

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Klinik Şefi: Op.Dr. Gültekin KÖSE

GEBELİK SONLANDIRILMASINDA MİSOPROSTOL
UYGULANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT KARAKIŞ

İSTANBUL-2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, ilgi ve destekleri ile meslek hayatımın bundan sonraki aşamalarına da ışık tutacağına inandığım değerli hocam Op. Dr. Gültekin KÖSE'ye ve II. Kadın Hastalıkları ve Doğum klinik şefi Doç. Dr. E. Can TÜFEKÇİ'ye teşekkür ederim.

Klinikteki çalışmalarında ilgi ve desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Nurettin AKA ve Op. Dr. Serdar KARAYEL'e teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinin tüm çalışanlarına sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitim süresince bana destek olan değerli aileme ve eşim Tuba'ya teşekkür ederim.

Dr. Mamut KARAKIŞ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	58
6. ÖZET	63
7. KAYNAKLAR	64

I. GİRİŞ

Obstetriğin en önemli amaçlarından biri doğum eylemi sırasında annenin maruz kaldığı travmayı en aza indirerek, gebeliğin sağlıklı bir bebeğin doğumu ile sonlanmasını sağlamaktır. Kadınların çoğunda doğum spontan başlar ve zamanında veya terme yakın vajinal doğum gerçekleşir. Fakat gebeliğin, herhangi bir zamanda maternal veya fetal bazı sebeplerden dolayı sonlandırılması gerekebilir.

Spontan doğum eylemi beklenmeden herhangi bir mekanik işlem ile yada farmakolojik ajanlar yardımı ile uterus kasılmalarının uyarılmasına doğum indüksiyonu denmektedir. Gebelikteki medikal veya obstetrik komplikasyonlar servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunu gerektirebilir. Term gebeliklerde doğum normal olarak başlamamışsa ve sezaryen endikasyonu taşıyorsa serviksi olgunlaştırmak gerekmektedir. Bu amaçla birçok yöntem denenmiştir.

Günümüzde Prostaglandin türevi ilaçlar, serviks olgunluğunu sağlama ve doğum eylemi indüksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Çalışmamızın amacı gebeliğin sonlandırılması gereken hallerde serviksi olgunlaştırma ve doğum eylemi indüksiyonunda sık kullanılan ajanlardan Misoprostol (PGE1-Cytotec®) kullanımını; etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

DOĞUM İNDÜKSİYONUNUN TARİHİ:

Doğum indüksiyonunda mekanik ve kimyasal olmak üzere iki ana metod kullanılmıştır. Mekanik yöntemler arasında dikkati çekenlerden biri, Hippocrates 'in doğum eylemini başlatma ve uterin kontraksiyonlara öncülük ettiğini saptadığı meme ucu stimülasyonu günümüzde halen kullanılmaktadır. Yirminci yüzyılın başlarında en çok kullanılan yöntem, dijital dilatasyondur. Serviksin mekanik dilatasyonunu sağlayan balon ya da poşetler kullanılmaya başlanmıştır. Bu balonlar söndürülüp servikse yerleştirildikten sonra arkasında su ile şişirilip servikal açıklık sağlanmıştır (1).

Yirminci yüzyılın başlarında ergot, kinin ve hipofiz özütleri doğum indüksiyonu için primer medikasyonlar haline geldiler. Ergot yüksek fetal mortalite nedeniyle terk edilip yerini kinine bıraktı. Aynı dönemlerde Wiliam, Blair ve Bell hipofiz ekstresi kullanmaya başladı ve adı da infindibulin olarak konuldu. Daha sonra 1948 yılında John Hopkins Tıp Fakültesi profesörleri hipofizer hormon konsantrelerini elde ettiler ve oksitosin doğum indüksiyonunda kullanılmaya başlanmış oldu (1,2). Du Vigneaud 1953 yılında nörohipofizden saf oksitosini izole etti ve oksitosinin moleküler yapısını açıkladı. Vigneaud, 1955 yılında bu çalışmalarından dolayı kimya dalında Nobel ödülünü kazandı. Upjohn Farmakoloji'deki kimyagerler ve Harvard'dan Elias J. Corey ile arkadaşları 1969'da prostaglandinleri sentezleyebilmişlerdir ve doğum indüksiyonunda prostaglandin kullanımını başlatmışlardır. Günümüzde halen doğum indüksiyonunda etkili ve güvenilir metodlar için araştırmalar devam etmektedir. (1,2)

SERVİKAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİ:

Normal bir gebelik sürecinde serviks sert ve kapalı şeklini muhafaza eder. Doğumdan birkaç hafta önce servikte birtakım biyokimyasal olaylar kompleksi ve biyomekanik değişiklikler meydana gelir. Bu olaylar neticesinde klinik olarak servikte yumuşama, silinme ve açılma görülür. Bu sürece servikal olgunlaşma denir. Bu sürecin

zamanında gerçekleşmesi sağlıklı doğum için esastır. Zamanından önce ortaya çıkan olgunlaşma preterm doğumla sonuçlanırken, termde sert bir serviks disfonksiyonel travaya neden olur. (3).

Anatomi:

Uterus birbirine eşit olmayan iki ana kısımdan oluşur: üçgeni andıran üst kısmı korpus, alt silindirik veya iğ şeklinde vaginaya doğru giren kısım serviks olarak adlandırılır. Önde, serviksin üst sınırı yani internal os, yaklaşık olarak peritonun mesane üzerine uzandığı seviyede yer alır. Serviks vaginaya uzanarak, vaginal ve supravaginal olmak üzere iki kısma ayrılır. Arka yüzündeki supra vaginal kısım periton ile kaplıdır. Yanda, kardinal ligamanlarla ilişkilidir. Önde ise üstündeki mesaneden gevşek bir bağ dokusu aracılığı ile ayrılmıştır. Eksternal os, serviksin vaginal kısmı, portio vaginalisin alt ucunda yer alır. (4).

Histoloji:

Serviksin stroması predominant olarak ekstraselüler bağ doku matriksinden oluşmuştur. Tip I, III ve az miktarda tip IV kollagen içerir. (5) Su, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, özellikle dermatan sülfat, hyaluronik asit ve heparan sülfat, servikal matriksin önemli komponentleridir. (6) Fetal fibronektinden daha farklı bir fibronektinde stromada yer alır. Elastik liflerin fonksiyonel proteini olan elastin servikte fizyolojik miktarlarda bulunur. Elastik lifler, kollagen lif demetleri arasında internal os'tan eksternal os'a uzanan hatta paralel seyrederek. 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. (7)

SERVİKAL OLGUNLUĞUN FİZYOLOJİSİ:

Servikal olgunluğun oluşma süreci, oldukça komplekstir ve zamanlanmış birbirini izleyen biyokimyasal olayları içerir. Ekstraselüler komponent ve ekstraselüler matriks arasındaki etkileşim, servikal stromanın nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu sırasıyla gerçekleşir. Serviksin yenilenmesi, gebeliği

terme getiren kompleks olayı sağlar. Daha sonra doğumu kolaylaştırmak için servikal dilatasyonun olduğu servikal yıkıcı olaylara izin verir. Doğumdan sonra başarılı bir gebelik siklusunun tekrarlanması için servikal düzelme olur. Bu kompleks değişikliklerin uygunsuz tamamlanması, preterm doğum, doğumun gecikmesi veya doğum başladığında spontan vajinal doğumun yapılamaması ile sonuçlanabilir (8 , 9).

İnsan gebeliği ve doğumun kontrolünü gerçekten anlayamamızın nedeninin bir kısmı, uterin serviksin izlemesi gereken uygun değişiklikleri etkileyen olaylar hakkında yetersiz bilgimizdir. İnsanlarda servikal doku çalışması birçok nedenden dolayı güç olduğu için hayvan modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Gebelik endokrinolojisi ve doğum eylemi ile ilgili benzerlikler kurulmasına rağmen servikal değişikliklerdeki benzerlik çok açık değildir. İnsanlarda sezaryen histerektomi çalışmaları ile yeni bilgiler edinilmiştir(8,9).

Gebe olmayan bir servikte, kollajen, serviksin kuru ağırlığının %80'ini içerir. İnterstisyel kollajen lifler sıkıdır ve kolayca gerilmez. Kollajenin gerilme direncini, liflerin belirli bir kritik uzunluğu geçmemesi ve kollajen lifler ve diğer matriks proteinleri arasında güçlü kimyasal bağlar sağlar(10). Gebelikte ise kollajen içerik azalır; termde serviksin kuru ağırlığının sadece %35'i kollajendir. Ayrıca asetik asit ve pektin, gebe olmayanlarda %18 iken bu, termde %79, doğumdan hemen sonra ise %89'dur. Bu durum, kollajeni parçalayan ekstraselüler enzimler olan kollajenaz ve lökosit elastazın artmasıyla ilgilidir(11-13). Doğum, serviksin dilatasyon süresi, servikal kollajen konsantrasyonu ile ters ve kollajenin parçalanma hızı ile doğru orantılıdır(14).

Serviksteki elastik lifler, serviksin şeklini ve kapalı kalmasını sürdürmeye yardımcıdır. Elastin, gebeliğin sürdürülmesinde önemlidir. İnkompetan serviksli kadınlarda elastinin azalması ile bir çeşit prematür servikal olgunluk ve açılma gösterilmiştir. Fakat bu normal servikal olgunluğa özdeş değildir(13).

Gebelik dışında serviks, kabloya benzer yapıda kollajen liflerinden oluşur ve fibril demetleri şeklindedir. Proteoglikanlar, kollajen lifleri ile birlikte hareket eden filamentleri oluşturur. Aynı zamanda bir basınç uygulandığı zaman kollajen liflerin birbiri üzerinde kaymasını sağlayan kayganlaştırıcı etkisi vardır. Gebelikte; kollajen lifler yeni bir düzenleme ile serviksin yumuşamasını ve esnemesini sağlar. Bu değişiklik

iki yolla olur. Birincisi hyalüronik asit konsantrasyonunun ve su tutulumunun artması iken ikincisi dermatan sülfata bağlı hyalüronik asitte artış olmasıdır(15).

Gebeliğin son dönemlerinde serviksin su içeriği artar. Serviks nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve interlökin 1 B ve interlökin 8 gibi inflamatuvar 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(9, 16).

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(16).

Prostaglandinlerin uterotonik ajan olarak reseptör sonrası etki mekanizması hakkındaki bilgiler hala tam değildir. Oksitosine benzer şekilde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaları fakat mekanizma açık değildir. İnsan myometrium hücrelerinde fizyolojik konsantrasyonlarda prostoglandin E ve F' nin fosfolipaz C üzerine etkisi yoktur. Muhtemelen bu bileşikler voltaj sensitif kalsiyum kanalları üzerine doğrudan etki eder ve hemen ekstraselüler kalsiyum değişimine sebep olur(16).

Prostaglandin E2, servikte kollagen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Bu dolaylı bir etki olabilir. Çünkü kollagenaz aktivitesini arttırması net olarak gösterilememiştir. Prostaglandinler, fibroblast aktivitesini değiştirerek ve ekstraselüler matriksin biofizik ve biokimyasal özelliklerini kontrol ederek serviks üzerine etki eder. Prostaglandinlerin servikal fibroblastlar tarafından hyalüronik asit üretimini arttırabilme özellikleri de vardır. Hidrasyonu arttırarak ve glikozaminoglikan ve proteoglikan içeriğini değiştirerek buna sebep olur. Prostaglandinler, servikal stromaya lökosit ve makrofaj infiltrasyonu sağlayarak kemotaktik ajan gibi de etki ederler. Bu inflamatuvar

hücreler yumuşama ile ilgili ekstraselüler matriksteki değişikliklere neden olan özel yıkıcı enzimlerin kaynağı olacaklardır(16).

Geç gebelikte kas lifleri, fibroblastlar, kollajen ve elastik lifler birbirine paralel belirli bir yönde seyreder. Bu yapısal yeni düzenleme kollajene polarize bir güç sağlar. Travay başlamadan önce alt uterin segment 4 cm genişliktedir ve prezante olan fetal kısmın en geniş bölümüne uyum gösterir. Angajmandan sonra bu bölümdeki basınç amniotik kavitedeki basınçtan 3-4 kat fazladır. Olgun bir serviks direncini aşmak için 20-30 mmHg basınç gereklidir(17).

İNSANLARDA DOĞUM EYLEMİNİN BAŞLAMASI: TRAVAY MODELİ

İmplantasyondan önce zigot-blastokist-embryo-fetus ile anne arasında biyomoleküler iletişim sistemi vardır. Bu sistem tüm gebelik boyunca işlemekte hatta doğumdan sonra da işlemeye devam etmektedir. Fetomaternal iletişim sisteminin iki önemli kolu vardır: (a) Plasental kol: beslenme, endokrin ve immunolojik komponentleri içerir; (b) Parakrin kol: Gebeliğin devamı, immunolojik olarak kabulü, amniotik sıvı volümü dengesi, fetusun fizik olarak korunması ve doğum olayının başlaması konularını içerir. Parakrin kol içerisine amnion, korion ve desidua gibi fetal ve maternal zarlar ve bunlar arasındaki ilişkiler dahildir. Amnion sıvısı fetal atıklardan (idrara) ve salgılardan (akciğer ve deri) zengindir ve anne ve fetus arasında direkt bir iletişim sistemi oluşturur. Bu iletişim sistemi sayesinde fetusun kendi doğumunu kendisinin başlattığına inanılır. Fetusun matür hale gelen bazı organlarından (böbrekler, akciğerler) salınan sinyaller doğumun zamanlamasında etkili olmaktadır. Fakat günümüzde henüz böyle bir sinyalin varlığı insanlarda gösterilememiştir(4).

Doğumu başlatan mekanizmalarla ilgili, çeşitli kuramlar vardır. Birçok kurama göre gebe, bebek ve plasenta, gebeliğin devamı için gereklidir. Bunlardan birinin kaybı doğumu başlatabilir(4).

Oksitosin, hipotalamusta sentezi yapılan ve hipofiz arka lobundaki akson terminallerine taşınan bir oktapeptitdir. Gebelik ve kendiliğinden başlayan doğum

eyleminde, gebeye ait plazma yoğunlukları arasında büyük farklar vardır. Araştırmacıların çoğu, gebelik boyunca gebe kanında oksitosin düzeylerinin giderek yükseldiğini ve doğum eyleminin 2.döneminde maksimuma ulaştığını bildirmektedirler. Oksitosin aynı zamanda amnion, koryon ve özellikle desidua da sentezlenmektedir (4).

İnsan uterusunda myometrial ve desidual olmak üzere iki tür oksitosin reseptörü vardır. Bu reseptörler oksitosini hızlı olarak bağlar ve gebelik haftası ilerledikçe, sayıları da giderek artar. Erken başlayan doğum eyleminde en yüksek sayısına ulaşan myometrial oksitosin reseptörlerinin, uterus kontraksiyonlarının başlamasında etken olduğu sanılmaktadır. Myometriumdaki bu reseptörler gebelik boyunca 80 kat artar ve eylem sırasında bu sayı ikiye katlanır. Desidual oksitosin reseptörleri ise doğum eylemi boyunca artmakta ve doğumda en yüksek değerine ulaşmaktadırlar. Bu reseptörler ile bağlanan oksitosin olasılıkla prostaglandin F_{2α} yapımını uyarmaktadır. Bu da etkili doğum eylemini oluşturmada en önemli basamaktır(18,19).

Doğum eyleminin kendiliğinden başlaması için gebe ya da bebek kaynaklı oksitosinin ne derecede gerekli olduğu tartışılmaktadır. Çeşitli gebe hayvanlara yapılan hipofizektominin, doğum eyleminin kendiliğinden başlamasını etkilemediği görülmüştür(4). Gebe oksitosin düzeylerinin artmasının eylemi başlattığına dair net bir kanıt yoktur. Oksitosin antikoları kullanılarak yapılan çalışmada eylem öncesinde ve sırasında oksitosin düzeylerinde 2. döneme kadar hiçbir artış saptanamamıştır. Doğum eylemindeki kadınların idrarında oksitosin düzeyleri yükselmemektedir. Diğer taraftan, yenidoğanların umbilikal kordon kanında yüksek oksitosin düzeyleri saptanmış olup, bebek hipofizinden salgılanan oksitosinin doğum eyleminde rol oynadığını düşündürmektedir. Bebek kaynaklı oksitosin plasentadan geçmekte ve myometriumu uyaramaktadır(4,20,21).

Östrojen ve progesteronun gebeliğin sürdürülmesinde etkileri vardır. Özellikle progesteron, embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamı için esastır. İnsan korionu ve desiduası doğum süresince başta östron sülfat ve dihidroepiandrosteron sülfat olmak üzere, östrojen üretir. Bebek zarları 17-20 hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini içerir. Bu enzim 20α dihidroksiprogesteronu progesterona, östron'uda östradiol'a

çevirdiğinden, östrojen/progesteron oranında büyük rol oynamaktadır. Östrojen uterusun büyümesini ve kontraktıl protein ve enzimlerin sentezini uyarır. Doğum eylemi öncesinde östrojenin ani olarak arttığına dair kesin kanıt yoktur. Gebe kanında östrojen 34-36 haftalarda yükselmeye başlar(18,19,22,23).

Progesteron, myometrial hücrelerin dinlenme potansiyelini artırarak kontraksiyonların oluşmasını ve ilerlemesini baskılar. Doğum öncesi düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Yine de progesteronun gebelik süresinin kontrolünde ve eylemin zamanında başlamasında dolaylı da olsa önemli bir rolü vardır. Ayrıca, zamanında ve normal bir eylem başlangıcı için bebeğin fonksiyonel olan hipotalamus, hipofiz ve adrenal glandının yanısıra işlevsel bir plasentanın valığı da gerekmektedir.(4,18,19).

İnsanda, koyunlarda olduğu gibi, eylemin başlamasından önce bebek kan kortizol konsantrasyonunda kesin bir artış ve progesteron düzeyinde azalmaya ait herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bebeğe ya da amniotik sıvıya glukokortikosteroid ya da ACTH infüzyonunun, koyunda prematür doğuma neden olmasına karşın, insanda bunun böyle olmadığı bilinmektedir. Diğer taraftan Konjenital Adrenal Hiperplazi gibi bebekte kortizol yapımının olmadığı olgularda eylem, termde vaktinde başlamamaktadır. Anensefali olgularında östrojen üretiminin azalması doğumun zamanında başlamamasının bir başka nedeni olabilir. Tüm bunlara dayanarak bebeğin adrenal bezinin doğumun vaktinde başlamasında rolü olduğu düşünülmektedir(4,20,23).

Bazı çalışmalar, myometrial kasılmaları, prostaglandinlerin başlattığını göstermiştir. Prostaglandin E2 ve F2 α gebeliğin her döneminde servikal olgunlaşmayı sağlamakta ve uterus kasılmalarına neden olmaktadır. Prostaglandin inhibitörleri ise preterm eylemde ağrıları baskılayabilmektedirler. Eylemde amnios sıvısında araşidonik asit ve prostaglandin düzeylerindeki artışın yanısıra gebe plazma prostaglandinlerinde de artış olmaktadır(18,24,25).

Prostaglandin E2, amnion ve koryon zarlarında yapılan ana prostaglandindir. Desidua'da ise hem prostaglandin E2, hem de prostaglandin F2 α sentezlenir. PGE2'nin zarlardan desidua'ya ve myometriuma geçtiğini gösteren bulgular vardır. Bununla

beraber uterus kasılmalarının öncelikle desidua ve myometrial prostaglandinlerce tetiklendiği tartışılmaktadır(18).

15-Hidroksi prostaglandin dehidrogenaz aktivitesi, amnion zarında yoktur. Bu yüzden PGE₂, amnionda daha ileri metabolize edilemez. Koryon ve desidua'da ise bu enzim bulunduğundan PGE₂ inaktive edilebilir. Koryoamnion ve uterus desidua'sında, fosfolipaz A₂ var olduğundan desidua, amnion ve korion yaprağındaki fosfatidil etanolamin ve fosfatidilinositol hidrolize olarak prostaglandinlerin sentezini başlatabilir. Tüm bu bulgular zarların eylem sırasında araşidonik asit temini ve prostaglandin biyosentezinde kendine özgü bir rolleri olduğunu göstermektedir(4,18).

Prostaglandinlerin, uterus üzerinde oksitosin etkisinin başlatılmasında önemli rolleri vardır. Prostaglandin ve oksitosin, myometrial hücrelerde kalsiyum bağlanmasını önleyerek hücre içi kalsiyum düzeyini yükseltir ve kasılmaları aktive ederler(21).

İnfeksiyon ile doğumun (özellikle preterm) başlaması arasındaki ilişki, membranlar ve desidudadaki araşidonik asidin bakteriel ortam tarafından (interlokin gibi faktörler ile) Prostaglandin E₂'ye dönüştürülmesine bağlanabilir. Desidua PGF₂ α üretimi, bradikinin, epidermal büyüme faktörü ve interlokin-I-a tarafından artırılır. Aktivin ise, amnion hücrelerinden PGE₂ salınımını uyarır. Doğum olayında prostaglandin reseptör yoğunluğu ve afinitesinin değişmemesine karşın, uterustaki prostaglandin üretiminde artış söz konusudur(18).

