



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MİSOPROSTOLÜN TEK AJAN OLARAK KULLANILDIĞI

1. ve 2. TRİMESTER GEBELİK SONLANDIRMA İŞLEMLERİNDE

2017 FİGO DOZ YÖNERGESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF

OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem SÜRÜCÜ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Can NACAR

ADYAMAN 2021



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MİSOPROSTOLÜN TEK AJAN OLARAK KULLANILDIĞI

1.ve 2. TRİMESTER GEBELİK SONLANDIRMA İŞLEMLERİNDE

2017 FİGO DOZ YÖNERGESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF

OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem SÜRÜCÜ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Can NACAR

ADYAMAN 2021



ONAY SAYFASI

Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR danışmanlığında Dr. Adem SÜRÜCÜ tarafından yapılan “Misoprostolün Tek Ajan Olarak Kullandığı 1. Ve 2. Trimester Gebelik Sonlandırma İşlemlerinde 2017 Figo Doz Yönergesinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi” başlıklı tez çalışması .../.../202.. tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALINDA Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....:Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE.....:Prof. Dr. Memet ŞİMŞEK

**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

ÜYE.....: Doç. Dr.Sibel SAK

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

(İmza)

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
...../...../202..**

**Prof. Dr. Ali AYDIN
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Geniş ilmi bilgisi ile gerek beni ve gerekse de tüm öğrencilerini aydınlatıp mesleğim icabı en detaylı noktaları görme becerisini bana kazandıran, sonsuz anne merhametiyle hatalarımı hoş görüp düzelten, hataları hoş görüp düzeltme adabını öğreten, nezaketi tıp ilmiyle birleştirip en zor anlarda bile hassas ve anlayışlı davranmamızı sağlama becerisini bana kazandıran, Ana Bilim Dalı Başkanımız, Klinik Şefimiz ve eğitim sorumlumuz çok değerli hocam Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU'na sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, mesleki ve insani açıdan idol olarak gördüğüm, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı minnettar olduğum değerli hocam ve tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Can NACAR hocama, çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Doç. Dr. Talip KARAÇOR, Doç Dr Selçuk KAPLAN, Dr.Öğr.Üyesi Pınar KIRICI, Dr.Öğr.Üyesi Ercan CÖMERT hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimiz uzmanları ve asistanlarına, büyük özveri ile çalışan kliniğimizin tüm ebe, hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoşgörü ve paylaşmanın değerini öğreten anneme, babama; uzakta olsa da hep yanımda hissettiğim kardeşlerime, hayat arkadaşım sevgili eşime ve beni kendi evlatları yerine koyan eşimin değerli annesi ve babasına sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Adem SÜRÜCÜ

Adıyaman 2021

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLO DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XIII
ABSTRACT.....	XV
ONAY SAYFASI.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. EMBRİYOLOJİ.....	2
1.2. GEBELİK KAYBI (ABORTUS).....	7
1.2.1. PATOLOJİ.....	8
1.2.2. BİRİNCİ TRİMESTER SPONTAN GEBELİK KAYIPLARI.....	8
1.2.2.1. SPONTAN GEBELİK KAYIPLARININ POTANSİYEL NEDENLERİ:.....	9
1.2.2.1.1. FETAL FAKTÖRLER.....	9
1.2.2.1.2. MATERNAL NEDENLER :.....	11
1.2.2.1.3. İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER:.....	13
1.2.2.1.4. YAŞLANAN GAMETLER:.....	15
1.2.2.1.5. UTERİN DEFEKTLER:.....	15
1.2.2.1.6. SERVİKAL YETMEZLİK:.....	16
1.2.2.1.7. ANNENİN DİĞER HASTALIKLARI:.....	16
1.2.2.1.7.1. Paternal Nedenler:.....	16
1.2.2.1.7.1.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar:	17

1.2.2.1.7.1.2.	Tamamlanma şekline göre abortuslar:	17
1.2.2.1.7.1.3.	Klinik Seyrine Göre Abortuslar:.....	18
1.2.2.1.7.1.3.1.	Abortus imminens (Düşük tehdidi, Aİ).....	18
1.2.2.1.7.1.3.2.	Abortus insipiens (AIS):	20
1.2.2.1.7.1.3.3.	Missed Abortus(Gecikmiş Düşük)(MA):	20
1.2.2.1.7.1.3.4.	Anembriyonik gebelik:	20
1.2.2.1.7.1.3.5.	Septik abortus:.....	20
1.2.2.1.7.1.3.6.	-Tekrarlayan Gebelik Kaybı(Habitüel Abortus):	21
1.2.2.1.7.1.3.7.	TGK'da Etiyoloji	21
2.	İKİNCİ TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARI:.....	24
2.1.	İNSİDANS VE ETİYOLOJİ:.....	24
2.2.	DEĞERLENDİRME:.....	25
2.3.	İNDÜKLENMİŞ ABORTUS:.....	25
2.4.	SINIFLAMA:.....	26
2.5.	AYDINLATILMIŞ ONAM:.....	27
2.6.	DEĞERLENDİRME:.....	27
2.7.	ARAŞTIRMALAR:.....	27
2.8.	ABORTUS TEKNİKLERİ:.....	28
2.8.1.	TERMİNASYON KAVRAMI	28
2.8.2.	BİRİNCİ TRİMESTER ABORTUSLARI	29
2.8.3.	PROSEDÜR SEÇİMİ	29
2.8.4.	MEDİKAL ABORTUS (≤ 8 . Gebelik Haftası)	30
2.8.5.	PROTOKOL	31
2.8.5.1.	Metotreksat(MTX) ve Misoprostol	31
2.8.5.2.	Misoprostol (PGE1).....	31
2.8.5.3.	Misoprostolün Doğum Hekimliğinde Kullanımı	35
2.8.5.4.	Misoprostol Kontrendikasyonları	37
2.8.5.5.	Dezavantajları	37
2.8.5.6.	Diğer kullanım alanları;.....	37
2.8.6.	Mifepriston (RU-486):.....	38
3.	CERRAHİ PROSEDÜRLER:.....	38
3.1.	MANUEL VAKUM ASPIRASYON (≤ 10 . Gebelik Haftası):.....	38
3.2.	VAKUM ASPIRASYONU (≤ 13 . Gebelik Haftası):.....	39

3.3.	İŞLEM ÖNCESİ SERVİKAL DİLATASYON:.....	39
3.4.	İşlem Öncesi İlaçlar:.....	41
3.5.	Ağrı Yönetimi:.....	42
3.6.	PROSEDÜRLER:.....	43
4.	İKİNCİ TRİMESTER TERMİNASYON (> 13 HAFTA GEBELİK):.....	45
5.	CERRAHİ KÜRETAJ:.....	45
5.1.	DİLATASYON VE EVAKUASYON (D&E):.....	45
5.2.	PROSEDÜR:.....	46
5.3.	HİSTEROTOMİ VE HİSTEREKTOMİ:.....	47
6.	<i>TIBBİ (MEDİKAL) KÜRETAJ:</i>	47
6.1.	İntraamniotik Prostaglandinler ve Hiperotomik Sıvılar:.....	47
6.2.	Amniosentez Teknikleri:.....	47
6.3.	İM Carboprost (15-metil Prostaglandin F2, Prostin / 15M, Hemabate):....	49
6.3.1.	Endikasyonları	49
6.3.2.	Avantajları	49
6.3.3.	Dezavantaj.....	50
7.	KONSANTRE OKSİTOSİN İNFÜZYONU:.....	50
8.	MİSOPROSTOL:.....	50
9.	<i>D&E ve TIBBİ ABORTUSUN KARŞILAŞTIRILMASI:</i>	51
10.	ABORTUS KOMPLİKASYONLARI:.....	51
11.	ABORTUSLARIN GELECEKTEKİ GEBELİKLER ÜZERİNE ETKİSİ:.....	55
13.	GEREÇ VE YÖNTEM:.....	56
13.1.	Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü.....	56
13.2.	İstatistiksel Analiz.....	59
13.3.	BULGULAR:.....	59
13.4.	TARTIŞMA:.....	69
	KAYNAKÇA:.....	73

KISALTMALAR DİZİNİ

- **ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists**
- **WHO, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)**
- **CRL: Baş Popo Mesafesi**
- **D&C:Dilatasyon ve Küretaj**
- **DIC:Dissemine İntravasküler Koagülasyon**
- **CRL:Baş popo mesafesi**
- **GS:Gestasyonel Sac**
- **HbA1c: Hemoglobin A1c**
- **Hcg: Human Koryonik Gonadotropin**
- **HLA:Human Leukocyte Antigen**
- **LH:Luteinizan Hormon**
- **MHC:Major Histocompatibility Complex**
- **NO:Nitrik Oksit**
- **PGE1:Prostaglandin E1**
- **FIGO : International Federation of Gynaecology and Obstetrics**
- **TV USG: Transvajinal Ultrasonografi**
- **CDC:Hastalık Kontrol ve Önleme Merkez**
- **RIA:Rahim İçi Araç**
- **CMV:Sitomegalovirus**
- **HSV:Herpes Simpleks Virus**
- **LAC :Lupus Antikoagulanı**
- **ACA:Antikardiyolipin Antikoru**
- **TxA2 :Tromboksan A2**
- **AA :Araşidonik Asidi**
- **PGI2 :Prostasiklin**
- **H/S:Histeroskopi**

- **DES:Dietilstilbestrol**
- **AI:Abortus İmminens**
- **TGK: Tekrarlayan Gebelik Kaybı**
- **MTX :Metotreksat**
- **EP-2:E-Prostanoid 2**
- **EP-3 :E- Prostanoid 3**
- **RU-486: Mifepriston**
- **NSAI:Nonsteroid Antienflamatuar**
- **D&E:Dilatasyon Ve Evakuasyon**
- **PGF2:Prostaglandin F2**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Birinci haftada ovarian siklus, fertilizasyon ve implantasyon

Şekil 2: Blastokistin endometriyuma implantasyonu

Şekil 3: Blastokist implantasyonu ve 2-3 haftalık embriyonik amniyotik kavite ve yolk kesesi

Şekil 4: Karman enjektörü ve kanüller

Şekil 5 : Misoprostolün kimyasal yapısı

Şekil 6: Mizoprostol asidin oral ve rektal uygulamadan sonra zaman içindeki ortalama serum derişimi

Şekil 7: Laminaria yerleştirilmesi (tekli ve çoklu)

Şekil 8: Dilatasyon ve Küretaj

Şekil 9: FİGO 2017 misoprostol doz yönergesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Abortus olgularında kromozomal dağılım

Tablo 2. Terminasyon yöntemleri

Tablo 3. Misoprostol'ün verilış yollarına göre etkisi

Tablo 4. Tanımlayıcı veriler

Tablo 5. Tedavi protokolü özelliklerinin dağılımı

Tablo 6. Tedavi öncesi sonrası laboratuvar değerleri

Tablo 7. Tedavi protokolüne göre İşlem Başarısı karşılaştırması

Tablo 8. Gebelik haftası ve tedavi protokolüne göre işlem başarısı karşılaştırmaları

Tablo 9. Tedavi protokolüne göre EMR karşılaştırması

Tablo 10. Tedavi protokolüne göre hasta memnuniyeti karşılaştırması

Tablo 11. Tedavi protokolüne göre ilacı tolere etme karşılaştırması

Tablo 12. Tedavi protokolüne göre ağrı toleransı karşılaştırması

Tablo 13. Tedavi protokolüne göre Normal kanama karşılaştırması

Tablo 14. Tedavi protokolüne göre lekelenme karşılaştırması

Tablo 15. Tedavi protokolüne göre kramp karşılaştırması

Tablo 16. Tedavi protokolüne göre ateş karşılaştırması

Tablo 17. Tedavi protokolüne göre kusma karşılaştırması

Tablo 18. Tedavi protokolüne göre ishal karşılaştırması

Tablo 19. Tedavi protokolüne göre baş ağrısı karşılaştırması

Tablo 20. Tedavi protokolüne göre işlem sonrası USG karşılaştırması

Tablo 21. Tedavi protokolüne göre uygulanan doz sayısı karşılaştırması

Tablo 22. Tedavi protokolüne göre abortus süresi ve yatış süresi karşılaştırması

Tablo 23. Tedavi protokolüne göre abort öncesi ve sonrası lab değerlerinin karşılaştırması

Tablo 24. İnkomples regresyon riski lojistik regresyon analizi



**MİSOPROSTOLÜN TEK AJAN OLARAK KULLANILDIĞI1. Ve 2.
TRİMESTER GEBELİKSONLANDIRMA İŞLEMLERİNDE2017-
FİGO DOZ YÖNERGESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr Adem SÜRÜCÜ

ÖZET

Amaç:

Gebelik süresince maternal ve fetal nedenler ile gebeliğin sonlandırılması gerekebilir. Günümüzde Prostaglandin türevi ilaçlar(misoprostol),serviks olgunluğunu sağlama ve doğum indüksiyonu için sıklıkla kullanılmaktadır. Misoprostol kullanımının zamanı, endikasyonu veya geçirilmiş cerrahi öyküsü olanlarda kullanılacağı dozu belirlemek önemlidir. Çalışmamız, Misoprostol (PGE1-Cytotec®) kullanımını 2017 yılında FİGO tarafından yapılan doz yönergesine göre uygulamanın; etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyon açısından sonuçlarını incelemektedir.

