özellikle gecikmiş olgularda tercih edilmektedir [21]. Ayrıca trombosit alloizoimmünizasyonunun değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi özellikle amniyosentez ve CVS sonrası mozaisizm tanımlanan olgularda fetal karyotipin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır [1].

2.2. Terminasyon kavramı ve gelişimi

Gebeliğin terminasyonu, kalıcı pulmoner hipertansiyona eşlik eden persiste kardiyak dekompansasyon, ilerlemiş hipertansif vasküler hastalık veya diyabet ve malignite gibi maternal nedenlere bağlı olarak ya da belirgin anatomik, metabolik veya mental deformitesi olan bir fetusun doğmasını engelleyerek gebeliğin tıbbi veya cerrahi yoldan sonlandırılması olarak tanımlanmaktadır [1].

Gebelik terminasyonu antik çağlardan beri insanlığın gündeminde yer etmiş eski bir konudur. Antik Yunan'da gebelik terminasyonunu bilmek bir ebeden beklenen mesleki yetenekler arasındaydı.

Gebelik terminasyonu hakkında bilinen en eski veriler M.Ö.1850-1550 yıllarında yazılmış antik Mısır uygarlığına ait kaynaklara dayanmaktadır. Asur,

Sümer, Pers ve Babil uygarlıklarına ait kaynaklarda gebelik terminasyonu konusu ele alınmıştır. Tarih içinde, gebelik terminasyonu hakkında yazılmış ilk eser Yunanlı Dioscorides'e aittir. Bu eserde, daha çok bitki ve ağaç köklerinden yapılan karışımların vajinaya sürüldüğünde, bunların kanamayı başlatması ya da gebelik terminasyonu yaptırması işlenmiştir [22].

Manuel Vakum aspirasyon (MVA), uterin kaviteyi kontrol etmek için uygulanan küretaj yöntemlerinin geliştirilmesiyle doğmuştur. Sir James Young Simpson, amenore olgularında menstrüasyon siklusunu başlatmak için 19. yüzyılda servikse yerleştirilen bir kateter ve buna bağlı enjektörden oluşan bir sistem geliştirmiştir. Diagnostik küretajın tanımı ilk kez 1927 yılında Sovyet Bykov tarafından, 40 cmHg'lik negatif basınç oluşturan ilk vakum aspiratör aracı geliştirilmiştir

Harvey Karman kendi adıyla anılan, bugün sıklıkla kullanılan polietilenden yapılmış fleksibl kateteri bulmuştur. 1970 yılında bu yöntem yenilenerek, negatif basınç oluşturulan, elle tutulan bir enjektör ve onun ucuna takılan Karman kanülden oluşan sistem son şeklini almıştır [23, 24].

Beş dekat öncesine gelene kadar gebelik terminasyonu kadının doğurmak istemediği gebelik hakkında bir gündeme sahipti. Diğer taraftan son yarım yüzyılda fetüsün muayenesine dair bilimde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çerçevede hem ultrasonografi teknolojisi gelişip yaygınlaşarak doğum ünitelerinin vazgeçilmez bir aracı haline dönüşmüştür, hem de moleküler ve sitogenetik tanı teknolojileri gelişerek pek çok hastalık, anomali ve malformasyonun prenatal dönemde tanısı mümkün hale gelmiştir. Bu aşamadan sonra gebelik terminasyonu sadece istenmeyen gebelik penceresinden ele almak mümkün değildir [25].

2.2.1.Terminasyon Endikasyonları

Ülkemizde 1983 yılında kabul edilmis Rahim tahliyesi ile ilgili tüzüğe bağlı olarak 10 haftalıktan büyük gebeliklerde anne veya fetusa ait endikasyonlarla gebelik sonlandırması yapılabilir. Anne veya fetusa ait çeşitli durumlarda gebeliğin devamı sakıncalı olacagından düsük yaptırılabilir:

- Gebeliğin devamı anne hayatını tehdit ediyor veya ciddi olarak anne sağlığını bozuyorsa,

- Gebelik tecavüze bağlı gelişmişse,

- Gebeliğin devamı şiddetli fiziksel deformite veya mental retardasyonlu bir çocuk doğumuyla sonuçlanacaksa sonlandırma yapılabilir [1].

Gebeliği sonlandırma endikasyonu olan pek çok tıbbi ve cerrahi hastalık vardır. Bu endikasyonlar maternal ve fetal olmak üzere ikiye ayrılır [1].

2.2.2.Maternal endikasyonlar

2.2.3.Anne sağlığını tehdit eden ciddi hastalıklar

Kalp hastalıkları (Ağır pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger kompleksi, kardiyomiyopati, Klas III ve IV ağır kalp hastalıkları, kalp yetmezliği), ileri hipertansif vasküler hastalık, serviks kanseri, renal sistem hastalıkları (Renal yetmezlik), genetik hastalıklar (Marfan sendromu) [1, 26].

2.2.4.Fetal endikasyonlar

2.2.5.Yaşamla bağdaşmayan konjenital anomaliler ve mental retardasyon

Merkezi sinir sistemi anomalileri, kalp-damar sistemi anomalileri, genito-üriner sistem anomalileri, kas-iskelet sistemi anomalileri, multipl anomaliler, izole karın duvarı anomalileri, gastrointestinal sistem anomalileri, yüz ve boyun anomalileri ve toraks anomalileridir.

2.2.6.Majör kromozom bozuklukları

Trizomi 21(Down Sendromu), Trizomi 13(Patau Sendromu), Trizomi 18 (Edward Sendromu), Turner, Triploidi ve diğerleri.

2.2.7.Teratojenler

Rubella, Sitomegalovirüs, Toksoplazma, Folat antagonistleri, Warfarin, Talidomid, Radyasyon, Etanol, Antineoplastikler.

2.2.8.Gen hastalıkları

Tay-Sachs hastalığı, Klasik hemofili [1, 27, 28]

2.3.Terminasyonda servikal olgunlaşma

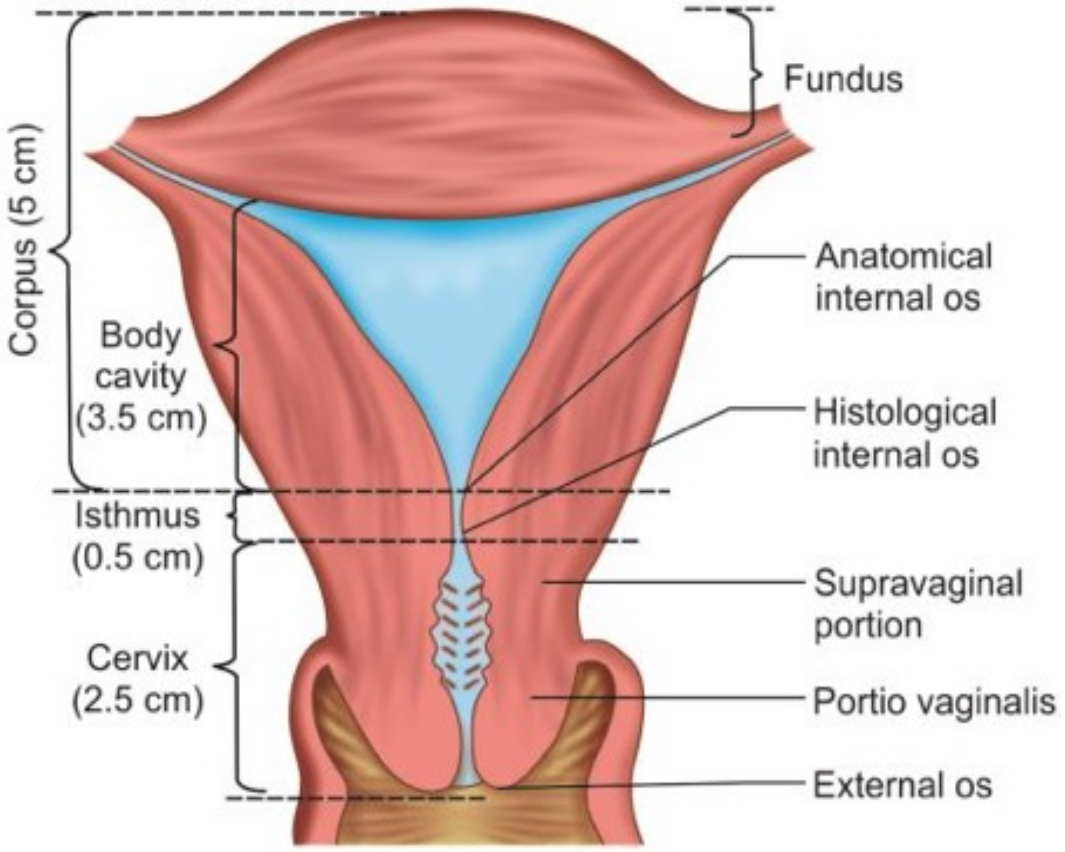
2.3.1.Serviksin anatomik ve histolojik yapısı

Serviks, gebelik sonuna kadar fetusu uterus içinde tutmakta ve doğum süresince fetusun güvenli olarak dış dünyaya çıkmasından sorumlu eşsiz bir kapak görevi görmektedir. Normal bir gebelik sürecinde serviks sert ve kapalı şeklini muhafaza eder [29] . Uterus birbirine eşit olmayan iki ana kısımdan oluşur: Üçgeni andıran üst kısmı korpus, alt silindirik veya iğ şeklinde vajinaya doğru giren kısım serviks olarak adlandırılır. Şekil 1 de görüldüğü gibi önde, serviksin üst sınırı yani internal os, yaklaşık olarak peritonun mesane üzerine uzandığı seviyede yer alır. Serviks vaginaya uzanarak, vajinal ve supravajinal olmak üzere iki kısma ayrılır. Arka yüzündeki supra vajinal kısım periton ile kaplıdır. Yanda, kardinal ligamanlarla ilişkilidir. Önde ise üstündeki mesaneden gevşek bir bağ dokusu aracılığı ile ayrılmıştır. Eksternal os, serviksin vajinal kısmı, portio vajinalisin alt ucunda yer alır [30].

Uterus, primer olarak düz kastan yapılmışken; serviksin %85' ten fazlası fibröz konnektif dokudan oluşmuştur. Çoğunluğu kollajen, elastin ve proteoglikandan oluşan ekstraselüler matriks ile düz kas, fibroblast, epitel ve kan damarlarından oluşan hücresel kısımdan meydana gelir. Serviks, gebelikte yoğun değişikliklere uğrar. Konsepsiyondan sonra serviksin kanlanması ve su retansiyonu artar, çeşitli proteoglikan ve kollajen konsantrasyonlarındaki azalmaya bağlı olarak yumuşar, kollajen lifler şişer ve gevşer. Endoservikal hücrelerde mitoz görülür. Squamokolumnar bileşke eversiyon nedeni ile görülür hale gelir. Endoservikal mukozal proliferasyon ve mukus üretimi artar [29, 31].

Serviksin stroması predominant olarak ekstraselüler bağ doku matriksinden oluşmuştur. Tip I, III ve az miktarda tip IV kollagen içerir [32]. Su, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, özellikle dermatan sülfat, hyaluronik asit ve heparan sülfat, servikal matriksin önemli komponentleridir [33]. Fetal fibronektinden daha farklı bir fibronektinde stromada yer alır. Elastik liflerin fonksiyonel proteini olan elastin servikste fizyolojik miktarlarda bulunur. Elastik lifler, kollagen lif demetleri arasında internal os'tan eksternal os'a uzanan hatta paralel seyreder. Bunlar diğer dokulardaki elastik liflere göre çok daha incedir. İnternal os seviyesinde

elastin/kollajen oranı en yüksektir. En fazla düz kasa hemen internal os altındaki bölgede rastlanır ve bunun miktarı eksternal osa doğru azalarak kaybolur [31].



Şekil 1.serviks uterinin anatomik yapısı

2.3.2.Servikal olgunlaşma

Mekanik olarak gebeliği sonlandıran müdahaleler sırasında veya sonrasında servikal laserasyon, kanama, uterin perforasyon ve enfeksiyon oluşarak sonraki gebeliklerde servikal yetmezlik riski artmaktadır [34, 35].

Gebelik ve doğumda serviks uterus gibi belirgin morfolojik değişiklikler yaşar. Bu değişiklikler bir çok yoldan oluşan kompleks biyokimyasal işlevlerin sonucu ortaya çıkar [29]. Bu olaylar neticesinde klinik olarak servikste yumuşama, silinme ve açılma görülür. Bu sürece servikal olgunlaşma denir. Serviksin olgunlaşma sürecinde düz kasların hiçbir rolü yoktur. Daha çok kollagen ve konnektif dokudaki değişiklikler görülür. Olgunlaşma ile birlikte kollagen ve protein konsantrasyonları azalırken servikal esneklik artar. Kollagen kaybı kollagenazın proteolitik etkisi ve kollagenin

parçalanması ile oluşan ürünlerin eliminasyonu ile olur [36, 37]. Servikal olgunlaşmada iki temel olay mevcuttur:

1-Kollagenin parçalanması (total servikal proteinin kollagen fraksiyonunda progresif azalma görülür [38].

2-Çeşitli glikozaminoglikanların miktarında değişiklikler meydana gelir. Gebeliğin geç dönemlerinde kollagen konsantrasyonu gebe olmayan servikse göre % 30-50 oranında azalır [37, 38].

Gebeliğin son dönemlerinde serviksin su içeriği artar. Serviks nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve interlökin 1 B ve interlökin 8 gibi inflamatuar sitokinler salabilen hücreler tarafından invaze edilir. Bu sitokinler metalloproteinaz üretimini uyarır. Metalloproteinazlar kollagen demetlerinin ayrılmasına, kollagen yıkımına ve kollagen miktarının azalmasına neden olur.Aynı zamanda fibroblast aktivitesinde de değişiklikler olur. Glikozaminoglikanlar özellikle hyalüronik asit üretimi artar, kollagen salınımı azalır [39, 40].

Seks steroid hormonları servikal yumuşamanın kontrolünde önemlidir. Progesteron reseptör antagonistlerinin servikal yumuşamayı uyarıcı etkisi, prostoglandin sentez inhibitörleri tarafından bloke edilmez. Bunun yanında östogen, kollagen yıkımını in vitro uyarır ve bu progesteron tarafından bloke edilir. Plasental sülfataz eksikliği ve buna bağlı dolaşımdaki estradiol seviyesi düşük olan bayanlarda termde servikal yumuşama görülmez [39].

Prostaglandinlerin uterotonik ajan olarak reseptör sonrası etki mekanizması hakkındaki bilgiler hâlâ tam değildir. Oksitosine benzer şekilde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırırlar fakat mekanizma açık değildir. İnsan myometrium hücrelerinde fizyolojik konsantrasyonlarda prostaglandin E ve F' nin fosfolipaz C üzerine etkisi yoktur. Muhtemelen bu bileşikler voltaj sensitif kalsiyum kanalları üzerine direkt etki eder ve hemen ekstraselüler kalsiyum değişimine sebep olur [39].

Prostaglandin E2 ve F2α servikal olgunlaşmada, kollegenazların aktivasyonunu ve glikozaminoglikanların nispi konsantrasyonlarındaki değişikliği sağlar. Mikroskopik gözlemler özellikle Prostagandin E2 'nin kollagenazları stimüle ettiğini göstermiştir. Relaksin ise myometriumda prostasiklin oluşumunu

hızlandırarak uterusu sükünette tutarken servikal olgunlaşmayı kolaylaştırmaktadır [41-43].

Prostaglandinlerin servikal fibroblastlar tarafından hyalüronik asit üretimini arttırabilme özellikleri de vardır. Hidrasyonu arttırarak ve glikozaminoglikan ve proteoglikan içeriğini değiştirerek buna sebep olur. Prostagladinler, servikal stromaya lökosit ve makrofaj infiltrasyonu sağlayarak kemotaktik ajan gibi de etki ederler. Bu inflamatuar hücreler yumuşama ile ilgili ekstraselüler matriksteki değişikliklere neden olan özel yıkıcı enzimlerin kaynağı olacaklardır [39].

Travay, servikal efasman ve dilatasyon eşliğinde, düzenli uterin kontraksiyonlarla fetüsün uterustan dışarı atılma sürecidir [44]. Travayın başlamasında en önemli etken, servikal olgunlaşmadır. Fransızcada "çalışmak" anlamına gelen "travailler" fiilinin birinci ve ikinci tekil şahıs çekim ekleriyle oluşan kelime, fetusun doğum kanalında ilerlemesinin, uterus kontraksiyonlarıyla beraber çok enerji gerektirmesi nedenli batı dillerinde bu süreç için çalışma, emek ve çaba anlamına gelen travay ifadesi ile kullanılır [1, 45].