Uterus düz kas hücreleri, kollajen liflerden yapılmış, ekstrasellüler matriks içinde dağılmışlardır. Bunlar intramusküler tendonlar şeklinde görev yaparlar. Hücreler "Gap Junction" adı verilen birleşim noktaları ile birbiri ile bağlantılıdır. "Gap junctionlar" plazma membranlarında yerleşmiş protein çöküntülerinden meydana gelmiştir. Bu bağlantı arasında iki hücre sitoplazmaları arasında delikler vardır. Bu delik "konnesin" adı verilen altı proteinden oluşan silindirik bir kanaldır. Maddeler ve elektrik (iyon) akımları bu yoldan hücre dışına kayıp vermeden geçiş yaparlar. Bağlantı aralıkları, myometrial hücreler arasında elektrik akımının artırılması ve etkinliğin eş güdümünü sağlar. "Gap Junction"lar düz kasta akımın ilerlediği düşük dirençli yollardır. Doğum eyleminden hemen önce ve sırasında, sayı ve büyüklükleri artar. "Junction"lar

doğumdan sonraki 24 saat içersinde kaybolmaya başlarlar. Progesteronun junction oluşumunu engellediği, östrojenin ise arttırdığı konusunda kanıtlar vardır. PGE2 ve PGF2 α junction oluşumunu artırırken, prostasiklin inhibe etmektedir. Oksitosinin junction formasyonunu arttırıcı etki göstermemesi ilginçtir(20,26).

UTERUS KONTRAKTİLİTESİNİN MEKANİZMASI

Myometriyumun oksitosine cevabı gebelik boyunca yavaş olarak artarken doğum başlangıcında hızlı bir artış gösterir. Endojen veya ekzojen oksitosinin myometriyal dokuya etkisi reseptör sayısı ile doğru orantılıdır. Oksitosinin bu reseptörlere bağlanması doza bağlı olarak hücre dışına kalsiyum atılımını durdurur ve hücre dışından ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum geçişine neden olur. Oksitosinin desiduaadaki reseptörlerine bağlanması sonucunda desidua dokuda prostaglandin yapımını uyardığı, bu prostglandinlerin uterus kontraksiyonlarının uyarılmasında tetikleyici rol oynadığı tahmin edilmektedir (27,28).

Myometriyal hücrelerin kontraksiyonunda en önemli faktör serbest kalsiyum konsantrasyonunun artışı ve hücre fonksiyonlarının önemli bir mediatörü olan siklik AMP (cAMP)'nin azalmasıdır. İstirahat anında kalsiyum kanalları yolu ile dışarı atıldığı ve hücre içinde iyi gelişmiş olan sarkoplazmik retikulumlarda depolandığı için serbest kalsiyum miktarı azdır. Prostaglandinlerin myometriyal hücrelerdeki reseptörlerine bağlanması sonucunda başlayan bir dizi enzimatik reaksiyonun hücre sitoplazmasında serbest kalsiyum artışı ile sonuçlandığı bilinmektedir. Hücre sitoplazmasında serbest kalsiyum artışına bağlı olarak aktive olan enzimler sonuç olarak miyozin molekülünün fosforilasyonunu sağlarlar. Fosforilasyona uğrayan miyozin aktin ile birleşerek kontraksiyonu gerçekleştirirler. Kontraksiyonun durdurulmasında kalsiyumun hücre dışına atılması ve sarkoplazmik retikulum içinde depolanması etkili olmaktadır. Sitoplazmada cAMP artışı sonucunda gelişen bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda hücre içinden kalsiyumun dışarı atılması, kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içinde depolanması ve myozinin fosforilasyonunu sağlayan enzimin bloke edilmesi sonucunda kontraksiyon durmaktadır (27,28).

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA ve DOĞUM İNDÜKSİYONU ENDİKASYONLARI:

Servikal olgunlaşmanın endike olduğu durumlar şunlardır:

1. Abortuslar: Missed abortus, elektif abortus ve medikal abortuslar
2. Trofoblastik hastalıklar
3. Konjenital anomaliler
4. İntrauterin fetüs ölümü
5. Yüksek riskli gebelikler: Preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği, postterm gebelikler, Rh uyuşmazlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon
6. Teşhis amacıyla yapılacak intrauterin müdahalelerde: Probe küretaj, histeroskopi.

Gebeliğin sonlandırılması anne ve fetüs lehine olacaksa indüksiyon endikasyonu vardır. Ne hastanın ne de doktorun rahatı için elektif indüksiyon kavramı American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından önerilmez. Bu uygulama özellikle nulliparlarda sezaryen doğum oranının artması ile ilişkilidir (29).

Doğumun başlangıcından önce oluşan servikste klinik değişim servikal olgunlaşma olarak kabul edilir. Bu işlem fiziksel olarak araştırılabilen yumuşama, kısalma ve dilatasyonu içerir. Doğumun başlangıcı ile ilgili olarak olgunlaşma işleminin ne zaman başladığı bilinmez. Oniki saat gibi kısa, 6-8 hafta kadar uzun olabilir. Vajinal doğum veya müdahale öncesi serviks olgunlaşmış olmalıdır. Aksi halde uterus kontraksiyonlarına yanıt vermeyecektir. Böylece doğum indüksiyonunun başarısı servikal olgunlaşma derecesine bağlıdır.

İndüksiyon için geçerli endikasyonlar spektrumuna koryoamniyonit veya ağır preeklampsi ile birlikte membran rüptürü gibi acil durumlar dahildir. Elektif bir indüksiyonu gerektirebilecek pek çok rölatif endikasyonlar da vardır. Hızlı doğum eylemi hikayesi olan ve/veya doğum birimine ciddi uzaklıkta oturan term kadınlar bu durumlara örnek oluştururlar. Bu gibi durumlar coğrafik (dağlık bölge) veya mevsimsel (kış koşulları) koşullarla daha da kötüleşebilirler. Her ne kadar daha az aciliyet teşkil

etseler de bu gibi durumlar termde indüksiyon için geçerli endikasyonlardır. Diğer bir genel kanı da spontan doğum ile karşılaştırıldığında indüksiyonun artmış komplikasyonlar ile ilişkili olduğudur. Komplikasyonlara koryoamniyonit ve artmış sezaryen doğum dahildir. İkincisi basitçe uterusun doğum eylemine zayıf olarak hazırlanmasına bağlı olabilir; örnekler arasında “olgunlaşmamış serviks” veya etkili senkronize kontraksiyonlar gerçekleştiremeyen miyometriyum akla ilk gelenlerdir. Doğum eylemi ile ilişkili sezaryen doğumlardaki artışın, özellikle “olgunlaşmamış serviks” durumunda olduğu gibi indüksiyon girişimi süresine dair doktorların kişisel tercihlerinden etkilenmesi muhtemeldir (30).

SERVIKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Intrauterin bir müdahale veya doğum indüksiyonu yapılmadan önce serviks değerlendirilmelidir. Serviksin durumu veya “uygunluğu” doğum eylemi indüksiyonu için önemlidir. Bu değerlendirme serviksin fiziksel özelliklerine göre yapılır. Başarılı bir doğum indüksiyonunu önceden tahmin etmede kullanılan kantitatif metod ilk kez Bishop tarafından tanımlanmıştır(31).(Tablo1).

Aktif doğum eylemi indüksiyonu genellikle 9 veya üstü skorlarda başarılı olur ve daha düşük skorlarda daha az başarı yakalanabilir. Çoğu klinisyen 2 cm dilate, %80 efase, yumuşak midpozisyon serviks ve önde gelen kısım -1’de olan bir kadında başarılı bir doğum indüksiyonu gerçekleştirilebileceğini kabul etmektedir. Bu koşullar altında, seyreltilmiş intravenöz oksitosin solüsyonu ile doğum eyleminin kuvvetlendirilmesi genellikle başarılı sonuç verir (30).

Tablo 1. Bishop Skorlama Sistemi

	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Dilatasyon(cm)	kapalı	1-2	3-4	5 ve üstü
Efesman(%)	0-30	40-50	60-70	80ve üstü
Önde gelen kısmın seviyesi	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Servikal kıvam	Sert	Orta	Yumuşak	--- ----
Pozisyon	Posterior	Midpozisyon	Anterior	----

Ne yazık ki, gebeler çok sık olarak çeşitli derecelerdeki olgunlaşmamış serviks ile birlikte doğum eylemi indüksiyonu endikasyonu alırlar. Bishop skoru düştükçe başarısız indüksiyon oranlarında yükselme görülmektedir (30).

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA İÇİN İDEAL BİR AJANIN ÖZELLİKLERİ:

İdeal servikal olgunlaştırıcı ajan, doğal olgunlaşma işlemi esnasında meydana gelen değişikliklere benzer servikal değişiklik yapmalıdır, kontraksiyon oluşturmamalıdır. Hiçbir yolla uterin kan akımını veya total plasental birimi etkilememelidir. Ek olarak olgunlaştırma işleminde laminarya ve ekstraamniyotik PGF2 kullanılan vakalarda fetal distres rapor edilmiştir. Bu yüzden, uterin aktivite esnasında, eğer çocuk risk altında ise olgunlaştırma işleminin başında olsa bile devamlı fetal monitörizasyon gereklidir. İdeal bir olgunlaştırıcı ajan annenin durumunu etkilememelidir: Fazla bulantı, kusma, diyare, enfeksiyon gibi rahatsızlıklara yol açmamalıdır. Ek olarak servikal yaralanma veya uterus perforasyonu gibi travmalar ile kadının sonraki gebeliklerini etkilememelidir. Bu ajan güvenilir ve pratik olmalıdır. Depolanması ve hazırlanması zor olmamalıdır. Ajan hedef organa etkili olmalıdır. Ekonomik olmalıdır (32).

SERVİKAL OLGUNLAŞMANIN KLİNİK YARARI :

Gebeliğin devamı veya sonlandırılması için karar verirken obstetrik denge göz önüne alınarak karar verilmelidir.İndüksiyonun anne ve fetus için yararları gebelik devamı ile sağlanacak yararlardan fazla olduğunda indüksiyon endikasyonu vardır. Terme gelmiş bir gebede önemli sorunlardan biri serviksin durumudur(30).

Serviks rijit olduğu zaman uygun olmayan metotlarla doğumun indüksiyonu genellikle kötü sonuçlara neden olacaktır. Mekanik olarak gebeliği sonlandıran müdahaleler sırasında veya sonrasında daha fazla servikal laserasyon, kanama, uterus perforasyonu, enfeksiyon oluşarak sonraki gebeliklerde servikal yetmezlik, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek doğma riskini arttırmaktadır (33). İntraservikal PGE2 uygulamasını bu işlemleri kolaylaştırdığından yan etkiler daha az sıklıkla

görülebilmektedir. İngiltere ve İsveç'te bu konuda yapılan geniş çapta araştırmalar rijit serviksli hastalarda müdahaleli doğumların önemli bir şekilde azaldığını göstermektedir (33).

SERVİKAL OLGUNLAŞMA VE DOĞUM İNDÜKSİYONU İÇİN KONTRENDİKASYONLAR:

Plasenta previa, vasa previa, önceki klasik uterin insizyon veya geniş myomektomi veya metroplasti nedeniyle insizyon, sefalopelvik uygunsuzluk, aktif genital herpes, invaziv servikal kanser, servikal olgunlaşma için kullanılan ajana karşı hassasiyet önemli kontrendikasyonlardır(30).

Bazı özel durumlarda kontrendikasyon yoktur fakat dikkatli olunmalıdır. Bunlar; multipl gebelik, polihidramnios, anormal fetal kalp atımı, ciddi hipertansiyon, grand multiparite, maternal kalp hastalığıdır(30).

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

A-MEKANİK YOLLA OLGUNLAŞTIRMA

Yıllardır servikal olgunlaştırmayı sağlamak amacı ile birçok mekanik yöntem rapor edilmektedir. Bunlar: bujiler, dilatörler, bitki kökleri, kataterler, laminarya, süngerler, keseler, balonlardır.

Membranların Soyulması:

Membranların “soyulması” veya “süpürülmesi” ile doğum indüksiyonunun gerçekleştirilmesi göreceli olarak sık bir uygulamadır. McColgin ve arkadaşları 180 kadını içeren randomize bir çalışmada, membranların soyulması işleminin güvenli ve postterm gebelik insidansının azalması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar 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 (30,34-36).

Amniyotomi:

Amniyotomi veya membranların yapay olarak rüptüre olmasına Britanya’da cerrahi indüksiyon da denmektedir, yaygın olarak doğum eyleminin indüksiyonu veya kuvvetlendirilmesinde kullanılır. Amnioreksis terimi bazıları tarafından spontan veya yapay membran rüptürünü belirtmek için kullanılırsa da, bu terim ve amniyotomi; koryon rüptürünü değil, sadece amniyonun rüptürünü anlatır. Diğer sık görülen amniyotomi, endikasyonları arasında fetal tehlikenin önceden tahmin edildiği zaman internal elektronik fetal kalp hızı monitörizasyonu ve doğum eylemi tatminkar olmadığı zaman kontraksiyonların intrauterin değerlendirilmesi sayılabilir .Spontan doğum eylemini hızlandırmak veya mekonyum tespiti için elektif amniyotomi kabul edilen ve yaygın bir uygulamadır. Bu endikasyonlar nedeniyle amniyotomi çok sık uygulandığından, dokunulmadıkları takdirde normal doğum eylemi sırasında fetal membranların ne zaman spontan olarak rüptüre olacakları hakkında bilgi bulmak çok zordur. Membranlar yapay olarak rüptüre olduğunda kordon prolapsusu riskini en aza indirmek için çeşitli önlemler alınmalıdır. Fetal başı yerinden oynatmamak için dikkatli olunmalıdır. Fundal ve suprapubik basınç uygulayan bir asistan kordon prolapsusu riskini azaltabilir. Bazıları membranları kontraksiyon esnasında rüptüre etmeyi tercih eder. Fetal kalp hızı işlemde hemen önce ve hemen sonra değerlendirilmelidir(30).

Doğum eylemini hızlandırmak niyetiyle yapay olarak membranların rüptürü doğum alanında en sık uygulanan işlemlerden biridir. Bu işlemin faydasının mı yoksa zararının mı daha fazla olduğu noktası oldukça çelişkilidir. Amniyotomi 5 cm dilatasyonda yapıldığında spontan doğum eylemini 1 ila 2 saat kısaltırken sezaryen hızını veya oksitosin ihtiyacını arttırmamaktadır. Spontan doğum eylemi anormal olarak yavaş geliştiğinde amniyotomi yapmak yaygın bir uygulamadır. Spontan doğum eyleminin gerçekleştiği ve doğum eylemi indüksiyonunun kullanıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar ışığında amniyotominin disfonksiyonel doğum eyleminde ilerlemeyi sağlaması muhtemeldir (30).

Balon Kateter :

Bir balon kateter yardımı ile servikal dilatasyon ilk olarak Woodman tarafından Barnes'a ithaf edilmiştir (30,37). 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 kısılma ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır(38,39).

Higrometrik Servikal Dilatatörler

Higrometrik servikal dilatatörler ile servikal dilatasyonun başlatılmasının gebeliğin terminasyonundan önceki etkinliği uzun süredir kabul edilmektedir. Yaşayabilir bir gebeliğin doğum eylemi indüksiyonu için higrometrik dilatatörler ile “olgunlaşmamış serviks”te gelişme sağlanması ile ilgili elimizde az bilgi mevcuttur (30). Krammer ve arkadaşları ile Gilson ve arkadaşları, higrometrik dilatatörler ile servikal durumda hızlı bir gelişme sağlandığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte sezaryen doğum oranına yararlı bir etkileri olmamıştır (40,41).

Laminaria:

Kurutulmuş yosundan elde edilen laminarya fitilleri bugün Amerika Birleşik Devletlerinde indüksiyon öncesi olgunlaştırma için en yaygın kullanılan yöntemdir. Laminarya fitilleri okyanus sularında yaşayan “laminarya digitata veya laminarya japonica'nın gövdelerinden yapılmaktadır. Gövdeleri kesilir, kabuğu soyulur, kurutulur, sterilize edilir ve paketlenerek hazırlanır. Higroskopik laminarianın proteoglikan komplekslerinden fazla miktarda sıvı çektiği ve onların yapısını bozarak serviksi yumuşatıp dilate ettiği kabul edilmektedir.

Anhidroz magnesium sülfat ile doyurulmuş bir polivinil alkol polimeri süngeri olan “lamichel” sentetik laminarya fitili olarak kullanılmaktadır. Bu sentetik dilatatörün geleneksel deniz yosunlarından daha fazla serviksi dilate ettiği iddia edilmektedir. Laminarianın kullanımının kritiği birkaç noktada toplanmaktadır. Bu teknik yavaş etki

göstermektedir. Tam etkili olması için 12 saat veya daha uzun bir süreye gerek vardır. Yerleştirmesi sırasında membran rüptürü oluşabilir. Yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak enfeksiyona neden olabilir (30).

B) HORMONAL YÖNTEMLER :

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

Prostaglandinler:

Prostaglandinler (PG) ve ilgili yağ asidi türevleri doğal olarak meydana gelen en güçlü otokoidler arasındadır ve giderek önemli hücre düzenleyici maddeler olarak tanınmaktadır (42,43).

Bu durum, eikozanoidler üzerine olan geniş literatürde, çok sayıda klinik farmakolojik incelemelerde ve piyasaya sürülen gittikçe artan sayıdaki bileşiklerde yansımaktadır. Bununla birlikte, hepsinin fizyolojik rolü henüz iyi tanımlanmamıştır.

Tarihçe ve İsimlendirme:

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 kaynaklandığı bilinmektedir). Kendisi prostaglandinin sperm transportunda bir rol oynadığını ileri sürmüştü. Bergstrom 1962'de ilk iki prostaglandinin yapısını saptadı ve onlara, eter ve fosfat tamponuna ayırdıkları sıra nedeniyle prostaglandin E ve prostaglandin F adını verdi(43).

Bugün prostaglandinlerin isimlendirilmesi siklopentan halkasının 9 ve 11'nci konumlarına tutunmuş işlevsel gruplardaki varyasyonlarla karakterize edilen A'dan J'ye kadar olan harflerle gösterilmiş, 10 spesifik moleküler grubu tanımlar (43).

Prostaglandinler bir çeşit otokoid olarak, kabul edilmektedirler. Çeşitli biyokimyasal sistemlerde güçlü etki yapan, vücutta normal olarak sentez edilip depolanan veya uygun koşullarla sentez edilip depolanmadan salıverilen fizyolojik özellikleri tam olarak bilinmeyen endojen maddelere otokoidler adı verilir. Otokoid sözcüğü autos (kendi) ve akos (ilaç) sözcüklerinin kombinasyonu ile oluşturulmuştur. Otokoid maddelere lokal hormonlar veya otofarmakolojik maddeler adı da verilir. (44).

Prostaglandinler, yirmi karbon atomlu, bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşan doymamış yağ asitleridir. Kimyaca prostanoik asit adı verilen hipotetik doymuş bir yağ asidin türevleri olarak kabul edilirler. Bütün prostaglandinlerde 2 karbon yan zincirli aynı siklopentan halkası bulunur ve bunlar arasındaki fark satüre olma derecesine, keto veya hidoksil gruplarının sayısına ve lokalizasyonuna bağlıdır (43).

Bergström ve Stoval 1957 yılında PGE'yi koyun vesicula seminalisinden ve PGF'yi koyun prostatından izole etmişlerdir. Kolaylıkla izole edilmesi sonucu diğer hormonlar gibi spesifik etkisinin doğum sırasında ve reproduktif olaylar içinde (anovulasyon oluşması, pick-up, ovum transportu, impregnasyon ve implantasyon) olduğu kanıtlanmıştır (45). Günümüzde Radioimmünoassay yöntemi ile küçük düzeylerde bile saptanabilmektedir. İzole edilen birçok prostaglandin olmasına rağmen fizyolojik ve terapötik olarak en önemlileri Prostaglandin E2 ve Prostaglandin F2 'dir (43).

Prostaglandin Türleri:

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre prostaglandinler E,F,A,B ve C diye gruplara ayrılır. E ve F vücutta en fazla bulunanlardır. Bunlara primer prostaglandinler denir. A,B,C bu iki prostaglandinden türerler. Her iki grup alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısına göre gurubu gösteren harfin alt

kısmına konulan 1,2,3 sayıları ile simgelenen alt guruplara ayrılır. (PGE1 ve PGE2 gibi) Prostaglandin F' lerde gurupların halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında olmasına göre α ve β izomerleri vardır (PGF1 ve PGF2 gibi). Vücutta sadece α izomeri oluşur, β izomeri oluşmaz. Dokularda en fazla bulunan ve biyolojik yönden en önemli olan prostaglandinler PGE2, PGF2, PGE1 ve PGA2'dir (43).