Bu çalışmanın amacı uygulanan misoprostol protokollerinin klinik sonuçlar üzerine etkinliğinin retrospektif olarak incelenmesidir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri poliklinik ve servislerine Aralık 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve fetal veya maternal nedenler nedeniyle 1. ve 2. Trimesterde gebelik terminasyon kararı verilen 108 hastaya ait verilerin retrospektif olarak incelendiği kesitsel bir çalışmadır.

Terminasyon için kullanılacak Misoprostol , 2017 yılında yapılan FİGO doz yönergesinde belirtilen durumlara göre sublingual yoldan uygulandı. Abortus yapanların oranı, demografik sonuçları (yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite), geçirilmiş obstetrik işlemler (sezaryen ve küretaj sayıları), servikal uzunlukları, terminasyon sırasındaki gebelik haftaları not

edildi. Her bir gebe için kullanılan toplam ilaç miktarı, terminasyon işleminin süresi, ilaç uygulamasına bağlı işlem sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar araştırıldı.

İstatiksel analizler SPSS 24 kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için independent- sample T- test, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizler için istatistikî anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 108 gebenin yaşları 19-44 arasında değişmekte olup ortalama yaş 32'ydi.Olguların tamamında fetal kardiyak aktivite negatif olarak görülmüştür. Uygulanan misoprostol protokolleri sonrası 1 ile 18 saat içinde hastaların tamamında terminasyon gerçekleşmiştir. Uygulanan protokoller arasındaki demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastanemizde birinci ve ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında kullanılan misoprostol protokolünün etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir. FIGO'nun misoprostol kullanım yönergesinin klinik uygulanabilirliğinin belirlenmesi için daha geniş insan popülasyonlarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Misoprostol, Missed abortus.

1. AND 2. TRIMESTER PREGNANCY TERMINATION PROCEDURES MISOPROSTOL USED AS THE ONLY AGENT EFFECTIVENESS OF 2017 FIGO DOSE DIRECTIVE INVESTIGATION : A RETROSPECTIVE STUDY

Dr Adem SÜRÜCÜ

ABSTACT

Background and Aim: During pregnancy, pregnancy may be terminated due to maternal and fetal reasons. Today, Prostaglandin derivative drugs (misoprostol) are frequently used for cervical maturity and labor induction. It is important to determine the time of use of misoprostol, the indication, or the dose to be used in patients with a history of previous surgery.

Our study, the use of Misoprostol (PGE1-Cytotec®) according to the dosage instruction made by FIGO in 2017; examines its results in terms of efficacy, safety and complications. The aim of this study is to retrospectively examine the effectiveness of misoprostol protocols on clinic results.

Materials and Methods: This study is examined response in Adiyaman University Department of Obstetrics and Gynecology, between December 2017 and December 2019. The study is a retrospective study of 108 patients who applied to the obstetrics outpatient clinic and services and who were decided to terminate pregnancy in the first and second trimesters due to fetal or maternal is a cross sectional study.

The Misoprostol to be used for termination was administered sublingually according to the conditions specified in the FIGO dosage instruction made in 2017. The rate of abortion, demographic results (age, body mass index, gravida, parity), previous obstetric procedures (number of cesarean and curettage), cervical length, and weeks of gestation during termination were noted. The total amount of drugs used for each pregnant woman, the duration of the termination process, and the complications that occurred during and after the drug administration procedure were investigated.

Statistical analysis was done using SPSS 24. In comparisons between groups, independent-sample T-test was used for variables with normal distribution, and Mann-Whitney U test was used for variables that were not normally distributed. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyzes.

Results: The ages of 108 pregnant women included in the study varied between 19-44, and the mean age was 32. Fetal cardiac activity was found to be negative in all cases. Termination occurred in all patients within 1 to 18 hours after misoprostol protocols. When the demographic and clinical properties of the protocols were compared, there was no statistically significant difference between the variables ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, it shows that the misoprostol protocol used in first and second trimester pregnancy termination in our hospital is effective and reliable. Prospective studies in larger human populations are needed to determine the clinical applicability of FIGO's guidelines for misoprostol use.

Key words: Misoprostol, missed abortion.

GİRİŞ VE AMAÇ

Erken gebelik kayıplarında en önemli etkenlerden biri kromozomal anomaliler olmakla beraber plesantasyon anomalileri ve enfeksiyonlarda abortus nedeni olup, çoğu zaman gebelik kaybının nedeni bilinmemektedir. Herhangi bir implantasyon döneminde abortus oranı %30-40'tır (1). Herhangi bir gebelikte %20-25 abort meydana gelmektedir. Abortus sayısı arttıkça diğer gebelik abortus ile sonuçlanma oranı artmaktadır. Kanamalı gebenin abortus açısından değerlendirilmesi gerekmekte ve bu gebeliğin düşük ile sonuçlanma ihtimali mevcuttur(2). Gebeliğin herhangi bir zamanında maternal ya da fetal sebepler nedeniyle gebeliğin sonlandırılması gerekebilir(1,3). Günümüzde Prostaglandin türevi ilaçlar(misoprostol) tıbbi terminasyon için sıklıkla kullanılmaktadır(3). Misoprostol kullanımının endikasyonu, hangi haftada kullanımı, hangi dozda kullanımı, komplikasyonları, farklı otoritelerde farklı nedenler oluşturabilmektedir. Çalışmamız, Misoprostol (PGE1-Cytotec®) kullanımını 2017 yılında FİGO tarafından yapılan doz yönergesine göre uygulayıp; etkinlik, güvenilirlik ve komplikasyon açısından retrospektif olarak incelemektedir.

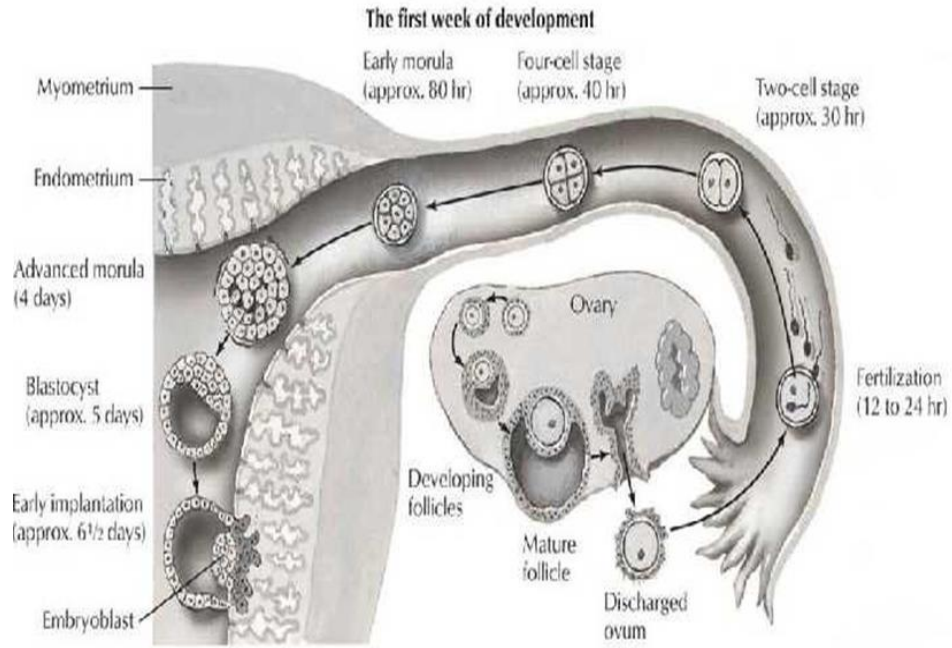
1. GENEL BİLGİLER

1.1.EMBRIYOLOJİ

Yaşamın ilk adımları, ovum ile spermin çoğunlukla %90 tuba uterinanın ampullasında karşılaşıp döllenmenin gerçekleşmesiyle başlamaktadır. İki hücrenin birleşmesi ile (haploid sayıda ; 22 somatik, 1 tane X veya Y) birleşmesi ile kromozon yapısı 46 olan zigot oluşmaktadır (4).

Tuba uterinada yaklaşık 3 gün kadar embriyo endometriuma gelmekte, zigot blastomer, morula, blastokist aşamasına gelip, yaklaşık 6. günde endometriuma implante olmaktadır(4).

Embrioblast (blastokistin iki hücre grubundan biri) hücre grubu embriyoyu oluştururken, blastokistin diğer hücre grubu olan trofoblast plasental ve fetal membranları oluşturmak üzere gelişir(4).



Şekil 1: Birinci haftada ovarian siklus, fertilizasyon ve implantasyon (Larry R. Cochard, PhD Netter's Atlas of Human Embryology Updated Edition Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012'den alınmıştır)

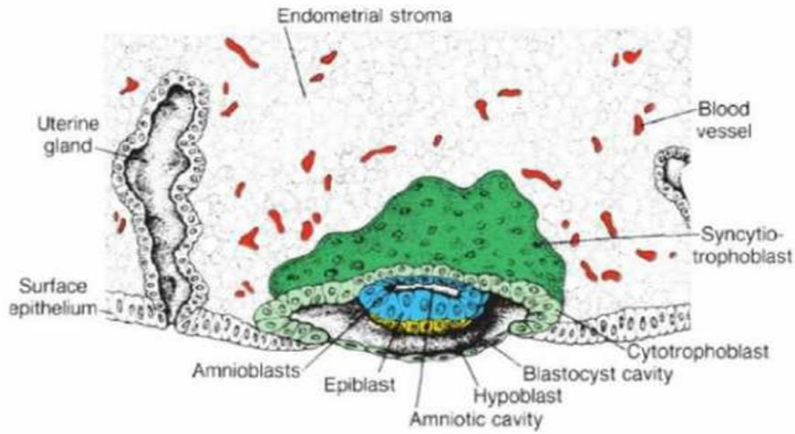
Değişik büyüme faktörleri, steroidler, sitokinlerin etki ve düzenlemesi ile blastokist implantasyonu ikinci haftanın sonuna doğru daha çok endometrium üst arka duvarına olacak şekilde tamamlanır (5).

Blastokistin genişlemesi ve enzimatik lizis etkisi ile 5. günde embriyoyu saran zona pellusida dejenerasyona uğrar ve gelişim aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi devam eder.

*Endometriyum epiteline 6. günde blastokist yapışır.

*7. günde sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast olmak üzere, trofoblast iki tabakaya ayrılır.

*Gelişimin 8. gününde sinsityotrofoblastlar tarafından endometrium dokuları kapiller ağlar, bağ dokusu ve bezler endometriumu aşındırmak ve implantasyona uygun hale getirmek üzere, erozyonize edilir.



Şekil 2: Blastokistin endometriyuma implantasyonu (Larry R. Cochard, PhD Netter's Atlas of Human Embryology Updated Edition Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012'den alınmıştır)

Trofoblastik invazyonun başlangıcında sitotrofoblastlardan sinsityotrofoblastlar oluşmaktadır. Ancak bu iki hücre grupları arasında bazı farklar mevcuttur. Sitotrofoblastlar tek nükleuslu, mitozu sık olan, sınırları belli

ve hormonal ve sitokin üretimi daha sınırlı olan hücrelerdir. Sinsityotrofoblastlar ise üretim açısından ana kaynak olup, hücre duvarı net izlenemeyen multinükleuslu hücrelerdir. Sinsityotrofoblastlar villus yapısının maternal tarafında bulunurlar(4).

*Sinsityotrofoblastlar içine kan dolu lakünler, dokuzuncu günde oluşup, endometriumda meydana getirdiği defekt bir plak ile blastokistin üzeri kapatılır.

* Onuncu ve onbirinci günlerde ilk uteroplental akım; bitişik lakümler birleşerek sinsityotrofoblastlar ile kapiller damarları harap ederek, lakünler ile anne kanı temas eder.

* On ikinci ve on üçüncü günlerde koryonik villuslar oluşur (Şekil 2).