Travay indüksiyonu için, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılır. Farmakolojik yöntemler; prostaglandinler, mifepristone, relaksin ve oksitosindir. Farmakolojik olmayan yöntemler ise; bitkisel tedaviler, cinsel ilişki, meme ucu uyarımı, hidrosgopik genişleticiler, foley sonda, servikal olgunlaştırıcı balon, membranların striplenmesi, amniotomi, hint yağı, akupunkturdan oluşmaktadır.

2.3.4. Servikal olgunlaştırma için ideal bir ajanın özellikleri

İdeal servikal olgunlaştırıcı ajan, doğal servikal olgunlaşma süreci esnasında meydana gelen değişikliklere benzer şekilde servikal değişiklik yapmalıdır, uterusta kontraksiyon oluşturmalıdır. İdeal bir olgunlaştırıcı ajan annenin durumunu etkilememelidir. Hastaya rahatsızlık verecek ve doğumu sürecini etkileyecek şekilde bulantı, kusma, diare ve enfeksiyon gibi rahatsızlıklara yol açmamalıdır. Buna ek olarak servikal yaralanma veya uterus perforasyonu gibi travmalar ile kadının hem mevcut gebeliğini hem de sonraki gebeliklerini etkilememelidir. Bu ajan güvenilir ve pratik olmalıdır. Saklama koşulları, depolanması, ulaşılması ve hazırlanması zor olmamalıdır. Ajan hedef organa etkili olmalıdır ve karşılanamayacak kadar pahalı olmayıp ekonomik olmalıdır [46].

2.4.Servikal olgunlaştırma yöntemleri

Servikal olgunlaştırma yöntemleri olarak yıllar boyunca üzere iki ana metod kullanılmıştır. Bunlar, mekanik ve kimyasal olmak yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Ayı pençesinin ya da yılan çıngırağının toz haline getirilip içilmesi, çalı çileğinden ve hint mısırının çiçeklerinden yapılan çayın içilmesi, bilinen en eski kimyasal indüksiyon yöntemlerinden bazılarıdır [22]. Efes'li Soranus, mesaneyi boşalttıktan sonra, yağ, bal ve su kullanarak hazırladığı karışım ile lavman uygulamış, serviksi yumuşatmak için, vaginaya yumurta akı sürmüş ve sonra yağlanmış parmaklarla serviksi dilate etmiş, son olarak da parmak ya da küçük bir araç yardımıyla amniotomi uygulamıştır. Bu yöntem zamanla pek çok kültürde benimsenmiş ve özellikle Arap hekim Abel Casis dijital dilatasyon için araçlar geliştirmiştir. Mekanik yöntemler en dikkat çekici olanı, hipokrat tarafından uygulanan meme ucu stimülasyonudur [22].

1855 yılında çadır şekline benzeyen bir sünger olan, serviks açıcısı geliştirilmiştir. Bu sünger, serviksin dilate edilmek istenilen kısmına yerleştirildikten sonra, servikal sıvılarla şişerek, kademeli olarak servikal dilatasyon sağlamıştır. Süngerler, lavmanlar, membran rüptürleri ve venesection'lar 19.yy'ın sonuna kadar devam etmiştir. 20.yy'ın başlarında en çok kullanılan yöntem, dijital dilatasyondur. Serviksin mekanik olarak dilatasyonunu sağlamak için; parmaklar, balon ya da poşetler kullanılmıştır. Tüm bu indüksiyon yöntemlerinde, aseptik teknik iyi olmadığı, antibiyotikler de henüz varolmadığı için anne ve bebek ölümleri son derece yüksek seyretmiştir [22].

1949'da, John Hopkins Tıp Fakültesi profesörleri tarafından, ilk modern indüksiyon ajanı olan oksitosin, keşfedilmiş kullanılmaya başlanmış ve popülaritesi giderek artmıştır [22].

1969'da prostaglandinleri sentezlemiş ve doğum indüksiyonunda prostaglandin kullanımını başlatmıştır [22].

2.5.Servikal olgunlaştırmada kullanılan non-famakolojik yöntemler

Akşam çuha çiçeği, kırmızı ahududu yaprağı ve kara alıç servikal olgunlaşmayı başlatmak ya da hızlandırmak için sıklıkla kullanılan bitkilerdir. Fakat yapılan çalışmalarda bu bitkilerin travaydaki rolünün tam olarak belirlenemediği bildirilmektedir [47, 48].

Hint yağı, Ricinus Comunis ekstresidir. Antik Mısır döneminden bu yana, servikal olgunlaştırmanın başlatılması için kullanılmaktadır. Prostaglandin konsantrasyonunu artırdığı düşünülse de, bu görüş kanıtlanmamıştır [49].

Akapunktur, geleneksel olarak bu teknikte organ alanına küçük iğneler veya daha sıklıkla ciltten nöral stimülasyon üniteleri yerleştirilir. Bu şekilde doğumu da indüklediğini savunan çalışmalar vardır [47, 48].

Meme başı uyarısı ile posterior hipofizden oksitosin salınımı ve bu nöral refleks sonucunda uterin kasılma görülür. Eliot ve ark. 1983 ile Salmon ve ark. 1986'da yaptıkları iki çalışma ile bu yöntemin servikal olgunlaştırma metodu olabileceğini göstermişlerdir. Kontrollü bir çalışmada termde bir gebelikte 3 gün 3 er saatlik uyarının Bishop skorunu artırdığını ve spontan doğum oranını yükselttiği gösterilmişti [50, 51].

Cinsel ilişki, genellikle seksüel bir aktivite olarak elle veya emme şeklinde meme uyarımını içerir, bu da oksitosin salınımını ve dolaylı olarak uterin kontraksiyonları uyarır. Ayrıca seminal sıvıdan oluşan ejekülat çok miktarda prostaglandin içerir [47, 48].

2.6. Servikal olgunlaştırmada kullanılan mekanik yöntemler

2.6.1 Higroskopik dilatatörler

Bu materyaller endoservikal sıvıyı emer ve şişerler. Emme etkisi mekanik basınçla kontrollü dilatasyon sağlar. Dilatasyon sonrası prostoglandin salgılanır [1, 47, 48].

Laminaria Japonicum

Laminarya tentleri soğuk sularda yaşayan bir deniz yosunu olan Laminaria Japonicum'un kökünden elde edilir. Bu higroskopik dilatatörler ince uzun bir sapa sahiptir. 2-6 mm çapında ve 60 mm uzunluğunda olan bu küçük çubuklar,suya konulduğunda kuru boyutunun 3-4 katı şişer. Uzamaksızın şişmesi önemlidir. Bu

özellik dilatasyon yapmasındaki asıl mekanizmadır. Kolay bulunur, rijittir. Servikal stromadan su çekerek etki eder. Bu etkiyle kollagen bağlantılarını değiştirir. Servikal stromadan su çekilmesinin uterin prostaglandinler üzerinden olduğu düşünülmektedir. Laminarya kullanımı 1. ve 2. trimester abortuslarında perforasyon insidansında azalmaya sebep olur. Yerleştirme sırasında akut ağrıya sebep olması dezavantajdır [52, 53]. Komplet olarak sterilize edilemediğinden enfeksiyon şüphesi kullanımını kısıtlamıştır.

2.6.2. Osmotik dilatatörler

Temel olarak 2 adet sentetik osmotik dilatatör geliştirilmiştir.

Lamisel

200 mg Mgsülfat ile doyurulmuş pollvinil alkol süngeridir. Uzunluğu 3-5 mm arasındadır. Su çektiği zaman kuru ağırlığının 4 katı kadar şişebilir. Lamisel kollagen bağlantılarını bozarak kollagen üzerine litik etki göstererek etki eder. Yaklaşık tek uygulamada ortalama 8,3 mm kadar servikal dilatasyona neden olur [54]. Lamisel steril temin edildiği için daha avantajlıdır ve çıkarılması laminaryaya göre daha kolaydır. 2 cm lik dilatasyonun yeterli olduğu midtrimester abortlarda lamisel kullanımı idealdir. 20 mg PGF_{2a} intraservlkal verildikten sonra lamisel uygulanması 4 saat içinde 10,5 mm dilatasyona sebep olur [55].

Dilapan

Hypan dilatatörüdür ve ortada solid santral bir kor vardır. Aynı zamanda endojen araşidonik asit sentezini artırır. Lamiselle aynı mekanizmayla dilatasyona neden olur. Avantajları lamisele yakındır fakat çıkarılması lamisele göre daha zor ve ağrılıdır. Çıkarmak için parçalara ayırmak gerekebilir. Avantajı 1/2 saatte 4mm, 1 saatte 12 mm, 4 saatte ise 20 mm lik servikal dilatasyona sebep oluşudur. Bu kısa süre içinde olan servikal dilatasyon ağrıya ve servikal hasara sebep olabilir. Dilapan çıkarılırken fragmanlara ayrılırsa intraservikal sulproston uygulanıp serviks yumuşadıktan sonra işlem tamamlanmalıdır [55].

2.8.4. Membranların Soyulması (Membranların Stripping)

Membran stripping, memranların soyulması yönteminde, uygulayıcı muayenesinde, servikal ostan içeriye işaret parmağı ile alt uterus segment ve

serviksten 360 derece dairesel hareketlerle sıyrılarak ayırır. Böylece membranda çizik veya delik açar, yani membranlar uterustan sıyrılır. Membranların sıyrılmasını takiben maternal sirkulasyonda prostaglandin F2'nin primer metaboliti olan 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 in saptanması bu mekanizmayı desteklemektedir [56]. Ayrıca, serviksin parmakla manupulasyonunun Ferguson refleksi adı verilen otonom nöral bir refleks ile maternal posteriyor hipofizden oksitosin salınımına neden olduğu öne sürülmüştür. Böyle bir refleksin varlığı tartışmalı olsa da bir çok çalışma ile bu prosedürün yararlı olduğu gösterilmiştir [57]. Servikste meydana gelen bu kimyasal olaylar uterin kontraksiyonlara neden olur [47, 48].

McColgin ve arkadaşları 180 kadını içeren randomize bir çalışmada membran soyulması işlemi ile birlikte plazma prostaglandin seviyelerinde anlamlı yükselme gözlemlemişlerdir. Rüptüre membranlar, enfeksiyon ve kanama artmamış ve postterm gebelik indüksiyonu soyulma ile birlikte anlamlı azalma göstermiştir [58, 59].

2.6.4. Hipertonik İnfüzyonlar

Hipertonik salin %10-40, hipertonik glukoz ve üre solüsyonu 2. trimestr gebelik terminasyonlarında kullanılmışlardır. Bu solüsyonların intrauterin kullanılması osmotik etkiyle fetusu öldürmekte ve daha sonra uterus kontraksiyonlarını başlatmakta ve abortusa sebep olmaktadır. Uterus kont/aksiyonlarının prostaglandinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Hipertonik tuz solüsyonunun intraamniotik verilmesinden sonra amniotik sıvıda ve maternal plazmada PGE_2 ve PGF_{2a} düzeylerinin hızla arttığı gösterilmiştir [60].

Hipertonik solüsyonlar vücut osmolaritesinden daha yüksek oldukları için uterus dışına verildiklerinde sistemik dolaşıma geçip ciddi komplikasyonlara sebep olabilirler. İntramniotik uygulama transabdominal amniosentezle (18-gauge iğnenin içinden geçen kateter aracılığıyla yapılır. %15-40 konsantrasyonda 150-250 ml volümde 10-15 dakika içinde verilir, infuzyon sırasında hastanın şiddetli ağrı duyması peritoneal reaksiyon işaretidir. Bu sırada infuzyon durdurulmalı ve bol miktarda serum fizyolojik veya steril su verilmelidir. Hipernatremi semptomları olduğunda da (hipotansiyon, taşikardi, susama) solüsyonun damar içine verildiği düşünülmeli ve işlem durdurulmalıdır [55].

2.6.5. Ekstraamniotik ve intraamniotik rivanol (etakridin laktat) uygulamaları

Rivanol veya etakridin laktat antiseptik olarak kullanılan akridin boyasıdır. Uzakdoğu ve Batı Avrupada yıllardır gebelik terminasyonu amacıyla kullanılmıştır. Ekstraamniotik uygulamada rivanol %0,1 lik konsantrasyonda gebelik haftası başına 10 ml olacak şekilde verilir. Uygulama transservikal olarak ekstraamniotik alana sokulan foley kateter aracılığıyla yapılır. Kateter ekstraamniotik bölgede tespit edildikten sonra yavaş infüzyonla rivanol verilir ve kateterin balonu şişirilir ve fraksiyona alınır. Kateter 4-24 saat sonra çıkarılır. İntraamniotik uygulamada %0,1 lik solüsyon USG kontrolü altında verilir. Verilecek rivanol kadar amnion sıvısının çekilmesi gerektiğini savunanların yanısıra direkt olarak verilmesini önerenler de vardır. İntraamniotik rivanolun fetusun ölümüne yol açtıktan sonra prostaglandin sentezini uyararak abortusa neden olduğu kabul edilmektedir. Çin de 1000 vakalık bir seride %96 başarılı olduğu bildirilmektedir. Tüm 2. trimester tahliyelerde abortustan sonra kavite kontrolü yapılmalıdır. Her iki uygulamada da (Ekstraamniotik-intraamniotik) abortus süresini kısaltmak için oksitosin infüzyonu yapılabilir veya yöntem prostaglandin verilmesiyle kombine edilebilir [55].

2.6.6. Amniyotomi

Amniotomi membranların alet yardımı ile yırtılması işlemidir. Doğum eylemini hızlandırmak niyetiyle yapay olarak membranların rüptürü doğum alanında en sık uygulanan işlemlerden biridir. Endojen prostoglandin salınımı, servikal olgunlaşma ve uterin kontraksiyonlarla sonuçlanır. HIV, aktif Herpes virüs, vasa previa, kordon prolapsusu veya sezaryen gerektirecek bir durum yoksa kullanılabilir. Membranlar aseptik olarak plastik bir çubukla korioamnion rüptürü sağlayacak şekilde yırtılır. Bu yaklaşımda kord prolapsusu, infeksiyöz morbidite ve plasental travma gibi riskler vardır [1, 47, 48].

2.6.7.Foley kateter

Şişirilmemiş bir Foley kateter (16 numara, başı çıkarılmış ve 30 ml’ lik balon) dilate olmamış serviksten ekstraamniotik alana yerleştirilerek balon şişirilir ve internal os üzerinde bırakılır. Kateter yerleştirilmekte zorlanılırsa, ürolojik kılavuz takılarak yönlendirilebilir. Kateterin ucuna ağırlık takılarak basınç uygulanması sağlanır, ancak balon şişirilmiş ise ağırlık ile gerginlik yapmaya gerek yoktur Bazı çalışmalarda

kateter uygulanmasının indüksiyonda PGE_2 jel ve intravaginal misoprostol uygulanması kadar etkili olduğu gösterilmiş [61, 62], ancak diğer bazı çalışmalarda tam tersi bulunmuştur [63].

2.6.8.Servikal olgunlaştırıcı balon kateter

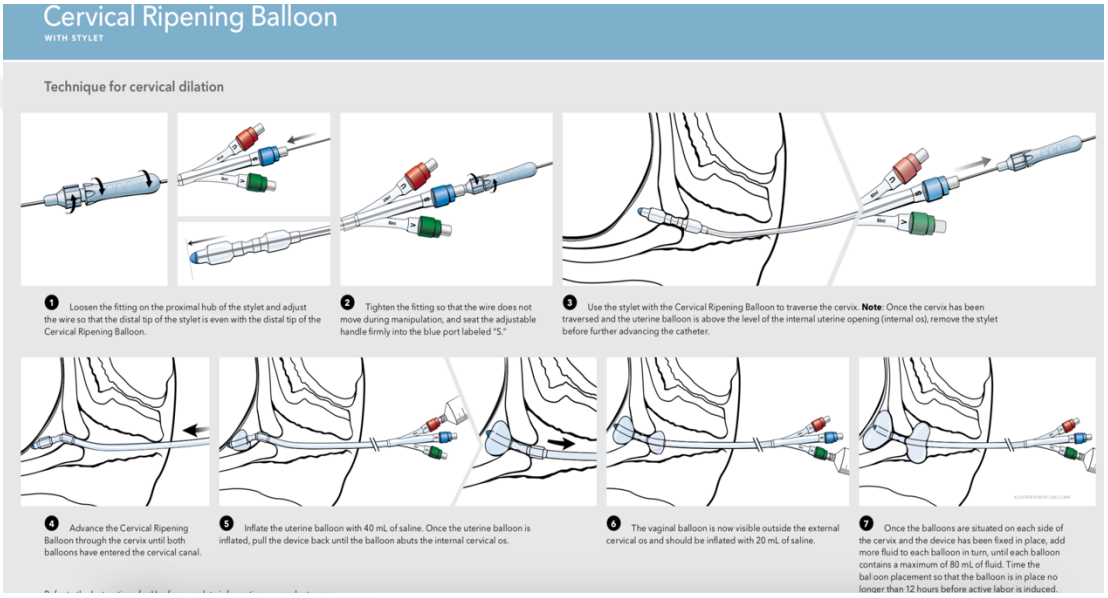
Foley ya da dizayn edici balon uygulaması servikal olgunlaşmayı sağlamak için sıklıkla kullanılır. Mekanik yöntemlerden çift balonlu kateter hem serviks hem de va jende balon bulunmakta olup, serviks üzerinde daha fazla bası ile alt uterin segmentte gerilme ve indirekt olarak prostaglandin salgısını arttırarak servikal olgunlaşmayı sağlamaktadır [63]. Yapılan bazı çalışmalarda çift balonlu kateterde PGE_2'ye göre servikal olgunlaşmanın daha başarılı olduğu ve sezaryen oranlarının da daha düşük olduğu gösterilmiştir [64, 65].