Prostaglandin Biyosentezi:

Prostaglandin biyosentezinde polienoik yağ asidi prekürsörlerinden gelen ilk iki reaksiyon prostaglandin endoperoksidaz sentaz ile katalize edilir. Birçok hayvanda mevcut olan bu membrana bağlı hemoprotein (eritrositlerde ve lenfositlerde olmamakla birlikte), tüm vücuda dağılmıştır. Araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezi stabil olmayan bir C 15- hidroperoksi -C9, C11-endoperokside (PGG2) yol açarak, bir pentan halkasının (siklooksijenaz aşaması) oksijenizasyonu ve siklizasyonu ile başlar. Daha sonra aynı enzim tarafından kataliz edilmiş peroksidaz C15- hidroperoksi grubunu endoperoksit (PGH2) oluşturarak bir hidroksil grubuna indirger. Siklooksijenaz reaksiyonu aspirin ve indometazin gibi non steroid anti inflamatuvar ilaçlarla inhibe edilir (45).

Prostaglandinlerin sentezine yarayan substratlar ve sentezini yapan enzimler vücutta bütün dokularda yaygın olarak bulunur. Bu nedenle vücutta sentez edilmediği doku yok gibidir. PG'lerin sentezinde kullanılan maddeler, hücrelerin sitoplâzma membranlarında fosfolipidler veya kolesterol esterleri içinde bulunan doymamış yağ asitleridir. PG'ler canlı dokuların tümünde bulunurlar. İnsanda en yüksek seviyede seminal sıvı içinde bulunurlar (ort:128 mikrogr/ml). Böbrek, dalak, akciğer, mide mukozası, santral sinir sistemi, beyin, servikal sempatik sinirler, vagus, endokrin dokuları, endometrium, desidual doku, amniyon sıvısı, kalp kası, prostat, vesikula seminalis, deride yaygın bulunurlar. Bazı patolojik durumlarda örneğin enflamasyonda PG miktarı vücutta çok fazla miktarda artış gösterir (43, 45).

Prostaglandinlerin Metabolizması:

Periferel 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. Metabolizmaları da lokal olup, akciğer, karaciğer ve plasentada çok hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Eğer bolus tarzında PGF2 i.v enjekte edilirse hemen tamamı bir dakikada metabolize olur (45).

Prostaglandinlerin Farmakolojik Etkileri ve Biyokimyası:

PGE2 ve PGF2 hem gebe hem de gebe olmayan uterus kas ve lifleri üzerine kontraksiyon yapıcı etkisi vardır. Steroidogenezi invitro olarak arttırmakta invivo olarak ise inhibe etmektedir. Tuba ve sperm motilitesini arttırmaları. Endokrin sistemde siklik adenosin monofosfat (c-AMP) düzeyini, hormon sekresyonunu arttırmaları. Yine AMP etkisi ile haberci rolü oynayarak hormonun hücrede biyolojik etkisini göstermesine yardım eder. Kalp damar sistemi üzerine pozitif kronotrop ve inotrop etki gösterir. PGE ve PGA kan basıncını azaltırken, PGF ise arter basıncını geçici olarak yükseltir. PGE1, PGE2 bronş dilatasyonuna, PGF2 ise konstrüksiyona neden olur, mide barsak sisteminde ise motiliteyi arttırarak kusma, bulantı ve ishale neden olur, mide asiditesini azaltır. Üriner sistemde böbrek kan akımını arttırarak natriürez ve diürez yapar. Hipotansiyona ise kan akımı artışı sonucu reninin çok çabuk inaktive olmasını sağlayarak sebep olur. Vazopresini antagonize eder. Sinir sisteminde stupor, katatoni ve eksitasyon meydana getirir. Nadiren konvülsiyonlara yol açarlar. Pulsatil baş ağrılarını neden olur. Hipotalamusa etki ederek vücut ısısını yükseltir. Spinal refleks kaybolur. Sempatik sinirleri stimüle ederek noradrenalin inhibisyonuna neden olur. PGE1 trombosit agregasyonunu inhibe, PGE2 ise stimüle eder. Gözde miyozis ve göz içi basıncını arttırır. Burun mukozasında vazokonstrüksiyon yapar. Deride histamin deşarjı sonucu hiperemi meydana gelir. Epitel proliferasyonu ve keratinizasyonu artar (43, 45).

Prostaglandinlerin reproduktif sistem üzerine diğer etkileri folikül sıvısındaki PGF2 / PGE2 oranı korpus luteum kalitesini belirler. Bu oran erken lüteal fazda 0,2 geç lüteal fazda ise 3,2'dir. Oran değerinin yükselmesi lüteolizi meydana getirir. HCG verildiğinde buna mani olunacağından lüteoliz olmaz. PG'ler implantasyonun oluşmasında önemli rol oynarlar. Burada PG kaynağı blastosist ve endometriumdur. İndometazin verilirse implantasyon olmaz. PG'ler tubo-ovaryen işlevi regüle eder, ovumun tuba tarafından alınması, transportu hatta zigotun transportu tuba motilitesi ile yakın ilişkilidir. İzah edilemeyen infertilitede tembel tuba düşünülmelidir. Bunu histerografi ile göstermek mümkündür. PGF2 tuba motilitesini dolayısı ile "pick-up" işlevini düzenler. Tuba ve ovaryum düz adeleyi relakse eden prostasiklin (PGI2) ve tromboksan (TXA1, TXA2) etkisi altında tuba tembelleşir. Endometrioziste periton sıvısında bu ürünler artmıştır (43).

Prostaglandinler ve Uterin Kan Akımı:

PG'lerin muhtemelen tüm kan damarları üzerine önemli rolleri bulunmaktadır. Prostrasiklin (PGI2), PGE2'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 artırır. PGE2 ve PGI2 damar duvarlarınca sentez edilebilir, trombositler tarafından üretilebilirler ve çok hızlı bir şekilde metabolize olurlar. Bu nedenle patolojik gebeliklerde bunların konsantrasyonlarındaki değişikliklerin saptanması zordur (43).

Duktus arteriozus kanın pulmoner arterden aortaya shunt'ını sağlar. Doğumda bu damar kapanarak kanın akciğerlerden ilk geçişini sağlar. Nadir vakalarda bu damar doğumdan sonra kapanmaz, cerrahi tedavi ile bu damarın ligate edilmesine kadar açık kalır. Son çalışmalarda duktusun PGE2 ürettiği ve indometazin uygulanmasının duktusun kapanmasına etkili olduğu saptanmıştır. Son çalışmalara göre prostasiklinler çok daha fazla miktarda sentez ediliyorlar. Biz şimdi inanıyoruz ki prostasiklinler duktusun fetal hayatta, arasıra bazı patolojik durumlarda doğumdan sonra açık

kalmasını sağlıyorlar. Neyse ki prostasiklin indometazin tarafından PGE2 kadar inhibe olmaktadır(45).

Çalışmalar göstermiştir ki;

- 1) Uterus kan akımının artışı anjiyotensin II tarafından başlatılıp prostaglandinler tarafından ayarlanır (46).
- 2) Uterus bazal kan akımının akışı belli bir noktaya kadar PGE2 tarafından kontrol edilir (46).

Doğumun Kolaylaştırılması:

Çok sayıda inceleme PGE2, PGF2 ve onların analoglarının doğumu etkin bir şekilde başlattığını ve uyardığını göstermiştir. Bununla birlikte bu etiketsiz bir kullanımdır. İki ilaç da damar içi olarak verildiğinde bunların etkinliği arasında fark olmadığı görülür, fakat PGE2, PGF2 'dan 10 kat daha güçlüdür. Bu ajanların ve oksitosinin benzer başarı oranları ve karşılaştırılabilir doğuma yol açma intervalleri vardır(43,45).

Prostaglandinlerin istenmeyen etkileri oksitosin ile olana göre hafifçe daha yüksek bir bulantı, kusma ve diyare ile orta derecededir. PGF2 PGE2'ye göre daha az gastrointestinal toksisiteye sahiptir. Her iki ilaç da alışılmış dozlarda önemli maternal kardiyovasküler toksisite göstermez. Gerçekten de PGF2 'nın kan basıncı düşürmesi ve kalp hızını yükseltmesi için doğum oluşturmada kullanılan dozun yaklaşık 20 misli bir oranda infüze edilmesi gerekir. PGF2 , bir bronkokonstriktördür ve astımlılarda dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte doğum oluşturma sırasında astım krizleri ve bronkokonstriksiyon gözlemlenmemiştir(49, 51). Hem PGE2 hem de PGF2 fetoplental engeli geçerse de fetus toksisitesine rastlanmaz (47).

Ağızdan PGE2 verilmesinin etkileri (saatte 0,5-1,5 mg) doğum oluşturmada damar içi oksitosin türevi olan demoksitosinin etkileriyle karşılaştırılmıştır. Ağızdan PGE2 oral oksitosin türevinden üstündür ve incelemelerin çoğunda damar içi oksitosin kadar etkilidir. Ancak halen PGE2'nin yegane mevcut şekli dinoprostondur. Bu veriliş

şekli oksitosininkinden biraz daha etkilidir. Ayrıca vajinal PGE2 doğum oluşturmadan önce serviksin yumuşatılması için de kullanılır. Ağızdan PGF2 bu endikasyon için yararlı olmayacak kadar fazla mide barsak toksisitesine sahiptir (43,45,48).

Teorik olarak PGE2 ve PGF2 preeklampsili ya da kardiyak ya da böbrek hastalıklı kadınlarda travay için oksitosine üstün olmalıdırlar, çünkü oksitosine benzemeksizin onların antidiüretik etkileri yoktur. Ayrıca PGE2'nin antidiüretik etkileri vardır. Bununla birlikte bu avantajların klinik yararları belgelenmemiştir. Uterus içi fetus ölümü vakalarında prostaglandinler yalnız başlarına ya da oksitosin ile birlikte etkin olarak doğuma sebep olur görünürler. Bazı postpartum kanamalarda 15-metil PGF2 , oksitosin ve metilergonovinin başarısız olduğu durumlarda kanamayı etkin bir şekilde kontrol etmektedir. (43, 45).

Prostaglandinler ve Abortus :

PGE2 ve PGF2 oksitosik etkileri yönünden iyi bilinmektedirler. Uterus kontraksiyonları oluşturarak herhangi bir evrede gebeliği sona erdirmek için E ve F prostaglandinlerin yeteneği klinik kullanıma adapte edilmiştir. Dünya çapında bir çok incelemeler prostaglandin verilmesinin etkin bir şekilde gebeliği sona erdirdiğini saptamıştır. İlaçlar ilk ve ikinci trimester abortusu için ve abortustan önce serviksin geliştirilme ve olgunlaştırılması için kullanılır. Bu prostaglandinler proteoglikanları arttırarak ve kollajenin biyofiziksel özelliklerini değiştirerek serviksi yumuşatır görünürler (30,45).

İlk incelemeler damar içi olarak verilmiş PGE2 ve PGF2 'nin vakaların yaklaşık %80'inde düşük oluşturduğunu göstermiştir. Başarı oranı doza, infüzyon süresine ve kadının paritesine bağlıdır. Dozu sınırlayıcı yan etkileri kusma, diyare, hipertermi ve bronkokonstrüksiyondur. Halen amniyon içi, kas içi ya da vajina içi verilme yolları kullanılmaktadır. PGF2 'nin amniyon içi verilmesi damar içi verilmesine nazaran daha az ve ağır olmayan yan etkilerle %100'e yakın bir başarı oranına sahiptir. Daha önce bu yolla verilme için mevcut ilaç olan dinoprost trimetamin yakın zamanda ABD piyasasından çekilmiştir. Halen mevcut olduğu yerlerde bu ilaç

ikinci trimester abortusu uyarmak için kullanılır ve genellikle amniyon içi 40 mg'lık tek enjeksiyon halinde verilir. Abortus normal olarak 20 saat içinde tamamlanır. Bu yolla verilmenin en ciddi istenmeyen etkileri arasında kardiyovasküler kollaps sayılabilir. Bildirilmiş vakaların çoğu anafilaktik şok şeklinde, diğerleri ise ilacın dolaşıma karışması ve ciddi pulmoner hipertansiyona sebep oluşu ile tespit edilebilmiştir. Kardiyovasküler etkilere neden olabilmek için 40 mg intraamniotik dozun dolaşıma katılması gerekmektedir. Bu problemden, ilacı ultrasonografik kılavuz altında uygulayarak kaçınılabılır (45).

Sentetik bir PGE2 analogu olan dinoproston suppozituar olarak verilebilir. Doğrudan serviksin kollajenazını etkiler ve keza uterusun kontraksiyonunu uyarır. Mutat doz uterusun cevabına bağlı olarak 3 ila 5 saatlik aralarla tekrarlanan 20 mg'dır. Abortus genellikle 90 saat içinde başarılıdır. Fakat vakaların %25'i inkomplettir ve ilave müdahaleyi gerektirir (45).

Prostaglandin Analogları :

Prostaglandin E1 (Misoprostol) :

Misoprostol bir sentetik prostaglandin E1 'dir ve 100 ve 200 microgramlık tabletler halinde peptik ülseri önlemek amacıyla piyasada bulunmaktadır. "Etiketinde olmaksızın" servikal olgunlaşma ve doğum eyleminin indüksiyonunda bir preindüksiyon preparatı olarak kullanılmaktadır. Misoprostol 100 microgram tabletin 1 doların altında olan maliyeti ile 0.5 mg dinoproston jelin 75 dolarlık maliyeti karşılaştırıldığında pahalı olmayan bir ilaçtır. Oda ısısında stabildir ve kolaylıkla oral verilebilir veya vajinaya yerleştirilebilir, ancak servikal olarak uygulanmaz. Ekim 2000'de G. D. Searle, Company misoprostol' ün doğum eylemi indüksiyonu veya abortusta kullanımının onaylanmadığı konusunda doktorları uyarmıştır. The American College of Obstetricians and Gynecologists her 3-6 saatte 25 mg intravajinal uygulamanın uygun olmayan serviksli kadınlarda etkili olduğunu duyurmuştur(30).

İlk çalışmalar vajinaya yerleştirilen misoprostol tabletlerinin etkinliğinin, intraservikal prostaglandin E2 jel ile karşılaştırıldığında daha üstün veya eşdeğer

olduğunu öne sürmüştür (30). The American College of Obstetricians and Gynecologists 1900'ün üzerinde kadına 25-100 microgram intravajinal misoprostol verilen 19 prospektif randomize çalışmayı yeniden gözden geçirmiştir. Komite intravajinal misoprostol kullanımını 25 microgramlık dozlar halinde tavsiye etmiştir (100 microgram tabletlerin dörtte biri). Böyle bir kullanımın oksitosin ihtiyacını azalttığı, induksiyondan sonraki 24 saat içinde daha yüksek vajinal doğum oranlarına ulaşılmasını sağladığı ve induksiyondan doğuma kadar geçen zamanı anlamlı derecede kısalttığı kabul edilmektedir (30).

Wingdrim ve arkadaşları, oral verilen misoprostol 'un servikal olgunlaşma ve doğum eylemi induksiyonunda intravajinal uygulanan kadar etkin olmadığını bildirmişlerdir(49). Bennett ve arkadaşları vajinal uygulama ile daha kısa sürede doğum ancak daha fazla fetal kalp hızı anormallikleri tespit etmişlerdir (50). Adair ve arkadaşları, oral ve vajinal uygulamaların aynı etkinliğe sahip olduğu ancak oral olarak verilen 200 microgramlık dozun daha sık uterin kasılabilirlik anormallikleri ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (51). Wing ve arkadaşları, servikal olgunlaşma ve doğum eylemi induksiyonu açısından 25 microgram intravajinal misoprostol 'ün 50 microgram oral misoprostol 'e göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir(52). 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 (30).

Prostaglandin E2 (Dinoproston) :

Servikal olgunlaşma için lokal prostaglandin E2 jeli ve ovülü (dinoproston) yaygın olarak kullanılmaktadır. Histolojik değişiklikler kollajen kümelerin çözülmemesi ve submukozal su içeriğinin artmasını içerir (30,31). Term servikal konnektif dokudaki bu değişiklikler erken doğum eyleminde gözlemlenenlere benzerdir. İntraservikal veya intravajinal prostaglandin E2 ile hazırlık hakkında 70'in üzerinde prospektif klinik çalışmada yer alan 5000 'in üzerinde gebelikteki kümülatif deneyimleri gözden geçirmiştir. Prostaglandin E2' nin servikal efasman ve dilatasyonu gerçekleştirmede plaseboya göre üstün olduğu sonucuna varmıştır. Prostaglandin ile indüklenen servikal

olgunlaşma işlemine genellikle doğum eyleminin başlaması da dahildir. Bunun da ötesinde, ikinci durum normal spontan doğum eylemindekinden farklı bir şekilde gerçekleşmez. Düşük doz Prostaglandin E2 kullanımı başarılı bir indüksiyon olasılığını artırırken uzamış doğum eylemi insidansını düşürür ve toplam ve maksimum oksitosin dozlarını azaltır. Uygulama yapılan kadınların yaklaşık yarısında 24 saat içinde doğum eylemi ve doğum gerçekleşir. Bununla birlikte tüm sezaryen doğum oranlarına prostaglandinlerin bildirilmiş etkileri değişkenlik gösterir. Bazı çalışmalarda azalma gösterilirken diğerlerinde anlamlı bir azalma olmamaktadır (30).

4 veya altı Bishop skorunun uygun olmayan bir serviksi belirttiği kabul edilir ve bu nedenle prostaglandin servikal olgunlaşma için bir endikasyon teşkil eder. Bu preparatların doğum odasında veya ona yakın bir yerde, fetal kalp hızı monitörizasyonunun yapılabildiği bir ortamda verilmesi önerilir (30). Uygulama sonrasında ilacın uygulandığı kadın en az 30 dakika sırt üstü yatar vaziyette kalır. 30 dakika ile 2 saat arasında değişebilen bir gözlem zamanı doğru bir yaklaşım olabilir. Eğer bu zamandan sonra uterin aktivite ve fetal kalp hızında bir değişiklik yok ise kadının transferi veya taburcu işlemi yapılabilir. Kontraksiyon meydana gelir ise, kontraksiyonlar genellikle ilk bir saat içinde belirginleşirler ve ilk 4 saatte aktiviteleri doruğa çıkar. Eğer düzenli kontraksiyonlar devam ederse fetal kalp hızı monitörizasyonuna devam edilmeli ve vital bulgular kayıt edilmelidir. Prostaglandin E2 verilmesi ve oksitosin başlanması arasındaki minimum güvenli zaman aralığı henüz tespit edilememiştir(30,31).

Dinoprostun en sık görülen yan etkileri, bu ilaçların mide barsak kanalının motilitesini arttırmalarına bağlı olan bulantı, kusma ve diyaredir. Ciltte kızarma, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Hipotansiyon oluşturabilir. Ateş ve lökositoz görülebilir. Astmalı, glokomlu, epileptik hastalarda krize neden olabilir. Bu yan etkiler özellikle intravenöz uygulamalarda daha fazla görülür. Hedef organa lokal uygulamalarda çok daha azdır (45,53).

Bugün prostaglandinlerin en fazla abortus yapıcı etkilerinden faydalanılmaktadır. Ancak birçok başka yerde kullanılabilirler:

1. Tanı amacı ile yapılan intrauterin müdahalelerden önce; serviksi çok rijit olan hastalarda histeroskopi, probe küretaj öncesi uygulanan (vajinal ve intraservikal) prostaglandin tablet veya jelleri serviksi hazırlayarak fazla hasar meydana gelmeden işlemin yapılmasını sağlamaktadır (45).
2. Fertilitenin kontrolü: Çağımızda, nüfus ve doğum kontrolünün öneminin her geçen gün artması, abortus yaptırıcı bir ajanın bulunması için yoğun çabaların sarf edilmesine neden olmuştur. Bu gaye ile, cerrahi girişimlerden ve onların yan etkilerinden sakınmak için medikal abortus yaptırıcı ajan olarak prostaglandinler harikalar yaratan ilaçlar olarak bulunmuştur. Ancak yan etkilerinin fazlalığından dolayı kullanım alanları fazla olmamaktadır. Bugün Avrupanın bir çok ülkesinde düşük dozda prostaglandin analogu ile birlikte RU-486 kullanılmaktadır. Sonuçlar çok iyi, yan etkiler minimumdur (54,55).
3. Birinci ve ikinci trimester dönemindeki gebeliklerin sonlandırılması: Nullipar, rijit kollumu olan gebelerin dilatasyon ve küretaj ile boşaltılması fazla miktarda servikal laserasyon, kanama, uterus perforasyonu, enfeksiyon, sonraki gebeliklerinde servikal yetmezlik ve prematür doğum riskini arttırmaktadır. Mekanik işlerin zararlarını minimuma indirmek için işlemden önce PG'ler lokal olarak kullanılabilir. İntravajinal olarak PGF2 ve intraservikal PGE2 jeli başarı ile kullanılabilir(43,45,47).
4. Missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde: Doğal ve analog PG'ler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (56).
5. Terapotik abortuslarda: Bu amaçla en fazla PGF2 intraamniyotik yolla kullanılmaktadır. Ayrıca intravenöz PGF2 ve ekstraamniyotik PGF2 ve PGE kullanılmaktadır (57).
6. Postpartum Kanamalarda: Ciddi uterus atonisine bağlı gelişen kanamalarda PG uygulamaları oldukça iyi sonuçlar vermektedir.(58).
7. Servikal olgunlaşmanın sağlanması ve doğum induksiyonu: Doğal PG'ler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. (30,56)

PG'lerin obstetrik ve jinekolojide kullanım dışında uygulandığı durumlar şunlardır: Astım bronşiale, anafilaktik şok, hipertansiyon, mide ülseri, koroner ve derin ven trombozu. Ancak selektif olarak bir organa etkilerinin olmaması, aynı anda birçok sistemde etkili oldukları gözönünde tutularak, çok dikkatli ve doktor kontrolü altında, mümkünse bir klinikte kullanılmaları gereklidir. Lokal olarak az dozda verilirse, bu yan etkileri en aza indirmek mümkündür. Örneğin, astımda ve nazal vazokonstrüksiyonda sprey ve damla şekilleri yan etkileri yok denecek kadar azaltmıştır (45).