* İkinci haftada implantasyon tamamlanıp, trofoblast diferansiyasyonu ve proliferasyonu meydana gelir. Primer vitellus kesesi ve ekstraembriyonik mezoderm oluşur. koryonik kaviteyi oluşturmak üzere, ekstraembriyonik çölom devreye girer. Primer vitellus kesesi, sekonder vitellus kesesi oluşurken kaybolmaya başlar:

* Sitotrofoblast ve embriyoblast arasında amniyotik kavite oluşur.

* Epiblast ve hipoblasttan oluşan, bilaminar embriyonik disk iç hücre kitlesince oluşur.

* Hipoblastın lokalize bir kalınlaşması olarak prekordal plak (kranial ve ağız bölgesi) gelişir.

* Gastrulasyon dönemi (doku farklılaşması ve organogenez) trilaminar disk oluşumu üçüncü haftada oluşur:

Primitif Çizgi; embriyonik diskin kaudal ucunda epiblast tabakasında lokal bir kalınlaşmadır. Bu çizgiden mezanşimal hücreler ve bunların da organize olması ile intraembriyonik mezoderm (3. germ tabakası) oluşur (6).

Mezanşimal hücreler amniyon ve vitellus kesesini kuşatan ekstra embriyonik mezoderm ile bağlantılıdır. Kloaka membranı ve notokord dışında mezoderm her yerde bulunur.

* Notokord Oluşumu; ektoderm ile endoderm arasında, primitif düğümdenkranialye doğru uzanan bir hücre kolonudur.

* Nöral Tüp Oluşumu; embriyonik ektodermin kalınlaşmasıyla kranialde

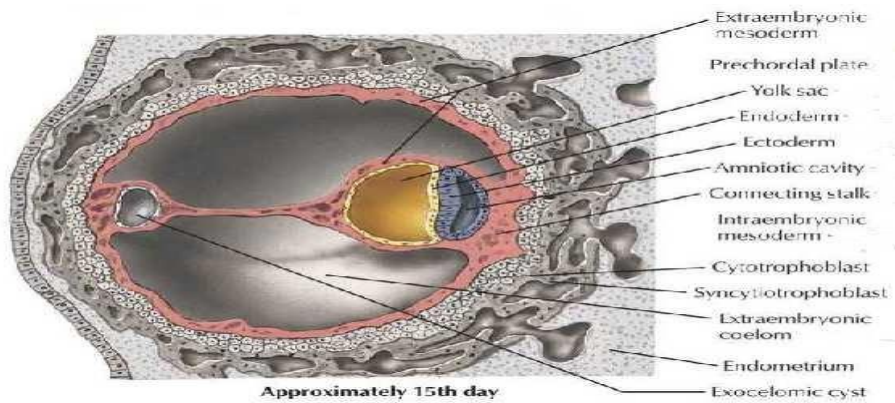
nöral plak oluşur ve nöral plak notokord tarafından uyarılıp, longitudinal bir oluk gelişir. Nöral kıvrımların kaynaşması ile nörilasyon başlar.

İntraembriyonik Çölom Oluşumu; Vücut boşluğu lateral mezoderm ve kardiyojenik mezoderm içinde izole boşluklar şeklinde oluşmaya başlar. Sonra veziküller birleşerek tek ve at nalı şeklinde bir boşluğa dönüşüp peritoneal boşluk gibi diğer vücut boşluklarının kökenini oluşturur.

Kan Damarları ve Kanın Oluşumu; İlk olarak koryon, allantois ve vitellus kesesinde ortaya çıkıp, embriyo içinde gelişirler, mezenşim kümeleri içindemezenşimal hücrelerden kaynaklanan endotel ile döşeli boşluklar belirir.

Daha sonra bu damarlar birleşerek primordial kardiyovasküler sistemi oluşturur. Üçüncü haftanın sonuna doğru kalp bir çift endotelyal tüp ile karakterizedir ve embriyo ile ekstraembriyonik membranlardaki (vitellus kesesi, göbek kordonu ve koryon kesesi) damarlar ile ilişki içindedir. Üçüncü haftanın sonunda primordial kardiyovasküler sistemi, endotelyal kalp tüplerinin birleşmesi ile oluşan tübüler kalp embriyo, vitellus kesesi, koryon ve bağlantı sapındaki damarlarla ilişkili olarak oluşturur. Vitellüs kesesi ve allantois duvarındaki kan damarlarının endotelinden primordial kan hücreleri kaynaklanır.

Koryon Viluslarının Oluşumunun Tamamlanması; Primer koryon villusları sekonder koryon villuslarına(mezenşimal odaklara sahip olduklarından) dönüşürler. Üçüncü haftanın sonlarına doğru sekonder koryon villuslarının içinde kapillerler gelişir ve tersiyer koryon villusları oluşur. Maternal ve



Şekil 3: Blastokist implantasyonu ve 2-3 haftalık embriyonik amniyotik kavite ve yolk kesesi(Larry R. Cochard, PhD Netter's Atlas of Human Embryology Updated Edition Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012'den alınmıştır)

embriyonik dolaşımlar arasındaki oksijen, besin maddelerinin alışverişini koryon villusları sağlar. Embriyonik gelişimin bu döneminde gestasyonel kese ve yolk kesesi belirgin hale gelir (Şekil 3)

Dördüncü haftada vücut şeklinde büyük değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta embriyo (2-3 mm uzunluğunda) hemen hemen düzdür ve yüzeyinde 4-12 somit seçilir. 26. günde embriyoda üç çift yutak kavisi gözlenir. Nöral tüpün ön açıklığı kapanmıştır. Ön beyin (prosensefalon), baş bölgesinde oldukça büyük çıkıntı oluşturur ve embriyoya tipik C şeklini embriyonun kıvrılması, kazandırır.

Ayrıca embriyonun uzun ve kıvrılmış bir kuyruğu 26-27. günlerde küçük şişkinlikler şeklinde üst ekstremiteler tomurcukları görülmeye başlar. Aynı zamanda otik çukurlar belirir. Lens plakları belirir ve alt ekstremiteler plakları belirgin bir hale gelir. Dördüncü haftanın sonunda karakteristik görünüm uzun ve ince bir kuyruktur. Kardiyovasküler sistemin ilk taslağı bu haftada oluşmuştur. Dördüncü haftanın sonunda nöral tüpün alt açıklığı da direkt kapanmıştır.

Beşinci Hafta: Bu haftada baş büyümesi diğer bölgelere göre beyin ve yüz taslaklarının hızlı gelişmesi daha fazladır. Üst ekstremiteler kürek, alt ekstremiteler palet şekline benzemektedir.

Altıncı Hafta: Üst ekstremitelerde dirsek ve geniş el plakları oluşur, parmak taslakları belirginleşir, gövde ve ekstremiteler hareketleri başlamış olur. Üst ekstremitelere göre Alt ekstremiteler daha geç gelişir. Birinci yutak yarığında meatus akustikus eksternus gelişir. Kulak kepçesi gelişir, retinal pigment gelişimi olduğundan göz görünür hale gelir.

Plasental gelişim için trofoblastik gelişim esastır. Fakat bunun sınırlı oluşması gerekmektedir. Çünkü sınırlanamaması ve invazyonun derin olması bozukluklara (plasenta akreata, perkreata gibi) yol açabilmektedir. Bu invazyonu sınırlayan tabaka Nitabuch – Rohr tabakası adını almaktadır (4).

Plasenta ve fetus oluşurken önemli bir nokta da annenin neden bunu tam bir yabancı cisim gibi kabul edip reaksiyon göstermediğidir. Yani semiallogreft gibi kabul ettiğidir. Trofoblastlar üzerinde MHC sınıf II antijenleri tüm gebelik

boyunca yoktur(7).

Embriyo Kalp Atımı Ultrasonografisi

Kalp atımı TV USG ile 6. postmenstrüel haftadan sonra saptanır ve dokuzuncu haftaya kadar aşamalı şekilde artar. Yedinci haftadan sonra kalp atım hızı 120 vurdan 160 vuruya yükselir. Dakikada 85 atım ve altı kalp atımları genellikle gebelik kaybı açısından endişe vericidir ve bu olgularda takip ultrasonografisi gerekir(8). Bu haftalarda 90 atım/dk ve üstü olan olgularda prognoz nasıl olduğu kesin olarak bilinmemektedir(8).

1.2.GEBELİK KAYBI (ABORTUS)

Gebelik kaybı, düşük veya abort; gebelik devamında başarısızlık, embriyo veya fetüsün ölümü veya tahliyesi olarak tanımlanabilir. Bu durum, kendiliğinden veya istemli olarak gerçekleşebilmektedir. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebelik kaybını 20. Gebelik haftasından önce veya fetüsün doğum ağırlığının 500gr'dan az olduğu gebeliklerin sonlanması olarak tanımlanmaktadır (9). Klinik uygulamada abortusların oluş şekline göre kullanılan terimler;

- 1- Spontan gebelik kaybı: Abortus imminens, Abortus İnsipiens
İnkomplet Abort; Komplet Abortus ve Missed Abortus bu kategoride yer almaktadır. Septik abortus ise bunlardan herhangi birinin enfeksiyon ile komplike olmasıdır.
- 2- Tekrarlayan (habitüel) gebelik kaybı: Son adet döneminden 20. gebelik haftasına kadar veya fetüs ağırlığının 500gr'dan az olduğu ardışık üç veya daha fazla gebelik kaybı.
- 3- İndüklenmiş abortus: Terapötik ve istemli (elektif) gebelik sonlandırılması bu kategoride yer alır.

1.2.1. PATOLOJİ

Gebelik kaybına, genellikle desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokulardan oluşan nekrotik değişiklikler eşlik eder. Gestasyonel kese serbestleşir ve bunun atılmasıyla sonuçlanan uterus kontraksiyonlarını stimüle eder. Kese açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış bir fetusu çevrelediği görülür yada alternatif olarak kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir (blighted ovum) (10).

Abortus sonrası plazma progesteron seviyesi, Lüteinize hormon (LH) dalgalanmasından hemen sonra yükselir, dolayısıyla abortustan hemen sonra etkili kontrasepsiyonun başlatılması önemlidir (9).

Gebeliğin çok erken aylarında gebelik kesesinin spontan olarak atılmasının öncesinde hemen her zaman embriyoyada fetusun ölümü görülür;ancak abortustan sorumlu kesin mekanizma her zaman belirgin değildir. Bu nedenle erken abortusun etyolojik değerlendirilmesi, mümkün olduğu ilk anda fetal ölümün nedeninin kesinleştirilmesini içerir. İlerleyen aylarda ise diğer etyolojik faktörler fetusun intra uterin ölüm insidansı daha az olduğu için aranmalıdır (10).

1.2.2. BİRİNCİ TRİMESTER SPONTAN GEBELİK KAYIPLARI

Spontan gebelik kaybı, gebeliğin en yaygın komplikasyonudur. İnsangebeliklerinin yaklaşık olarak % 70'i canlılık kazanamamakta ve yaklaşık % 50 kadarı ilk geciken adet öncesinde kaybedilmektedir(6). Bu gebelik kayıplarının çoğu belirlenemez. Klinik olarak ortaya konulmuş gebeliklerde,son adet döneminden 20. gebelik haftasına kadar % 15 kayıp izlenirve spontan gebelik kayıplarının % 80'i 12. gebelik haftasından önce gerçekleşir(4).

Abortusların insidansı, annenin yaşı ile önceki spontan abort sayısı, intrauterin fetal ölüm hikayesi ve malformasyonlu ya da bilinen genetik hastalıkla infant doğumu hikayesi, paternal yaş ve ebeveynlerdeki kromozomal anomaliler ve medikal komorbiditelerden (diabetes mellitus, tiroid hastalığı gibi) etkilenebilir(5).

Enfeksiyonlar, anatomik defektler, endokrin faktörler, immünolojik faktörler, toksik maddemaruziyeti nadir de olsa spontan abort nedeni olabilmektedir(3).