Bir balon kateter yardımı ile servikal dilatasyon ilk olarak Woodman tarafından Barnes' a ithaf edilmiştir ve 1863'te ilk olarak tanımlanmıştır [1]. Bu zamandan beri, intraservikal Foley balon(14-26 F) ve Atad çift balon aleti gibi bu teknikte değişiklikler olmuştur.Bu aletler endoservikal kanala yerleştirildikten sonra balonun(veya balonların) şişirilmesi ile servikse lokal basınç uygulanması prensibi ile çalışır.Bu basınç büyük olasılıkla lokal prostaglandin salınımını stimüle ederek ve ferguson refleksini uyararak servikal olgunlaşmayı sağlar. Çok sayıda çalışma,bu yaklaşımın servikal olgunlaşmadaki etkinliğini göstermiştir; ancak, birinin diğerine üstünlüğünü belirlemek için, intraservikal balon kateteri kullanımı ile prostaglandinin kullanımını karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır. Dahası,aynı zamanda kullanılan kateterin ebatındaki vcaryasyonlar,kateterin kalma süresi ve ekstraamniyotik sal,in infüzyonunun istikrarsız kullanımı kıyaslama yapmayı zorlaştırmıştır [63, 66].

Günümüzde bu metot pek çok değişik şekilde uygulanmaktadır. Sherman ve arkadaşları, balon kateteri ile yapılan 13 çalışmanın sonuçlarını özetlemişlerdir ve serum fizyolojik infüzyonu ile birlikte olsun veya olmasın metodun Bishop skorlarında hızlı bir iyileşme ve doğum eyleminde kısalma ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu 13 çalışmada sezaryen doğum insidansı yüzde 4 ile 46 arasında değişmektedir [67, 68].

Servikal olgunlaştırıcı çift balon uygulama metodu tek balon kateterde tanımlanana benzer bir metotdur. Şekil 2'de gösterildiği gibi kateter spekulum

yerleştirildikten sonra ring forseps yardımı ile uygulanır. Proksimal balon servikal kanalda yerleşene dek kateter ilerletilir; distal balon yani uterus içerisinde kalacak olan balon U harfli (uterus) kırmızı işaretli kısmından 20 ml'lik enjektör kullanılarak 40 mL salin ile şişirilmelidir. Uterus içerisinde 40 mL şişirilmiş olan balon internal osa oturana dek geri çekilir. Proksimal balon eksternal osun dışında bulunmalıdır bu uterus dışında kalacak olan balon V harfli (vajen) yeşil işaretli kısmından 20 mL'lik enjektör kullanılarak 20 mL salin ile şişirilmelidir. Balonlar doğru yerleştirildiğinden emin olunduktan sonra her balon salin ile şişirilmeye devam edilerek 80'er ml'ye tamamlanır [69-71].



Şekil 2 : Servikal olgunlaştrıcı çift balon kateter (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA) vajinal uygulaması aşamalı olarak gösterilmiştir.

Servikal olgunlaştırma için balon katater uygulaması ile ilişkili ciddi enfeksiyon ya da sepsis bildirilmemiştir ancak çoğu klinisyen enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda (ör. Erken membran rüptürü, immünyetmezlik) mekanik yöntemleri uygulamaktan kaçındığı için bu durum emniyetli kabul edilemez [72]. Balon kateter uygulamasından sonra membran rüptürü süresine bağlı enfeksiyon riskini değerlendiren bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bazı hekimler membran rüptürü olan hastalara balon katater uygulamayı tercih etmezken bazıları membran rüptürü gerçekleştikten sonra katateri çıkartmaktayı tercih etmektedir. Diğerleri ise balon katateri yerleştirdikten sonra membran rüptürü olsa bile servikal olgunlaştırma

süresini 12 saat ile sınırlı tutmaktadır. Bu açıdan balon kateter ile servikal olgunlaştırma yönetimi konusunda bir fikir birliği yoktur [72].

2.7. Servikal olgunlaştırmada kullanılan famakolojik yöntemler

Dünyanın birçok ülkesinde hem servikal olgunlaşmayı sağlamak hem de doğumu indüklemek veya kontraksiyonları artırmak için prostaglandinler, antiprogesteronlar ve oksitosin yaygın olarak kullanlmaktadır.

2.7.1.Oksitosin

Doğum indüksiyonunda en sık kullanılan ilaçtır. Oksitosin siklik yapıda nanopeptid bir hormondur. Oksitosin, ilk kez Theopold tarafından 1948'de intravenöz olarak indüksiyon için kullanılmıştır daha sonra 1953 yılında Du Vigneud ve arkadasları tarafından sentez edilmiş ve sentez edilen ilk polipeptid hormon olarak 1955 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır [22, 47, 69]. Oksitosin(pitocin, ossitosin), Latince "çabuk doğum" sözcüğünden türemiştir [22].

Oksitosin hipotalamusun supraoptik paraventriküler çekirdeklerinde sentezlenerek, sentezlendikleri nöronların aksonları boyunca seyrederek hipofiz arka lobundan pulsatil olarak salınır. İnsanlarda oksitosin geni, 20. kromozom üzerinde, vazopresin ile aynı gen lokusunda bulunmaktadır. Oksitosinin posterior lobda depolanma ve salgılanma mekanizması vazopresininkine benzer. Oksitosin, hormonal olarak ve beyinde nörotransmiter olarak fonksiyon görmektedir. Oksitosin travay esnasında uterus kontraksiyonlarını artırarak uterotonik etki yapar. Oksitosinin yarı ömrü 5 dakikadır. Oksitosin karaciger ve böbreklerde inaktive edilir. Gebelikte, plasental oksitosinaz tarafındanda yıkılır. İntravenöz infüze edilen oksitosine yanıt 3-5 dakika içinde gözlenip, plazmada stabil seviyelere 40 dakika içinde ulaşır [66, 73].

Oksitosin oral olarak alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidroliz ile inaktivite edilir. Burun veya ağız mukozasından veya doku içindeki injeksiyon yerinden süratle absorbe edilir. Endojen oksitosin veya dışarıdan enjeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından süratle inaktivite edilir. Plazmadaki yarı ömrü 10 dakikadan daha kısadır [74, 75].

Oksitosine uterus yanıtı, gebeliğin 20-30 haftasından itibaren artmaya baslar. 34.gebelik haftasından terme kadar degismez. Terminde hızla artan bir duyarlılık vardır. Oksitosin dozu servikal dilatasyon, parite ve gestasyonel yasa göre değişir [76].

2.7.2.Oksitosinin Kullanım Alanları

Doğumun indüklenmesi ve sürdürülmesi, hipotonik uterus disfonksiyonunda, doğum sonu dönemde, uterus atonisinde, terapötik abortus, missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde intra veya ekstraamniyotik hipertonik solüsyonlar (%20 serum salin, %30 dekstroz, üre, rivanol)'ın uygulanmasından sonra ekspulsiyonu hızlandırmak için i.v. infüzyon ile oksitosin yüksek dozda verilebilir. Süt boşalmasını arttırmak için, kardiyotokografide kontraksiyon stres testi için kullanılabilir. Bugün oksitosinin en yaygın kullanım alanı term gebelerin indüksiyonu ve uterus kontraksiyonlarını arttırarak doğumun idamesi ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesidir [76, 77].

2.7.3.Oksitosin yan etkileri

Fetal kalp atımında değişiklik olarak veya olmadan hiperstimülasyon; sık görülen fakat nadiren ciddi olabilen bir komplikasyondur. Uterin rüptür için artmış risk bazı çalışmalarda saptanmışken bazı çalışmalarda gözlenmemiştir. Görüldüğü zaman kritik öneme sahiptir. Yüksek dozda uzun süre uygulanırsa hipotansiyona sebep olabilir. Yüksek miktarda sodyumdan fakir sıvılar ile birlikte verilirse hiponatremi gelişebilir. Yüksek dozla uygulandığında anti-diüretik hormona benzer etki gelişebilir. Neonatal hiperbilirübinemi için artmış risk mevcuttur, çok sık görülmez fakat bazen sarılığın tedavi edilmesi gerekebilir [47].

2.7.4.Prostaglandinler ve tarihçesi

Prostaglandinler ve analogları gebelik terminasyonunda özellikle 2.trimesterde yaygın olarak kullanılır. İkinci trimester gebeliklerde fetal-plasental ünitelerin geniş olması, artmış uterin kan akımı ve olgunlaşmamış serviks varlığı işlemi komplike hale getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı ve 1970'lerde prostaglandinlerin (PG) (Prostaglandin E ve F) kullanıma girmesi ile birlikte günümüzde bu gebelik sonlandırmaları cerrahi yerine prostaglandinler ile gerçekleştirilmektedir [4].

Prostaglandin uygulaması servikste kollajen liflerinin ayrılmasına ve submukozal su içeriğinin artmasına neden olur. Ayrıca prostaglandinler uterus kasılmasını sağlayarak doğum eylemini başlatabilirler [78].

Goldblatt ve Von Euler birbirlerinden bağımsız olarak, insan semen sıvısında tavşan kan basıncını azaltan vazoaktif bir yağ asidi keşfetmişlerdi. Von Euler bu aktif maddeye prostaglandin adını vermişti; çünkü prostat bezinden kaynaklandığını sanıyordu. (şimdi bu maddelerin semen veziküllerinden kaynaklandığını bilinmektedir) Bergstrom 1962'de ilk iki prostaglandinin yapısını saptadı ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayrıldıkları sıra nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını verdi [79].

Prostaglandinler ilk kez sırasıyla Kurzook ve Lieb (1930), Goldblat (1934), Von Euler (1934), Bergstöm (1962), Samuelson (1963) ve Hamberg (1966) tarafından insan ve koyun semeninde gösterilmiştir. Daha sonra Pickle ve ark. (1965) tarafından menstrüasyon materyalinde, Karim tarafından ise amniyon sıvısı, serum ve kordon kanında gösterilmiştir. 1957 yılında Bergström ve Stoval PGE'yi koyun vesicula seminalisinden ve PGF'yi koyun prostatından izole etmi_lerdir. Kolaylıkla izole edilmesi sonucu diğer hormonlar gibi spesifik etkisinin doğum sırasında ve reprodüktif olaylar içinde (anovulasyon oluşması, pick-up, ovum transportu, impregnasyon ve implantasyon) olduğu kanıtlanmıştır [75].

Tüm PG arasında PGF ve PGE farmakolojik ve fizyolojik etkileri açısından jinekoloji ve obstetrikle yakından ilgilidir. PG aslında vücudun tüm dokularında vardır. Zorunlu prokürsörleri arakidonik asit olup, hücrelerin lizozomları içinde sentez edilirler. Araşidonik asit ise bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asitten oluşmaktadır [80].

Günümüzde Radioimmünoassay yöntemi ile küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. İzole edilen birçok prostaglandin olmasına rağmen fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E_2 ($PGE_{2)}$ ve Prostaglandin F_2 alfa(PGF2 α)'dır [79].

2.7.5.Prostaglandin Türleri

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre prostaglandinler E, F, A, B ve C diye guruplara ayrılır.E ve F vücutta en fazla bulunanlardır. Bunlara Primer prostaglandinler denir. A, B, C bu iki prostaglandinden türerler. Her iki gurup alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısına göre gurubu gösteren harfin alt kısmına konulan 1,2,3 sayıları ile simgelenen alt guruplara ayrılır. (PGE_1 ve PGE_2 gibi) Prostaglandin F' lerde gurupların halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında olmasına göre alfa ve beta izomerleri vardır (PGF_1 alfa ve PGF_2 alfa gibi). Vücutta biyolojik yönden en önemli olan prostaglandinler PGE_2, $PGF_{2\alpha,}$ PGE_1 ve PGA_2'dir [79].

2.7.6.Prostaglandinlerin Metabolizması

Periferal dolaşıma geçtiklerinde, prostaglandinlerin çoğu akciğerlerde 15 hidroksiprostaglandin dehidrogenaz vasıtası ile metabolize edilirler. Bu enzim 15 C atomundaki hidroksil gurubunu selektif olarak okside eder. PG'ler 15-keto PG'lere döner. Biyolojik aktivitesi azalır. 15 hidroksi prostaglandin dehidrogenaz kısa biyolojik yarı ömre sahiptir. PG'ler birer hormon değildir. Kan ile taşınıp etkilerini göstermezler. Etkileri sentez edildikleri yerdedir. Metabolizmalarıda lokal olup, akciğer,karaciğer ve plasentada çok hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Eğer bolus tarzında $PGF_2\alpha$ i.v enjekte edilirse hemen tamamı 1 dakikada metabolize olur [81].

2.7.7.Prostaglandinler ve Uterin Kan Akımı

PG'lerin muhtemelen tüm kan damarları üzerine önemli rolleri bulunmaktadır. Prostasiklin (PGI_2), PGE_2'ye nazaran 4 defa daha güçlü vazodilatatördür. Bunların ikisi de insanlarda hem arterlerde hem de venlerde sentez edilirler. Gebe olmayanlarda yapılan prostasiklin infüzyonu kısa sürede kan basıncını düşürür ve kalp hızını arttırır. PGE_2 ve PGI_2 damar duvarlarınca sentez edilebilir, trombositler tarafından üretilebilirler ve çok hızlı bir şekilde metabolize olurlar. Bu nedenle patolojik gebeliklerde bunların konsantrasyonlarındaki değişikliklerin saptanması zordur [79].

Çalışmalar göstermiştir ki;

1) Uterus kan akımının artışı anjiyotensin ll tarafından başlatılıp prostaglandinler tarafından ayarlanır [82].

2) Uterus bazal kan akımının akışı belli bir noktaya kadar PGE_2 tarafından kontrol edilir [82].

Gebe uterusta PG sentezi ve katabolizması artar. Bu görevi üstlenen en önemli organ plasentadır. Gebeliğin 7- 17. haftalarında bu durumda anlamlı bir artış vardır [83]. Plasentanın yaşlanması ile katabolizma düşeceğinden denge bozulur ve doğum başlar. Bunun en güzel örneğini erken membran rüptüründe görmek mümkündür. Mikroorganizmaların çıkarmış olduğu endotoksik lipopolisakkaritler ve makrofajların meydana getirdiği interlökin-l beta, tümör nekrozis faktör, hem desiduayı hem de amnionu uyararak $PGF_{2\alpha}$ PGE_2 sentezini artırır, dolayısı ile preterm doğum oluşur [83].

2.7.8.Prostoglandin E_2 (Dinoproston)

Servikal olgunlaşma için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımına izin verilen, en önemli ve sık kullanılan prostaglandin; PGE_2 preparatı dinoprostondur. Dinoproston PGE_2 maddesinin jenerik adıdır. Halen servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonu için birçok dinoproston formülasyonu kullanılmaktadır. Sistemik uygulama ateşe ve gastrointestinal yan etkilere neden olduğundan (bulantı, kusma ve ishal gibi) lokal uygulama kadar tercih edilmez. Ticari olarak satılan 3 form vardır; Jel, yavaş salınımlı vajinal ovül ve 10 mg'lık suppozatuar [1].

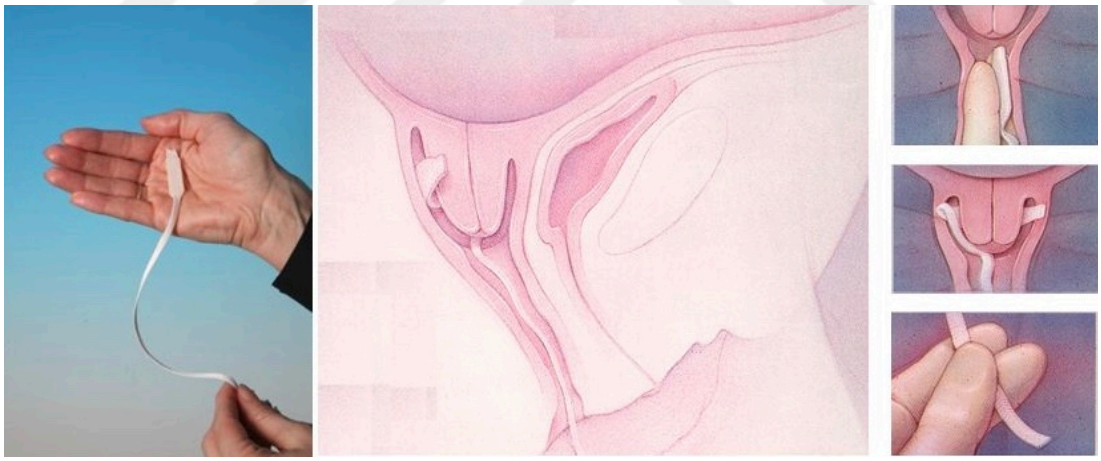
Jel ve yavaş salınımlı vajinal ovül yalnızca doğum indüksiyonundan önce servikal olgunlaşmada endikedir.Ancak, 10 mg suppozatuar formu, 12-20 hafta arasındaki gebelik sonlandırmalarında ve 28 haftadan büyük ölü fetusların doğurtulmasında endikedir [1].