Oksitosin :

Günümüzde oksitosinin miyometrium üzerindeki etkisi ile kontraksiyonlar (gebeliğin ileri dönemlerinde) oluşturduğu ve serviksi olgunlaştırmada da etkili olduğu bilinmektedir (59).Sentetik oksitosin Birleşik Devletlerde ve Türkiye'de en çok kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptid hormondur ve bu nedenle Du Vigneaud ve arkadaşları 1955 Nobel kimya ödülünü almıştır. Görünen odur ki, her doğum yapan kişi doğum sonrası oksitosin almakta ve bunların çoğu doğum eylemini indüklemek veya kuvvetlendirmek için de oksitosin almaktadırlar(60).

Oksitosin hipofiz arka lobunda, hipotalamusun supraoptik ve paraventiküler çekirdeklerinden gelen aksonların ucundan salgılanır. Oksitosin salıverilmesine yol açan başlıca etkenler uterus ve vajinanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılması ile meme başının uyarılmasıdır. Bunun sonucu, afferent sinirlerin ucundan kalkan uyarılar refleks olarak, hipotalamusta oksitosin salıverilmesi ile ilgili nöronları uyarırlar. Hipotalamustan gelen inhibitör dopaminerjik sinirlerin arka lobdan oksitosin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadıkları sanılmaktadır. Gebelik esnasında plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar. Doğumun başlaması ile oksitosin salgılanması ve plazmadaki düzeyi daha da artar. Bu, oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu oluşturur. Doğumun başlatılmasında oksitosinin primer bir etkisi yoktur, doğum başladıktan sonra oksitosin konsantrasyonu refleks sonucu ikincil olarak artar(45, 61).

Oksitosin oral olarak alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidroliz ile inaktivite edilir. Burun veya ağız mukozasından veya doku içindeki enjeksiyon yerinden süratle absorbe edilir. Endojen oksitosin veya dışardan enjeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından süratle inaktivite edilir. Plazmadaki yarı ömrü 10 dakikadan daha kısadır. (45, 61).

Oksitosin güçlü bir ilaçtır ancak komplikasyonlar günümüzde nadirdir. Bunun tek nedeni pek çok iyi yapılmış çalışma ile uygulanış biçiminin bir sisteme bağlanması ve etkinliği ve güvenilirliğinin ölçülmüş olmasıdır. Oksitosin ile ilişkili uterus rüptürü, eğer uterusu skar yoksa çok nadirdir(45).

Oksitosinin Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri:

Oksitosin miyometriyumun kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır. Spontan doğum eylemindeki kadınlarda uterus kontraksiyon güçlerinin 90 ila 390 Montevideo ünitesi arasında değiştiği hesaplanmıştır. Vajinal doğuma doğru ilerleme ile sonuçlanan ortalama veya medyan spontan uterus kontraksiyon paterninin 140 ile 150 Montevideo ünitesi arasındadır. Aktif faz doğum eyleminde ilerlememe ile mücadele durumunda, intravenöz oksitosin açısından bir kontrendikasyon yok ise, spontan doğum eyleminde uterus aktivitesinin güvenli üst sınırı bilinerek karar verilir. İki saatten fazla süredir servikal değişiklik olmaksızın 200 Montevideo ünitesinin üzerinde bir uterin kontraksiyon paterni ile birlikte tamamlanmış bir latent faz mevcuttur. Aktif fazda durma nedeniyle eylemi kuvvetlendirme süresine dair daha doğru bir tavsiyeyi destekleyecek sadece seyrek veriler bulunmaktadır(45,61).

Meme bezinin salgı yapan epitel hücrelerinden oluşan alveollerin çevresindeki myoepitelyal hücreler oksitosin tarafından kasılır. Bu kasılma alveoller içindeki kan basıncını artırır ve sütün duktuslar üzerindeki sinüslere geçmesini sağlar(45,61).

Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında vazodilatör etki yapar, bunun sonucu kan basıncını düşürür. İnsanda yeterli dozda verildiğinde sistolik ve özellikle diastolik kan basıncını düşürür. Cilt ve ekstremitelerden geçen kan akımını artırır. Kalp debisini artırır ve refleks taşikardi oluşturur. Oksitosin antidiüretik hormon (ADH)' a

göre zayıf antidiüretik etki gösterir. Doğumu başlatmada yüksek dozda infüze edilen oksitosinin antidiüretik etkisi ve su yüklenmesi sonucu su zehirlenmesine neden olabilir. Ufak dozda verildiğinde bu etkisi belirgin olmaz (45, 61).

Oksitosinin Kullanım Alanları :

- a) Doğumun indüklenmesi ve sürdürülmesi,
- b) Hipotonik uterus disfonksiyonunda,
- c) Doğum sonu dönemde,
- d) Uterus atonisinde
- e) Terapötik abortus, missed abortus ve intrauterin fetüs ölümlerinde intra veya ekstraamniyotik hipertonic solüsyonlar (%20 serum sale, %30 dekstroz, üre, rivanol)'ın uygulanmasından sonra ekspulsiyonu hızlandırmak için i.v. infüzyon ile oksitosin yüksek dozda verilebilir
- f) Süt boşalmasını arttırmak için
- g) Kardiyotokografide kontraksiyon stres testi için

Bugün oksitosinin en yaygın kullanım alanı term gebelerin indüksiyonu ve uterus kontraksiyonlarını arttırarak doğumun idamesi ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesidir (42, 62).

Oksitosinin Kullanım Şekli :

Doğum indüksiyonu endike olduğu zaman ve plasenta previa, baş pelvis uyuşmazlığı, fetüsün prezentasyon anomalileri, geçirilmiş sezaryen veya geçirilmiş uterus ameliyatları gibi durumların olmadığı şartlarda lavman yapılır. Parmakla su kesesinin alt ucu ayrılır ve kollum parmakla dilate edilmeye çalışılır. 1000 ml %5 dekstroz içinde 10 veya 20 ünite oksitosin ilave edilir. İ.v. oksitosin başlanılır. Dakikada 4-8 damla ile başlanılır, 15-20 dakika aralıklarla damla sayısı dakikada 24-32 damlaya çıkarılır. Kardiyotokograflarla ÇKS ve uterus kontraksiyonları yakından izlenir. 2 saatte düzenli ağrılar başlamaz ise işlem 1 gün sonra tekrarlanır. Oksitosinle indüksiyon 72

saati geçmemelidir. Serviks silinir ve açılırsa su kesesi açılır. Su kesesinin açılmasının ağrı başlatmada önemli yeri vardır. Miad ne kadar yakın ve çocuk ağırlığı ne kadar fazla ise, su kesesinin açılması ile ağrı başlama şansı o kadar fazladır. Su kesesi açılınca gerekirse enfeksiyona karşı önlem olarak antibiyotik verilebilir. En fazla bekleme süresi kese açıldıktan sonra 12-24 saati geçmemelidir. (42, 53).

Oksitosinin Yan Etkileri:

Doğumla ilgili endikasyonlarda aşırı dozda oksitosin verilmesi uterus kontraksiyonlarını güçlendirerek uterus ve serviksin yırtılmasına ve serviksin çevresindeki dokuların zedelenmesine, hematomuna ve fetüste asfiksiye ve ölüme neden olabilir. Yüksek dozda ve özellikle fazla miktarda sıvı ile oksitosin verilmesi su zehirlenmesine de neden olabilir Oksitosin verilenlerde yan etki olarak bulantı, kusma da görülebilir. Oksitosin infüzyonu altında doğan bebeklerde neonatal dönemde hiperbilirubinemi görülme olasılığının arttığı savunulmaktadır (42, 45,53).

Oksitosin, multiparlarda veya sezaryen geçirmiş hastalarda daha sık olarak uterus rüptürü yapar. Bu hastalarda kullanılırken çok dikkatli davranılmalıdır:

- 1) Hasta gerçek travayda olmalıdır. Yalancı veya prodromal travayda olmamalıdır. Travayın en önemli belirtisi serviksin ilerleyen silinme ve açılmasıdır. Serviks en azından 3 cm'lik dilatasyona kadar ilerlemelidir.
- 2) Güvenli bir travayı engelleyecek başka herhangi bir neden olmamalıdır.
- 3) Fetüsün anormal prezentasyonları ile gross hidramnios, büyük ve tek fetüs veya çoğul gebelik gibi uterusu gerginleştiren durumlarda oksitosin infüzyonundan kaçınılmalıdır.
- 4) Beşten fazla doğumu olan hastalarda, daha düşük paritelilere göre uterus daha kolay rüptüre olabileceğinden genelde oksitosin verilmemelidir. Aynı şekilde geçirilmiş uterin skarı olan hastalara da oksitosin verilmemelidir.

- 5) Fetüsün durumu iyi olmalıdır. Kanıt olarak ÇKS normal olmalı ve amniyotik sıvıda mekonyumla aşırı kontamine olmamalıdır.
- 6) Obstetrisyen, ilacın verilişinden sonraki ilk kontraksiyon zamanını not etmeli ve tetanik kontraksiyon olduğunda infüzyonu kesmelidir. Uterusun hiperstimülasyonunun önlenmesi zorunludur.
- 7) ÇKS ve uterin kontraksiyon paterni sık sık değerlendirilmelidir.

Oksitosin güçlü bir drogdur ve belirgin hipertonik kontraksiyonlar nedeni ile birçok bebeğin ölümüne veya sakatlanmasına neden olmuştur. Bu yüzden çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (33,46).

Mifepriston (Ru-486):

19 norsteroid türevidir. Progesteron reseptörüne bağlanır ve progestagenik etkiyi önler. Hem düşük yaptırıcı ve hem de kontraseptif bir ajan olarak çalışılmıştır. Gebeliğin ilk 8 haftası içinde olan hastalarda oral 600 mgr tek dozu takiben düşük dozda prostaglandin verildiğinde etkinliği artmakta, %90'a ulaşmakta ve komplet abortus etkisi yapmaktadır(54,55).

RU-486'nın servikal olgunlaşmayı sağlamak amacı ile alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği Johnson ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (63). Mifepriston ile tedavi edilen II. trimester düşüklerinde prostaglandin verilmesi ile ekspulsiyon arasındaki interval kısalır.(64). 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(65).

Hyaluronidaz :

Hyaluronidaz sıgır testisinden imal edilen lokal bir enzimdir. Glukronik asidin ve glukozaminin arasındaki zinciri hidrolize eder. Bu reaksiyon geçici olarak hücresel yapının viskozitesini azaltır. Mekanizma temel olarak serviksin bağlayıcı bileşenlerinin

(kollajen, hiyaluronik asit, kondroidin) depolimerizasyonunu, serviksin kollajen yapısının ve hücrel yapışmanın azalmasını ve bunun sonucunda servikal yumuşama, efasman ve bishop skorundaki değişikliği kapsar (64)

Relaksin:

Peptid hormonudur. Servikal kollegenaz aktivitesi ve serviks stromasında glikozaminoglikan sentezini arttırarak servikal olgunlaşma sağlar. Servikal ologunlaşmada 1980’li yıllarda yapılan çalışmalarda domuzdan elde edilmiş relaksinin intraservikal veya intravaginal jel şeklinde kullanımının etkili olduğu görölmüşür. Ancak insan rekombinant relaksin kullanımında aynı etki gösterilmemiştir.(66)

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Retrospektif yöntemle yaptığımız çalışmamızda, Ocak 2001 – Ekim 2007 tarihleri arasındaki klinik kayıtları esas alınıp taranarak, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tıbbi nedenlerle gebeliğin sonlandırılması gereken olguların arşiv dosyalarındaki kayıtlar esas alınarak verilerine ulaşabildiğimiz 242 olgu değerlendirmeye alındı.

Anamnez alınmasını takiben tüm hastalara fizik, obstetrik ve sonografik muayene yapıldıktan sonra canlı gebeliği olan her hastaya non stres test uygulandı ve bu muayeneler ve testler sonucunda doğum indüksiyonu yapılmasına aşağıdaki özellikleri taşıyan gebelere “cytotec” uygulanmadığı gözlemlendi; anormal NST bulguları, baş pelvis uygunsuzluğu, placenta previa, ablatio placenta ya da açıklanamayan vaginal kanama, vasa previa, aktif herpes simpleks, çoğul gebelik, bebek ağırlığının >4000 gr’dan fazla oluşu, prostaglandin kullanımı için kontrendikasyon olması, makat prezentasyon.

Kliniğe yatırılan hastaların uygulama hakkında gebelerin hepsinin bilgilendirildiği ve onamları alındığı, rutin hemogram, kan grubu, tam idrar tahlil analizleri ile birlikte preeklampitik ve diabetik hastalarda ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonları yönünden detaylı laboratuvar incelemelerinin yapıldığı saptandı.

Hastalara litotomi pozisyonunda vaginal tuşlerinin yapılarak serviksin Bishop skoru değerlendirildikten sonra misoprostol (Cytotec 200 microgram tablet, Ali Raif, İstanbul, Türkiye) tabletlerin dörde bölünerek posterior fornikse uygulandığı tespit edildi. Bu dozların dört saatte bir vaginal tuşe yapılarak miad canlı gebelerde maksimum 5 dozu geçmeyecek şekilde ve her uygulamadan önce fetusun iyilik hali kardiyotokografi ile tespit edilerek tekrarlandığı saptandı.

Vakalardan travaya girenlerin olguların servikal dilatasyonu 5 cm üzerinde olanların membranların açıldığı ve lüzumu halinde kliniğimizin kullanım protokolüne göre oksitosin uygulanmıştı. On dakikalık periyotta ard arda en az altı kontraksiyon saptanması ve bunun en az iki kez olması taşisistol, bu olayın sürekli bir hal alması

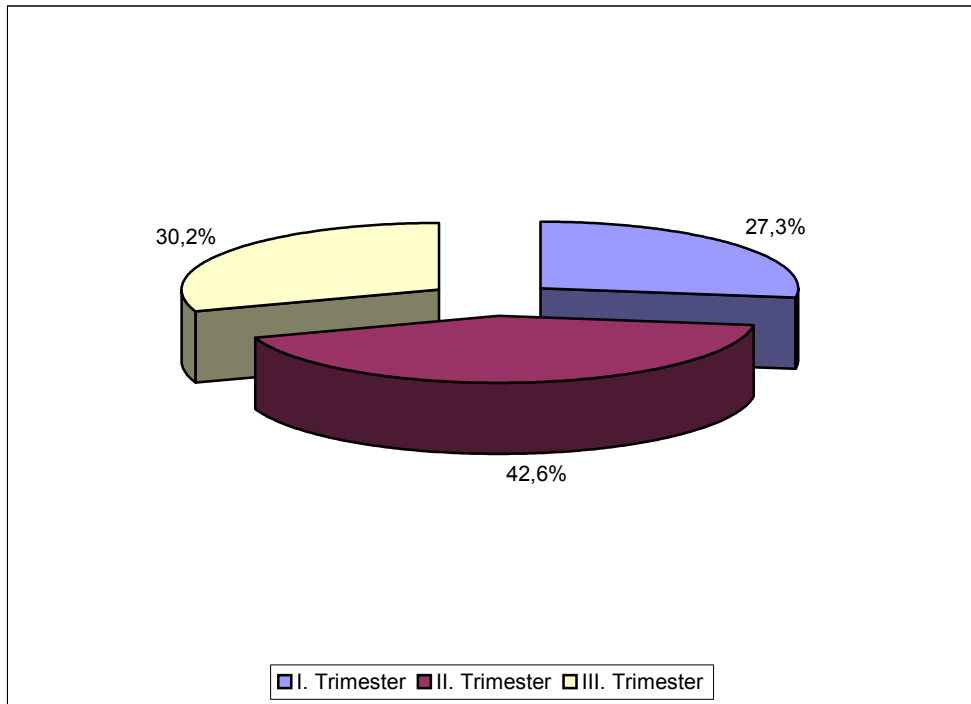
hipertonus ve taşisistolle veya iki dakikadan daha uzun süren uterin kontraksiyonla beraber fetal kalp hızında değişimler olması ise hiperstimulasyon olarak kabul edilmişti. Tüm hastaların hiperstimülasyon, fetal distres, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardi, ateş, nabız ve kan basıncı aralıklı takip edilmişti.

Gebelerin kimlikleri, yaşları, gebelik haftaları, gebelik ve doğum sayısı, Bishop skorları, gebeliğin sonlandırılma endikasyonları, kaç doz cytotec uygulandığı, ne zaman abort veya doğum yaptığı, ek indüksiyon başlanıp başlanmadığı, canlı doğumlarda beşinci dakika APGAR skorları, doğum ağırlıkları ve komplikasyonlar hasta takip formlarına kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanıldı. Niceliksel verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren parametrelerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında Oneway ANOVA testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

IV. BULGULAR

Çalışma ocak 2001- ekim 2007 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde yaşları 17 ile 46 arasında değişmekte olan toplam 242 olgunun retrospektif analiziyle yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 28.7 ± 6.3 'dir. Olguların 66'sı (% 27.3) I. trimesterde, 103'ü (% 42.6) II. trimesterde ve 73'ü (% 30.2) III. Trimesterdedir(Şekil 1).

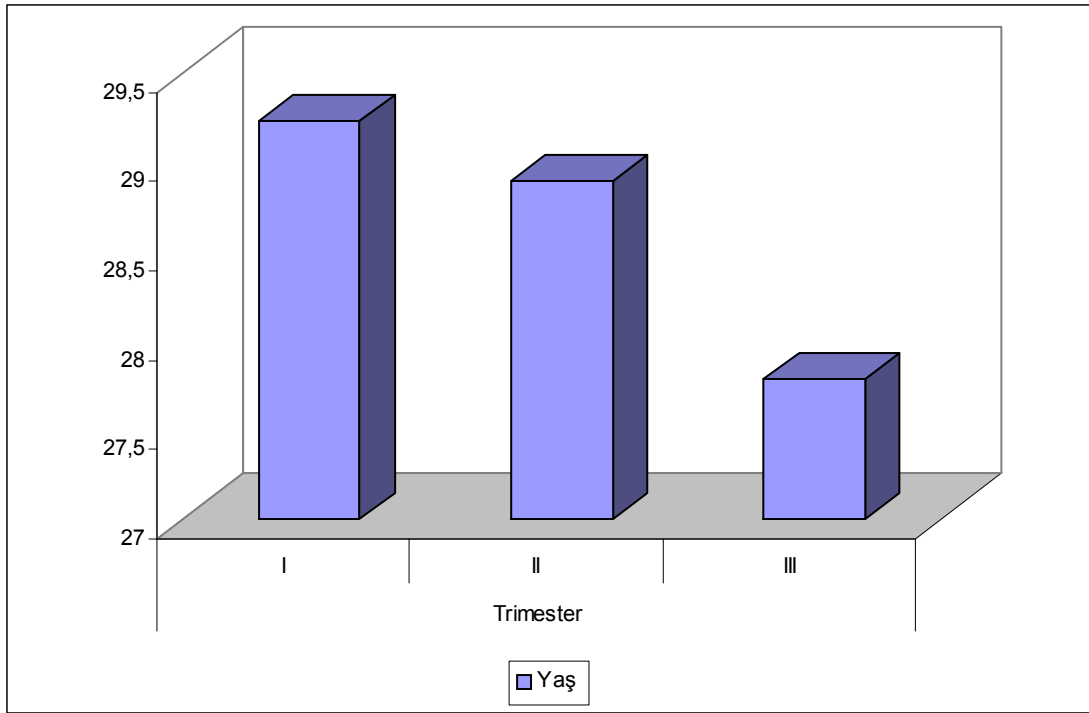


Şekil 1: Trimester dağılımı

Tablo 1: Trimesterlere göre Yaş ve Doğum Haftası dağılımı

	Trimester		
	I (Ort±SD)	II (Ort±SD)	III (Ort±SD)
Yaş	29,2±7,1	28,9±6,6	27,8±5,1
Doğum Haftası	11,4±2,1	19,7±3,9	37,3±4,3

I. trimesterdeki olguların yaşları 17 ile 43 arasında değişmekte olup ortalaması 29.2 ± 7.1 'dir. II. trimesterdeki olguların yaşları 17 ile 46 arasında değişmekte olup ortalaması 28.9 ± 6.6 'dir. III. trimesterdeki olguların yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olup ortalaması 27.8 ± 5.1 'dir. (Tablo 1) Trimesterlere göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.362$; $p>0.05$).