1.2.2.1.SPONTAN GEBELİK KAYIPLARININ POTANSİYEL NEDENLERİ:

1.2.2.1.1. FETAL FAKTÖRLER

a) Anormal Zigot Gelişimi

Tip	İnsidans (%)
Normal karyotip	46-54
Trizomiler -Trizomi 16 (trizomiler içinde en sık) -Trizomiler 22 -Trizomiler 21 -Trizomiler 18 -Trizomiler 13	25
Monozomi X (anöplidiler içinde en sık)	8,7
Triploidi	6,4
Tetraploidi	2,4
Yapısal anomaliler	2,0

Tablo1: Abortus olgularında kromozomal dağılım(9)

Erken spontan abortusta en sık neden zigot, embriyo, erken fetus yada zaman zaman plasentanın gelişimindeki anormalliklerdir (11). Baş-popo(CRL) mesafesi 30mm'den az olan embriyolar arasında anormal morfolojik gelişme sıklığı %70'tir. Doku kültürü ve kromozomal analiz uygulanan embriyoların

%60'ında kromozomal anomali saptanmıştır. CRL 30 ile 180 mm olan fetuslarda kromozomal anomalilerin sıklığı %25'tir (12).

b) Anöplid abortus

Spontan olarak abortusa uğrayan embriyo ve fetuslarda kromozomal anomaliler siktir ve erken gebelik abortuslarının çoğunu oluştururlar. Erken spontan abortusların yaklaşık %50-60'ı, fetusun bir kromozomal anomalisi ile bağlantılıdır. Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte biri annedeki, %5'i de babadaki gametogenez hatalarına bağlıdır (13). İlk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomali otozomal trizomidir. Trizomiler; annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonu, izole nondisjunction sonucu oluşabilirler. Dengeli yapısal kromozomal kromozomal düzenlemeler, tekrarlayan abortus öyküsü olan çiftlerin %2 ile 3'ünde bulunmaktadır. Translokasyonlar her iki ebeveynde de tanımlanabilir. Tekrarlayan abortusu olan çiftlerde ayrıca dengeli kromozomal inversiyonlar da tanımlanabilir. Abortuslarda 1. kromozom trizomileri tanımlanmamıştır; ancak Kromozom 13,16, 18 ve 22 otozomlar en sık otozomal trizomilerdir (14).

Monozomi X (45X); trizomilerden sonraki en sık kromozomal anomalidir ve canlı doğan kızlarla uyumludur(Turner Sendromu). Diğer nedenler triploidi, tetraploid abortuslar, kromozomal yapısal anomaliler, otozomal monozomi, sex kromozomu polizomisi gibi nedenlerdir (10).

c) Öplid abortus

Anöplid abortusların dörtte üçü 8 haftadan önce olurken öplid abortuslar 13. haftada pik yapar. Öplid abortus insidansı anne yaşı 35'in üzerinde olduğunda dramatik olarak artar. Neden olarak izole mutasyon ya da polijenik faktörler gibi genetik bir anormallik, çeşitli maternal faktörler veya babadan kaynaklanan bazı faktörler(kromozomal bozukluklar gibi) gösterilebilir (15).

1.2.2.1.2. MATERNAL NEDENLER :

a) Kişisel Faktörler;

- 1- Yüksek maternal yaş
- 2- Abortus öyküsü
- 3- Sigara, alkol, amfetamin kullanımı
- 4- Sistemik hastalıklar
- 5- Artmış gravida
- 6- Uterin anomaliler
- 7- RİA
- 8- Plasental anomaliler
- 9- Şiddetli maternal travma
- 10- Aşırı maternal kilo yüksekliği

b) Enfeksiyonlar:

Brucella Abortus, Campylobacter Fetüs ve Toksoplasma Gondii'nin gebelik üzerine etkileritam olarak aydınlatılamamıştır(16).

Listeria Monositogenes, Parvovirus, sitomegalovirus(CMV), herpes simpleks virus (HSV), Üreaplasma Ürealiticum, Mycoplasma Hominis ve HIV-1'in abortus yapıcı etkilerinin olmadığı gösterilmiştir(17).Clamidya Trachomatis, periodontal polimikrobiyal enfeksiyonlar düşük riskini 2-4 kat arttırmaktadır. Gardrenella vajinalis özellikle ikinci trimesterde düşüklere yol açar.(17).

c) Kronik Zayıflatıcı Hastalıklar

Erken gebelikte tüberküloz ve maligniteler gibi kronik zayıf düşürücü hastalıklar nadiren de olsa abortusa neden olur. Hipertansiyon 20 haftadan önce nadiren abortusla ilişkilidir ancak fetal ölüm ve preterm doğum için etken olabilir. Çölyak hastalığının hem kadınlarda hem de erkeklerde infertiliteye neden olduğu bilinmekte olup, kadınlarda tekrarlayan abortuslar için de bir risk faktörüdür (18).

d) Endokrin Anormalilikler

- **Hipotiroidi:** Klinik hipotiroidiyle ilişkili olarak abortus insidansında artış olduğu görülmektedir (19).
- **Diabetes Mellitus:** İnsüline bağlı diyabeti olan kadınlarda, hem spontan abortus hemde majör konjenital malformasyonlar artmıştır (20). Risk, ilk trimesterdeki glukoz metabolizmasının derecesi ile orantılıdır. Açlık kan şekerindeki kontrolsüzlük, abortus oranında artışa yol açar (21).
- **Progesteron Eksikliği:** Korpus luteum veya plasenta tarafından yetersiz progesteron salgılanması, artmış abortus insidansı ile ilişkili bulunmuştur(22).

e) İlaç kullanımı ve çevresel faktörler

Artmış abortus insidansını araştıran birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte gebelerde prospektif ve uygulanabilir etiklikte olmadığından kesin sonuçlara sahip değildir.

Tütün:

Sigara kullanımı, öploidik abortus riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Günde 14'ten fazla sigara kullanan kadınlarda risk, kontrollere göre yaklaşık 2 kat fazladır (23).

Alkol:

Gebeliğin ilk sekiz haftasında aşırı alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilir (24). Abortus riskinin, içmeyenlerle karşılaştırıldığında alkol kullananlarda, alkol kullanımı ile orantılı olarak risk artmaktadır.(24).

Kafein:

Günde dört fincandan fazla kahve tüketiminin abortus riskini hafif yükselttiği görülmektedir (25). Risk, kafein miktarıyla orantılı olarak artmaktadır. “Paraksantin”in(bir kafein metaboliti) çok yüksek düzeylerde olması durumunda, abortus riskini iki kat arttırdığı görülmüştür (26).

Radyasyon:

Gebelerde 5 rad üstü radyasyona maruziyetin abortusa neden olabileceği kabul edilmektedir (24).

Kontraseptifler:

Rahim içi araçlar, kontraseptif başarısızlıktan sonra septik abortus insidansında meydana gelen artışla ilişkilidir (25).

Çevresel toksinler:

İşi nedeniyle anestetik gazlara maruz kalan kadınlarda spontan abortus riskinde artış olduğu görülmüştür (26). Arsenik, kurşun, formaldehit, benzen ve etilen oksit abortusa neden olabileceği yönünde deliller vardır (27).

Kemoterapi:

Abortus riskini arttırmaktadır(24).

1.2.2.1.3. İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER**Otoimmün Faktörler**

Tekrarlayan gebelik kaybından muzdarip kadınların yaklaşık%15'inin otoimmün faktörlerle karşılaştıkları belirlenmiştir (28). Negatif yüklü fosfolipitlere spesifik olan antikorlar en belirgin olan antikorlardır ve sıklıkla lupus antikoagulanı (LAC) ve antikardiyolipin antikoru (ACA) testlerinde tespit edilebilir. Hem erken fetal kayıp öyküsü, hem de yüksek seviyede antikoru olan kadınlar %70 oranında rekürren abortusla karşılaşabilir (29). Tekrarlayan gebelik kaybından muzdarip kadınlarda %1-3 arasında her iki antikoru pozitifliği tespit edilmiştir (30). Antifosfolipit antikoru sendromuyla orta trimester gebelik kaybının artışı koreledir (31).LAC; in vitro koagülasyonun bir ya da daha fazla fosfolipit bağımlı testinde bulunan bir immünoglobulindir (IgG, IgM ya da her ikisi). Klinikte tromboemboli görülen hastalarda kanda miktarında önemli artışlar saptanmıştır. LAC immünglobulini lupus için tanı kriterlerinitam olarak karşılamayan hastalarda pozitifliği daha sıktır (18).

Antikardiyolipin Antikoru (ACA);

Edinilmiş antikorlar, fosfolipitleri hedef alanlardır. IgG, IgA ya da IgM izotoplarından olabilir. Kadınlarda abortus mekanizmasında plasental trombozu ve enfarktüsün rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mekanizmada “Prostasiklin” üretiminin azalması ve tromboza yol açan” tromboksan A2” nin artmasının etkili olduğu belirtilmiştir (32).

Prostasiklin (PGI2): Platelet agregasyon ürünü potent bir vazodilatör ve platelet agregasyon inhibitörüdür,

Tromboksan A2 (TxA2): plateletler tarafından salınan vazokonstrüktör ve platelet agregasyon artırıcıdır (32).Antifosfolipit antikoruyla indüklenen trombozun üç potansiyel mekanizması:

Endotel hücreleri normal olarak plazma membranı araşidonik asidi (AA), dolaşıma salınarak platelet agregasyonunu önleyen PGI2’ye çevirirler. ACA endotelyal hücrelerin PGI2 üretimini inhibe ederek tromboza neden olur.

i) Plateletler, normal olarak plazma membranı AA’i platelet agregasyonunu başlatan TxA2 ye çevirirler. ACA trombozu, TxA2 salınımını çoğaltarak arttırabilir.

ii) Pıhtılaşma sırasında trombin, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan trombomodülin reseptörüyle kompleks oluşturur. Trombin / trombomodülin kompleksi enzimatik olarak aktiftir ve dolaşımdaki protein C’yi aktive edebilir. Aktive Protein C, endotel hücrelerinin (ve plateletlerin) yüzeylerinde protein S’ye bağlanır. Protein C / Protein S kompleksi, pıhtılaşma şelalesinin aktive olmuş komponentleri olan faktör Va ve VIIla’yı indirger. Eğer faktör Va ve VIIla dolaşımda kalırlarsa, kandaki koagulasyon aktivitesini arttıracaklardır (33).

iii) Antifosfolipid antikor sendromunun tedavisinde heparin ve aspirin alan kadın grubunun, tek başına aspirin ile tedavi edilenlerden daha fazla canlı doğum yaptığı görülmüştür(34). Her iki grupta da maternal ve obstetrik komplikasyonlar düşük olmuştur. Son çalışmalar antikorların heparine in

vitro direkt olarak bağlandıklarını, dolayısıyla antikorların olumsuz etkilerini azalttıklarını göstermektedir (35).

Alloimmün Faktörler: Belirgin HLA tipi homolojisi olduğu belirlenen kadınlarda ya da minimal antipaternal antikor pozitifliği olan kadınlarda alloimmün bozukluk gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu modelin geçerliliği şüpheli olduğu görülmüştür. İnsan HLA paylaşımı açık biçimde başarılı gebeliklere engel olmadığı görülmüştür (36).

Kalıtsal Trombofili:

Çeşitli çalışmalarda, spontan abortusların ve kalıtsal trombofililerin birbirleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir(31). Younis ve ark.aktif protein C direnci ve faktör V Leiden mutasyonunun, iki yada daha fazla birinci ya da ikinci trimester kayıplarında olduğunu bildirmişlerdir (37).Yüksek serum homosistein seviyelerinin deNelen ve ark. ayrıca bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (38). Trombofililer için optimal bir tedavi net değildir, ancak heparin (düşük molekül ağırlıklı heparin) etkili görünmektedir (31).

1.2.2.1.4. YAŞLANAN GAMETLER:

35 yaş üzerindeki hastalarda abortus insidansında artış olduğu bildirilmiştir (39).

1.2.2.1.5. UTERİN DEFEKTLER

Edinsel Uterin Defektler:

Leiomyomlarda abortusla ilişkili olarak bulundukları yer, büyüklüklerinden daha önemlidir. Uterus sineşileri (Asherman Sendromu), küretajla geniş endometriyum alanlarının yıkımı nedeniyle olmaktadır. Bu sırasıyla amenoreye ve implantasyonu destekleyecek yeterli endometriyum olmamasına bağlı olduğuna inanılan tekrarlayan abortuslara neden olur. Kesin ve direkt tanı histeroskopi (H/S) ile konur (40). Önerilen tedavi, adhezyonların histeroskopi ile lizisi ve uterin sineşinin tekrarının önlenmesi için rahim içi araç (RİA) yerleştirilmesidir. Bazı hekimler 60-90 gün yüksek doz östrojen tedavisi

ayrıca önermektedir. Böyle bir tedavi ile abortusların %80'den %15'e düştüğü görülmüştür (41).

Gelişimsel Uterin Defektler:

Bu bozukluklar anormal müller kanalı oluşumu ya da füzyonu sonucu gelişir veya spontan olarak oluşmuş ya da in utero olarak dietilstilbestrole (DES) maruziyetle indüklenmiş olabilir (42). Uterus septası gibi bazı tipler tekrarlayan abortus ya da anormal fetal prezentasyon yapmaktadır. H/S ile septum rezeksiyonu yapılanlarda canlı doğum insidansı artmaktadır (43).