Tek kullanımlık şırınga sistemi içersinde 0.5 mg dinoproston içeren 2,5 mL'lik jel formu intraservikal jel (Prepidil®) : Sırt üstü yatan bir kadında,yarıya kadar doldurulmuş bir enjektör ucu intraservikal olarak yerleştirilir ve jel internal servikal osun tam altına boşaltılır. Uygulamadan sonra gebe 30 dakika boyunca sırt üstü yatmaya devam eder. Her 6 saatte bir doz tekrarlanır. 24 saatte maksimum 3 doz önerilir [1].

10 mg dinoproston içeren yavaş salınımlı intravaginal ovül (Propess®) [1]. servikal olgunlaştırma için onaylanmıştır. Bu ince, düz, dikdörtgen şeklindeki kapsül, küçük, beyaz, polyester bir kese içinde bulunmaktadır. Vajinadan kolayca çıkartmak

için kesenin uzun bir kuyruğu vardır. Ovül, jele göre, ilacın daha yavaş salınımını -0.3 mg/saat- sağlar [1].

PGE_2 yüksek oranda akciğer, daha düşük oranda karaciğer ve böbrekler yoluyla elimine edilir. 2.5-5 dakika yarılanma ömrüne sahiptir. Dinoprostonun buzdolabında saklanması gerekmektedir [84]. Uygulamadan sonraki 12 saat süreyle 0,33 mg/saat hız ile düzenli olarak dinoproston salar. PGE_2 çok çabuk yıkıldığından servikste etkili doz düzeyini sağlamak için sürekli ve kontrollü salınım çok önemlidir. Yerleştirildikten sonra gebe en az 2 saat sırt üstü yatmalıdır. Ovül uygulamadan 12 saat sonra, eylem başlayınca ya da oksitosin uygulamasından 30 dakika önce çıkarılmalıdır [1]. Tek bir dinoproston vaginal ovül servikal olgunlaşma için genellikle en fazla 12 saat kullanılır. 12 saat sonra yeterli servikal olgunlaşma meydana gelmezse, vaginal ovül çıkarılmalı gerekirse yeni ovül konulmalıdır. Resim 3'te gösterildiği gibi uygulama sonrasında posterior forniks içerisinde yatay olacak şekilde 90° döndürülmelidir. Geri çekmeye izin verecek şekilde yeterli kordonun vajina dışında kalması sağlanır [1].



Şekil 3: PGE_2 dinoproston (Propess) vajinal övül yerleştrilmesi

2.7.9. Prostaglandin E_1 (Misoprostol)

Misoprostol (Cytotec®) sentetik prostaglandin E_1 analoğudur. Mide pariyetal hücrelerini etkileyip gastrik asit sekresyonunu inhibe etmek suretiyle etki eden ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara bağlı olarak gelişebilecek gastrik ülserlerin önlenmesi için onaylanmış bir sentetik 15-deoksi-16-hidroksi-16 metil prostoglandin

analoğudur. 100 ve 200 mikrogramlık tabletler halinde peptik ülseri önlemek amacıyla piyasada bulunmaktadır. 1988'den beri peptik ülseri önlemek amacıyla kullanılan gastrik sitoprotektif bir ajandır. 1990'lı yılların başlarında erken gebelikte oral uygulanımının uterin kontraksiyonlara sebep olduğu bulunmuştur [85]. Etki olarak uterin kontraksiyonlara ve serviksin olgunlaşmasına neden olmaktadır [86]. Misoprostol; ucuz olması, kolay ulaşılabilirliği, genel anestezi ve skara bağlı sekonder infertilite riskleri bulundurmaması gibi nedenlerden dolayı medikal abortus, servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu amacıyla da kullanılmaktadır [87].

Servikal olgunlaştırma amaçlı olarak ilk kullanım, Marguiles ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [88]. Benzer şekilde, Edwards ve arkadaşları, misoprostolün suction küretaj öncesinde predilatatör olarak etkin olduğunu tanımlamıştır [89]. Preparatın avantajları ucuzluğu, oda sıcaklığında stabil olması, oral veya vajinal yolla kolay uygulanabilir olmasıdır. İlaca bağlı taşisistol ve hiperstimülasyon gibi istenmeyen yan etkiler doz ile ilişkili görünmektedir. Bu yan etki oranlarını azaltmak için değişik doz uygulamaları gündeme gelmiştir. Hangi doz ve uygulama şeklinin en etkin ve güvenilir olduğu net olarak ortaya konamamıştır [90]. Wingdrim ve arkadaşları, oral verilen misoprostol 'un servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonunda intravajinal uygulanan kadar etkin olmadığını bildirmişlerdir [91]. Wing ve arkadaşları, servikal olgunlaşma ve doğum eylemi indüksiyonu açısından 25 microgram intravajinal misoprostol 'ün 50 microgram oral misoprostol 'e göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir [92]. Misoprostol' ün kullanım dozu ve yolu hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu açıktır. Oral emilimin kinetiği ile birlikte vajinal pH ile ilişkili olarak vajinal emilim de çalışılması gereken konulardır [1].

2.7.10. Mifepriston (RU-486)

Mifepriston (yaygın ismiyle RU-486) 1970'ler ve 1980'lerde Fransa'da, glukokortikoid reseptörlerini inceleyen araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. İlacın abortusu tetikleme amaçlı ilk klinik araştırması, Cenevre'de 1981'de başlamıştır. Progesteron reseptörüne bağlanır ve progesteronik etkiyi önler. Mifepriston (RU486) bir 11 beta-dimetilamino-fenil noretidron derivesidir. Progesteron ve glikokortikoid reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. Mifepriston plasentada progesteron

reseptörlerini etkili sekilde bloke eder ve sonuçta gebelik terminasyonuna neden olur [93]. 1985'te araştırmacılar mifepristonun bir prostaglandin analoguyla (bugün hemen hemen her yerde misoprostol kullanılır) birlikte kullanılmasının, etkisini artırdığını bildirmişlerdir [94]. RU-486'nın servikal olgunlaşmayı sağlamak amacı ile alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği Johnson ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [95]. Rodger ve Baird mifepriston ile önceden tedavi edilen hastalarda 2. trimester termiansyonlarında prostaglandin verilmesi ile ekspulsiyon arasındaki intervalin azaldığını bildirmişlerdir [96, 97]. Frydman ve ark. mifepristonun term gebelerde güvenli ve etkili bir servikal olgunlaştırıcı ajan olduğunu göstermişler, ancak mifepristonun standart terapi yöntemleri ile karşılaştırılması ve diğer ajanların kontrendike olduğu durumlarda potansiyel kullanımı için daha büyük çaplı araştırmalar gerekmektedir [98].

2.7.11. Metotreksat

Folik asit antagonisti olan metotreksat, erken gebelik terminasyonları için misoprostol ile kombine edilerek uygulanmıştır ve etkili sonuçlar bulunmuştur [99, 100]. Ayrıca erken gebelik terminasyonu için selektif östrogen reseptör modülatörü olan tamoksifen, misoprostol ile kombine edilerek uygulaması ile %92 oranında gebelik sonlanması elde edilmiştir [101].

Tablo 1:Abortus teknikleri.

Cerrahi	**Tıbbi**	
	Hormonal	**Mekanik**
Servikal dilatasyon ve sonrasında uterusun boşaltılması 1.Dilatasyon ve küretaj (D&C) 2.Dilatasyon ve evakuasyon (D&E) 3.Dilatasyon ve ekstraksiyon (D&X)	**Oksitosin** **İntraamniyotik hiperozmotik sıvı** %20 Salin %30 üre Rivanol	**Higroskopik dilatatörler** Laminaria Japonicum Lamicel ve Dilapan
Vakum aspirasyonu (Suction küretaj)	**Prostaglandinler (PGE2, PGF2a) ve prostaglandin analogları** 1. İntraamniotik enjeksiyon 2. Vaginal uygulama (ovul, pesser) 3. Parenteral enjeksiyon 5. Oral uygulama	**Balon kateterleri**
Histerotomi ve Histerektomi	**Antiprogesteronlar** Antiprogesteron-RU486 (mifepriston) ve epostan **Metotreksat**	**Servikal olgunlaştırıcı çift balon (Cook)**

2.8.Cerrahi terminasyon teknikler

İkinci trimesterdeki gebeliklerin sonlandırılması için de cerrahi yöntemler kullanılabilmektedir.

Serviksin mekanik dilatasyonu yapılması durumunda, karşılaşılan en sık komplikasyon uterus perforasyonudur. Uygunsuz servikal dilatasyon sonucu oluşlan diğer komplikasyonlar ise sırasıyla servikal laserasyon, servikal rüptür, inkomplet boşlaltma, enfeksiyon ve aşırı kanamadır. Bu yüzden serviksin mekanik dilatasyonunun yaratabileceği komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla, uterusun boşaltılmasından önce servikal olgunlaşlmayı sağlayıcı ajanlar kullanılmaldır. Bu sayede servikal hasar ve uterin perforasyon riski azaltılabilir [87, 102].

Cerrahi gebelik sonlandırma yöntemeleri,uygun şekilde dilate edilmiş bir serviksten transvajinal bir yaklaşımla veya nadiren histerotomi ya da histerektomi yapılarak laparotomi ile gerçekleştirilir [103].

2.8.1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)

Cerrahi abortusta transservikal yaklaşım için öncellikle serviksin dilate edilmesi ve içeriğin mekanik olarak kazınmasıyla,aspire edilmesiyle veya her iki yöntem birarda kullanılarak gebeliğin boşaltılması gerekir [104, 105].

Uterin perforasyon, servikal laserasyon, hemoraji, fetüs veya plasentanın tam çıkarılamaması ve postoperatif enfeksiyonlar görülebilecek komplikasyonlar arasındadır [1].

Serviks ön dudağından saat 11 ve 1 arasından horizontal olarak tek dişli tenekulum ile tutulur. Serviksin her iki tarafına %1-2'lik lidokain ile lokal anestezi uygulanır. I.V. sedasyon yapılanlarda hasta memnuniyeti daha fazla bulunmuştur [106]. Uterus büyüklügü, pozisyonu, internal os'un durumunu anlamak için dikkatlice histerometri ile ölçülür. Tablo 1:Abortus Teknikleri Sonra serviks Hegar veya Pratt dilatörleri ile uygun boyutta vakum aspiratör emme küreti uygulanıncaya dek dilate edilir. İnternal servikal osa dilatör uygulayan elin 4. ve 5. parmağı perine ve kalçalara değmelidir, böylece daha ileri gidip uterus perforasyonu engellenmelidir. Daha sonra vakum küretajla gebelik ürünleri aspire edilir. Vakum aspiratörü tüm uterin kaviteyi kapsayacak şekilde tüm yüzeyde sistematik olarak gezdirilir. Artık doku aspire edilmediginde prosedür bitmiş demektir. Uterusta plasenta veya fetal artıklar olduğu düşünülüyorsa keskin küretle dikkatlice küretaj

yapılır. İşlem bittiginde duyulan ses (crying uteri) diye de adlandırılır. Keskin küret daha etkili kazır ama elbette künt aletlere kıyasla tehlikesi de daha fazladır. Uterusa giren her türlü aletin perforasyon riski vardır. Küretler yalnızca başparmak ve işaret parmağı ile tutulmalıdır. 16 haftayı geçen gebeliklerde, genellikle fetus Sopher, Vinter veya benzer forsepsler veya diğer destrüktif aletleri kullanarak parçalayarak çıkartılır. Bu işlemde büyük fetusun incelmiş uterus duvarından çıkartılırken uterus perforasyonu veya laserasyonu riski söz konusudur [107].

2.8.2. Dilatasyon ve evakuasyon (D&E)

Metal veya higroskopik dilatatörlerle yapılan geniş mekanik servikal dilatasyonu,fetüsün parçalarının yine mekanik olarak ayrılması ve boşaltılması takip eder. Fetüsün tamamı çıkarıldıktan sonra,plasenta ve kalan dokuların temizlenmesi için geniş lümenli vakum küret kullanılır [1].

2.8.3. Dilatasyon ve ekstraksiyon (D&X)

Teknik olarak, dilatasyon ve boşaltma işlemine benzemektedir.Farklı olduğu nokta,fetüsün vücudu dilate serviksten çıkarıldıktan sonra, intrakraniyal içeriğin vakum kanül ile aspire edilmesidir [1]**.**

2.8.4. Histerotomi ve Histerektomi

İkinci trimester gebeliği olan ve sterilizasyon isteyen bazı kadıblarda, tüp ligasyonu ile birlikte histerotomi yapılması mantıklıdır. Belirgin uterin patoloji varlığında,histerektomi en uygun tedavi olabilir. İkinci trimesterde tıbbi indüksiyonun başarısız olduğu bazı olgularda, uterin rüptür olgularında bu yöntemler göz önünde bulundurulabilirler [1].

2.9.Tıbbi teknikler

Tarih boyunca gebeliği istemeyen kadınlar pek çok doğal maddeyi düşük yapmak amacıyla kullanmıslardır. Oysa bu maddeler çoğu zaman abortustan ziyade ciddi sistemik hastalık ve hatta ölüme sebebiyet vermişlerdir [108]. Medikal abortusların yan etkileri; ağrı, kanama, bulantı, kusma, diare, ısı artışıdır. Olgularda <%1 transfüzyon gereksinimi vardır. %2-10 olguda cerrahi gerekebilir [109].

2. trimester gebeliklerde fetal-plasental ünitelerin geniş olması, artmış uterin kan akımı ve olgunlaşmamış serviks varlığı işlemi komplike hale getirmektedir. Bu

nedenlerden dolayı ve 1970'lerde prostaglandinlerin (PG) (Prostaglandin E ve F) kullanıma girmesi ile birlikte günümüzde bu gebelik sonlandırmaları cerrahi yerine hormonal yöntemler ile gerçekleştirilmektedir [4, 110].

Tıbbi yöntemler kullanılırken amaçlanan servikal olgunlaşmadır. Servikal olgunlaşma için hormonal ve mekanik ajanlardan faydalanılır.

2.10. Terminasyon komplikasyonları

Legal abortus oldukça güvenilir bir işlemdir. 100 kadından 1 inden azında komplikasyon görülür. Ölümcül komplikasyon ise 1/1000 oranındadır. Morbiditede gestasyonel yaş önemlidir. Gestasyonel yaş arttıkça morbidite ve ciddi komplikasyon oranında artış olur. Ciddi komplikasyonlar, 3 kez 38 derecenin üzerinde ateş, transfüzyon gerektirecek kanama, uterin rüptür ve daha sonraki revizyon küretajlardır. Komplikasyonlar üçe ayrılır:

Akut komplikasyonlar: Akut komplikasyonlar işlemden sonraki ilk 3 saati içerir.

Subakut komplikasyonlar: Subakut komplikasyonlar 3 saatten 28 güne kadar olan komplikasyonları içerir.

Geç komplikasyonlar: 28 günden daha sonra ortaya çıkan komplikasyonları içerir [55].

2.10.1. Akut komplikasyonlar:

2.10.2.Hemoraji

Kan kaybı genellikle 100-1000 ml arasında değişir. Hemoraji insidansı %0,05-4,0 arasında değişir. Çok merkezli yapılan çalışmalarda transfüzyon gerektirecek kadar hemoraji insidansı D&E de %0.06, üre instillasyonunda %0,26 prostaglandin uygulamasında %0,32, salin instillasyonunda %1,72 olarak rapor edilmiştir [55].

2.10.3.Servikal travma

En sık görülen komplikasyondur. En sık görülen tipi ise süperfisyel laserasyondur. (Tenekulumla tutulan yerden.) Burada servikovaginal fistül açısından önemli olan anatomik yer, uterin damarların çıktığı seviyede olan longitüdinal laserasyonlardır. Servikal laserasyonlar suction küretajda %0.01-1,6 arasında görülür. Sütür gerektirecek kadar olan laserasyonlar ise %1 den azdır. Laminarya kullanımı servikal travma riskini azaltır. 40 yaşın üzerindekilerde ve 17 yaşın altındaki hastalarda risk

daha fazladır, işlemin lokal anestezi altında yapılması ve laminarya kullanılması durumunda riskin 27 kat azaldığı gösterilmiştir [55].