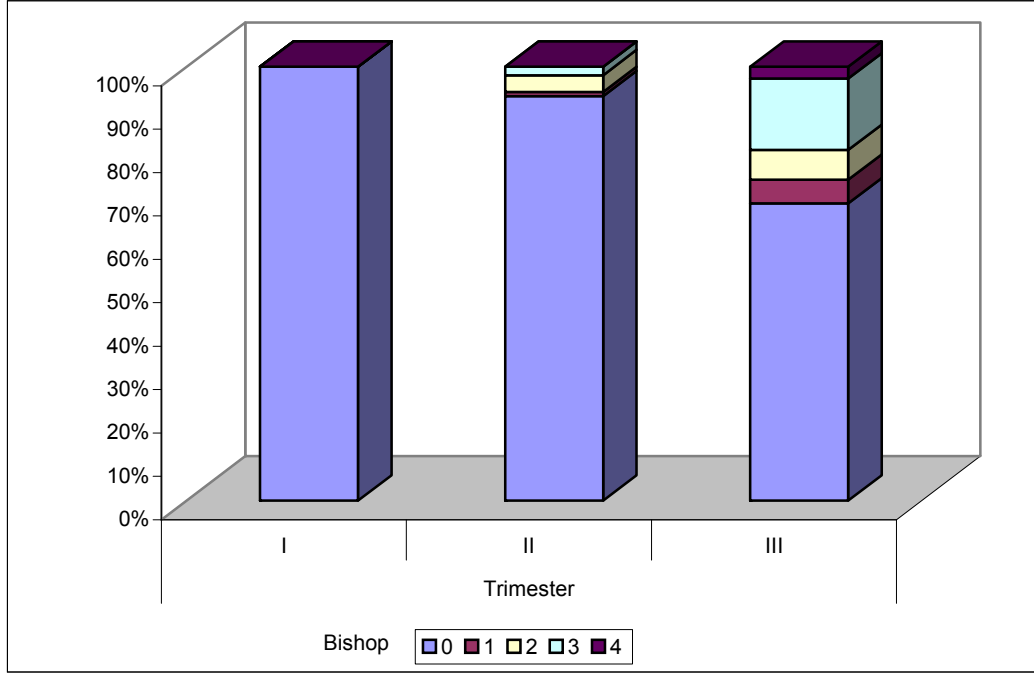
Şekil 2: Trimesterlere göre Yaş dağılımı

I. trimesterdeki olguların gebelik sonlandırılma haftaları 8 ile 14 arasında değişmekte olup ortalaması 11.4 ± 2.1 'dir. II. trimesterdeki olguların gebelik sonlandırılma haftaları 15 ile 28 arasında değişmekte olup ortalaması 19.7 ± 3.9 'dir. III. trimesterdeki olguların doğum haftaları 28 ile 42 arasında değişmekte olup ortalaması 37.3 ± 4.3 'dür.

Tablo 2: Trimesterlere göre Bishop, Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Sayısı dağılımı

		Trimestir		
		I n (%)	II n (%)	III n (%)
Bishop	0	66 (%100)	96 (% 93,2)	50 (% 68,5)
	1	-	1 (% 1,0)	4 (% 5,5)
	2	-	4 (% 3,9)	5 (% 6,8)
	3	-	2 (% 1,9)	12 (% 16,4)
	4	-	-	2 (% 2,7)
Gravida	1	16 (% 24,2)	23 (% 22,3)	24 (% 32,9)
	2	15 (% 22,7)	30 (% 29,1)	20 (% 27,4)
	3	11 (% 16,7)	18 (% 17,5)	12 (% 16,4)
	4	9 (% 13,6)	11 (% 10,7)	7 (% 9,6)
	5 ve üzeri	15 (% 22,8)	21 (% 20,4)	10 (% 13,7)
Parite	0	22 (% 33,3)	34 (% 33,0)	27 (% 37,0)
	1	16 (% 24,2)	37 (% 35,9)	24 (% 32,9)
	2	14 (% 21,2)	14 (% 13,6)	12 (% 16,4)
	3	8 (% 12,1)	9 (% 8,7)	5 (% 6,8)
	4	3 (% 4,5)	7 (% 6,8)	1 (% 1,4)
	5 ve üzeri	3 (% 4,5)	2 (% 2,0)	4 (% 5,5)
Abortus	0	44 (% 66,7)	70 (% 68,0)	59 (% 80,8)
	1	16 (% 24,2)	18 (% 17,5)	8 (% 11,0)
	2	4 (% 6,1)	11 (% 10,7)	2 (% 2,7)
	3 ve üzeri	2 (% 3,0)	4 (% 3,9)	4 (% 5,5)
Yaşayan Çocuk Sayısı	0	23 (% 34,8)	36 (% 35,0)	29 (% 39,7)
	1	16 (% 24,2)	39 (% 37,9)	25 (% 34,2)
	2	15 (% 22,7)	16 (% 15,5)	9 (% 12,3)
	3	6 (% 9,1)	6 (% 5,8)	5 (% 6,8)
	4	3 (% 4,5)	4 (% 3,9)	2 (% 2,7)
	5 ve üzeri	3 (% 4,5)	2 (% 2,0)	3 (% 4,1)

I. trimesterdeki olguların tamamının Bishop skoru 0'dır (% 100). II. trimesterdeki olguların % 93.2'sinin Bishop skoru 0 iken, III. trimesterdeki olguların % 68.5'inin Bishop skoru 0 idi. (Tablo 2)

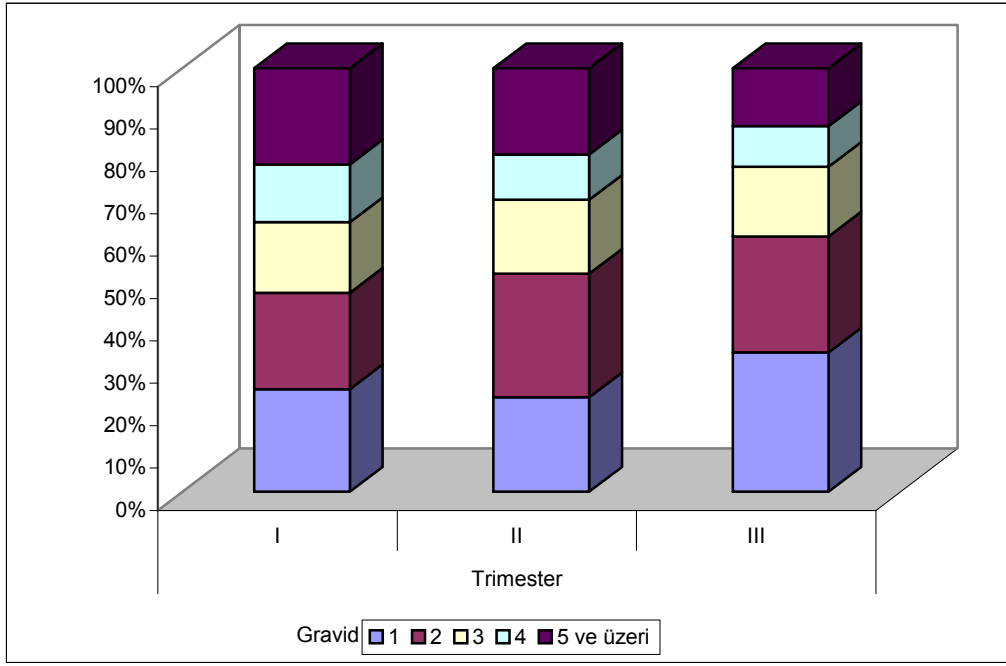


Şekil 3: Trimesterlere göre Bishop dağılımı

I. trimesterdeki olguların gravida sayıları 1 ile 8 arasında değişmekte olup; ortalama gravida sayısı 3.1 ± 1.9 ve medyan değeri 3'tür. I. trimesterdeki gravida dağılımına bakıldığında olguların % 24.2'sinin gravida sayısının 1 olduğu, % 22.7'sinin gravida sayısının 2 olduğu, % 53.1'inin gravida sayısının 3 ve üzerinde olduğu görülmektedir (Tablo 2).

II. trimesterdeki olguların gravida sayıları 1 ile 13 arasında değişmekte olup; ortalama gravida sayısı 3.1 ± 2.2 ve medyan değeri 2'dir. II. trimesterdeki gravida dağılımına bakıldığında olguların % 22.3'ünün gravida sayısının 1 olduğu, % 29.1'inin gravida sayısının 2 olduğu, % 48.6'sının gravida sayısının 3 ve üzerinde olduğu görülmektedir (Tablo 2).

III. trimesterdeki olguların gravida sayıları 1 ile 10 arasında değişmekte olup; ortalama gravida sayısı 2.7 ± 2.0 ve medyan değeri 2'dir. III. trimesterdeki gravida dağılımına bakıldığında olguların % 32.9'unun gravida sayısının 1 olduğu, % 27.4'ünün gravida sayısının 2 olduğu, % 37.7'sinin gravida sayısının 3 ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

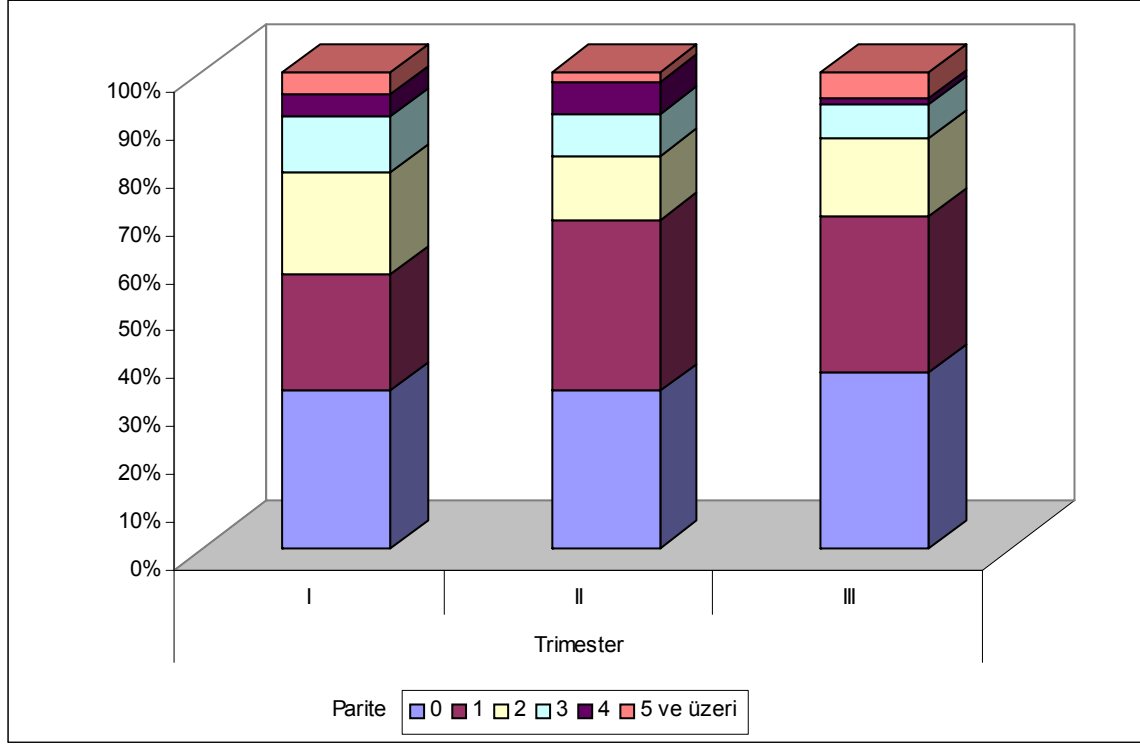


Şekil 4: Trimesterlere göre Gravida dağılımı

I. trimesterdeki olguların parite sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama parite sayısı 1.4 ± 1.4 ve medyan değeri 1'dir. I. trimestirdaki parite dağılımına bakıldığında olguların % 33.3'ünün nullipar, % 24.2'sinin primipar olduğu ve %42.3'nün multipar olduğu görülmektedir(Tablo 2).

II. trimesterdeki olguların parite sayıları 0 ile 11 arasında değişmekte olup; ortalama parite sayısı 1.3 ± 1.6 ve medyan değeri 1'dir. II. trimesterdeki parite dağılımına bakıldığında olguların % 33'ünün nullipar, % 35.9'unun primipar olduğu ve % 31.1'nin multipar olduğu görülmektedir(Tablo 2).

III. trimesterdeki olguların parite sayıları 0 ile 6 arasında değişmekte olup; ortalama parite sayısı 1.2 ± 1.4 ve medyan değeri 1'dir. III. trimesterdeki parite dağılımına bakıldığında olguların % 37'sinin nullipar, % 32.9'unun primipar olduğu ve % 30.1'nin multipar olduğu görülmektedir(Tablo 2).

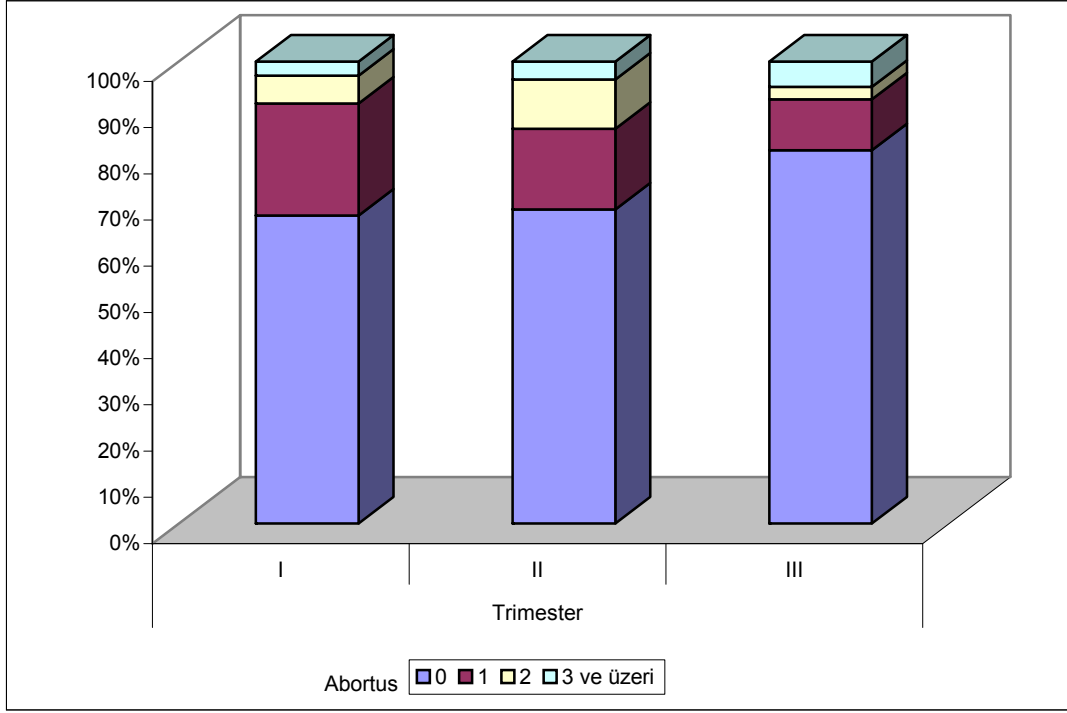


Şekil 5: Trimesterlere göre Parite dağılımı

I. trimesterdeki olguların abortus sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama abortus sayısı 0.5 ± 0.9 ve medyan değeri 0'dır. I. trimesterdeki abortus dağılımına bakıldığında olguların % 66.7'sinin abortusunun olmadığı ve % 33.3'ünün abortus sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

II. trimesterdeki olguların abortus sayıları 0 ile 3 arasında değişmekte olup; ortalama abortus sayısı 0.5 ± 0.9 ve medyan değeri 0'dır. II. trimesterdeki abortus dağılımına bakıldığında olguların % 68'inin abortusunun olmadığı ve % 32'sinin abortus sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

III. trimesterdeki olguların abortus sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup; ortalama abortus sayısı 0.4 ± 0.9 ve medyan değeri 0'dır. III. trimesterdeki abortus dağılımına bakıldığında olguların % 80.8'inin abortusunun olmadığı ve % 19.2'sinin abortus sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

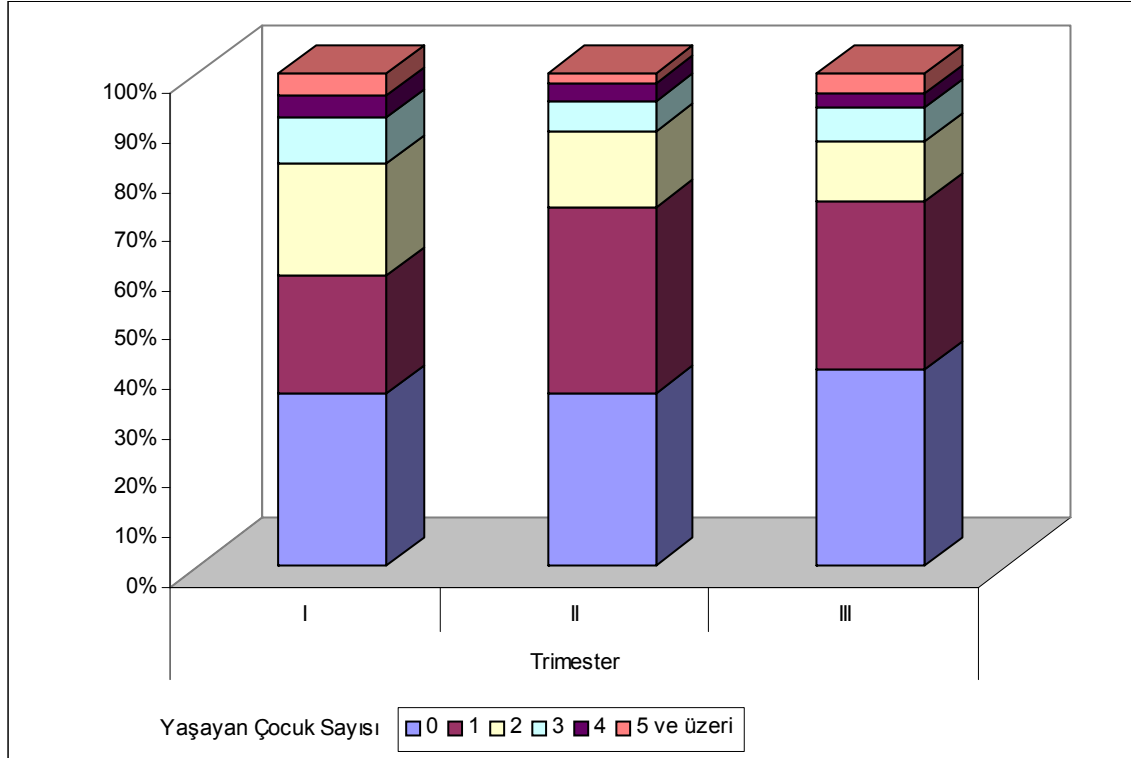


Şekil 6: Trimesterlere göre Abortus dağılımı

I. trimesterdeki olguların yaşayan çocuk sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama yaşayan çocuk sayısı 1.4 ± 1.4 ve medyan değeri 1'dir. I. trimesterdeki yaşayan çocuk sayısı dağılımına bakıldığında olguların % 34.8'inin yaşayan çocuğunun olmadığı, %65.2'sinin yaşayan çocuk sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

II. trimesterdeki olguların yaşayan çocuk sayıları 0 ile 11 arasında değişmekte olup; ortalama yaşayan çocuk sayısı 1.2 ± 1.5 ve medyan değeri 1'dir. II. trimesterdeki yaşayan çocuk sayısı dağılımına bakıldığında olguların % 35'inin yaşayan çocuğunun olmadığı, %65'nin yaşayan çocuk sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

III. trimesterlerdeki olguların yaşayan çocuk sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup; ortalama yaşayan çocuk sayısı 1.1 ± 1.3 ve medyan değeri 1'dir. III. trimesterlerdeki yaşayan çocuk sayısı dağılımına bakıldığında olguların % 39.7'sinin yaşayan çocuğunun olmadığı, %60.3'nün yaşayan çocuk sayısının bir ve üzerinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).