1.2.2.1.6. SERVİKAL YETMEZLİK:

İkinci trimesterde yada muhtemelen üçüncü trimesterin başlarında, membran prolapsusu ve balonlaşması ile başlayıp ardından membranların rüptürü ve immatür bir fetusun çıkışı ile sonuçlanan ağrısız servikal dilatasyonla karakterizedir. Etkin biçimde tedavi edilmediğinde bu durum her gebelikte tekrar etme eğilimindedir (10).Nedenleri belirsiz olmakla birlikte serviksin geçirilmiş travmaları (özellikle dilatasyon, küretaj, konizasyon, koterizasyon ya da amputasyon durumlarında) in utero DES maruziyeti,anormal servikal gelişim rol oynar (42). Tedavisi cerrahidir ve zayıf serviksin bir çeşit servikal os sutureyle güçlendirilmesini içerir (Mc Donald, Modifiye Shirodkar serklajı) (44). Serklajın komplikasyonları erken membran rüptürü, korioamnionit, intrauterin infeksiyonlar olabilir (45). Aktif vajinal kanama, uterus kontraksiyonları ya da erken membran rüptürü olanlarda serklaj kontrendikedir.

1.2.2.1.7. ANNENİN DİĞER HASTALIKLARI:

Annede; endometriozis, kronik renal ve hipertansif hastalıklar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, Wilson hastalığı abortus nedeni olabilmektedir(9).

1.2.2.1.7.1.Paternal Nedenler:

Paternal yaştaki artışla artmış abortus oranı ciddi bir ilişki bulunmuştur(46). Paternal yaşı 25 ve altı olanlarda bu risk yok denecek kadar

azken, abortus oranı 5 yıl arayla sürekli artarak 40 yaşından sonra en yüksek değerlere ulaşmıştır(46).

Adenovirus ya da herpes simplex virüsü steril erkeklerden elde edilen sperm örneklerinin %40'ında bulunmuştur. Aynı virüsler abortuslardave ilgili sperm hücrelerinin %60'ında latent formda tespit edilmiştir(47). Spermdeki bazı kromozomal anormallikler gebelik kaybıyla sonuçlanabilir(10,48)

1.2.2.1.7.1.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar:

Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Abortus fekdasyondan hemen sonraki günlerde meydana geldiğinden kadın gebe kaldığını fark etmemekte, ya zamanında bir menstrüel kanama ya da birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile prezente olmaktadır.

Erken Abortus: On üçüncü gebelik haftasının başına kadar oluşan abortuslardır.En az yarısını kromozomal anomalilerin neden olduğu abortusların %80'den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bu haftadan sonra düşük oranlarında dramatik bir azalma gözlenmektedir(49)

Geç Abortus: 13-20. gebelik haftaları arasında oluşan abortuslardır.

1.2.2.1.7.1.2. Tamamlanma şekline göre abortuslar:

1-İnkomplet abort (IA):

Embriyo/fetus ve eklerinin bir kısmının uterin kavite dışına atılarak bir kısmının kavitede kaldığı durumdur. Servikal os açık ve eşlik eden kanama vardır. Tedavisi, klinik stabil ve eşlik eden enfeksiyon yoksa gözlemsel, medikal veya cerrahi tedavi yapılabilir. Ancak klinik unstabil ve uterin enfeksiyon mevcut ise gözlemsel ve medikal(misoprostol) tedavi yöntemleri tercih edilmez. Febril tablo var ise geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır50).

2-Komplet abort (KA):

Embriyo/fetus ve ekleri uterin kavite dışına tamamen atılmıştır. USG'de karakteristik bulgu gestasyonel kese yokken kalınlaşmış endometriumdur. Muayenede servikal os genelde kapalıdır. Başlangış beta-hcg düzeyi ne kadar

yüksekte takip eden dönemde beklenen beta-hcg düşüş yüzdesi o kadar yüksek olur (50). Ek müdahale gerektirecek endometrial kalınlık konusunda fikir birliği yoktur (51).

1.2.2.1.7.1.3. Klinik Seyrine Göre Abortuslar:

1.2.2.1.7.1.3.1.Abortus imminens (Düşük tehdidi, Aİ)

Erken gebelikte, gebelerin %20-25'inde vajinal kanama olmakta ve kanaması olan kadınların da yaklaşık yarısında abortus gerçekleşmektedir. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverenkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilmektedir. Aİ,yirminci gebelik haftasından önce vaginal kanama olması şeklinde tanımlanır. Kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte kanama olmaktadır. Pelvik muayenede uterus beklenen gebelik haftasına uygun, servikal os kapalı ve silinmemiştir. Membran rüptürü ve düşen doku bulunmamaktır (52).

Düşük tehdidi, komplet abortus ve rüptüre olmamış ektopik gebeliği birbirinden ayırmak klinik olarak çoğunlukla olanaksızdır (53). Abortus imminens klinik tanısı olan gebelerin gerçek bir düşük tehdidiyle ektopik gebelik, mol hidatiform, anembriyonik gebelik, missed abortus gibi hemen sonlandırılması gereken patolojik gebeliklerin ayırıcı tanısı açısından ultrasonografik muayenesi şarttır. Canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının kesinleştirilmesinde, tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vaginal sonografi, seri serum kantitatif koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Eğer bir gestasyonel kese görülebiliyorsa ve serum hCG seviyesi 1000 mIU/ml'nin altındaysa gestasyonun canlı kalması olasılığı bulunmamaktadır. 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle(intrauterin veya ekstrauterin) ilişkilidir(54).

Abortus imminensde; genellikle önce kanama başlar ve kramp tarzında karın ağrısı birkaç saatle birkaç gün sonra bunu takip eder. Abortus ağrısı önde ve belirgin şekilde ritmik olabilir. Pelvik baskı hissiyle beraber devamlı sırt

ağrısı şeklinde olabilir ya da orta hatta belli belirsiz suprapubik rahatsızlık şeklinde olabilir. Ağrı hangi şekilde olursa olsun kanama ve ağrı varlığında gebeliğin devamı için prognoz kötüdür. Gebeliği erken dönemlerde düşük tehdidiyle komplike olan kadınlarda daha yüksek perinatal mortalite hızları gözlenmektedir (9).

Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında gebelik abortusla sonuçlanır. Kanama onuncu gebelik haftasında olursa %90, şayet on üçüncü haftasında olursa %99 olasılıkla gebelik devam eder (55). Abortus imminens kanama sıklıkla hafiftir ama günler ya da haftalarca sürebilir. Maalesef, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm gibi suboptimal gebelik sonuçları için artmış risk devam eder. İnfanтта malformasyon riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (56,57).

Abortus imminensli her kadın abortus incipiens(önlenebilen abortus), over kist torsiyonu ya da ekstrauterin gebelik gibi tanıları da ekarte edebilmek için muayene edilmelidir. Evde yatak istirahati tavsiye edilir. Eğer kanama devam ederse tekrar muayene edilmeli ve hemotokrit tekrar kontrol edilmelidir. Eğer kan kaybı anemi ya da hipovolemi yapacak kadarsa, gebeliğin sonlandırılması genellikle endikedir (10).

Bazen hafif kanama haftalarca sürebilir. Bundan sonra gebeliği sürdürme olasılığı olup olmadığına karar vermek zorunlu hale gelir. AI ayırıcı tanısında ektopik gebelik her zaman dikkate alınmalıdır ve bu durum özellikle gestasyonel kese ya da fetus tanımlanmadığında önemlidir.AI'nin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır(58). Yatak istirahati etkisi kanıtlanamamış olmakla birlikte koitustan ve ağır fizik aktiviteden kaçınma önerilmektedir. İlişki esnasında spermdeki prostaglandinlerle temasın, servikal uyarı nedeniyle endojen prostaglandin salınımının artmasının, orgazm ve meme başı uyarısının uterin kontraksiyonları başlatabilmesi nedeniyle koitustan kaçınmak teorik olarak savunulabilir(58).AI olan Rh(-) kadınlara fetomaternal hemoraji riskinden ötürü anti-D immünoglobilini uygulanmalıdır(59).

1.2.2.1.7.1.3.2.Abortus insipiens (AIS):

Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü, kasıklarda kramp tarzında ağrı ve bol miktarda vajinal kanama ile kendini göstermektedir. Bu koşullarda abortus neredeyse kesindir. Bu olgularda düşük önlenemez ve gebeliğin sonlandırılması gerekir(60). Kaçınılamaz veya tam olmayan abortuslarda, fetal yaşam devam edemeyeceği için, gebeliği korumaya yönelik tedbirler endike değildir. Tedavinin amacı daha fazla maternal kanama veya enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için uterusun boşaltılmasıdır.

1.2.2.1.7.1.3.3.Missed Abortus(Gecikmiş Düşük)(MA):

İntrauterin viabl olmayan gebeliğin olduğu ve aradan günler, haftalar hatta aylar geçmesine rağmen ölü dokunun atılamadığı durumdur(61). Servikal os kapalı, kramp veya kanama yok veya çok azdır. Klinik olarak fetal ölüm zamanı tam olarak saptanamadığı için fetal yaş son adet tarihi ile hesaplanmaktadır. Abort olmuş fetusları değerlendiren bir çalışmada, ölümden abortusa kadar geçen ortalama sürenin yaklaşık 6 hafta olduğu gözlemlenmiştir(60). Bu durumda doku tromboplastinleri dolaşıma katılarak dissemine intravasküler koagülasyon(DIC) tablosu oluşabilir.Tedavisi süratle gebeliğin tahliyesidir(61). Tahliyeden önce mutlaka DIC paneli kontrol edilmelidir.

1.2.2.1.7.1.3.4.Anembriyonik gebelik:

Gebeliğin 7,5 hafta üzerinde olmasına rağmen ultrasonografik (USG) incelemede emriyoya ait yapıların görülememesidir(62). Transvajinal ultrasonografik (TVUSG) incelemede gestasyonel kese 25 mm üzerinde olduğu halde embriyo izlenemiyorsa tanı konulur(63). Özellikle Monozomi-X bu gebeliklerde sık görülen bir kromozomal anomalidir (14).

1.2.2.1.7.1.3.5.Septik abortus:

Abortusun enfeksiyonla prezente olduğu ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Klinik olarak endomyometrit gelişmekle beraber parametrit, peritonit ve sepsisemi gelişmektedir(64). Ateş, kötü kokulu akıntı, karında ve servikal

muayenede şidedetli hassasiyet vardır ve ihmal edilen olgularda DIC gelişebilmektedir. Tedavide hızla geniş spektrumlu antibiyotik başlanması ve gebelik materyallerinin tahliyesi esastır. 1-2 günde birçok kadın tedaviye yanıt verir ve afebril hale gelince taburcu edilir. İdame antibiyoterapinin gerekli olmadığı düşünülmektedir(65). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği cerrahi boşaltmadan 1 saat önce 100 mg oral Doksisisiklin, işlem sonrası 200 mg oral Doksisisiklin verilmesini önermektedir (66).

1.2.2.1.7.1.3.6.-Tekrarlayan Gebelik Kaybı(Habitüel Abortus):

20. haftanın altında veya 500 g'ın altında arka arkaya üç gebelik kaybına tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) denir ve yaklaşık % 89'u birinci trimesterde olmaktadır (67). Gebe kalmak isteyen çiftlerin %15 kadarında klinik olarak tanımlanan gebelik, abortus ile sonuçlanıp bunların %1-3'ünde klinik olarak TGK görülür (68).TGK olgularının %40'ında TGK'ya neden olan kesin bir faktör gösterilememiştir (69). TGK olan olguların %70- 75'inde sadece destek tedavisi ile bir sonraki gebelikte başarılı gebelik sonucu elde edilebilmektedir (70,71).

1.2.2.1.7.1.3.7.TGK'da Etyoloji

- **Genetik Nedenler:** Önceki abortuslarında anöploidi tespit edilen hastalarda yapılan bir çalışmada kromozomal anomali riski % 70 civarında bulunurken, ilk abortuslarında kromozomal anomali bulunmayan hastalarda aynı oran %20 bulunmuştur (72). Sonraki gebelik prognozu hakkında değerli bilgiler vermesine rağmen, abortus materyallerinin rutin sitogenetik incelenmesinin maliyeti ve getirisi göz önüne alındığında yaygın kabul görmemektedir.
- **Anatomik Nedenler:** TGK'ların %15'inden sorumludur. Mullerian kanal defektleri gibi konjenital nedenler, uterin leiomyomlar, intrauterin adezyonlar, endometrial polipler gibi edinsel nedenlerdir.