2.10.4.Akut hematometra

"Post-abortal sendrom" da denir. Bu komplikasyon suction küretajın en önemli komplikasyonlarından biridir. İnsidansı %0,1-1 arasında değişir. Terminasyondan sonra yaklaşık 2 saat içinde gelişen kramp şeklindeki ağrılar hematometrayı düşündürür. Vajinal kanama beklenenden daha azdır. Hasta uyku halinde ve terlemiş olabilir. Uterus normalden iri ve hassastır. Tedavi, anestezi ve dilatasyon gerektirmeden tekrar küretaj yapılmasıdır. Pıhtılaşmamış taze kanın boşaltılması semptomları derhal giderir. Oksitosik bir ajan vermek gerekir. Fakat oksitosik bir ajanın rutin verilmesinin hematometra insidansını azalttığı yönünde bir delil yoktur [55].

2.10.5.Uterin perforasyon

Uterusun perforasyonu, dilatasyon veya küretaj esnasında gerçekleşebilir. Bu tip komplikasyonların oluşmasında iki önemli faktör etkilidir; bunlardan biri, uterusun pozisyonu, diğeri ise hekimin becerisi ve deneyimidir. Retrovert uteruslarda veya hiperantevert uteruslarda perforasyon riski daha fazladır. Uterus perforasyonu tanısını koymak çok kolaydır. Kullanılan dilatatörler veya histerometri gitmesi gerekenden fazla bir mesafeyi direnç olmadan rahatlıkla gider. Eğer uterus perforasyonu küçükse (Histerometri veya ince dilatörle olustuysa) hastanın sadece gözlenmesi yeterli olabilir. Uterustaki defektten, peritoneal boşluğa geçen aletlerin intraabdominal olgu hasarı riski mevcuttur. Özellikle aspirasyon aleti ya da keskin küretle de bu risk daha çok artmıştır [111].

Uterin perforasyondaki başlıca 2 tehlike hemoraji ve abdominal organ hasarıdır. Serviko-uterin bileşkede dikkatli olunması gereken (uterin arterlerin çıktığı seviye)lateral perforasyonlardır. Çünkü bu bileşkedeki perforasyonlar daha tehlikeli seyreder. Perforasyonlar en çok fundal bölgeden olur. Çoğu kez perforasyondan şüphelenilmediği için perforasyon gözden kaçırılabilir. Uterin perforasyonlarda çoğu zaman tedavi ihtiyacı yoktur. Çoğu perforasyonda sadece hastanın vital ve kanama takibini yapmak yeterlidir. Dilatatörlerle olan perforasyonlarda abdominal organ hasarı beklenmez. Diğer yandan suction küretajda kanül ve uterin forseps abdominal

organ hasarına sebep olabilir. Perforasyondan şüphelenildiğinde işlem durdurulmalı ve kanama kontrolü yapılmalıdır. Eğer işlem esnasında ciddi hemoraji, genişleyen hematom ve abdominal organlarda hasar varsa işlem genişletilerek acil laparatomiye geçilmelidir. Laparoskopi ile perforasyon yeri tespit edilerek koterize edilir ve bu şekilde kanama varsa durdurulabilir [55].

2.10.6. Subakut komplikasyonlar

2.10.7.Retansiyon

Gebelik terminasyonu sonrası retansiyon, hemoraji ve enfeksiyon riskini artırır. Nadir bir komplikasyondur. Suction küretajda %1 den daha az görülür. Gebelik terminasyonundan birkaç gün sonra görülür. Kramp tarzında ağrı, kanama ve ateş yüksekliği görülebilir. Ağrı, subfebril ateş ve kanama olması durumunda akla retansiyon gelmelidir [112].

2.10.8.İnfeksiyon

Sıklıkla sekonder olarak gelişir. Febril morbitide oranı kullanılan terminasyon şekline bağlıdır. 38 derecenin üzerinde ateş görülmesi (1 günden fazla) suction küretajda %1 den az, D&E de %1,5, üre-prostaglandin uygulanmasında %6,3, hipertonik solüsyon uygulamasında %5 oranında görülür [112].

2.10.9.Septik Abortus

Gebelik terminasyonunun bu ciddi komplikasyonu genellikle kriminal abortuslarla birliktedir. Yasal olarak yapılan abortuslarda da masif menoraji, sepsis, bakteriyel şok, akut renal yetmezlik riski vardır ama daha azdır. Metritis en sık görülen sonuçtur ama parametritis, peritonitis (lokalize ve generalize) endokardit ve sepsitemi olabilir[111]. Enfeksiyon tedavisi, fetoplasental materyallerin tahliyesinden sonra IV geniş spektrumlu antibiyotiktir. Profilaktik olarak antibiyotik tedavisi alanlarda enfektif morbidite daha az görülmüştür [113].

2.10.11. Geç komplikasyonlar

2.10.12.Rh sensitizasyonu

Gebelik terminasyonu, Rh sensitizasyonu için risk taşır. Büyük gestasyonel yaş bu riski artırır. 1. trimestrde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastaların gebeliklerindeki sensitizasyon riski araştırılmıştır. 1. gebeliğinde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastanın 2. gebeliğindeki risk %0,5 olarak verilmiş, büyük gebeliklerde (12 haftadan büyük) risk %2,6 olarak verilmiştir. Hastalara 12. gebelik haftasından önce 50 mikrogram, daha geç gebeliklerde ise 300 mikrogram Anti-D globulin uygulanmalıdır [1].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü

Çalışma, Mayıs 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen "prospektif ve randomize" türünde bir araştırmadır.

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.03.2019 tarih ve 10.sayılı karar ile onayı alındı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, gestasyonel yaşı son adet tarihleri ve erken ultrasonografik bulguları belirlenen, 12 ile 22. gebelik haftalarında bulunan, 19 ile 45 yaşlar arasındaki hastalar içerisinden maternal veya fetal nedenlerle Perinatoloji Konseyinde gebelik terminasyon kararı alınanlar seçilerek çalışma gruplarının oluşturması planlandı.

12 haftanın altı ve 22. gebelik haftası üzerinde olan, erken membran rüptürü olan, koryoamniyonit bulgusu olan, servikal operasyon geçiren, çoğul gebelik olan, maternal ağır sistemik hastalığı olan, şiddetli astım öyküsü bulunan, servikal ve vajinal enfeksiyon bulgusu olan, plasental invazyon anomalileri olan, misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter kullanımına aşırı duyarlılığı veya kontrendikasyonu olan olgular çalışmamızın dışında bırakıldı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tedavi protokolü, yatış tarihlerine bağlı olarak bilgisayarlı randomizasyon şeklinde seçildi. Çalışma grubuna dahil edilen hastalar çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 50 hastanın sözlü ve yazılı onamları alındı.

Öncelikle tüm hastaların detaylı anamnezleri alınıp, fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Her iki grubun hastalarına ayrılan muayenesi süresi eşitti. Hastalar birinci grup tek başına vajinal misoprostol (Cytotec®, Aris, İstanbul, Türkiye), ikinci grup ise vajinal misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA) uygulanacak şekilde eşit sayıda bireylerden oluşan 2 gruba ayırıldı.

Birinci grupta tek başına vajinal misoprostol kullanıldı. Bu gruba misoprostol

vajinal olarak 4 saatte bir uygulandı. Sezaryen öyküsü olan hastalara 200 mikrogram, sezaryen öyküsü olmayan hastalara ise 400 mikrogram misoprostol vajinal posterior fornikse yerleştirildi. Terminasyon gerçekleşene kadar vajinal misoprostol uygulamasına 4 saatte bir devam edildi.

İkinci grupta ise vajinal misoprostol ve servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter eşzamanlı kullanıldı. Hastalar litotomi pozisyonunda muayene masasına alındı, çift balon kateter yerleştirilmeden önce sezaryen öyküsü olan hastalara 200 mikrogram vajinal misoprostol, sezaryen öyküsü olmayan hastalara ise 400 mikrogram misoprostol posterior fornikse yerleştirildikten sonra vajene spekulum yerleştirilerek ring forseps yardımı ile proksimal balon servikal kanala yerleşene dek kateter ilerletildi. Distal balon yani uterus içerisinde kalacak olan balon U harfli (uterus) kırmızı işaretli kısmından 20 mL'lik enjektörkullanılarak 40 mL salin ile şişirildi. Uterus içerisinde 40 mL şişirilmiş olan balon internal osa oturana dek geri çekildi ve proksimal balon eksternal osun dışında kalacak şekilde yerleştirildi. Uterus dışında kalacak olan balon V harfli (vajen) yeşil işaretli kısmından 20 mL'lik enjektör kullanılarak 20 mL salin ile şişirildi. Balonların doğru yerleştirildiğinden emin olunduktan sonra her iki balon da salin ile şişirilerek 80'er mL'ye tamamlandı. Daha sonra misoprostol 4 saatte bir, önce vajen içerisindeki balon enjektör ile indirilerek posterior fornikse yerleştirilidi. Terminasyon gerçekleşene kadar vajinal misoprostol uygulamasına 4 saatte bir olmak üzere devam edildi.

Bütün hasta grupları hastanede takip edilip, belirli aralıklarla vaginal tuşe yapıldı. Çalışmamızda, gruplar arasındaki ilk misoprostol dozunun verilmesinden ve çift balon kateter yerleştirilmesinden abortus gerçekleşene kadar geçen zaman dilimi (indüksiyon-abortus intervali), ilk 24 saat içindeki terminasyon, terminasyon sonrası endometrial kavitenin küretaj gereksinimi, kanama miktarı, ilaç uygulama sırasında misoprostole bağlı oluşan yan etkiler olan nabız ve ateş yüksekliği (>38^0 C), uterin rüptür ve transfüzyon ihtiyacı değerlendirilmesi yapıldı ve kaydedildi.

Çalışmamızla ilgili bakılan primer sonuç; İndüksiyon-abortus süresi idi. Sekonder sonuçlar ise ilk 24 saat içerisinde terminasyonun gerçekleşmesi, her iki grup için kullanılan toplam misoprostol dozu, maternal komplikasyonlar idi.

Her iki gruba da oksitosin, dinoproston (Propess®) gibi herhangi ek bir indüksiyon ajan kullanılmadı. Rh-Rh uygunsuzluğu olan hastalara terminasyon

sonrası ilk 72 saat içerisinde Rh-İmmunoglobulin dozu 300 µg olarak yapıldı.

Hasta terminasyon gerçekleştikten sonra, fetus ve plasenta komplet atılımın kontrolu için transvajinal ultrasonografi (TV USG) eşliğinde endometrial kavite kalınlığı ölçümü açısından dikkatlice değerlendirildi. Terminasyonun tam sağlandığından şüphe edildiğinde veya rest plasentaya ait bulgu varlığında uterusun cerrahi boşaltımı (D&C) planlandı ve sonrasında 2 saat kanama kontrolu için tüm hastalar doğumhanede gözlendi. Vital bulguları stabil ve aktif kanaması olmayan hastalar, penisilin grubu antibiyotik ve analjezik tedavi ile servisten taburcu edildi.

3.2 İstatistiksel Yöntem ve Analizler

Her iki gruptan elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Çalışma grubuna ait verilerden sürekli veri yapısına sahip olanların analizi için öncelikle normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi.

Normal dağılım gösteren sürekli verilerin analizinde bağımsız iki grubun karşılaştırılması için gerekli olan bağımsız örneklerde t testi kullanıldı ve bu gruplara ait tanımlayıcı istatistikler Ortalama ± Standart Sapma (SS) şeklinde sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin gruplara göre analizlerinde ise parametrik olmayan analiz yöntemlerinden 2 bağımsız grubun karşılaştırılmasında gerekli olan Mann-Whitney U analizinden faydalanıldı ve bu gruplara ait tanımlayıcı istatistikler ortanca ve 1.-3. çeyreklik dilimler (Q_1-Q_3) şeklinde sunuldu.

Çalışmada kategorik (nominal) karakterdeki verilerin analizi için oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki- Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Bu tablolardaki tanımlayıcı veriler sayı (frekans) ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

Tüm analizlerin uygulanmasında ve değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

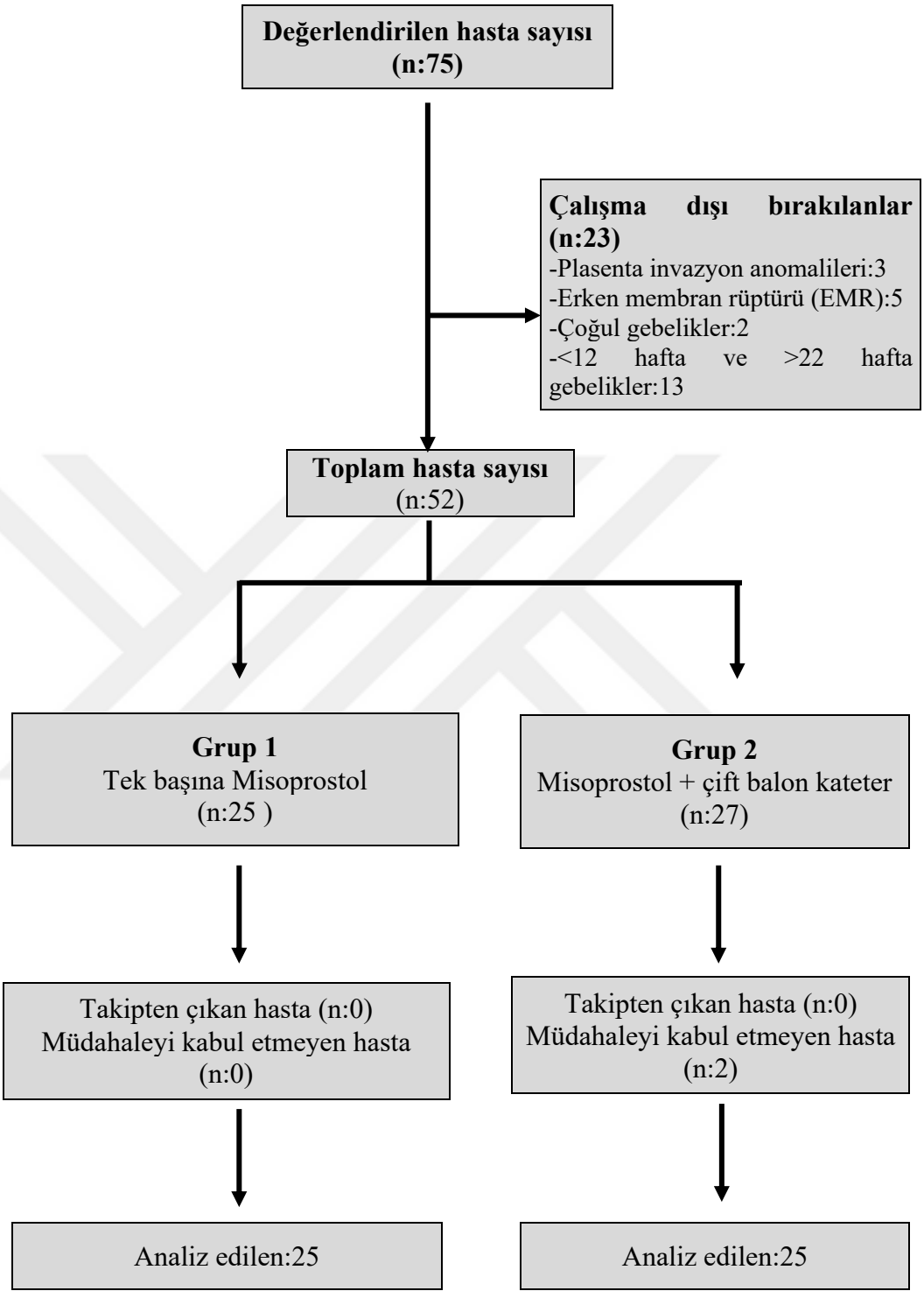
4.BULGULAR

Araştırmamızda Mayıs 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, maternal veya fetal nedenlerle Perinatoloji Konseyinde gebelik terminasyon kararı alınan 75 vaka değerlendirildi. (Şekil 4.). Plasenta invazyon anomalisi olan 3 hasta, erken membran rüptürü olan 5 hasta, çoğul gebeliği olan 2 hasta, 12 hafta altı ve 22 hafta üstü gebelik haftasında 13 hafta olmak üzere toplamda 23 hasta çalışma dışı bırakıldı. 2.grupa ise müdaheleyi kabul etmeyen 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi ve çalışmamızda toplamda 50 hasta analiz edildi.

Araştırmamızda, tek başına Misoprostol uygulanan Grup 1 de 25, servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter ile birlikte mizoprostol uygulanan Grup 2 de 25 olmak üzere toplamda 50 hasta yer almaktadır.