Şekil 7: Trimesterlere göre Yaşayan Çocuk Sayısı dağılımı

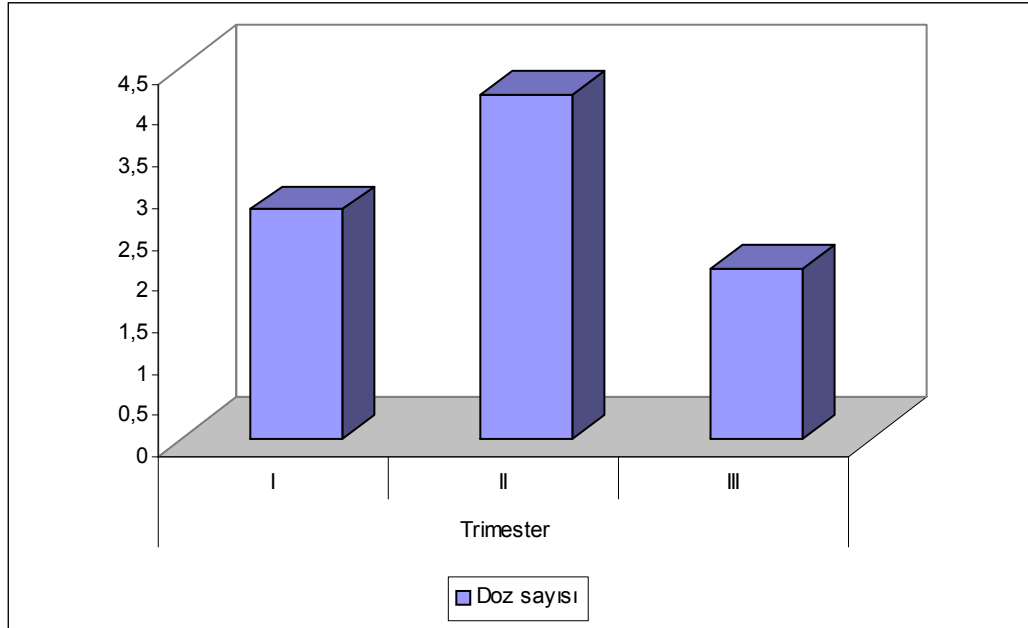
Tablo 3: Trimesterlere göre Doz ve Geçen Zaman dağılımı

	Trimester			p
	I (Ort±SD)	II (Ort±SD)	III (Ort±SD)	
Doz sayısı	2,77±1,50	4,16±2,90	2,05±1,33	0,001**
Geçen Zaman (Saat)	12,88±8,39	17,49±12,30	12,70±9,51	0,002**
Yatış Günü	1,85±0,66	2,62±1,15	2,30±0,86	0,001**

Kruskal Wallis Test

** $p < 0.01$

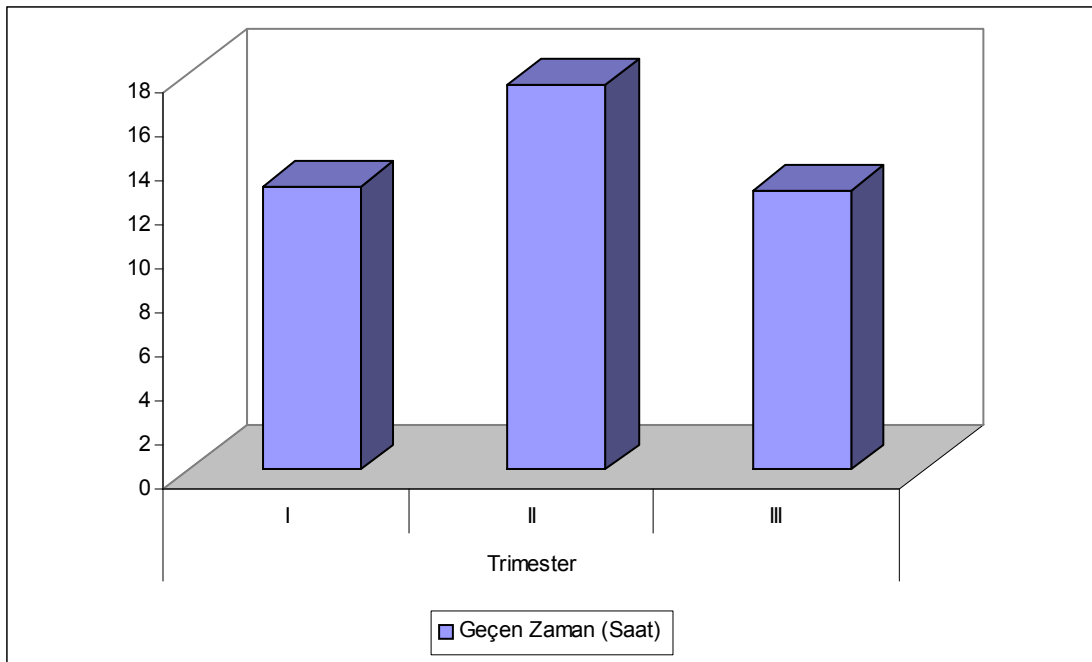
I. trimesterdeki olgulara uygulanan doz sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte olup; ortalaması 2.8 ± 1.5 , medyanı 3'tür. II. trimesterdeki olgulara uygulanan doz sayısı 1 ile 12 arasında değişmekte olup; ortalaması 4.2 ± 2.9 , medyanı 3'tür. III. trimesterdeki olgulara uygulanan doz sayısı 1 ile 6 arasında değişmekte olup; ortalaması 2.1 ± 1.3 , medyanı 2'dir (Tablo 3). Doz sayısına göre trimesterler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). II. trimesterdeki olgulara uygulanan ortalama doz sayısı; I. trimesterdeki ($p:0.003$; $p < 0.01$) ve III. trimesterdeki ($p:0.001$; $p < 0.01$) olgulara uygulanan ortalama doz sayısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. I. trimesterdeki olgulara uygulanan ortalama doz sayısı; III. trimesterdeki olgulara uygulanan ortalama doz sayısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001$; $p < 0.01$).



Şekil 8: Trimesterlere göre Doz Sayısı dağılımı

I. trimesterde ilaç uygulananımdan abort gerçekleşene kadar geçen zaman 2 saat ile 48 saat arasında değişmekte olup; ortalaması 12.9 ± 8.4 saat, medyanı 11 saattir. II. trimesterde ilaç uygulananımdan doğum gerçekleşene kadar geçen zaman 3 saat ile 48 saat arasında değişmekte olup; ortalaması 17.5 ± 12.3 saat, medyanı 13 saattir. III. trimesterde ilaç uygulananımdan doğum gerçekleşene kadar geçen zaman 3 saat

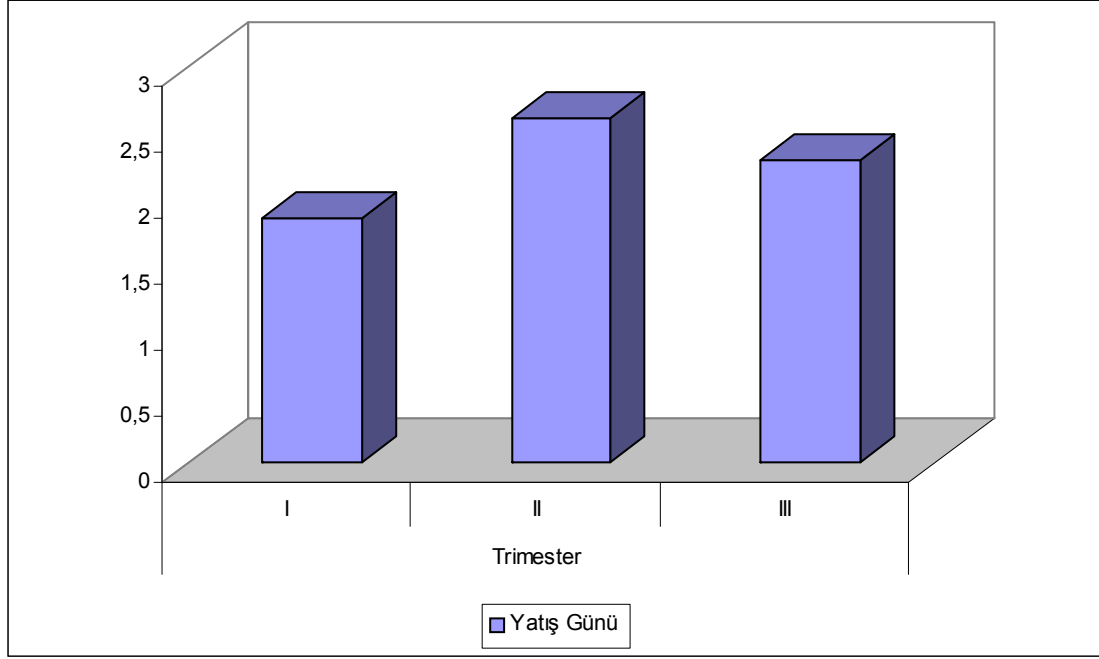
ile 40 saat arasında değişmekte olup; ortalaması 12.7 ± 9.5 saat, medyanı 9 saattir(Tablo 3). Geçen zamana göre trimesterler arasında istatistiksel olarak ileri düzeye de anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). II. trimesterdeki olguların geçen zamanları; I. trimesterdeki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeye de uzunken ($p:0.016$; $p < 0.05$); III. trimesterdeki olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeye de anlamlı uzundur ($p:0.001$; $p < 0.01$). I. ve III. trimesterdeki olguların geçen zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.432$; $p > 0.05$).



Şekil 9: Trimesterlere göre doğuma kadar geçen zaman dağılımı

I. trimesterdeki olguların hastanede ortalama kalış süreleri 1 gün ile 4 gün arasında değişmekte olup; ortalaması 1.8 ± 0.7 gün, medyanı ise 2 gündür. II. trimesterdeki olguların hastanede ortalama kalış süreleri 1 gün ile 7 gün arasında değişmekte olup; ortalaması 2.6 ± 1.2 gün, medyanı ise 2 gündür. III. trimesterdeki olguların hastanede ortalama kalış süreleri 1 gün ile 6 gün arasında değişmekte olup; ortalaması 2.3 ± 0.9 gün, medyanı ise 2 gündür(Tablo 3). Hastanede ortalama kalış süresine göre trimesterler arasında istatistiksel olarak ileri düzeye de anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). I. trimesterdeki olguların hastanede kalış süreleri; II. trimesterdeki ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve III. trimesterdeki ($p:0.001$; $p < 0.01$) olguların

hastanede kalış sürelerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kısadır. II. ve III. trimesterlerdeki olguların hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.076; p>0.05).

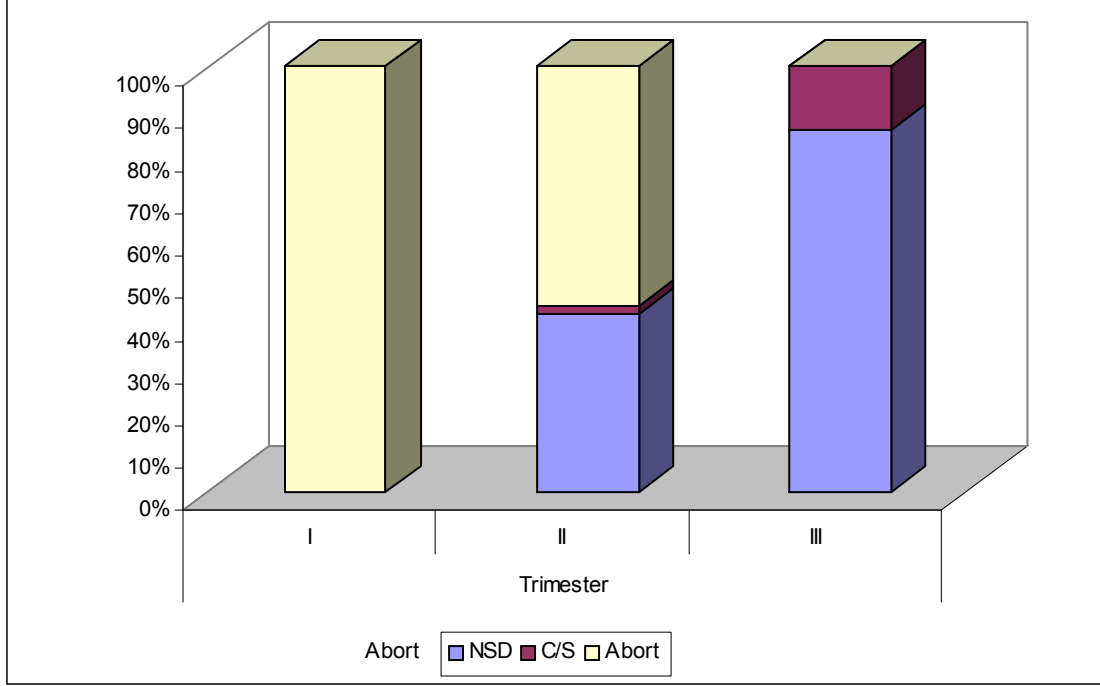


Şekil 10: Trimesterlere göre Hastanede Yatış Günü dağılımı

Tablo 4: Trimesterlere göre Doğum Şekli, Doğum Ağırlığı ve Apgar dağılımı

		Trimestir		
		I n (%)	II n (%)	III n (%)
Doğum Şekli	NSD	-	43 (% 41,7)	62 (% 84,9)
	C/S	-	2 (% 2,0)	11 (% 15,1)
	Abort	66 (% 100)	58 (% 56,3)	-
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Doğum ağırlığı (gr)		-	640±404	2714±881
Apgar		-	-	8,5±1,

II. trimesterdeki olguların % 56.3'ünde abort görülürken, % 41.7'si NSD ve % 2'si C/S ile doğum yapmıştır. III. trimesterdaki olguların % 84.9'u NSD ve % 15.1'i C/S ile doğum yapmıştır(Tablo 4).



Şekil 11: Trimesterlere Göre Doğum Şekli Dağılımı

II. trimesterdeki olguların doğum ağırlıkları 100 gr ile 1900 gr arasında değişmekte olup; ortalaması 640 ± 404 gr, medyanı 530 gr'dır. III. trimesterdeki olguların doğum ağırlıkları 690 gr ile 4150 gr arasında değişmekte olup; ortalaması 2714 ± 881 gr, medyanı 2930 gr'dır(Tablo 4).

III.. trimesterdeki olguların apgar düzeyleri 5 ile 10 arasında değişmekte olup; ortalaması 8.5 ± 1.0 ve medyanı 9'dur(Tablo 4).

Tablo 5: Trimesterlere göre Ek Tedavi, Komplikasyon, Başka Yöntem ve Ek Cerrahi dağılımı

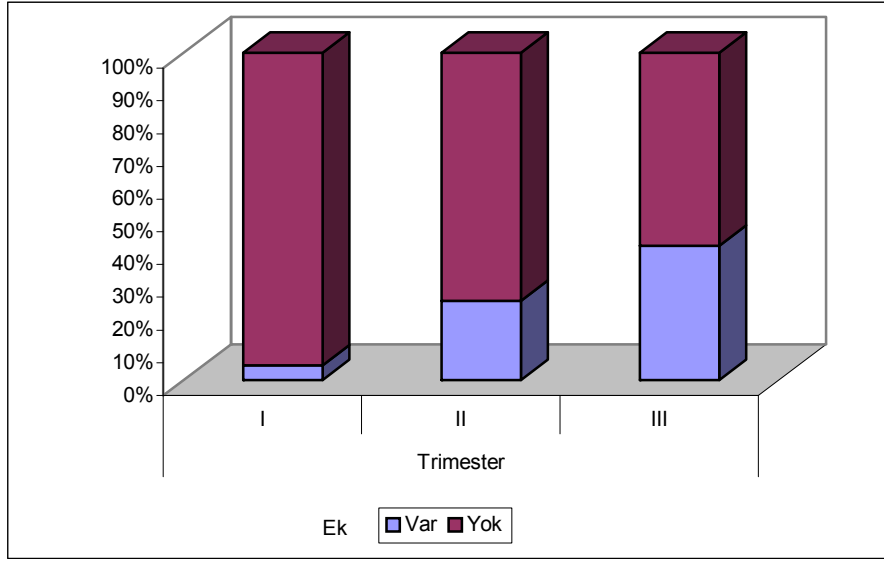
		Trimester			<i>p</i>
		I n (%)	II n (%)	III n (%)	
Ek Tedavi(Oksitosin)	Var	3 (% 4,5)	25 (% 24,3)	30 (% 41,1)	0,001**
	Yok	63 (% 95,5)	78 (% 75,7)	43 (% 58,9)	
Komplikasyon	Var	1 (% 1,5)	4 (% 3,9)	8 (% 11,0)	0,032*
	Yok	65 (% 98,5)	99 (% 96,1)	65 (% 89,0)	
Başka Yöntem	Var	-	7 (% 6,8)	1 (% 1,4)	0,030*
	Yok	66 (% 100,0)	96 (% 93,2)	72 (% 98,6)	
Ek Cerrahi(Küretaj)	Var	47 (% 71,2)	55 (% 53,4)	3 (% 4,1)	0,001**
	Yok	19 (% 28,8)	48 (% 46,6)	70 (% 95,9)	

Ki-kare testi uygulandı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

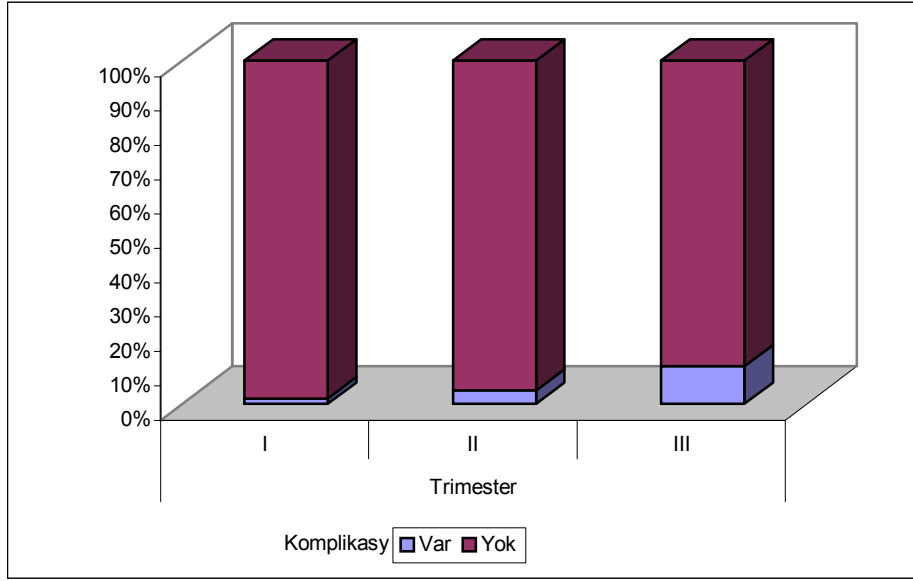
I. trimesterdeki olguların 3'üne (% 4.5), II. trimesterdeki olguların 25'ine (% 24.3) ve III. trimesterdeki olguların 30'una (% 41.1) ek medikal tedavi olarak % 1 oksitosin uygulanmıştır(Tablo 5). Ek tedaviye göre trimesterlar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). I. trimesterdeki olgulara ek tedavi uygulanma oranı (%4.5); II. trimesterdeki (%24.3) ve III. trimesterdeki (% 41.1) olgulara ek tedavi uygulanma oranlarından anlamlı şekilde düşüktür. II. trimesterdeki olgulara ek tedavi uygulanma oranı, III. trimesterdeki olgulara ek tedavi uygulanma oranlarından anlamlı şekilde düşüktür.