Anatomik kaynaklı nedenler, erken gebelik kayıplarından ziyade 2.–3. trimester gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkilidir. Konjenital uterin anomalilerin klasifikasyonunun netleştirilmesi, yapılacak cerrahi girişimin seçimi ve sonuçları açısından son derece önemlidir. Kayıplar genelde ya

implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması sebebiyle erken haftalarda yada yapısal defektlere bağlı olarak 2. trimesterde görülür (73).

- **Hormonal Nedenler:** TKG'ların yaklaşık %8-12'sinden endokrin kaynaklı hastalıklar sorumludur. TKG olguları diabetes mellitus (DM), luteal faz defekti, polikistik over sendromu (PCOS), hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu gibi endokrin anomaliler yönünden değerlendirilmelidir (74).

Tiroid otoantikörleri ile TKG arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hastalar değerlendirilirken, tiroid fonksiyon testleri ((Triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) ve tiroid stimulan hormon (TSH)) bakılmalı ve olası bir hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Bazı vakalarda tedavi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (73). Progesteron endometriumda morfolojik ve fizyolojik değişiklikleri başlatarak, implantasyonun pencere döneminde (LH pikinden 5-10 gün sonra) embiryonun implantasyonu için uygun bir ortam sağlamış olur. Ayrıca stromal hücre fonksiyonunun regülasyonunda plasental maternal yüzeyde çeşitli sitokin, mediatör ve proteinlerin de regülasyonunda progesteron rol oynamaktadır (75,76).

Tekrarlayan gebelik kayıplarının %35'inde luteal faz defekti (LFD) tespit edilmiştir (77). LFD tanısı için serum progesteron ölçümü veya endometrial biyopsi kullanılabilir (77). Endometrial biyopsi invaziv bir tanı yöntemidir ve daha pratik ve non-invaziv tanı yöntemi olan serum progesteron düzeyi ölçülmektedir. Mid-luteal serum progesteron düzeyi >10 ng/ml nadiren anormal LFD ile ilişkiliyken, progesteron seviyesinin < 12 ng/ml olması artmış gebelik kaybı ile ilişkilidir (78,79). LFD için progesteron içeren oral, vajinal, intramuskuler progesteronlar verilebilir. Ayrıca corpus luteum fonksiyonunu destekleyen ekzojen hCG uygulamaları da progesteron yerine verilebilmektedir (80).

DM tüm gebeliklerin %0,5-1'inde komplikasyonlara neden olmaktadır (81). Kontrolsüz glukoz değerleri olan DM'den muzdarip kadınlarda spontan düşük riski 3 kat artmaktadır. Bu nedenle habitual abortus öyküsü olan kadınlarda glukoz intoleransının taranması amacıyla plazma glukoz ve

glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) düzeyleri ölçülmelidir. Yüksek HbA1C düzeyleri ile spontan düşük arasında korelasyon saptanmıştır (72). TKG olan hastalarda hiperprolaktinemi ve hiperandrojenizmin tedavisi ile daha sonraki gebelik kayıplarının önlenebileceği belirtilmiştir (82).

- **Enfeksiyona Bağlı Nedenler:** Yapılan bir çalışmada akut enfeksiyon belirtileri olmayan tekrarlayan gebelik kayıplarında TORCH (Toxoplasmosis, Other -Sifiliz, Varicella Zoster,- Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus) gibi enfeksiyonların araştırılmasının anlamlı değeri olmadığı gösterilmiştir(83,84). Amerikan Jinekoloji Obstetrik Cemiyetinin (ACOG) 2001 yılında yayınladığı; “Erken gebelik kaybının yönetimi” adlı rehberde tekrarlayan gebelik kayıplarında enfeksiyon araştırılmasına yönelik testlerin rutin olarak yapılmasının enfeksiyonların anlamlı rolü olmadığından ötürü önerilmediği bildirilmiştir (85,86). Bakteriyel vaginosis ve anormal vaginal floranın koryoamniyonit, mid-trimester abortuslar ve preterm doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (87). 2003 yılında yayınlanan bir meta-analizde bakteriyel vaginosis ile abortus ve preterm doğum ilişkisinin olduğu bildirilmiştir(88).
- **İmmunolojik Nedenler:**TKG olan kadınların %10-16’sında antifosfolipid antikorlarının varlığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur(89).
- **Çevresel Nedenler:**Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Organik solventlere uzun süreli maruziyet ve ağır metal zehirlenmesi gibi çevresel toksinler, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziikleri, nikotin, etanol ve uterin kan akımını bozan kronik medikal hastalıklar diğer çevresel faktörler olarak sayılabilir. Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi artmış tekrarlayan düşük riskiyle birliktedir (89).

TKG’da erken haftalardaki abortus sayısı attıkça rekürrens artmaktadır. Bu kadınlarda gebeliğin ve kaybın getirdiği ruhsal durum değişikliği, kadında ruhsal travmalara da yol açtığından bu kadınlara psikiyatrik destek de sağlanmalıdır(90). TKG tedavisi planlanırken, etyoloji göz önünde bulundurulmalıdır. Progesteron, LMWH, ASA gibi ilaçların uygun endikasyon

dahilinde prognoza olumlu katkıları olduğundan kullanım endikasyonlarını taşıyan kadınlarda tedavide kullanılmalıdır(90).

➤ **Spontan Gebelik Kaybının Yönetimi**

Her yöntemin başarısı hastada AI veya MA kliniği olup olmasına göre değişmektedir. Ayrıca abortusa müdahalede tedavi yönetimi bireyselleştirmelidir. Abortus yönetiminde kesin bir tıbbi tedavi protokolü olmadığına hekimlerin kesin sonuç aldıkları cerrahi yöntemleri tercih etmesi olasıdır (91).

Rh Sensitizasyonu: Gebelik terminasyonu, Rh sensitizasyonu için risk taşır. İleri gestasyonel yaş bu riski artırır. 1. trimesterde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastaların gebeliklerindeki sensitizasyon riski araştırılmıştır. 1. gebeliğinde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastanın 2.gebeliğindeki sensitizasyon risk oranı %0,5 olarak verilmiş, büyük gebeliklerde ise (12 haftadan büyük) bu risk %2,6 olarak verilmiştir. Hastalara 12. gebelik haftasından önce 50 µgr, daha geç gebeliklerde ise 300 µgr Anti-D immunglobulin uygulanmalıdır (9).

2. İKİNCİ TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARI

2.1.İNSİDANS VE ETİYOLOJİ

Spontan gebelik kayıpları oranı %1,5-3 olarak görülmektedir. On altıncı gebelik haftasından sonra bu oran yalnızca %1 kadardır (92). İlk trimester kanamaları olan hastalarda, ikinci trimester kayıpları diğer gebelere oranla iki kat artmaktadır(93). İkinci trimester gebelik kayıplarının bazı nedenleri;

- Fetal anomaliler (Kromozomal ve yapısal)
- Uterin anomaliler (Konjenital, Leiomyomlar, Servikal yetersizlik)
- Plasental nedenler (Ablasyo plasenta, Spiral arter transformasyon defektleri, Korioamnionit)
- Maternal hastalıklar (Otoimmün, Enfeksiyonlar, Metabolik)

- Ayrıca sık gözden kaçan bir diğer neden de fetal anomaliler nedeniyle tıbbi olarak indüklenen abortuslardır.

Önceki gebeliğinde benzer kayıplar yaşayan kadınların %27'sinde takip eden gebeliklerinde de ikinci trimester kaybı yaşanmaktadır (94).

2.2.DEĞERLENDİRME

Fetus ve plasentanın patolojik incelemesi esastır (95). Toplam 486 kadını içeren bir çalışmada ikinci trimesterde gerçekleşen abortusların %13'ünde fetal malformasyon saptanmıştır (96). Başka bir çalışmada ise kromozomal anomali olmayan fetusların üçte birinde koriyoamnionit olduğu gösterilmiştir (97). Srivians ve ark. ikinci trimester abortuslarının plasentaları %95'inin anormal olduğunu bildirmişlerdir (98).

Tedavi Yönetimi: İlk trimester abortuslarına benzer şekilde yapılmaktadır. Buna istisna olarak ileri haftalarda oksitosin yoğunlaştırılmış dozlarda etkilidir. Cerrahi abortus tekniği zordur ancak elektif olgularda eylem indüksiyonuna göre daha az komplikasyonla karşılaşıldığını gösteren veriler mevcuttur (99,100).

2.3.İNDÜKLENMİŞ ABORTUS

Fetal viabilite sınırına ulaşmadan gebeliğin tıbbi veya cerrahi yoldan sonlandırılması olarak tanımlanır. Tüm dünyada abortus oranları Dünya Sağlık Örgütü tarafında bildirilmekte ve en son rapora göre 2008 yılında her 5 gebelikte 1 abortusla sonuçlanmıştır (101).

İstemli abortus karmaşık ve duygusal bir tartışma ateşleyen tartışmalı bir konudur. İstenmeyen gebelikler, asla tamamen çözülebilir bir sorun değildir ve kadınlar gebeliğe devam etmek istemiyorsa ne olursa olsun herhangi bir yolla terminasyonu ararlar (102). Gebelik sonlandırmak için geçerli yöntemlerin güvenli ve etkin şekilde sunulması gerekir.

Deneyimler göstermiş ki ilk trimester ve ikinci trimesterde 16. Hafta kadar güvenle yapılabilir (103,104,105). Kanada'da, hastanelerde yapılan sonlandırma oranı 1990'ların başlarından beri azalmıştır ve klinik sonlandırmaları oranı artmıştır (106). Hastaneler, bazı sağlık problemleri

olanlarda (major kardiyak koşullar, kanama bozuklukları vb.) ve geç ikinci trimester terminasyonlarında daha güvenlidir.

2.4.SINIFLAMA

Terapötik Abortus:

Gebeliği sonlandırma endikasyonu olan birçok tıbbi ve cerrahi hastalık vardır. Kalıcı pulmoner hipertansiyona eşlik eden persiste kardiyak dekompanseasyon, ilerlemiş hipertansif vasküler hastalık veya diyabet ve malignite bunlara örnektir. Günümüzde en yaygın endikasyon anatomik, metabolik ve mental deforme bir fetusun doğmasını engellemektir.

1987 yılında ACOG; terapötik abortusun gerektiği koşulları belirledi (107);

- Gebeliğin devamı, annenin hayatını tehdit ediyor ya da annenin sağlığını ciddi olarak bozuyorsa,
- Gebelik tecavüz sonrası veya ensest ilişki sonucu oluşmuş ise,
- Gebeliğin devamı ağır anomalili veya mental retarde bir çocuk doğumuna neden olacaksa.

Elektif veya İstemli Abortus:

Viabiliteye ulaşmamış gebeliğin kadının isteği ile sonlandırılması demektir. Günümüzde yapılan abortusların çoğu elektiftir. Guttmacher Enstitüsü, Amerikalı kadınların üçte birinin en az 1 kez abortus geçirdiğini tahmin etmektedir (108).

Danışmanlık:

İstemli abortus düşünen kadın için 3 temel seçenek söz konusudur;

- 1- Gebeliği tüm riskleri ve ebeveyn sorumlulukları ile kabul edip sürdürmek
- 2- Bebeği evlatlık verme ile düzenlemeleri yapıp gebeliği sürdürmek
- 3- Riskleri kabul edip gebeliği sonlandırmak

Danışmanlar bunları göze alarak objektif olarak tanımlanmalı ve sunmalıdır (109).

Gebe kadının seçtiği terminasyon seçeneği için oluşacak potansiyel yan etkileri, uzun süreli komplikasyonlarını, anestezi tipi ve oluşabilecek acilleri konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Hasta tedavisinin tamamen gizli olduğunu bilmesi gerekir.

2.5.AYDINLATILMIŞ ONAM

Gebelik sonlandırma işlemlerinde; hem medikal hem de cerrahi yöntemlerde hastanın yazılı rızası esastır. Hekim, kadının prosedürün potansiyel komplikasyonlarını anladığından emin olmalı ve bilinçli bir karar vermek için gerekli bilgiye sahip olduğunu anlamalıdır.

2.6.DEĞERLENDİRME

Gebelik yaşı ve tanısı abortus tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Sadece bu bilgiyle bile komplikasyonlar en aza indirilebilir. Üriner veya serum HCG testi ile gebelik tanısını onaylanarak, gebelik haftası belirlenmelidir. Hastaya ait önceden var olan malign hipertermi, pıhtılaşma bozuklukları kardiyak ve solunumsal problemler vb. tüm sorunlar araştırılmalı ve terminasyon prosedürü belirlenmelidir. Ayrıca cerrahi prosedür düşünülüyorsa anesteziye sekonder ortaya çıkabilecek sorunlar ve işlem öncesi ve sonrası dönemde oluşabilecek tüm faktörler gözden geçirilmelidir.