Her iki gruptaki hastalar yaş, gebelik haftaları, gravida, parite, abortus ve yaşayan sayıları açısından karşılaştırıldığında, demografik özellikler her iki grupta benzer olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Şekil 4: Hasta akış şeması



Çalışmamızdaki bulgular; Grup 1'de, hastaların yaş ortalaması 28.4 yıl, Grup 2'de ise yaş ortalaması 30.76 yıl ve p değeri: 0,170 olup anlamlı bulunmamıştır ve yaş her iki grup arasında normal olarak dağılmıştır. Grup 1'de ve 2' de ortanca gravida

değeri aynı olup 2 dir. p değeri: 0,919 olup anlamlı bulunmamıştır; Ortalama gebelik haftası, Grup 1'de 17 iken , Grup 2'de 17.84 idi. p değeri: 0.897 olup anlamlı bulunmamıştır. Parite açısından bakıldığında, grup 1'de multipar hasta sayısı 9 iken nullipar hasta sayısı 16.'dır. Grup 2'de multipar hasta sayısı 10 iken nullipar hasta sayısı 15 idi p değeri: 1 olup anlamlı bulunmamıştır. Geçirilmiş sezaryen öyküsü açısından bakıldığında Grup 1'de sezaryen öyküsü bulunan hasta sayısı 9 iken, Grup 2'de sezaryen öyküsü bulunan hasta sayısı 6 idi p değeri: 0,537 olup anlamlı bulunmamıştır. Grup 1ve Grup 2 arasında, hastaların demografik özellikleri ve sezaryen öyküsünün analiz sonuçları Tablo 2'te verilmiştir.

Tablo 2 : 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların demografik özellikleri ve sezaryen öyküsünün karşılaştırılması.

	1.Grup (n:25)	**2. Grup (n:25)**	**p değeri**
Yaş (ortalama, ±SD)	28.4 (4.20)	30.76 (6.14)	0,170
Gravida (Ortanca, interkuartil aralık)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,919
Gebelik haftası (ortalama, ±SD)	17 (2.82)	17.84 (2.70)	0.897
Parite			
Multipar, n (%)	9 (%36)	10 (%40)	1.000
Nullipar, n (%)	16 (%64)	15 (%60)	
Sezaryen Öyküsü			
Var, n (%)	9 (%36)	6 (%24)	0,537
Yok, n (%)	16 (%64)	19 (%76)	

SD: Standart deviasyon

Tablo 3: 1. Grup ve 2. Grup arasında, gebelik terminasyon endikasyonlarının karşılaştırması

Terminasyon endikasyonları	**1. Grup (n:25), (%)**	**2. Grup (n:25), (%)**	**Total**	**İstatistiksel Anlamlılık Değeri p**
Fetal anomaliler	18, (%72)	18, (%72)	36, (%72)	0.931
Fetal kalp atımı olmayan	5, (%20)	4, (%4)	9, (%18)	
Maternal endikasyonlar	1, (%4)	1, (%4)	2, (%4)	
Amniyon sıvı anormallikleri (Anhidramniyos, şiddetli oligohidroamniyos)	1, (%4)	2, (%8)	3, (%6)	

Tablo 3'te gösterildiği gibi 1. Grup ve 2. Grup arasında, gebelik terminasyon endikasyonlarımızı karşılaştırdığımızda, 1. Grupta 18 hasta fetal anomali, 5 hasta fetal kalp atımı olmaması nedenli, 1 hasta maternal endikasyon nedenli, 1 hasta da anhidraamniyos nedenli termine edildi. İkinci grupta ise, 18 hasta fetal anomali, 4 hasta fetal kalp atımı olmaması nedenli, 1 hasta maternal endikasyon nedenli, 2 hasta da anhidraamniyos nedenli termine edildi. Çalışmamızda gruplarımız arasında, fetal anomali nedenli terminasyon her iki grupta da eşit sayıda olup %72 ile en sık endikasyon olmuştur. Diğer endikasyonlarımız da her iki grup arasında benzer olup homojen şekilde dağılmıştır. p değeri: 0.931 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4: 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların uterin rüptür, D&C ihtiyacı ve kan transfüzyon ihtiyacının karşılaştırılması.

		1. Grup n:25 (%)	2. Grup n:25 (%)	İstatistiksel Anlamlılık Değeri p
Uterin Rüptür	**Var**	1 (%4)	1 (%4)	1.000
	Yok	24 (%96)	24 (%96)	
D&C İhtiyacı	**Var**	1 (%4)	1 (%4)	1.000
	Yok	24 (%96)	24 (%96)	
Kan Transfüzyon İhtiyacı	**Var**	1 (%4)	1 (%4)	1.000
	Yok	24 (%96)	24 (%96)	

D&C: Dilatasyon ve küretaj

Tablo 4' te 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların uterin rüptür, D&C ihtiyacı ve kan transfüzyon ihtiyacının karşılaştırılması gösterilmiş olup, 1. Grupta ve 2. Grupta birer uterin rüptür vakası olmak üzere toplamda 2 uterin rüptür vakamız gelişti. p değeri:1.000. Dilatason ve küretaj ihtiyacı 1. ve 2. Grupta birer hastada olmak üzere toplamda 2 hastaya uygulandı p değeri:1.00. Kan transfüzyon ihtiyacı ise, her iki grupta da 1 hastaya olmak üzere toplamda 2 hastaya eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı.p değeri:1.00. Tablo 4'te de görüldüğü gibi uterin rüptür, D&C ihtiyacı, kan transfüzyonu açısından her iki gruptaki hasta sayılarının eşit olup ve her iki grupta istatistiksel açkıdan herhangi anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 5: 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların vital bulgulara göre karşılaştırılması.

		1.Grup n:25 (%)	**2. Grup n:25 (%)**	**İstatistiksel Anlamlılık Değeri p**
Ateş	**Var**	4 (%16)	8 (%32)	0,321
	Yok	21 (%84)	17 (%68)	
Taşikardi	**Var**	6 (%24)	4 (%16)	0,724
	Yok	19 (%76)	21 (%84)	

Tablo 5.'te Her iki hasta grubu da vital bulgular açısından değerlendirilmiştir. 1.Grupta 4 hastada ateş yüksekliği olup 2.Grupta ise 8 hastada ateş yüksekliği izlenmiştir. Bu grupta p değeri 0,321 olup anlamlı bir fark saptanmamıştır. 1.Grupta 6 hastada taşikardi saptanırken 2.Grupta ise 4 hastada taşikardi izlenmiştir. Bu grupta p değeri:0,724 olup iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 6: 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların kanama miktarına göre karşılaştırılması.

	Grup 1 (n:25)	**Grup 2 (n:25)**	**İstatistiksel Anlamlılık Değeri p**
Kanama miktarı (ml), (ortanca, interkuartil aralık)	40, (16-80)	40, (40-80)	0.217

Tablo 6.'da 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların kanama miktarına göre karşılaştırılması gösterilmiş olup, Grup 1'de ortanca kanama miktarı 40 ml, interkuartil aralıkları 16-80 ml şeklindedir. Grup 2'de ortanca kanama miktarı 40 ml interkuartil aralıkları 40-80 ml olarak kaydedilmiştir. p değeri 0,217 olup kanama miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların ilk 24 saat içerisinde terminasyon, terminasyon süresi, kullanılan misoprostol dozu, terminasyon başarısı ve maternal ölüm oranlarının karşılaştırılması.

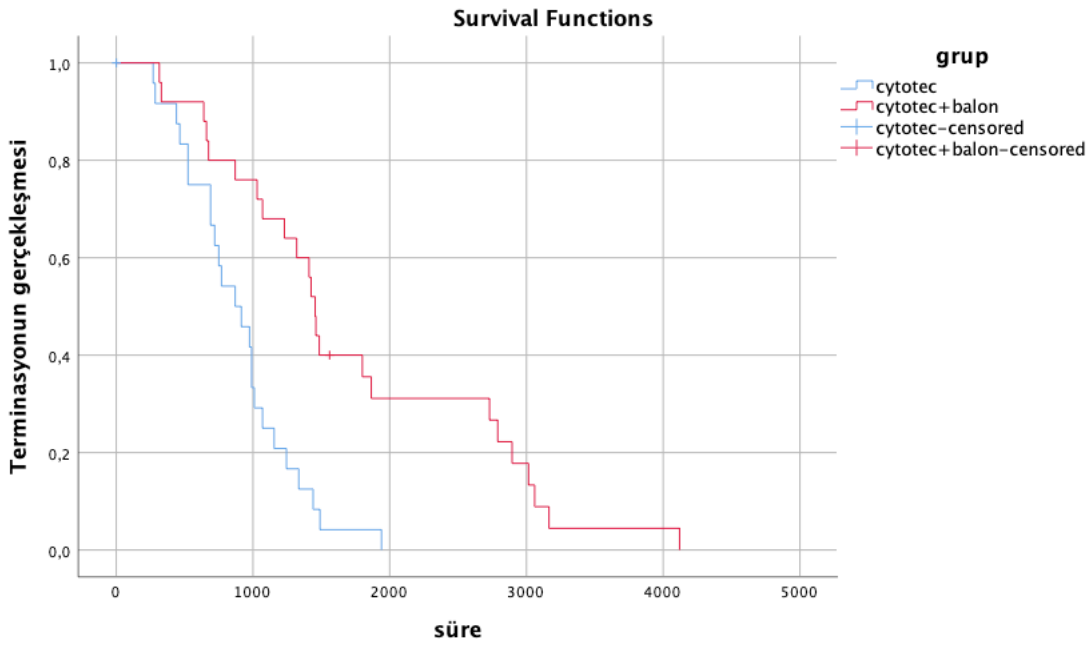
	1. Grup n:25	**2. Grup n:25**	**İstatistiksel Anlamlılık Değeri p**
Primer sonuç			
Terminasyon süresi (Dakika) (ortalama ±SD)	898.12 (405,16)	1700.62 (1033,57)	**0.004***
Sekonder sonuçlar			
İlk 24 saatte terminasyon (n, %)	22 (%91.7)	12 (%50)	**0,001***
Kullanılan toplam misoprostol dozu, mcg (Ortanca, interkuartil aralık)	1200 (700-1600)	2400 (1300-3200)	**0.002***
Terminasyon başarısı (n, %)	24 (%96)	24 (%96)	1.000
Maternal ölüm (n)	0	0	1.000

***İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. SD:Standart deviasyon. mcg:Mikrogram

Tablo 7’ de 1. Grup ve 2. Grup arasında, hastaların ilk 24 saat içerisinde terminasyon, terminasyon süresi, kullanılan misoprostol dozu, terminasyon başarısı ve maternal ölüm oranlarının karşılaştırılması gösterilmiş olup terminasyon süresi her iki grupta normal olarak dağılmış olup ise 1.grupta ortalama 898.12 dakika, 2.grupta ise ortalama 1700 dakikadır. Şekil 5’ de gösterilmiştir. p değeri:0.001 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. İlk 24 saatteki terminasyon 1.grupta 22 hasta, 2.grupta ise 12 hasta vardır. p değeri:0.004 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Kulllanılan toplam misoprostol dozu, gruplarda normal olarak dağılmamış olup 1.grupta ortanca değer, 1200 mcg interkuartil aralık (700-1600) iken 2.grupta ortanca değer 2400 mcg interkuartil aralık (1300-3200) bulunmuştur. p değeri **0.002** olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Terminasyon her iki grupta 1 hasta toplamda 2 hasta haricinde

gerçekleşmiş olup her iki grupta %96 lık bir terminasyon başarı sağlanmıştır. p değeri:1.00 dır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Her iki grupta da maternal ölüm izlenilmemiştir.

Şekil 5: 1.grup ve 2. grup arasındaki terminasyon gerçekleşmesi ve süre ilişkisi



5.TARTIŞMA

Prenatal tanı, çağdaş obstetrik uygulamanın kabul edilen bir bileşenidir ve doğumdan önce birçok fetal anomalinin saptanmasına izin vermektedir. Gerek ultrason cihazları ve ekipmanlarındaki teknolojik gelişmeler gerekse 1. trimester serum biyokimyasal tarama testlerinin kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, laboratuvar teknolojilerindeki gelişmeler; kromozom anomalileri ve fetal malformasyonların daha erken prenatal tanısını, ayrıca tanı sonrası yönetim şeklinin daha erken gebelik haftalarında belirlenmesini sağlamıştır [2]. Tüm bunlar gebeliklerde maternal ve fetal nedenli oluşan komplikasyonların belirlenmesi ve gebelik terminasyon seçeneğinin sunulması durumunu daha sık hale getirmiştir. İkinci trimester gebelik terminasyonları, dünya çapında her yıl yapılan yaklaşık 42 milyon gebelik terminasyonlarının yüzde 10 ila 15'ini oluşturur [114]. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 2016 yılında gebelik terminasyonlarının yaklaşık yüzde 8'inin 14 ila 20 hafta arasında ve yüzde 1'inin de 21 haftada veya daha sonra gerçekleştirildiğini bildirmiştir [115]. Gebelik haftası, 12 hafta üzeri olan gebelik terminasyonlarında fetal-plasental ünitelerin daha gelişmiş olması, artmış uterin kan akımı ve olgunlaşmamış serviks nedenli günümüzde cerrahi prosedürlerden çok medikal (farmakolojik ajanlar ve mekanik metotlar) prosedürlerin kullanımı tercih edilmektedir [4]. Medikal yollarla sağlanan gebelik terminasyonlarında morbidite daha düşüktür ve fetusun genetik analizine olanak sağlamaktadır [116].

Serviksin olgunlaşması için kullanılan çok fazla yöntem bulunmakla birlikte en iyi metodun hangisi olduğu ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır [64]. İkinci trimester gebeliklerinde prostaglandinlerin kullanımı ise her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir [117]. İlk olarak kullanılan servikal olgunlaştırıcı ajanlardan biri, PGE_2'dir. Servikal olgunlaşmayı sağlamak üzere halen kullanılan PGE_2 oldukça pahalı, saklanması güç ve birkaç kez uygulamayı gerektirmektedir [118]. Bu yüzden PGE_2 yerini, daha yeni bir ajan olan prostaglandin E_1 (PGE_1, misoprostol)'e bırakmıştır [119]. İkinci trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostol kullanımı; non-invaziv, uygulanması kolay, maliyeti düşük, çabuk sonuç veren ve güvenli şekilde uygulanabilir olması, oda ısısında stabil olması nedeniyle önem kazanmıştır ve

diğer analoglara tercih edilmesini sağlamıştır [119]. Uygulamada ise hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda bir görüş birliği mevcut değildir [120]. Misoprostolun gebelik terminasyonu için ilk kullanımı oral yolla iken günümüzde vajinal kullanımı daha çok tercih edilmektedir [121]. Vajinal uygulanımı sonrası sistemik biyoyararlanımının oral verilmesine göre 3 kat daha fazla olduğunu gösteren farmakokinetik çalışmalar da bunu desteklemektedir [120]. Behrashi ve ark. 2. trimester gebelik sonlandırmaları için oral ve vajinal misoprostol uygulanmasını karşılaştırmışlardır ve vajinal yolun yüksek oranda başarılı olduğunu, yan etki ve terminasyon süresi açısından farklılık olmadığını saptamışlardır [122].

Danielsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise vajinal misoprostolün oral misoprostole göre daha uzun süren ve şiddeti giderek artan bir paternde uterin kontraksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir [123]. Biz de bu verilere dayanarak çalışmamızda ikinci trimester gebelik terminasyonunda vaginal misoprostol uygulamasını oral uygulamaya tercih ettik.