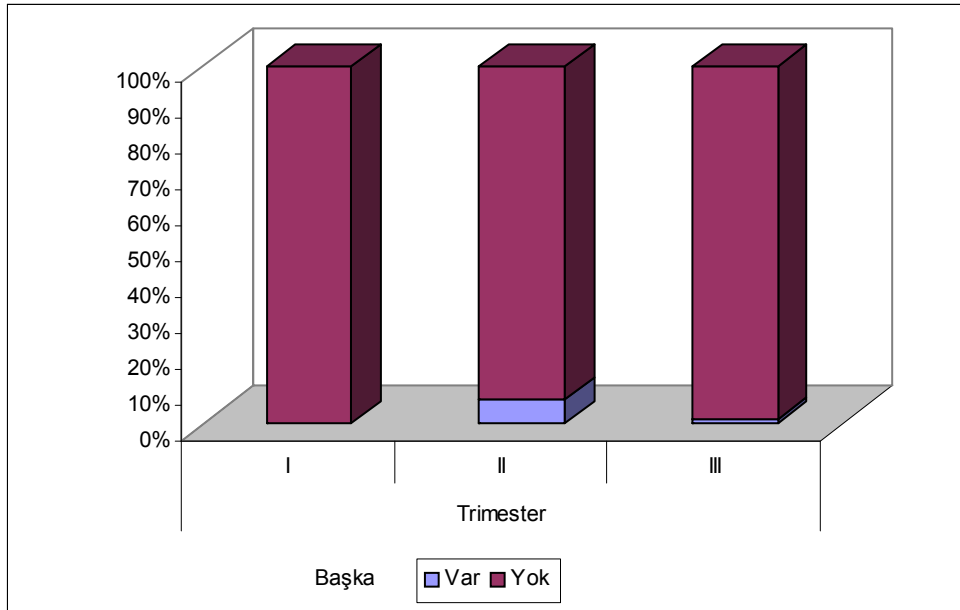
Şekil 12: Trimesterlere göre Ek Tedavi(oksitosin) Varlığı dağılımı

I. trimesterde sadece 1 olguda (% 1.5) komplikasyon (bulantı, kusma) görülmüştür. II. trimesterde 4 olguda (% 3.9) komplikasyon görülmüştür. Komplikasyon görülen olguların 2'sinde bulantı/kusma görülürken; 1'er olguda uterus rüptürü ve dekolman plasenta görülmüştür. III. trimesterde 8 olguda (% 11) komplikasyon görülmüştür. Komplikasyon görülen olguların 4'ünde bulantı ve kusma ; 2'sinde uterus rüptürü ve 2'sinde de hiperstimulasyon görülmüştür(Tablo 5). Komplikasyon varlığına göre trimesterler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). III. trimesterdeki olgularda komplikasyon görülme oranı (% 11); I. trimesterdeki (% 1.5) ve II. trimesterdeki (% 3.9) olgularda komplikasyon görülme oranlarından anlamlı düzeyde yüksektir

I. trimesterde hiçbir olguya başka bir yöntem gerek kalmadan misoprostole cevap alındı. II. trimesterde 7 olguda (% 6.8) misoprostole cevap alınmadığından vazgeçilerek rivanol uygulandı(Tablo 5). Başka yöntem varlığına göre trimesterler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). II. Trimesterdaki olgulara başka yöntem uygulanma oranı (% 6.8); I. Trimesterdaki (% 0) ve III. Trimesterdaki (% 1.4) olgulara başka yöntem uygulanma oranlarından anlamlı düzeyde yüksektir



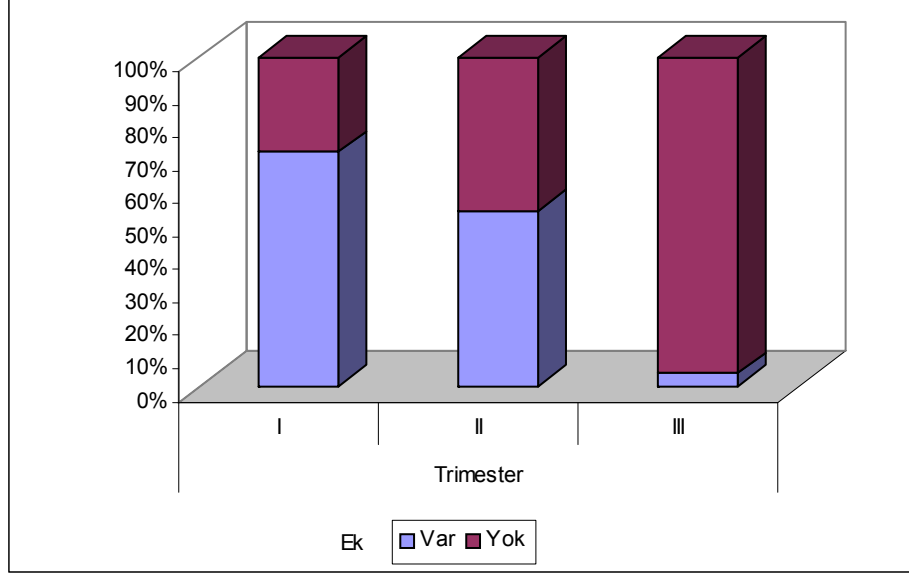
Şekil 13: Trimesterlere göre Komplikasyon Varlığı dağılımı



Şekil 14: Trimesterlere göre Başka Yöntem Varlığı dağılımı

I. trimesterdeki olguların 47'sine (% 71.2), II. trimesterdeki olguların 55'ine (% 53.4) ve III. trimesterdeki olguların 3'üne (% 4.1) ek cerrahi müdahale olarak küretaj uygulanmıştır (Tablo 5). Ek cerrahi varlığına göre trimesterler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). III. trimesterdeki olgulara ek cerrahi uygulanma oranı (%4.1); I. trimesterdeki (% 71.2) ve

II. trimesterdeki (% 53.4) olgulara ek cerrahi uygulanma oranlarından anlamlı şekilde düşüktür. II. trimesterdeki olgulara ek cerrahi uygulanma oranı, I. trimesterdeki olgulara ek cerrahi uygulanma oranlarından anlamlı şekilde düşüktür.



Şekil 15: Trimesterlere göre Ek Cerrahi Müdahale (Küretaj) Varlığı dağılımı

Tablo 6: Trimesterlere göre Başarı ve Vazgeçilme Nedenlerinin dağılımı

		Trimester		
		I n (%)	II n (%)	III n (%)
Başarı	Başarılı	66 (% 100,0)	93 (% 90,3)	62 (% 84,9)
	Başarısız	-	10 (% 9,7)	11 (% 15,1)
Vazgeçilme Nedeni	Cevap Alınamamış	-	7 (% 70,0)	1 (% 11,1)
	Dekolman plasenta	-	1 (% 10,0)	-
	Rudimenter Horn gebeliği	-	1 (% 10,0)	-
	Hellp send+ARY gelişmesi	-	1 (% 10,0)	-
	Fetal distres	-	-	6 (% 66,7)
	İlerlemeyen travay	-	-	2 (% 22,2)
		-	-	-

I. trimesterdeki olguların tamamında başarı sağlanmıştır (Tablo 6).

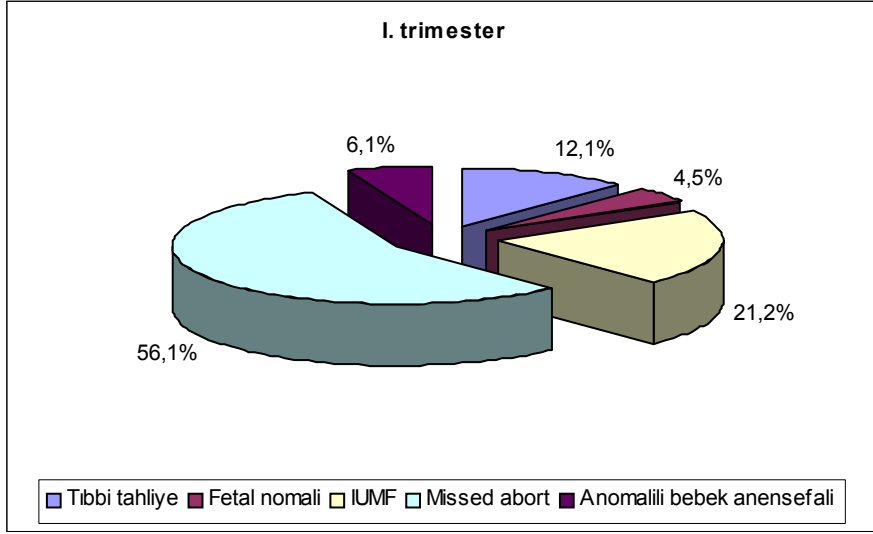
II. trimesterdeki olguların % 90.3'ünde başarı sağlanmıştır. Başarı sağlanamayan 10 olgudaki başarısızlık nedenlerinin dağılımına bakıldığında; 7 olgudan (% 70) cevap alınmadığı, 1'er olguda (% 10) rudimenter corn gebeliği rüptürü ve HELLP Send+ARY geliştiği görülmektedir(Tablo 6).

III. trimesterdeki olguların % 84.9'unda başarı sağlanmıştır. Başarı sağlanamayan 11 olgudaki başarısızlık nedenlerinin dağılımına bakıldığında; 1 olgudan (% 11.1) cevap alınmadığı, 6 olguda (% 66.7) fetal distress ve 2 olguda (% 22.2) ilerlemeyen travay görülmüştür(Tablo 6).

Tablo 7: Trimesterlere göre Endikasyon dağılımı

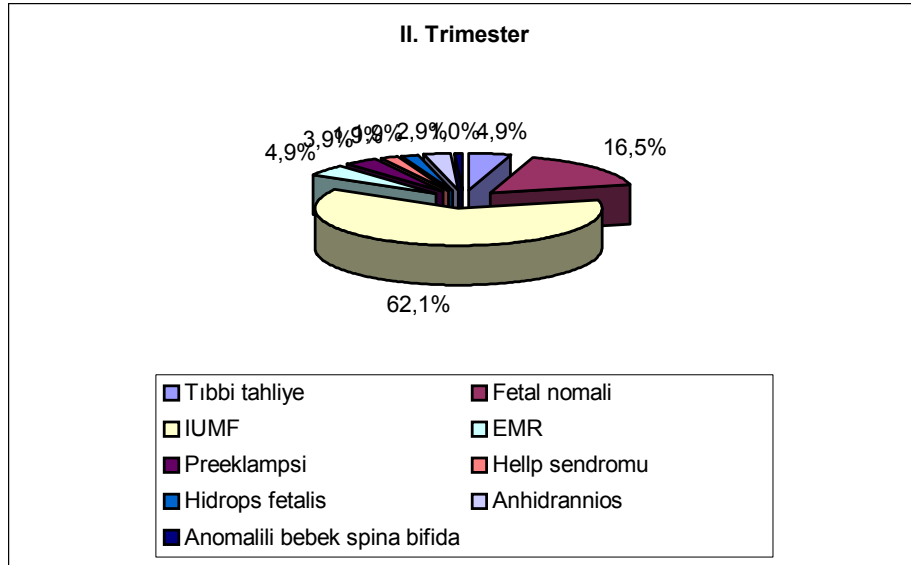
		Trimester		
		I n (%)	II n (%)	III n (%)
Endikasyon	Tıbbi tahliye	8 (% 12,1)	5 (% 4,9)	1 (% 1,4)
	Fetal anomali	3 (% 4,5)	17 (% 16,5)	-
	IUMF	14 (% 21,2)	64 (% 62,1)	33 (% 45,2)
	Missed abortus	37 (% 56,1)	-	-
	EMR	-	5 (% 4,9)	7 (% 9,6)
	Miad aşımı	-	-	23 (% 31,5)
	Preeklampsi	-	4 (% 3,9)	6 (% 8,2)
	Hellp sendromu	-	2 (% 1,9)	-
	Oligohidramnios	-	-	1 (% 1,4)
	Meternal renal yetmezlik	-	-	1 (% 1,4)
	Hidrops fetalis	-	2 (% 1,9)	-
	Anhidramnios	-	3 (% 2,9)	1 (% 1,4)
	Anomalili bebek (anensefali)	4 (% 6,1)	-	-
	Anomalili bebek (spina bifida)	-	1 (% 1,0)	-

I. trimesterdeki olguların % 56.1'inde missed abort, % 21.2'sinde IUMF, % 12.1'inde tıbbi tahliye, % 6.1'inde anomalili bebek anensefali ve % 4.5'inde fetal anomali saptanmıştır(Tablo 7).



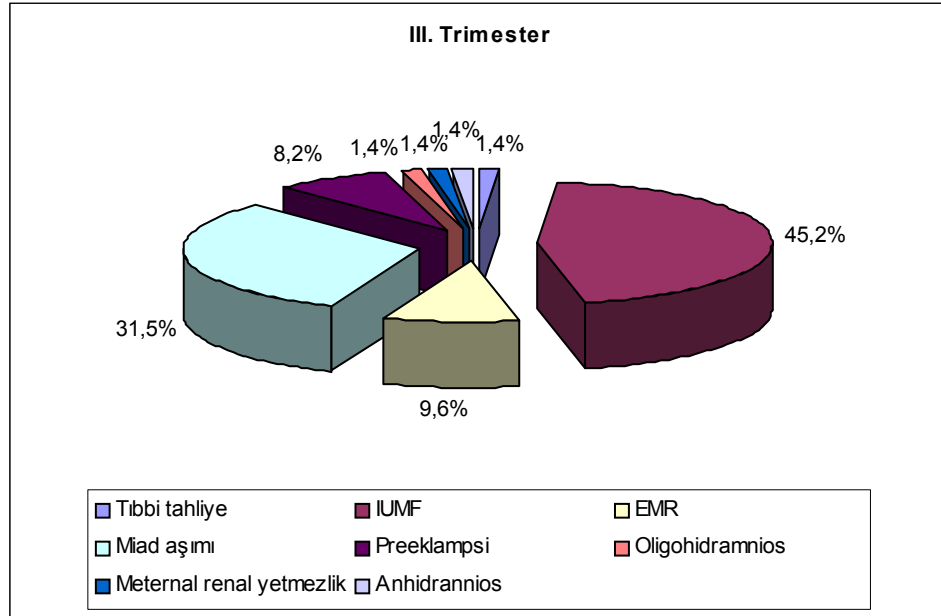
Şekil 16: I. Trimesterde Endikasyon dağılımı

II. trimesterdeki olguların % 62.1'inde IUMF, % 16.5'inde fetal anomali, % 4.9'unda tıbbi tahliye ve EMR, % 3.9'unda preeklampsi, % 2.9'unda anhidrannios, % 1.9'unda HELLP sendromu ve hidrops fetalis ve 1'er (% 1) olguda anomalili bebek (spida bifida) saptanmıştır(Tablo 7).



Şekil 17: II. Trimesterde Endikasyon dağılımı

III. trimesterdeki olguların % 45.2'sinde IUMF, % 31.5'inde miad aşımı, % 9.6'sında EMR, % 8.2'sinde preeklampsi ve 1'er (% 1.4) olguda tıbbi tahliye, oligohidramnios, maternal renal yetmezlik ve anhidrannios saptanmıştır(Tablo 7).



Şekil 18: III. Trimesterde Endikasyon dağılımı

Tablo 8: Endikasyonlara Göre Doz Sayısı ve Geçen Zaman Dağılımı

	n	Doz Sayısı		Geçen Zaman (Saat)	
		Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan
Endikasyon					
Tibbi tahliye	14	3,9±2,92	2	20,50±15,19	15
Fetal anomali	20	5,8±3,25	5	25,29±16,08	21
IUMF	111	3,1±2,07	3	14,03±8,74	12
Missed abortus	37	2,5±1,10	2	11,40±5,94	11
EMR	12	2,00±1,59	1	7,50±4,00	6
Miad aşımı	23	1,74±1,21	1	15,33±10,49	9,5
Preeklampsi	10	2,10±0,99	2	8,33±4,69	7
Hellp sendromu	2	2,00±0,00	2	6,50±2,12	6,5
Hidrops fetalis	2	8,00±2,83	8	35,00±7,07	35
Anhidrannios	4	2,75±0,96	2,5	14,00±6,24	12
Anomalili bebek (anensefali)	4	5,75±2,87	6,5	29,00±18,80	31

Tablo 9: Nullipar/Multipara göre Doz Sayısı ve Geçen Zaman değerlendirmesi

	Nullipar		Multipar		<i>p</i>
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
Doz Sayısı	3,8±2,8	3	2,7±1,9	2	0,015*
Geçen Zaman (Saat)	18,2±12,8	15	13,2±9,6	11	0,018*

Mann Whitney U test

**p<0.05*

Nullipar olgulara uygulanan doz sayısı, multipar olgulara uygulanan doz sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Nullipar olgularda geçen zaman, Multipar olgularda geçen zamandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). (Tablo 9).

V-TARTIŞMA

Klinik uygulamada obstetrisyen preterm, term ve postterm gebeliklerde servikal olgunluğu beklemeden doğum yaptırmak zorunda kalabilir. Gebeliğin devam ettirilmesinden kaynaklanan risk ile gebeliğin sonlandırılmasından kaynaklanacak riskin karşılaştırılmasına obstetrik denge denilmektedir (67).

Obstetrisyen gebeliği sonlandırmaya karar vermişse karşısına üç seçenek çıkmaktadır. Birincisi riski göze alarak servikal olgunlaşmanın doğuma uygun hale gelmesini beklemek, ikincisi hastaya sezaryen ile doğum yaptırmak ve üçüncüsü servikal olgunluğu arttırmaya çalışarak doğum indüksiyonu yapmaktır. Kısa ve uzun dönemde anne ve fetüsün karşılaşacağı riskler göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında en mantıklısı üçüncüsüdür (67). Doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanımı günümüzde en çok uygulanan yöntemdir (28).

Uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu doğum süresini ve sezaryen ile doğuma gidişi artırmakta, serviksin uygun hale getirilmesi ile hem indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre kısalabilmekte, hem de sezaryen ihtiyacı azalabilmektedir (68). Prostaglandin E1 ucuz ve kolay saklanabilen bir ajan olmasına rağmen servikal olgunlaştırma amacıyla ruhsatlandırılmamış olması bu ajanın kullanımını sınırlamıştır. Yine de dünya genelinde düşük dozlardaki kullanımı devam etmektedir. Güncel literatürde prostoglandin E1 analogu olan misoprostolün uygun olmayan serviks varlığında doğum indüksiyonu için kullanılabileceği bildirilmektedir (69,70). Ancak misoprostol için etkili ve güvenilir uygulama şeklinin ve dozunun ne olması gerektiği konusunda henüz fikir birliğine varılabilmiş değildir (70,71).

Retrospektif yöntemle yaptığımız çalışmamızda, Ocak 2001 – Ekim 2007 tarihleri arasındaki klinik kayıtları esas alınıp taranarak, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tıbbi nedenlerle gebeliğin sonlandırılması gereken ve intravaginal misoprostol ile gebeliği sonlandırılan olguların arşiv dosyalarındaki kayıtlar esas alınarak verilerine

ulaşabildiğimiz 242 olgu değerlendirmeye alındı.Çalışmamızın amacı her üç trimesterde serviksi olgunlaştırma ve doğum eylemi indüksiyonunda sık kullanılan bir ajan olan Misoprostol (PGE 1 -Cytotec®) kullanımının etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından gözden geçirmektir.

Ultrasonografi ile ölü fetus ve anomalilerin tanısının konulabilmesi kadın doğum hekimlerini birinci ve ikinci trimesterde gebelik sonlandırılmasıyla karşı karşıya getirmektedir. Birinci ve ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostol kullanımı; non invazif, uygulanımı kolay, maliyeti düşük, çabuk sonuç veren ve güvenli uygulanması önem kazanmıştır(72). Çalışmamızda birinci trimester 66 vakada misoprostol uygulanımı sonrasında % 100'de abort gerçekleşti. Abort sonrasında 47(%71) vakada küretaj uygulandı. Misoprostol ile yapılan çalışmalarda Carbonell ve ark. 9-12 haftalık gebelerde %85, 12-15 haftalık gebelerde %80 komplet abortus oranları bildirmişlerdir (73,74). Çalışmamızda başarının yüksek olmasının incomplet ve komplet abortus ayırımı yapılmaksızın abortus gerçekleşen tüm vakaların başarılı olarak değerlendirilmesine bağlı olabilir.

İkinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında dilatasyon ve küretaj oldukça etkilidir. Ortaya çıkabilecek komplikasyonlar doğum hekiminin yeteneğine ve deneyimlerine bağlıdır. Prostaglandin analoglarının kullanımıyla gebeliğin medikal yoldan sonlandırılması non invazif alternatif bir yöntemdir. Çalışmamızda 15-28 hafta arasında olan 103 hastanın gebeliğinin sonlandırılması için misoprostol uygulandığı gözlemlendi. Bunlardan 93(%90.3) vakada misoprostol ile düşüğün gerçekleştiği tespit edildi. Bugallo ve ark. 22 haftaya kadar olan gebelerde %89 komplet abortus oranları bildirmişlerdir. (75) Özdemir ve ark. 123 olgu üzerinde yaptıkları ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostol kullanımında %91 başarı gerçekleştiğini bildirmişlerdir(76).