2.7.ARAŞTIRMALAR

Hemoglobin ve Rh faktörü bakılması işlem öncesi önerilmektedir. Tüm duyarlılaştırılmayan Rh negatif kadınlar işlem sonrası Rh immunglobulin uygulamak gerekir. Hemoglobin işlem sırasında veya sonrasında kanama durumunda karşılaştırma için bir bazal değer için gereklidir. Araştırmalar aynı zamanda kızamıkçık (duyarlı ise aşılama ile), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, servikal sitoloji (gerekirse) ve orak hücre hastalığı için yapılmalıdır. Bakteriyel vaginosis şüpheleniliyorsa, tarama yapılabilir. 231 abort eden hastayı inceleyen bir çalışmadan bakteriyel vaginosisli olanlara verilen Metronidazol pelvik inflamatuvar hastalık (PID) riskini büyük ölçüde azaltmıştır (110).

2.8.ABORTUS TEKNİKLERİ

2.8.1. TERMİNASYON KAVRAMI

Gebeliğin birçok sebebe bağlı olarak sonlandırılması gebelik terminasyonu olarak ifade edilmektedir. Hem maternal hem de fetal nedenlerle ailenin de onayıyla tıbbi açıdan gebelik sonlandırılabilir. Gebelik terminasyonu, insanlığın varoluşundan bu yana istenmeyen gebelikler de dahil çeşitli nedenlerle uygulanmış ve gelişime açık bir konu olmuştur.

Medikal Yöntemler	Cerrahi Yöntemler
Oksitosin	Dilatasyon ve Küretaj (D&C)
Prostaglandinler	Dilatasyon ve Evakuasyon (D&E)
Mifepriston	Dilatasyon ve Ekstraksiyon (D&X)
Metotreksat	Histerotomi / Histerektomi

Tablo - 2 Terminasyon yöntemleri

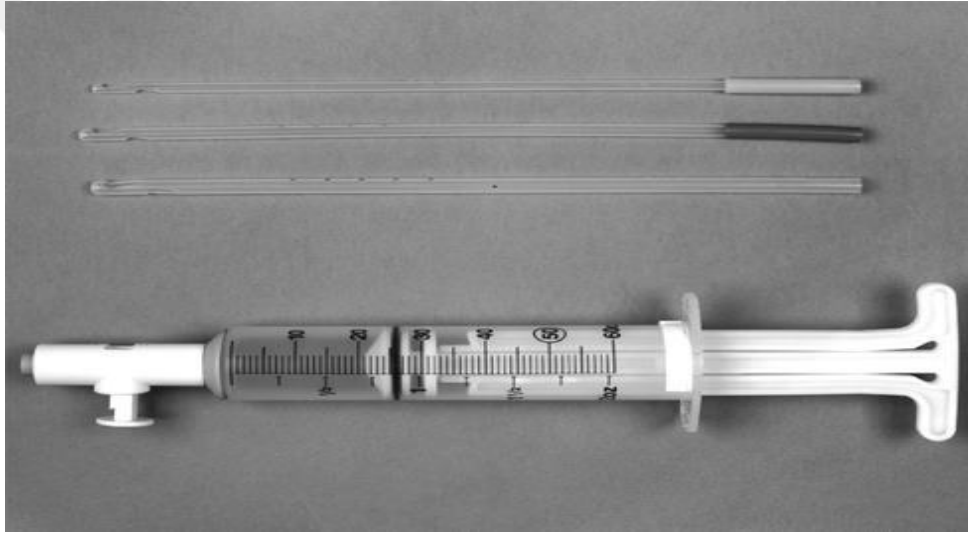
Gebelik sonlandırılması çağlar öncesinden beri insanlığın gündeminde yer almış bir konudur. Eski Yunan'da gebelik sonlandırılmasını bilmek bir ebeden beklenen mesleki beceriler arasında idi. Daha sonra tek Tanrı inancının yaygınlaşması ile beraber gebelik sonlandırılması yasaklanan bir duruma dönüşmüştür(111).

Geçmiş zamanlardan bugüne terminasyona ait ilk bilgiler M.Ö.1850-1550 yıllarına ait antik Mısır uygarlığına ait kaynaklara dayanmaktadır. Sümer, Asur, Babil ve Pers uygarlıklarında da abortusa ait bilgiler yer almaktadır. Abortus konusunda yazılmış olan ilk eser Yunanlı Dioscorides'e aittir. Bu eserde bitki köklerinden oluşan ilaçların vajinaya sürüldüğünde menstruasyonu başlatması veya abortus yaptırmasından bahsedilmiştir (112).

Manuel Vakum Aspirasyon (MVA), uterin kaviteyi kontrol etmek için uygulanan küretaj yöntemlerinin geliştirilmesi ile doğmuştur. 19.yüzyılda James Young Simpson amenore olgularında menstruasyonu başlatmak amacıyla

servikse yerleştirilen bir kateter ve buna bağlı enjektörden oluşan bir sistem geliştirmiştir. İlk kez 1924'te ABD'de tanısal amaçlı uterin küretajı tanımlamıştır. 1927 yılında Sovyet Bykov tarafından, 40 cmHg'lik negatif basınç oluşturan ilk vakum aspiratör aracı geliştirilmiştir. 1935 yılında elektrikli vakum aletleri, ilk önce infertil hastalarda endometriumu araştırmak için kullanılmıştır.

Bugün daha yaygın olarak kullanılan menstrüel regülasyonun geliştirilmesinde en büyük katkı, 1960 yılında Harvey Karman tarafından yapılmıştır. Harvey Karman kendi adıyla anılan, polietilenden yapılmış fleksibl kateterleri bulmuştur. 1970 yılında bu yöntem yenilenerek, negatif basınç



Şekil 4:Karmen enjektörü ve kanüller (134)

oluşturan, elle tutulan bir enjektör ve onun ucuna takılan Karman kanülden ibaret olan sistem ortaya çıkarılmıştır (113,114). Bu sistem en atravmatik yöntem olarak kabul edilmektedir.

2.8.2. BİRİNCİ TRİMESTER ABORTUSLARI

2.8.3. PROSEDÜR SEÇİMİ

Kadının tıbbi ve diğer faktörlerine uygun seçilmelidir. Yöntemin artıları ve eksileri açıkça anlatılırsa hasta yöntemi seçmeye yardımcı olur. Kadına yeterli danışmanlık verilmişse cerrahi veya medikal abortus teklif edilebilir.

2.8.4. MEDİKAL ABORTUS ($\leq$ 8. Gebelik Haftası)

Kanada, İngiltere ve Fransa'dan araştırmalarda gösterilmiş ki uygun kadınların yarısından fazlası, seçme hakkı verilirse medikal yöntemi seçmiştir (115,116). Kanada'da gebelik terminasyonu için tek başına Misoprostol veya Misoprostol takiben metotraksat (MTX) dışında başka hiçbir ilaç endike değildir. Creinin ve Darney 1993'te MTX ektopik gebelik tedavisinde başarılı olduğunu göstermesi erken gebelik terminasyonunda da kullanılmasını indüklemiştir. Doz olarak MTX (50 mg/m²) ve Misoprostol (800 mikrogram) kullanıldı (117). Cerrahi abortuslardan daha az efektif olmasına rağmen; sayısız denemeler, bu yöntemin güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur. 49 güne kadarki gebeliklerde tamamen abort oranı %90 ve üzerinde iken daha büyük gebeliklerde başarı oranı daha düşük görünmektedir (118-120). Misoprostolun ile 24 saat içinde hastaların yüzde 78'i gebelik ürünün atmaktadır (118). Hastaların geri kalan kısmı birkaç gün uzasa da sonunda başarılı bir şekilde termine edilebilmektedir. Hastaların yaklaşık yüzde %1'inde, devam eden canlı gebeliğe misoprostolun teratojenik etkisi nedeniyle cerrahi tahliye gerekmektedir (114,121,122). Metotreksatın kemoterapötik olmayan dozlarında konjenital anomalilere yol açtığına dair açık kanıt yoktur (123).

Hasta Seçimi:

Gebeliği tıbbi sonlandırma için aday hastalar kapsamlı bir tarama gerektirir. Hastanın sürece katılması gerekir, olası bir gecikmeyi tolere edebilmeli, hasta talimatları anlamalı ve kararlı olmalıdır. Buna ek olarak; hasta tıbbi sonlandırılmada başarısız olursa cerrahi sonlandırma için istekli olmalıdır. Tıbbi abortusun etkinliği gebeliğin artan yaşıyla azaltmakta olduğu için gebeliğin 56. gününe kadar bu metot önerilmelidir (118,124).

Kontrendikasyonlar:

İlaçlara duyarlılık, bilinen koagülopati, aktif karaciğer ya da böbrek hastalığı, ağır anemi, akut inflamatuvar bağırsak hastalığıdır.

2.8.5. PROTOKOL

2.8.5.1.Metotreksat(MTX) ve Misoprostol

- 1- MTX 50 mg/m² veya 50 mg (2,5 tablet) (120) ve Rh negatiflerde Rh immunglobulin verilmelidir. Reçetede analjezikler (NSAİdışında), antiemetik ve misoprostol yazılmalıdır. Hastalara ilişki yasağı önerilmeli, Folik asit içeren gıdalardan (yeşil sebze baklagil ve portakal) uzak durması önerilmelidir.
- 2- MTX'in 5.-6. ve 7. günü vajinal 4 misoprostol yerleştirilmeli (118), 24 saat sonunda kanama olmazsa 4 tablet daha yerleştirilebilir.
- 3- Misoprostol ilk uygulamasında sonra 3. gün hCG değerine baktırmak gerekir.
- 4- Yedinci günün sonunda tekrar bir hCG bakmak gerekir. hCG, 7. günde %80 den fazla düştü ise işlem başarılı demektir. Eğer daha az düştüyse; sıfırlanana kadar ya da %80 den fazla düşene kadar haftada bir hCG bakmak gerekir. hCG değerleri plato çiziyor ya da yükseliyorsa bu inkomplet abort ya da canlı gebeliği gösterir derhal vakum aspirasyon yapmak gerekir.
- 5- Terminasyon tamamlandıktan sonra gebe olmadığı confirm etmek ve doğum kontrolü yapmak gerekir.

2.8.5.2.Misoprostol (PGE1)

Misoprostol, PGE1'in bir metil ester türevidir. Kimyasal adı; 15-deoksi-16-hidroksi16-metil PGE1'dir. Mide ülserlerinin önlenmesi için geliştirilmiş ve onaylanmış sentetik bir E1 prostaglandindir (PGE1). Misoprostolun eliminasyon yarı ömrü 21 dakikadır ve esas aktif metaboliti olan "misoprostol asit" tek dozdan yaklaşık 15-30 dakika sonra serumda maksimum konsantrasyona ulaşır. Misoprostol emilim oranı, total radyoaktivite analiz edilerek saptanmaktadır. Metabolizasyonu yağ asidi oksidasyonunu sağlayan enzimlerce gerçekleştirilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde misoprostol doz ayarlamasına gerek yoktur. 1990'lı yılların başlarında erken gebelikte oral uygulamanının uterin kontraksiyonlara sebep olduğu bulunmuştur. Gebelerde

terminasyon uygulamalarında kullanılmak için FDA tarafından onaylı değildir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü, ACOG ve SFP (Amerikan Aile Planlaması Derneği) tarafından obstetride ve jinekolojide gerekli durumlarda kullanımına onay verilmiştir. Preparatın avantajları ucuzluğu, oda sıcaklığında muhafaza edilebilmesi, oral veya vajinal yolla kolay uygulanabilir olmasıdır. (125-127)

Gebelikte misoprostol uygulaması, tüm gebelik haftalarında servikal yumuşama, genişleme ve uterin kontraksiyonlara neden olarak uterusun tahliyesini kolaylaştırır. Misoprostolün etki gücü, gebelik yaşının yanı sıra uygulama yolu, doz, doz aralığı ve kümülatif doza göre değişir. Uygulama yolu, dozu ve doz aralığı protokoller arasında değişiklik gösterir(125-127).