Mekanik bir yöntem olan balon kataterler ile indüksiyon ise, nispeten yeni ve hakkında literatürde yeteri kadar çalışma olmayan bir tekniktir. Çift balon kateter ile elde edilen klinik tecrübelerin literatür ile karşılaştırıldığında term gebelerde indüksiyon amaçlı yapılan çalışmalarda indüksiyon-doğum intrervalini kısalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [124, 125]. Fakat literatüre baktığımızda, 2. trimester gebelik terminasyonlarında çift balon kateter uygulaması ile yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

Literatürdeki bu çalışmalar doğrultusunda, çalışmamızda ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında, PGE1 (misoprostol) ve çift balon katater kombinasyonu ile tek başına misoprostol uygulaması yapılan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İkinci trimester terminasyonlarında, özellikle geçirilmiş uterin cerrahi (sezaryen seksiyo, myomektomi vb.) varlığında yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olan uterin rüptür açısından her zaman dikkatli olunmalıdır. Aslan ve ark. 91 olguyu içeren retrospektif analizlerinde misoprostol indüksiyonunun sezaryen geçirmiş olgularda uterus rüptürü riskini iki kat arttırdığını göstermişlerdir [126]. Literatürde aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur [127]. Velipaşaoğlu ve ark. onaltısında iki veya daha çok geçirilmiş sezaryen öyküsü olan toplam 104 hastaya aynı anda

misoprostol ve foley balon kateter uygulaması yapmış olup hiçbir hastada uterin rüptür vakası olmadığını raporlamışlardır [127]. Dickinson ve ark. ise, gebelikleri 14-28 hafta arasında değişen, ikinci trimesterde misoprostol ile gebeliği sonlandırılan 720 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu hastaların 78'inde daha önce bir, 19'unda iki ve 4'ünde üç kez sezaryen öyküsü olup, bu seride hiçbir rüptür vakası tespit etmediklerini belirtmişlerdir ve daha önce uterus alt segment insizyonu ile sezaryen olan hastalarda misoprostol kullanılabileceğini bildirmektedirler [128]. Çalışmamızda ise, 4 saat aralıklarla sadece vajinal 200 mcg misoprostol (Cytotec®, Aris, İstanbul, Türkiye) uygulanan 1.grupta (Total Misoprostol dozu 1000 mcg) bir hastada uterin rüptür vakası saptanmış olup, hastanın üç kez geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunmaktadır. Servikal olgunlaştırıcı çift balon kateter (Cook® servical ripening balloon, Bloomington, Indiana, USA) kullanılan 2.grupta (Total Misoprostol dozu 1600 mcg) da bir hastada uterin rüptür vakası gerçekleşmiş olup, hastanın bir kez geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunmaktadır. Çalışma grubumuzdaki toplam hasta sayısının ve geçirilmiş sezaryen öyküsü olan hasta sayısının az olması nedeni ile doz, uygulama şekli ve zaman aralığı sabit tutularak, büyük ölçekli ve çok merkezli bir çalışma yapılması durumunda, geçirilmiş sezaryen varlığında çift balon kateter kullanımı ile yapılan ikinci trimester gebelik terminasyonlarında uterin rüptür riski daha net olarak belirlenebilir. Özellikle ikinci trimesterde terminasyon amacıyla vajinal misoprostol ile indüksiyon uygulanan ve sezaryen öyküsü olan vakalarda uterin rüptür olasılığı nedeniyle daha yakın takip etmek ve düşük doz misoprostol protokollerini tercih etmek gerekir [129].

Gebelik terminasyonlarının komplikasyonlarından biri olan kanamanın ise genellikle mekanik olgunlaştırıcı yöntemlerden olan balon kateter ilişkili olduğu düşünülmektedir [130]. Jozwiak ve ark. tarafından yapılan, tek-balon kateter ve PGE_2 kullanımının term gebeliklerde doğum indüksiyonu amacıyla karşılaştırıldığı meta-analizde kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır [72]. Çalışmamızda da benzer bir sonuç bulunmuş olup, terminasyon sonrasında çift balon kateter uyguladığımız grupta kanama miktarı açısından diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde gözlenen farklı sonuçların sebepleri arasında çift balon kateterin yerleştirilmesi işleminin girişimsel

tekniği, işlemi gerçekleştiren hekimin uygulamadaki farklılığı, balonların şişirilme miktarı etkili olabilir.

Çalışmamızda, terminasyon süresiyle ilgili (indüksiyon-abortus intervali) sonuçlara baktığımızda ise; literatürde daha önce bizim çalışmamıza benzer, ikinci trimester gebelikleriyle ilgili tek başına vajinal misoprostol ve vajinal misoprostol+çift balon kateter kullanılarak kombine olarak yapılan terminasyon indüksiyon-abortus süresi karşılaştırılması yapan başka bir çalışma saptanamamıştır. Çalışmamız bu alanda yapılan öncül bir çalışma olup sonuçlarımız ilerde yapılacak çalışmalarla kıyaslanabilir. Bu nedenle çalışma bulgularımız mevcut şartlar altında kullandığımız çift balon kateter yöntemine en yakın mekanik metot olan foley kateter indüksiyonunu konu alan çalışmalarla kıyaslanabilmektedir.

Çalışmamızda primer sonuç olarak gözlemlediğimiz indüksiyon-terminasyon intervali tek başına vajinal mizoprostol uygulanan grupta, misoprostol ve çift balon kateter uygulanan diğer gruba oranla daha kısa olduğu saptanmıştır. İlk 24 saat içinde 22 hasta terminasyon gerçekleşmiş olup tek başına misoprostol uygulamasının %91,7 başarı sağladığı görülmektedir. İkinci grupta ise ilk 24 saat içinde 12 hastada terminasyon gerçekleşmiş olup bu oran %50 de kalmıştır. Kullanılan toplam misoprostol doz miktarı ise tek başına misoprostol kullanılan 1. grupta daha az olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonuç, ikinci trimester gebelikleri açısından literatürdeki benzer çalışmaların bulgularıyla farklılık göstermektedir. Ercan ve ark. tarafından gerçekleştirilen ikinci trimester gebelik sonlandırmalarıyla ilgili başka bir çalışmada misoprostol ve foley kateter kombinasyonunun, tek başına misoprostol kullanımına oranla daha az misoprostol doz gereksinimi ve daha kısa indüksiyon-terminasyon intervali sağladığını raporlamışlardır [131]. Rezk ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada ikinci trimester gebelik terminasyonlarında, 3 ayrı yöntemin etkinliği araştırılmış olup, vajinal misoprostol ve foley kateter karşılaştırılmıştır. Birinci grupta tek başına vajinal misoprostol 2. grupta tek başına foley kateter 3. grupta ise misoprostol ve foley kateter kombine olarak incelenmiştir. Sonuç olarak kombine grupta indüksiyon-abortus intervali diğer gruplara göre daha kısa olarak bulunmuştur [132].

Literatürde 2. trimester gebeliklerinde çift balon kateter uygulaması nadir olup genellikle çalışmalar foley kateter ile diğer prostaglandinlerin karşılaştırılması ya da

kombinasyonu şeklinde yapılmıştır [127, 131-133]. Bu konuda ender yapılan araştırmalardan bir tanesi olan Velipaşaoğlu ve ark. yaptığı çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkaları ve Doğum departmanında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, 14 ile 22. gebelik haftasında, maternal veya fetal nedenlerle gebelik terminasyonu kararı alınan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış olup 1.grup sezaryen öyküsü olmayan, 2.grup bir kez geçirilmiş sezaryen öyküsü olan, 3.grup ise ikiden fazla sezaryen öyküsü olan hastaları içermekte olup ilk 24 saat içerisinde gebelik terminasyonu gerçekleşmeyen hastalara foley kateter yerleştirilmiştir. Çalışmalarının sonucunda da foley kateter ve vajinal misoprostol kombinasyonunun indüksiyon-terminasyon intervalini kısalttığını raporlamışlardır [127]. Literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına baktığımızda yöntemimize en yakın mevcut mekanik yöntem olan foley kateter ile yapılan kombinasyonların indüksiyon-terminasyon intervalini kısalttığı raporlanmaktadır. Çift balon kateterle yapılan çalışmamızda tam tersi bir sonucun çıkması, foley kateter ve çift balon kateterin arasında etkinlik ve mekanizma açısından farkın araştırılması gereksinimi doğurmaktadır.

Demirezen ve arkadaşları 2018 yılında yayınladıkları bir çalışmada, ikinci trimester gebelik terminasyonlarında foley kateter ile çift balon kateterin etkinliğini kıyaslamışlardır. Her iki grupta da foley ve çift balon kateter 40 ml salin ile şişirilmiştir. Balonlar spontan olarak serviksten çıktığında uterin kontraksiyonların oluşması için intravenöz oksitosin infüzyonu başlanmıştır. Sonuç olarak foley kateterin çift balon katetere göre indüksiyon-terminasyon intervalini kısalttığı saptanmıştır [134].

Sayed Ahmed ve arkadaşları, doğum indüksiyonu amaçlı 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada, posterme giden primigravid hastaları dahil etmişlerdir. Çalışmalarında foley kateter ile çift balon kateteri karşılaştırmışlardır. Foley kateter 50 ml ile şişirilmiş olup çift balon kateter 80 ml ile şişirilmiştir. Sonuç olarak kateter yerleştirilmesi ile kateterin serviksten spontan atılma ve doğum arasında geçen süre foley kateter grubunda daha kısa olarak bulunmuştur [133].

Y. Xing ve arkadaşları, yine doğum indüksiyonu amaçlı 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada, sezaryen öyküsü olan hastalarda çift balon kateter ile tek balon foley kateteri kıyaslamıştır. Foley kateter 120 ml salin ile çift balonun her iki balonu

da 80 ml salin ile şişirilmiştir. Serviksin olgunlaşıp kateteri spontan atma oranı foley kateterde çift balon katetere göre daha yüksek ve kateterin yerleştirilme-kateterin serviksten spontan atılma süresi çift balon kateterde daha uzun bulunmuştur [135].

Sayed Ahmed ve ark., Y. Xing ve ark. ve Demirezen ve ark. yaptığı çalışmalar sonucuna göre foley kateterin çift balon katetere göre, daha kısa indüksiyon-terminasyon aralığı ve daha kısa kateter yerleştirilme-spontan kateter atma süresi sağladığı görülmektedir. Y. Xing ve ark. bu farkın foley kateterin 120 ml, çift balon kateterin ise 80 ml şişirilmesinden dolayı baskının daha çok olmasına bağlamışlardır fakat W. A. S Ahmed ve ark. foley kateteri 50 ml çift balon kateteri 80 ml şişirmelerine rağmen yine aynı sonuca ulaşmışlardır. Demirezen ve ark. ise her iki kateteri eşit miktarda olan 40 ml salin ile şişirmişlerdir. Bu verilere bakılarak bu sonucun gelişmesinde, kateterin şişirilen miktarlardan bağımsız olduğu düşünülebilir. Foley kateter ile çift balon kateter mekanizmaları kıyaslandığında; foley kateter servikal olgunlaşmayı, alt uterin segment ile serviks üzerindeki basınç ve membranların ayrılmasıyla stimüle edilen prostaglandin sekresyonu ile tetikler. Çift balon kateter ise traksiyon ihtiyacı olmadan hem internal hem eksternal osa aynı anda bası yaparak servikal olgunlaşmayı gerçekleştirmektedir. Her iki kateter arasındaki fark, etki ettikleri anatomik yapı ve servikal bileşkede neden olabilecekleri değişikliklerdir. İlaçların etkin bir şekilde absorbsiyonu için gerekli olan pH değerleri mevcut olup her ilaç için farklılık göstermekterdir [75]. Misoprostol tabletlerin asidik ortamda daha iyi sıvılaştığı bilinmektedir [136, 137]. Çift balon kateterin vajene yerleştirilen balonunun vajinal florada ve pH'ında yarattığı değişiklikler misoprostolün emiliminin azalmasına yol açmış olabilir.

Günalp ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesinde 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada, term gebelerin misoprostol ile indüksiyonunda, düşük vajinal pH değerine sahip olan gebelerin indüksiyon-doğum süresinin daha kısa ve oksitosin infüzyonu gereksinimlerinin daha düşük olduğunu raporlamışlardır [138]. Karim Abd-El-Maeboud ve ark. da 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada daha düşük bir vajinal pH'a (<5) sahip kadınlarda misoprostolün daha etkin olduğunu, daha kısa bir indüksiyon terminasyon intervali ve 24 saat içinde daha yüksek terminasyon oranı tespit etmişlerdir. Ayrıca, düşük bir vajinal pH mevcudiyetinin, daha düşük misoprostol doz ihtiyacı, daha düşük ateş, daha düşük analjezik ilaç dozu ve daha az

ağrı ile ilişkili olduğunu raporlamışlardır [139]. Karim Abd-El-Maeboud ve ark. 2012 yılında gebelik terminasyonu amaçlı 14-26 gebelik haftasında olan 48 hastayı dahil ettikleri başka bir çalışmada, hastaları 2 gruba ayırıp, 1. gruba misoprostol uygulamasından 2 gün önce vajinal %3'lük asetik asit içeren jel uygulaması yapmışlardır. 2. gruba ise plasebo jel uygulanmış olup daha sonra misoprostol uygulamasına devam etmişlerdir. %3'lük asetik asit içeren vajinal jel, 12 saatte bir tekrarlanmıştır. Posterior vajinal fornikse yerleştirilmeden önce, misoprostolün tam çözünmesini sağlamak için, %7'lik asetik asit çözeltisi ile nemlendirmişlerdir. Sonuç olarak, plasebo uygulamasına kıyasla, %3 asetik jel ile vajinal asiditeyi arttırmanın, 24 ve 48 saat içinde indüksiyon-terminasyon oranlarını önemli ölçüde artırdığını rapor etmişlerdir [140].

Çift balon kateter maliyetinin daha fazla olması (50 kat) nedeni ile foley kateter kullanımı mekanik yöntemler arasında çift balon katetere göre daha çok tercih edilebilir gibi görünmektedir [71].

Diğer taraftan literatürde, ikinci trimester gebelik terminasyonlarında çift balon kateterin tek başına bir yararı olmadığını iddia eden farklı bir görüş de bulunmaktadır. Y. A. Tu ve ark. çalışmalarında 30 saat üzerinde süren başarısız ve uzamış terminasyonlarda çift balon kateterlerin terminasyon sağlanamayan ve indüksiyona cevap alınamayan hastalarda destekleyici bir kurtarma tedavisi olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir [7].

Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran özellik, literatürde daha önce 2. trimester gebelik sonlandırmalarında tek başına vajinal misoprostolün, çift balon kateter ve vajinal misoprostol kombinasyonuyla karşılaştırılmamış ve bu alanda yapılan ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızda gruplar arasında fark olmayıp hastalar arasında yaş, gravida, parite, geçirilmiş sezaryen öyküsü ve gebelik endikasyonları benzerdir.

Çalışmamızdaki kısıtlamalar ise, olgu sayısının az olması, her iki grup arasında ağrı skorlaması ve Bishop skorlaması yapılmamış olmasıdır.

İkinci trimester gebelik terminasyonlarında vajinal misoprostol uygun dozlarla güvenle kullanılabilir ve tek başına terminasyon etkisi oldukça yüksektir. misoprostolün kullanım dozu ve yolu hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu

açıktır. Vajinal pH ile ilişkili olarak vajinal emilim de araştırılması gereken konulardandır.

İkinci trimester gebeliklerinde mekanik yöntemlerden balon kateter güvenle kullanılabilir. Ülkemizdeki klinik etkinliğinin tam olarak ortaya konulabilmesi için yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Cunningham, F., et al., Williams obstetrics, 24e. 2014: Mcgraw-hill.
2. Boyd, P.A., et al., Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. 115(6): p. 689-696.
3. Bijma, H.H., A. van der Heide, and H.I. Wildschut, Decision-making after ultrasound diagnosis of fetal abnormality. European Clinics in Obstetrics and Gynaecology, 2007. 3(2): p. 89-95.
4. Alderman, B., Abortion with prostaglandins. The Lancet, 1972. 300(7771): p. 279.
5. Aslan, H., et al., Termination of pregnancy for fetal anomaly. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2007. 99(3): p. 221-224.
6. Olgun, A., E.G.Y. Eyi, And L. Mollamahmutoğlu, Gebelik Terminasyonu İndikasyonları: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2000-2011. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 2012. 8(33).
7. Tu, Y.-A., et al., Transcervical double-balloon catheter as an alternative and salvage method for medical termination of pregnancy in midtrimester. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017. 56(1): p. 77-80.
8. Case, J.T., Anencephaly successfully diagnosed before birth. Surg Gyn Obstet, 1917. 24: p. 312-317.
9. Resta, R.G., The first prenatal diagnosis of a fetal abnormality. Journal of genetic counseling, 1997. 6(1): p. 81-84.
10. Odibo, A.O., Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling, and Fetal Blood Sampling, in Genetic Disorders and the Fetus. 2015, Wiley Online Library. p. 68-97.
11. Fuchs, F. and P. Riis, Antenatal sex determination. Nature, 1956. 177(4503): p. 330.

12. Steele, M. and W.R. Breg Jr, Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. The Lancet, 1966. 287(7434): p. 383-385.

13. Aslanger, A.D. And H.K. Karabey, Prenatal Tanıda Genetik Danışmanın Temel Prensipleri. Turkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 2017. 10(1): p. 6-12.

14. Yüreğir, Ö.Ö., et al., Prenatal (Doğum Öncesi) Tanı. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 21(1).

15. Vintzileos, A.M., et al., Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. Obstetrics & Gynecology, 2000. 95(4): p. 577-583.

16. Ceylan, Y. And H. Aslan, Prenatal Tanıda Etik ve Hukuki Sorunlar. Turkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 2017. 10(1): p. 140-144.

17. Yararbaş, K. And H. Ilgın-Ruhi, Prenatal tanı. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2006. 26(6): p. 666-674.

18. Stevenson, R.E. and J.G. Hall, Human malformations and related anomalies. 2005: Oxford University Press.

19. Bischoff, F.Z., et al., Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. Human reproduction update, 2002. 8(6): p. 493-500.