İkinci trimester medikal düşüklerden sonra rest plasenta veya inkomplet abortus önemli problem olarak karşımıza çıkmakta ve cerrahi müdahale gerektirmektedir. Misoprostolün bu amaçla kullanıldığı ilk çalışmalarda %80 ve daha fazla olguya küretaj yapılmak zorunda kalındığı bildirilmiştir. (77, 78) Daha sonraki çalışmalarda bu oranın %5 ve daha altına düştüğü bildirilmiştir.(79,80) Çalışmamızda

medikal tedavi ile gebeliği sonlandırılan ikinci trimesterdeki vakalardan 55 (%53.4)'ne abort sonrasında küretaj işlemi uygulandı.Çalışmamızda misoprostol sonrası küretaj uygulananın yüksek olmasının abort sonrasında kanamanın sınırlanması ve rest plasenta açısından kontrol etmek amacıyla küretaj uygulanmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Mevcut çalışmada 3.trimester gebelerde intravaginal yoldan dört saatte bir 50 microgram uygulanan misoprostol ile %84.9 başarı ve indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre 12.7 saat bulundu. Aynı doz uygulamalarda Chuck ve Huffager bu süreyi 11.4 saat bulurken , Campos ve ark. 9.2 saat, Özden ve ark. 8.7 saat, Kumru ve ark. ise 7.3 saat olarak bulmuşlardır(81-84). Sonuçlarımız yukarıda bahsedilen araştırmacıların sonuçlarına benzer olup kullanılan dozun ve uygulama yolunun etkin olduğu düşündürmektedir. Dört saatlik vaginal uygulamalar ile stabil plazma ilaç konsantrasyonları elde edilebildiği için , dört saate bir doz intervallerinin uygun olduğu , daha sık aralıklarla uygulamaların artmış hiperstimulasyon riski ile birlikte olduğu bildirilmektedir.(69,85,86) .Bizim sonuçlarımız da bu uygulama protokolünün etkili olduğunun düşündürmektedir.

Çalışmamızda üçüncü trimester gebelerin 27'sinde(%36.98) tek doz misoprostol uygulamasından sonra doğum gerçekleşmiştir. Sanches-Ramos ve ark. intravaginal misoprostol uygulamalarının toplandığı ve karşılaştırıldığı sistematik derlemelerinde 50 microgram tek doz sonrası doğumun %39 hastada gerçekleştiğini rapor etmişlerdir(70). Özden ve ark. sadece erken membran rüptürlü olgular üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında gebelerin %71'de tek doz ile etkili kontraksiyonların ve doğumun oluştuğunu bildirmişlerdir(83). Kumru ve ark. intravaginal 50 microgram tek doz sonrası doğumun %35 hastada gerçekleştiğini rapor etmişlerdir(84). İndüksiyon endikasyonlarının, membran rüptüre olup olmasının ve paritenin misoprostol ile elde edilen sonuçları etkilemesi nedeniyle biz de farklı sonuçların yukarıdaki nedenlerden olabileceğini düşünmekteyiz(70,87).

Çalışmamızda miad canlı gebeliklerde misoprostol uygulaması sonrası sezaryen oranı %15.1 olarak bulunmuştur. Misoprostol ile servikal olgunlaşmanın amaçlandığı çalışmalarda sezaryen oranı aynı doz uygulamalarda Özden ve ark. %9.7,

Shetty ve ark. %22.8 ve Ferguson ve ark. % 39 olarak bildirmişlerdir(83,87,88). Bizim çalışmamızdaki % 15.1'lik sezaryen oranı literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzemekle birlikte genel popülasyondaki sezaryen sıklığından düşük görünmektedir. Miad canlı gebelerde geçirilmiş myomektomi, uteroplasti ve eski sezaryen gibi tanıları olan gebelere misoprostol uygulanmaması çalışmadaki sezaryen sıklığının düşük olmasına yol açtığını düşündürmektedir.

Ateş, bulantı, kusma ve ishal misoprostol uygulanmasına bağlı oluşabilecek yan etkilerdir. Shetty ve ark. vaginal misoprostol uygulamalarında %27.8 hastada bulantı ve kusma gördüklerini rapor etmişlerdir(87). Çalışmamızdaki 7(%2.89) vakadaki bulantı ve kusmanın misoprostole bağlı olduğunu düşündürmektedir. İndüksiyon yapılmamış normal travay takibinde de bulantı ve kusma görülmesinden dolayı bazı vakalardaki bulantı ve kusmaların misoprostole bağlanmamasından dolayı çalışmamızda az vakada saptanmış olabilir.

Çalışmamızda canlı miad gebelerde fetal distres tanısıyla sezaryen ile doğurtulanlar da dahil olmak üzere 5. Dakika APGAR skoru ortalama 8.5olarak bulundu, 7'nin altında olan bir bebek vardı.

Misoprostol ile gebeliği sonlandırılan üç vakada uterus rüptürü tespit edildi. Bunlardan ilk ikisi 30 ve 37 haftalık intrauterin mort fetus tanıları ile yatırılan ve her ikisinde bir defa sezaryan ile doğum yapmış vakalardı. Her iki vakadada uterus alt segmentinin rüptüre olduğu gözlemlendi. Üçüncü vaka ise 17 haftalık intrauterin mort fetus tanısı ile yatırılarak misoprostol uygulanan, akut batın tablosu gelişmesi üzerine ultrasonografik olarak kontrol edildiğinde fetusun intrauterin gözlenmemesi ve batında serbest sıvı izlenmesi üzerine laparotomiye karar verilen hastanın laparatomisinde gebeliğin rudimenter uterin horna yerleştiği ve rüptüre olduğu izlenerek rudimenter horn eksize edilen vakamızdı. . Samuels ve Awonuga bicornuat uterus olarak takip edilen 18 haftalık anhidramniyozlu hastaya misoprostol uygulandı sonrasında uterin rüptür gelişmesi üzerine yaptıkları laparatomide bağlantısız rudimenter hornun rüptüre olduğunu gözlemişler ve uterin anomali şüphesinde misoprostol uygulanacaksa iyi bir ultrason yapılmasını ayrıca uterin anomali varsa MR önermiştir (89). Dickinson, gebelikleri 14-28 hafta arasında

değişen 720 ikinci trimester vakada misoprostol ile gebeliği sonlandırılan hastalardan 78'nin daha önce bir, 19'nun iki ve 4 'nün üç sezaryen geçirdiği seride rüptür vakası tespit etmediğini ifade etmektedir ve daha önce uterus alt segment insizyon sezaryen olan hastalarda misoprostol kullanılabilirliğini ifade etmektedir (90).

Sonuç olarak; bulgularımız, olgu sayısının sınırlı olmasıyla birlikte gebelik sonlandırılması ve doğum indüksiyonu amacıyla vaginal yoldan 50 microgram misoprostolun 4 saatlik aralıklarla uygulanmasının, gebelik sonlandırılmasının gerekli olduğu ve serviksin indüksiyon için uygun olmadığı gebelerde etkili olduğunu ve neonatal sonuçları olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Daha geniş ve farklı endikasyonlu populasyonlarda kullanımının, ilacın etkinliği ve güvenliği konusunda daha aydınlatıcı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

V. ÖZET

GİRİŞ –AMAÇ: Çalışmamızın amacı her üç trimesterde gebelik sonlandırmak amacıyla serviksi olgunlaştırma ve doğum eylemi indüksiyonunda sık kullanılan ajanlardan olan Misoprostol (PGE1-Cytotec®) kullanımını; etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyonlar açısından araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Retrospektif yöntemle yaptığımız çalışmamızda, Ocak 2001 – Ekim 2007 tarihleri arasındaki klinik kayıtları esas alınıp taranarak, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tıbbi nedenlerle gebeliğin sonlandırılması gereken olguların arşiv dosyalarındaki kayıtlar esas alınarak verilerine ulaşabildiğimiz 242 olgu değerlendirmeye alındı.

BULGULAR: Çalışmada dört saat ara ile 50 mikrogram misoprostol uygulanan hastalardan birinci trimester 66 vakada % 100’de abort gerçekleştiği , ikinci trimester 103 hastanın %90.3’de düşüğün gerçekleştiği ve üçüncü trimester 73 vakada %84.9 vaginal doğum gerçekleştiği tespit edildi.

SONUÇ: Vaginal yoldan 50 microgram misoprostolun 4 saatlik aralıklarla uygulanmasının, gebelik sonlandırılmasının gerekli olduğu ve serviksin indüksiyon için uygun olmadığı gebelerde etkili olduğunu ve neonatal sonuçları olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Daha geniş ve farklı endikasyonlu popülasyonlarda kullanımının, ilacın etkinliği ve güvenliği konusunda daha aydınlatıcı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Guy I. Benrubi, MD Labor Induction: Historic Perspectives. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol.43 429-432
2. Speert H. *Obstetrics And Gynecology In America: A history*. Baltimore: Waverly Pres, 1980
3. Leppert PC, *Anatomy and Physiology of Cervical Ripening*, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1995; vol.38. 267-279.
4. Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC: *Willians Obstetrics. Physiology of pregnancy*. 19 th Ed. Norwalk: Prentice-Hall, Inc. 1993;81-246.
5. Miramoto T, Arai K, Hirkawa S, Nagai Y. Immunohistochemical Studies on Collagen Types in the Uterine Cervix in Pregnant and Nonpregnant State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982;156:138-144
6. Goliehowski AM, King SR, Mescaro K, Pregnancy-related changes in rat cervikal glycosaminoglycans. *Biochem J*. 1980; 192 1-8
7. Leppert PC, Cerrata CM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in human cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986; 155:219-224
8. Hamid Hadi, MD *Cervical Ripenning and Labor İnduction: Clinical Guidelines* . *Clinical Obstetncs And Gynecology* 2000 Sep Vol.43 524-536
9. Jack Ludmir, MD and Harish M. Sehdev, MD *Anatomy and Physiology of the Uterine Cervix*, *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 433 -439
10. Kao KYT, Leslie JG: Polymorphism in human uterine collagen. *Connect Tissue Res*. 1977; 5:127-129
11. Leppert PC. Cervikal softening, effacement and dilatation: A complex biocemical cascade. *Journal of Maternal and Fetal Medicine*.1992;213-223
12. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al.,eds.*The anatomy of the cervix*. İn: *Willians Obstetrics*. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993;65-67

13. Leppert PC. Uterine cervical elastin in normal and abnormal mammalian gestation and parturition. PhD Thesis. Graduate School of Arts and Sciences, Columbia University. Ann Arbor, MI : University Microfilms, 1986
14. Kleissl HP, Van der Rset M, Naftolin F , Glorieux FH, de Leon H. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;130:748-753
15. Leppert PC, Yu SY. Three dimensional structures of uterine elastic fibers: Scanning electron microscopic studies . *ConnectTissue Res.* 1991; 26:15-31
16. Fernando Arias , MD , PhD, Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins. *Clinical Obstetncs And Gynecology* 2000 Sep Vol 43, 455-468
17. Woessner JF Jr, Kokenysi R. Relationship between dilatation of the rat uterine cervix and a small dermatan sulfate proteoglican. In :Leppert PC, Woessner JF, eds. *The Extracellular Matrix of the Uterus, Cervix and Fetal Membranes.* Ithaca, NY: Perinatology 1991; 97-104
18. Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Prostaglandins.* 5 th Ed. Maryland: Williams and Wilkins, 1994;291 – 317
19. Sokol RJ, Brindly BA: Practical diagnosis and management of abnormal labor. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 6 th Ed. Phialdelphia: S.B.Lippincott Company, 1990; 585 – 638.
20. Russel KP, Biswas MK: The course and conduct of normal labor and deliver. In: Pernol MC editors. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* Norwalk: Appleton and Lange, 1991;198-224
21. Hirst JJ, Halushan GJ, Cook MJ, Novy MJ: Plasma oxytocin and nocturnal uterine activity: Maternal but not fetal concentrations increase progressively during late pregnancy and delivery in rhesous monkeys. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1993 169; 415-421

22. Lefebure Y, Proulx L, Elie R, Poulin O, Lanza E: The effect of RU-38486 on cervical ripening. *Clinical Studies. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990 162;61-65
23. Altınok T, Aksu MF, Atasü T: Doğumun başlamasında gebe Progesteron, 17 beta östradiol ve kortizol düzeylerinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1983 14;339,
24. Macer J, Bochanan D, Yasehura ML: Induction of Labor With Prostaglandin E2 Vaginal Suppositories. *Obstet. Gynecol.* 1984;63:664-668.
25. Aksu MF, Avunduk B, Atasü T: Abortifacient efficacy of prostaglandin F2 alpha in cases of missed abortion and missed labor, Comment on its benefit vs. risks. *Med Bull Ist* 1980 13; 112
26. Schneider KTM, Lüftner D, Rath W: Efficacy and safety of a 2-tier prostaglandin labor induction schedule. *J. Perinat. Med.* 1994 22; 399-407
27. Shmygol A, Gullam J, Blanks A, Thornton S. Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility. *Acta Pharmacol Sin.* 2006 27(7):827-32
28. Thurnav GR, Rayburn WF: Cervical ripening agents and uterine stimulants. In Rayburn WF, Zuspan FP: *Drug therapy in obstetrics and Gynaecology*, 3rd ed. St Louis, Mosby Year Book. 1993 P 229
29. Bland E, Oppenheimer L, Wen SW: The effect of a change in remuneration on obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:20
30. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III, John C. Hayth, Katharine D. Wenstrom. *Induction and Augmentation of Labor*; Williams Obstetrics 2001 page 469-481
31. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964 24:266-8
32. Riskin-Mashiah S, Wilkins I. Cervical ripening. *Obstet Gynecol* 01m North Am. 1999. Review. 26(2):243-57

33. Dalui R, Suri V, Ray P, Gupta I. Comparison of extraamniotic Foley catheter and intracervical prostaglandin E gel for preinduction cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 2005 84(4):362-7
34. McColgin SW ,Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Morrison JC: Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993 169:71.
35. McColgin SW, Hampton HL, McCaul JF , Hovard PR, Andrew ME, Morrison JC: Stripping of membranes at term:Can it safely reduce the incidence of postterm pregnancy? *Obstet Gynecol* 1990 76:678
36. McColgin SW, Patrissi GA, Morrison JC: Stripping the fetal membranes at term: Is the procedure safe and efficacious? *J Reprod Med* 1990 35:811,
37. Woodman WB: Induction of labor at eight month, and delivery of a living child in less than four hours by Dr. Barnes's method. 1863 *Lancet* I:10
38. Sherman DJ, Frenkel E, Pansky M, Caspi E, Bukovsky I, Langer R. Balloon cervical ripening with extra-amniotic infusion of saline or prostaglandin E2: a double-blind, randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 2001 97(3):375-80
39. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli I, Caspi E, Bukovsky I. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon:clinical experience and review. *Obstet Gynecol Surv*. 1996 ;51(10):621-7 Review
40. Krammer J,O'Brien WF: Mechanical methods of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:280
41. Gilson GJ , Russell DJ, Isquierdo LA, Qualls CR, Curet LB: A prospective randomized evaluation of a hygroscopic cervical dilator, Dilipan , in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. . *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:145
42. Sanchez-Ramos L, Hsieh E, Pharmacological methods for cervical ripening and labor induction. *Current Women's Health Reports* 2003;3:55-60

43. De Ruiter J, Prostaglandines and Eicosanoids. Principles of Drug Action, Fall, 2002
44. Speroff L, Glass R, Kase NG Clinical gynecological endocrinology and infertility. Sixth edition, Baltimore, 1994. p351-378,492,
45. Katzung BG, Basic and clinical pharmacology. p803-815. Appleton & Lange, 1995
46. Urban R, Lemancewicz A, Urban J, Skotnicki MZ, Kretowska M. Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;10; 106(1):20-4
47. Fok WY, Leung TY, Tsui MH, Leung TN, Lau TK. Effect of prostaglandin E2 for cervical priming on fetal hemodynamics. J Reprod Med. 2005;50(9):697-700.
48. Chen L, Bauerova H, Slaninova J, Barany G. Syntheses and biological activities of parallel and antiparallel homo and hetero biscystine dimers of oxytocin and deamino-oxytocin. Pept Res. 1996; 9(3):114-21
49. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC: Oral administration of misoprostol for labor induction: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1997;89:392
50. Bennett KA, Butt K, Crane JMG, Hutchens D, Young DC: : A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. Obstet Gynecol 1998;92:481
51. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF: Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: A randomized, double-blind trial. Obstet Gynecol 1998; 92:810
52. Wing DA, Ham D, Paul RH: A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:11-55
53. Christensen FC, Tehranifar M, Gonzalez JL, Qualls CR, Rappaport VJ, Rayburn WF. Randomized trial of concurrent oxytocin with a sustained-release

dinoprostone vaginal insert for labor induction at term .Am J Obstet Gynecol. 2002.; 86(1):61 -5

54. Sitruk-Ware R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):48- 55.
55. Wing DA, Guberman O, Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):445-51
56. Karim SMM et al Menstruel induction with vaginal administration of 16,16 dimethyl trans delta 2 PGE1 methyl ester prostaglandins 1977; 14:615-6 18
57. Hernandez-Valencia M. Cervical ripening with prostaglandin E1: how an ambulatory method decreases the hospital stay in abortus with intrauterine fetal demise.*Fetal Diagn Ther*. 2003.;18(1):54-8
58. Peyser MR, Kupferminc MJ. Management of severe postpartum hemorrhage by intrauterine irrigation with prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol*. 1990.;162(3):694-6
59. Kelly AJ, Tan B, Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Library*, Issue 2,. Chichester, UK: John Wiley & Sons. 2006.
60. Du Vigneaud V, Denning Jr, Drabarek S, Chan WY. The synthesis and pharmacological study of 4- Decarboxamido-oxytocin (4-alpha- aminobutyric acid-oxytocin) and 5-decarboxyamido-oxytocin (5- alanine-oxytocin). *J Biol Chem*. 1964;39:472-8,
61. Krejci I, Barth T, Kupkova B, Fruhafova L, Flegel M, Zaoral M. Pharmacology of oxytocin-(1-6)-hexapeptide amide, vasopressin-(1-6)-hexapeptide amide and their deamino analogues. *Eur J Pharmacol*. 1973;24(2):179-82
62. Arısan K, *Doğum Bilgisi Cilt 2. 6. Baskı Çeltüt Matbaacılık Sanayi. İstanbul-1983* p947-951

63. Johnson N, Bryce FC. Could antiprogestones be used as alternative cervical ripening agents? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;62(3):688-90, 1990
64. Kayaalp O *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2*. Ayyıldız matbaası, Ankara, 1979.s1413-1496
65. Frydman R, Lelaidier C, Baton-Saint-Mleux C: Labor induction in women at term with mifepristone : A double-blind, randomized , placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992;80:972-975
66. Bell RJ, Permezel M , Mac Lennan A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening. *Obstet Gynecol* 1993;83:823-330
67. Gordon A and Calder AA:Cervical ripening. *Br J Hosp Med*. 1983;30:52-60
68. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1551-98.
69. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-80.
70. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002; 99:145-53.
71. Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1080-4.
72. El-Refaey H, Templeton A . Early induction of abortion by a combination of mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route . *Contraception* 1994;49:111-4
73. Carbonell JLL, Varela L, Valezco A, Tanda R: Vaginal mizoprostol for abortion at 10-13 weeks gestation. *Eur J contrac Rep Health C*1999; 4: 35-40

74. Carbonell JLL, Varela L, Valezco A, Tanda R: Vaginal mizoprostol for early second trimester abortion. *Eur J contrac Rep Health C* 1998;3: 93-98.
75. Bugallo A, Bigue C, Almeida L: Pregnancy interruption by vaginal mizoprostol . *Contraseption* 1993;36:226-229.
76. Özdemir A, Güralp H, Hızıroğlu S, Ertopçu K, Özdemir M, Haberal A. İkinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında PGE-1 ve PGE-2 'nin karşılaştırılması. *Jinekoloji Obstetrik* 1999;9(3):169-74
77. Thong KJ, Robertson J, Baird dt. Retrospective study of 932 second trimester terminations using gamprost. *Prostaglandins* 1992 ;44:65-74
78. Rodger MW, Baird DT. Pre-treatment with mifepristone reduces interval between prostoglandin administrations and expulsion in second trimester abortion. *Br.J . Obstet. Gynaecol* 1990;97:41-5.
79. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues : gemepros and misoprostol. *Lancet* 1994 ;343:1207-9.
80. El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum. Reprod* 1995;10:475-8
81. Chuck FJ, Ruffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1137-42.
82. Campos GA, Guzman S, Rodriguez JG, Voto LS, Margulies M. Misoprostol--a PGE1 analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59:190-6.
83. Ozden S, Delikara MN, Avcı A, Ficicioglu C. Intravaginal misoprostol vs. expectant management in premature rupture of membranes with low Bishop scores at term. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77:109-15.

84. Kumru S., Bostosun A., Şimşek M, Sapmaz E. Doğum İndüksiyonu İçin Intravaginal Misoprostol Uygulamasının Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Araştırılması Tklin Jineköl Obst 2004, 14:7-11
85. Ziemann M, Fong SK, Benowitz Nt, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
86. Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-45.
87. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG* 2001; 108:238-43.
88. James E. Ferguson II, Barbara H. Head, MD, Fred H, et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: A prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:273-80
89. Samuels TA, A wunoga A. Second-trimester rudimentary uterine horn pregnancy: rupture after labor induction with misoprostol. *Obstet Gynecol.*2005 Nov;106 (5 Pt 2):1150-2.
90. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior casarean delivery. *Obstet Gynecol.*2005 Feb;105(2):352-6