20. Koç, A., T. Yüce, And E. Kalafat, Fetal Tanısal İnvaziv Girişimler, Endikasyonları, Tekniği ve Riskleri. Turkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 2017. 10(1): p. 42-48.

21. Summers, A., et al., Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. Journal of medical screening, 2003. 10(3): p. 107-111.

22. Benrubi, G.I., Labor induction: historic perspectives. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 429-432.

23. Berić, B.M. and M. Kupresanin, Vacuum aspiration, using pericervical block, for legal abortion as an outpatient procedure up to the 12th week of pregnancy. The Lancet, 1971. 298(7725): p. 619-621.

24. Liu, D.T. and I. Hudson, Karman cannula and first-trimester termination of pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1974. 118(7): p. 906-909.

25. Büyükkurt, S., Anomalili Fetüsün Takibi, Doğurtulması ve Gebeliğin Terminasyonu. Turkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 2017. 10(1): p. 110-116.

26. Özgünen, F.T., Abortus; düşükler: sınıflandırma, genel bilgiler ve klinik tablo. Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences, 2007. 3(5): p. 1-6.

27. Aksu, F., et al., Terapötik abortus. Cerrahpaşa j med, 1998. 29(4): p. 175-179.

28. Tayyar, A., et al., Fetal anomali nedeniyle ileri gebelik haftalarında yapılan terminasyonlar: 229 olgunun değerlendirilmesi. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST). 10(1): p. 12-17.

29. Sokol, R.J., et al., Yaklaşım: James R. Scott, Philip J. Disaia, Charles B. Hammond, William N. Spelllacy Danforth DN, 1994: p. 521-561.

30. Cunnigham, G., et al., Williams Obstetrics, Physiology of Pregnancy. 1993, Norwalk: Prentice Hall.

31. Leppert, P.C., J.M. Cerreta, and I. Mandl, Orientation of elastic fibers in the human cervix. American journal of obstetrics and gynecology, 1986. 155(1): p. 219-224.

32. Minamoto, T., et al., Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1987. 156(1): p. 138-144.

33. Golichowski, A.M., S. King, and K. Mascaro, Pregnancy-related changes in rat cervical glycosaminoglycans. Biochemical Journal, 1980. 192(1): p. 1-8.

34. Caruso, A., et al., The Use of Prostaglandin E2for Cervical Ripening in Patients Requiring Induction of Labour. Journal of international medical research, 1997. 25(3): p. 159-166.

35. Rayburn, W., et al., A model for investigating microscopic changes induced by prostaglandin E2 in the term cervix. Journal of Maternal-Fetal Investigation, 1994. 4(3): p. 137-140.

36. Zanini, A., et al., Pre-induction cervical ripening with prostaglandin E2 gel: intracervical versus intravaginal route. Obstetrics and gynecology, 1990. 76(4): p. 681-683.

37. Norman, M., G. Ekman, and A. Malmström, Prostaglandin E2-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. Obstetrics and gynecology, 1993. 82(6): p. 1013-1020.

38. Karaman, A., et al., Gebeliğin sonlandırılmasında intraservikal prostaglandin E2 jeli ve intraamniotik hipertonik NaCl solusyonu ile yapılan karşilaştırılmalı bir çalisma. Jinekolojik ve Obstetrik dergisi, 1992. 6: p. 148-53.

39. Arias, F., Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. 43(3): p. 455-468.

40. Ludmir, J. and H.M. Sehdev, Anatomy and physiology of the uterine cervix. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 433-439.

41. Rath, W., et al., Biochemical changes in human cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2. Prostaglandins, 1993. 45(4): p. 375-384.

42. Magann, E.F., et al., Cervical ripening before medical induction of labor: a comparison of prostaglandin E2, estradiol, and oxytocin. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. 172(6): p. 1702-1708.

43. Rayburn, W.F., et al., An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. Obstetrics and gynecology, 1992. 79(3): p. 374-379.

44. Schlembach, D., et al., Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009. 144: p. S70-S76.

45. Julian, T., Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. The New England Journal of Medicine, 1991. 325(24): p. 1749-1750.

46. Riskin-Mashiah, S. and I. Wilkins, Cervical ripening. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 1999. 26(2): p. 243-257.

47. Hadi, H., Cervical ripening and labor induction: clinical guidelines. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. 43(3): p. 524-536.

48. Adair, C.D., Nonpharmacologic approaches to cervical priming and labor induction. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 447-454.

49. Kelly, A.J., J. Kavanagh, and J. Thomas, Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(7).

50. Adewole, I., O. Franklin, and A. Matiluko, Cervical ripening and induction of labour by breast stimulation. African journal of medicine and medical sciences, 1993. 22(4): p. 81-85.

51. Kerr, J.M. and J.C. Moir, Operative obstetrics. 1949: Bailliere.

52. Stubblefield, P.G., Laminaria and other adjunctive methods, in Second-Trimester Abortion. 1981, Springer. p. 135-161.

53. Eaton, C., F. Cohn, and C. Bollinger, Laminaria tent as a cervical dilator prior to aspiration-type therapeutic abortion. Obstetrics & Gynecology, 1972. 39(4): p. 533-537.

54. Norström, A., I. Bryman, and H.A. Hansson, Cervical dilatation by Lamicel before first trimester abortion: a clinical and experimental study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1988. 95(4): p. 372-376.

55. Tıraş, M.B., M.K. Baysal, And M.Z. Taner, Birinci ve İkinci Trimesterde Gebelik Sonlandırılması. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 1995. 5(2): p. 71-77.

56. Mitchell, M., et al., Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. Br Med J, 1977. 2(6096): p. 1183-1185.

57. Crane, J., et al., The effectiveness of sweeping membranes at term: a randomized trial. Obstetrics & Gynecology, 1997. 89(4): p. 586-590.

58. McColgin, S., G. Patrissi, and J. Morrison, Stripping the fetal membranes at term. Is the procedure safe and efficacious? The Journal of reproductive medicine, 1990. 35(8): p. 811-814.

59. McColgin, S.W., et al., Parturitional factors associated with membrane stripping. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 169(1): p. 71-77.

60. Ivanisevic, M. and J. Djelmis, Amniotic fluid and maternal plasma prostaglandins in hypertonic saline-induced abortion. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1990. 31(4): p. 355-359.

61. Onge, R.D.S. and G.T. Connors, Preinduction cervical ripening: a comparison of intracervical prostaglandin E2 gel versus the Foley catheter. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1995. 172(2): p. 687-690.

62. Chung, J.H., et al., A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol–Foley catheter for labor induction. American journal of obstetrics and gynecology, 2003. 189(4): p. 1031-1035.

63. Boulvain, M., et al., Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001(4).

64. Atad, J., et al., Nonpharmaceutical ripening of the unfavorable cervix and induction of labor by a novel double balloon device. Obstetrics and gynecology, 1991. 77(1): p. 146-152.

65. Yuen, P.M., et al., Cervical ripening before induction of labour in patients with an unfavourable cervix: a comparative randomized study of the Atad ripener device, prostaglandin E2 vaginal pessary, and prostaglandin E2 intracervical gel. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 1996. 36(3): p. 291-295.

66. Queenan, J.T., C.Y. Spong, and C.J. Lockwood, Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach. 2015: John Wiley & Sons.

67. Sherman, D.J., et al., Balloon cervical ripening with extra-amniotic infusion of saline or prostaglandin E2: a double-blind, randomized controlled study. Obstetrics & Gynecology, 2001. 97(3): p. 375-380.

68. Sherman, D.J., et al., Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. Obstetrical & gynecological survey, 1996. 51(10): p. 621-627.

69. Speert, H., Obstetrics and gynecology in America: a history. 1980.

70. Cromi, A., et al., A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. American journal of obstetrics and gynecology, 2012. 207(2): p. 125. e1-125. e7.

71. Salim, R., et al., Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(1): p. 79-86.

72. Jozwiak, M., et al., Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(3).

73. Seitchik, J., et al., Oxytocin augmentation of dysfunctional labor: IV. Oxytocin pharmacokinetics. American journal of obstetrics and gynecology, 1984. 150(3): p. 225-228.

74. Krejčí, I., et al., Pharmacology of oxytocin-(1-6)-hexapeptide amide, vasopressin-(1-6)-hexapeptide amide and their deamino analogues. European journal of pharmacology, 1973. 24(2): p. 179-182.

75. Katzung, B.G. and A.J. Trevor, Pharmacology: examination & board review. 1998: McGraw-Hill/Appleton & Lange.

76. Satin, A.J., et al., Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 166(4): p. 1260-1261.

77. Arısan, K. and D. Bilgisi, Cilt 1-2. Çeltüt Matbaası, İstanbul, 1989.

78. Keirse, M., Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. 1993.

79. DeRuiter, J., Prostaglandins and the Eicosanoids. Principles of drug action, Fall, 2002: p. 1-28.

80. Ramwell, P., E. Leovey, and A. Sintetos, Regulation of the arachidonic acid cascade. Biology of reproduction, 1977. 16(1): p. 70-87.

81. Katzung, B., Basic and clinical pharmacology. p803-815. Appleton & Lange, 1995.

82. Urban, R., et al., Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2003. 106(1): p. 20-24.

83. Kelly, A.J., et al., Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane database of systematic reviews, 2009(4).

84. Witter, F.R., Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000. 43(3): p. 469-474.

85. Sanchez-Ramos, L. and A.M. Kaunitz, Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. Clinical obstetrics and gynecology, 2000. 43(3): p. 475-488.

86. Ho, P.-C., et al., Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. Obstetrics & gynecology, 1997. 90(5): p. 735-738.

87. Ngai, S.W., et al., Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. Contraception, 1995. 51(6): p. 347-350.

88. Margulies, M., G. Campos Perez, and L. Voto, Misoprostol to induce labour. Lancet (British edition), 1992. 339(8784).

89. Edwards, D., et al., Predilatation of the cervix before suction curettage for therapeutic abortion in early pregnancy. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology, 1994. 34(1): p. 103-104.

90. How, H.Y., et al., A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. American journal of obstetrics and gynecology, 2001. 185(4): p. 911-915.

91. Windrim, R., et al., Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, 1997. 89(3): p. 392-397.

92. Wing, D.A., D. Ham, and R.H. Paul, A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 180(5): p. 1155-1160.

93. Mahajan, D.K. and S.N. London, Mifepristone (RU486): a review. Fertility and sterility, 1997. 68(6): p. 967-976.

94. Abuabara, K. and J. Blum, Providing medical abortion in developing countries: an introductory guidebook. 2004: Gynuity Health Projects.

95. Johnson, N. and F.C. Bryce, Could antiprogesterones be used as alternative cervical ripening agents? American journal of obstetrics and gynecology, 1990. 162(3): p. 688-690.

96. Speroff, L. and M.A. Fritz, Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2005: lippincott Williams & wilkins.

97. Kayaalp, O., bbi Farmakoloji. Ankara Üniversitesi Yay› nlar›, Ankara, 1976.

98. Frydman, R., et al., Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Obstetrics and gynecology, 1992. 80(6): p. 972-975.

99. Özeren, S., et al., Efficacy of methotrexate and misoprostol for early abortion. Gynecologic and obstetric investigation, 1997. 44(2): p. 112-114.

100. Özeren, M., et al., Methotrexate and misoprostol used alone or in combination for early abortion. Contraception, 1999. 59(6): p. 389-394.

101. Mishell Jr, D.R., et al., A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. Contraception, 1998. 58(1): p. 1-6.

102. Grimes, D.A., K.F. Schulz, and W.J. Cates, Prevention of uterine perforation during curettage abortion. Jama, 1984. 251(16): p. 2108-2111.

103. Kapp, N., et al., Cervical preparation for first trimester surgical abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(2).

104. Goldberg, A.B., et al., Manual versus electric vacuum aspiration for early first-trimester abortion: a controlled study of complication rates. Obstetrics & Gynecology, 2004. 103(1): p. 101-107.

105. Masch, R.J. and A.S. Roman, Uterine evacuation in the office. Contemporary OB/GYN, 2005. 50(7): p. 66-76.

106. Wong, C., et al., A randomized, double blind, placebo-controlled study to investigate the use of conscious sedation in conjunction with paracervical block for reducing pain in termination of first trimester pregnancy by suction evacuation. Human Reproduction, 2002. 17(5): p. 1222-1225.

107. Demir, S., Gebelik Sonlandırmaları, 1. Trimester Yasal Tahliyeleri, İleri gebelik sonlandırmaları. Güner H, ed. Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi, 2005: p. 1463-82.

108. Demir, S.C., Medical And Surgical Therapeutic Abortion. Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences Gynecology Obstetric, 2007. 3(5): p. 49.

109. Kruse, B., et al., Management of side effects and complications in medical abortion. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 183(2): p. S65-S75.

110. Filshie, G., G. Robinson, and C. Welch, Cervical ripening prior to termination of. Contraception: Science and Practice, 2013: p. 239.

111. Cunningham, F., et al., Williams Obstetrics 20th ed, 1997. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.

112. RCoO, G., The care of women requesting induced abortion. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.

113. Penney, G.C., et al., A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1998. 105(6): p. 599-604.

114. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG practice bulletin No. 135: second-trimester abortion. Obstet Gynecol, 2013. 121(6): p. 1394-406.

115. Jatlaoui, T.C., Abortion Surveillance—United States, 2016. MMWR. Surveillance Summaries, 2019. 68.

116. Karim, S.M., Prostaglandins and human reproduction: physiological roles and clinical uses of prostaglandins in relation to human reproduction, in The Prostaglandins. 1972, Springer. p. 71-164.

117. Tang, O.S. and P.C. Ho, Medical abortion in the second trimester. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2002. 16(2): p. 237-246.

118. Stephenson, M.L. and D.A. Wing, A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. Drug design, development and therapy, 2015. 9: p. 2321.

119. El-Refaey, H. and A. Templeton, Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. Contraception, 1994. 49(2): p. 111-114.

120. Zieman, M., et al., Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstetrics & Gynecology, 1997. 90(1): p. 88-92.

121. Hofmeyr, G.J., A.M. Gülmezoglu, and C. Pileggi, Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(10).

122. Behrashi, M., et al., Vaginal versus oral misoprostol for second-trimester pregnancy termination: a randomized trial. SSU_Journals, 2008. 16(3): p. 316-316.

123. Danielsson, K.G., et al., Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obstetrics & gynecology, 1999. 93(2): p. 275-280.

124. Kehl, S., et al., Double-balloon catheter and sequential oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term: a retrospective cohort study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. 204: p. 78-82.

125. Atad, J., et al., Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. 104(1): p. 29-32.

126. Aslan, H., et al., Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004. 113(1): p. 45-48.

127. Velipasaoglu, M., et al., Sequential use of Foley catheter with misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with and without caesarean scars: a prospective cohort study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. 31(5): p. 677-681.

128. Dickinson, J.E., Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(2): p. 352-356.

129. Eroğlu, D., Et Al., Geçirilmiş Sezaryen Öyküsü Bulunan Hastada İkinci Trimester Gebelik Terminasyonunda Misoprostol Kullanımı Ve Uterin Rüptür: Olgu Sunumu.

130. Gommers, J.S., et al., Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017. 218: p. 73-84.

131. Ercan, Ö., et al., Misoprostol versus misoprostol and foley catheter combination in 2nd trimester pregnancy terminations. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. 29(17): p. 2810-2812.

132. Rezk, M.A.-A., et al., Comparison of intravaginal misoprostol and intracervical Foley catheter alone or in combination for termination of second

trimester pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2015. 28(1): p. 93-96.

133. Sayed Ahmed, W.A., et al., Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2016. 42(11): p. 1489-1494.

134. Demirezen, G., et al., Efficiency of the Foley catheter versus the double balloon catheter during the induction of second trimester pregnancy terminations: a randomized controlled trial. Archives of gynecology and obstetrics, 2018. 298(5): p. 881-887.

135. Xing, Y., et al., Double-balloon catheter compared with single-balloon catheter for induction of labor with a scarred uterus. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2019. 243: p. 139-143.

136. Karim, A., et al., Effects of food and antacid on oral absorption of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog. The Journal of Clinical Pharmacology, 1989. 29(5): p. 439-443.

137. McEvoy, G.K., American hospital formulary service drug information. 2013: Pharmaceutical Press.

138. Gunalp, S. and I. Bildirici, The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2000. 79(4): p. 283-285.

139. Abd-El-Maeboud, K.H., et al., Effect Of Vaginal Ph On The Efficacy Of Vaginal Misoprostol For İnduction Of Midtrimester Abortion. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008. 34(1): p. 78-84.

140. Abd-El-Maeboud, K.H., et al., Vaginal Acidity Enhancement With A 3% Acetic Acid Gel Prior To Misoprostol Treatment For Pregnancy Termination İn The Midtrimester. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2012. 119(3): p. 248-252.