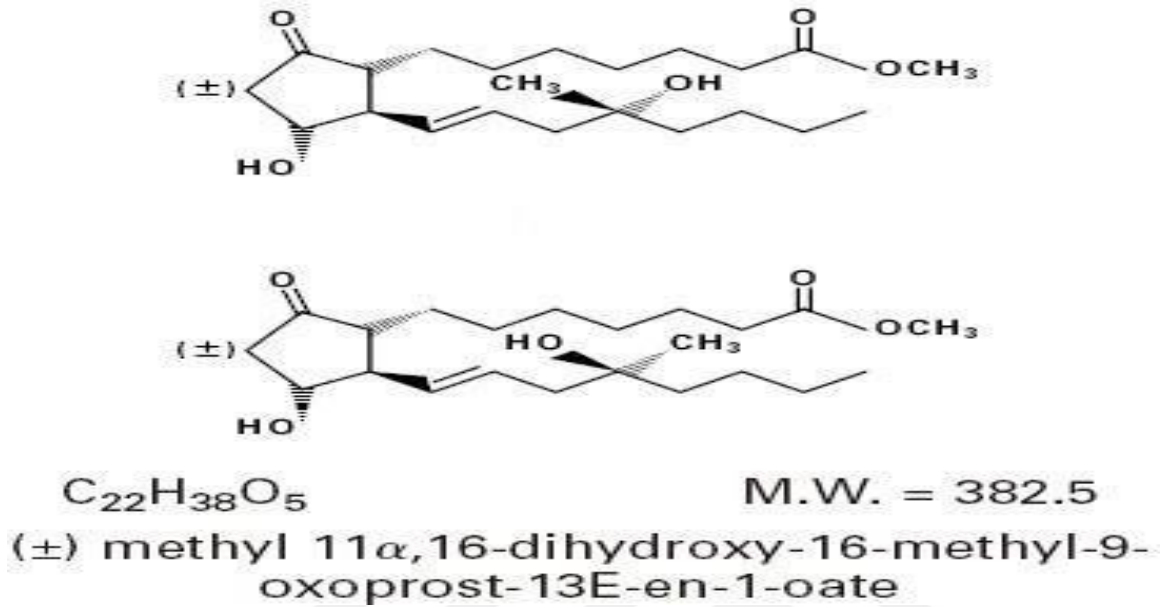
Genel olarak, bukkal yolla uygulanan misoprostolün oraldan daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu ve daha az yan etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sublingual uygulama vajinal uygulama ile benzer etkinliğe sahiptir. Randomize çalışmaların sistematik bir incelemesi, vajinal yolun tercih edilebilir olduğunu, ancak multipar kadınlar arasında dilaltı uygulamanın eşit derecede etkili görüldüğünü bulmuştur (128).

Gebelik ilerledikçe doz gereksinimi azalır çünkü uterus, gebelik haftası arttıkça PG'e daha duyarlı hale gelir (129).

Oral veya sublingual uygulama, serum misoprostol seviyesinde pik seviyesine hızla ulaşır, 1 ila 3 saat içinde serum seviyesinde düşüşe yol açar. Tersine, vajinal, rektal veya bukkal yolla ilaç alımında ise serum seviyeleri daha geç pik yapar ve daha uzun süre yüksek kalır (130,131)

Düzenli ve sürekli uterus aktivitesi, oral alıma kıyasla vajinal, sublingual veya bukkal yolla ilaç alımından sonra daha sık görülebilmektedir (131).

Misoprostol tabletlerinin vajinal uygulamadan önce normal salin veya asetik asit ile ıslatılması, emilimin artmasına neden olabilirken, klinik etkinlikte bir artış görülmemektedir. (132)

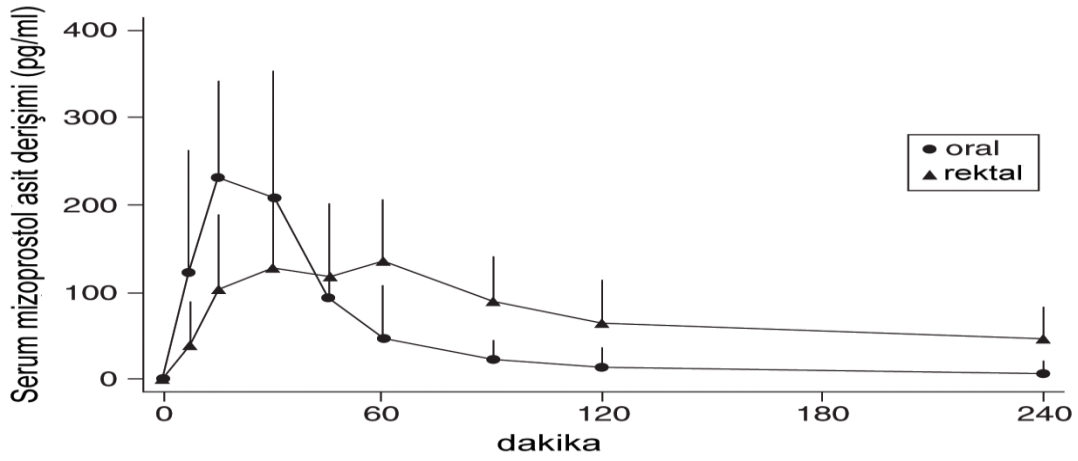


Şekil5 : Misoprostolün kimyasal yapısı(133)

VERİLİŞ YOLU	ETKİ BAŞLANGICI (DAKİKA)	ETKİ SÜRESİ (SAAT)
Oral	8	2
Sublingual	11	3
Vajinal	20	4
Rektal	100	4

Tablo 3: Misoprostol'ün veriliş yollarına göre etkisi (133)

İlacın alınış yolu ve dozu bakımından farklı uygulamalar mevcut olup, hangisinin en güvenilir ve en etkili olduğuna dair görüş birliği yoktur. Misoprostol'ün kullanım dozu ve yolu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 6:Mizoprostol asidin oral ve rektal uygulamadan sonra zaman içindeki ortalama serum derişimi. Hata çubukları her bir standart sapmayı göstermektedir(133)

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

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

2.8.5.3.Misoprostolün Doğum Hekimliğinde Kullanımı

Misoprostol kadın doğum uzmanları tarafından çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır ve hergün yeni bir kullanım alanı ortaya çıkmaktadır. Doğum indüksiyonunun yanı sıra medikal abortus (135) ve ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılması için de (136,137) iyi bir yöntemdir. Birinci trimesterde uygulanan dilatasyon küretaj öncesi misoprostol kullanılarak serviks olgunlaştırılabilir (138-141). Histeroskopi ve diagnostik küretaj gibi işlemlerden önce oral veya vaginal misoprostol kullanılması servikal dilatasyon ihtiyacını azaltmakta ve işlemi kolaylaştırmaktadır. Doğumun üçüncü evresinde de oral (142,143) veya rektal misoprostol uygulaması postpartum kanamanın önlenmesinde kullanılmaktadır.(144,145)

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

Misoprostol doğum eyleminin başlatılmasında önemli bir yere sahiptir. Misoprostol kollajen yıkılmasına yol açan enzimatik değişiklikleri uyarır, kollajen liflerinin yeniden düzenlenmesini hızlandırır ve servikal ekstrasellüler matriksin yapısını bozarak servikal yumuşamaya ve silinmeye yol açar (146-148). Servikal olgunlaşmayı sağlamasına ek olarak misoprostol selektif bir şekilde E-prostanoid-2(EP-2)/E-prostanoid-3(EP-3) reseptörlerine bağlanarak gebe uterusunda etkili bir myometrial uyarı başlatır.

Misoprostol doğum indüksiyonunda ilk defa 1987'de, üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm olgularında kullanılmıştır (149). Bundan

sonra miad ve canlı gebeliklerde doğum indüksiyonu için uygulanması konusunda giderek artan bir ilgi oluşmuştur. Rektal, vaginal ve intraservikal yolla uygulandığında miad gebeliklerde doğum eylemini başarıyla sağladığı gösterilmiştir. Son yıllarda sublingual uygulamadan dahahsedilmiştir(150). Eşit dozlarda kullanıldığında, vaginal misoprostol oral misoprostolden daha etkilidir ve vajinal misoprostol kullanımı ile indüksiyonun başlangıcından doğuma kadar geçen süre daha kısadır(151-154). Vajinal uygulamada başarının daha yüksek olması ilacın farmakokinetik özellikleri ile açıklanmaktadır. Bir çalışmada, vaginal uygulamada misoprostolün sistemik biyoyararlılığının oral uygulamaya göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Vajinal uygulama ile misoprostolün maksimum serum yoğunluk düzeylerine daha yavaş ulaştığı, fakat bu düzeylerde daha uzun süre kalıcı olduğu bildirilmiştir. Budurumun sebebi olarak, ilacın oral yolla alındığında kana karışmadan önce hepatik metabolizmaya uğraması öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise vaginal pH'nın, dolayısıyla da vaginal enfeksiyonlar veya amnion mayinin, vaginal misoprostolün servikal olgunlaşma üzerindeki etkisini değiştirmediği bildirilmiştir(155). Sonuç olarak vaginal ortamdaki değişiklikler ilacın etki gücünü azaltmamaktadır.

Vajinal yolun daha etkili olmasının bir diğer açıklamasıda, vaginal misoprostolün servikse direk etki ederek uterin kontraktilitenin artmasına yol açan fizyolojik olayları başlatması olabilir. Çünkü oral uygulama sonrası uterin tonustaki artış daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmakta, fakat vaginal uygulama sonrası tonus artışı daha uzun sürmektedir (156). Buna göre doz aralıklarının vaginal uygulama için oral uygulamadan daha uzun olması gerektiği söylenebilir. Oral ve vaginal misoprostol ile doğum indüksiyonunu karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Henüz hangi uygulama yöntemi ve dozaın minimal risk ile doğum eylemini başlatabileceği konusunda ortak bir fikir oluşmamıştır.

Misoprostolün bilinen en önemli dezavantajı uterin aktiviteyi artırarak taşisistol, hipertonus ve hiperstimulasyon sendromu sıklığını artırmasıdır (157).

2.8.5.4.Misoprostol Kontrendikasyonları

- Ektopik gebelik ve ektopik gebelik şüphesi olan
- Gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı olan
- Uterin rüptür riski olan birden fazla histerotomi öyküsü olan ikinci ve üçüncü trimester gebelikler, T-shape veya vertikal uterin kesi öyküsü olan gebelikler, Rahim içi araç kullananlar
- Prostaglandin alerjisi olan
- Koagulopati ve hemodinamik instabilite durumu olan hastalarda misoprostol kullanımı kontrendikedir (158).

2.8.5.5.Dezavantajları

1-Hasta ve hekim tarafından takip gerekir

2-Baştan sona uzun aralık

3-İlaç nedeniyle GİS sıkıntıları

4-%10 'unda bir kaç günden haftaya kadar sürebilir

5-Ağır kramplar ve kanama olabilir. Kadın evdeyken bu durumun farkında olmalıdır.

6- %5 hastada başarısız olup cerrahi gerekebilir.

Hasta iyi bilgilendirilmiş ve süreçten gerçekçi beklentiler verilmişse tıbbi sonlandırma başarısı artırılabilir.

İyi bilgilendirilmiş kadın gecikmiş reaksiyon durumunda, cerrahi müdahale için daha yüksek bir eşige sahip olacaktır (159).

2.8.5.6.Diğer kullanım alanları;

Misoprostol intrauterin inseminasyon ve histeroskopi gibi prosedürler değişimden önce kullanılabilir (160). Servikal gebelikte kullanımı ile ilgili bir vaka sunumu vardır; fakat bu uygulamada çok dikkatli olunmalıdır ve birçok araştırmacı bu durumda MTX kullanımını tercih etmektedir(161,162).

2.8.6. Mifepriston (RU-486)

Mifepriston, RU-486 adıyla da bilinen bu ilaç ilk kez 1980 yılında Fransa’da keşfedilmiş olup medikal terminasyonlar için Dünya Sağlık Örgütü tarafından da önerilmiştir. Progesteron reseptörüne bağlanır ve progesteronik etkiyi önler. Progesteron ve glikokortikoid reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. Progestajenik etkiyi bloke ederek terminasyonu sağlar (163). Prostoglandin E 1 (PGE1) analogu misoprostol ile birlikte kullanımının etkisini artırdığı gösterilmiştir (164).

3. CERRAHİ PROSEDÜRLER

3.1.MANUEL VAKUM ASPIRASYON (≤ 10 . Gebelik Haftası)

Erken gebelik tahliyesi eğitilmiş hekimler tarafında ofis şartlarında küçük kalibreli bir vakum ile yapılabilir. Gerekli aletler arasında; spekulum, tenekulum, Karman kanül ve modifiye 50 ml şırınga vardır. Multipar kadınlarda dilatasyon gerekmez. Tüm kadınlara % 1 lidokain 10 ila 20 mL paraservikal blok yapılmalıdır (165). İşlemden sonra doku ışık kaynağı yardımıyla plastik tabak içinde koryonik villus ve gebelik kesesi varlığını doğrulamak için incelenmelidir. Deneyimli ellerde uygun kanül kullanılarak başarısızlık oranı %0,25’dir (166). Daha küçük kanul kullanılırsa başarısızlık oranı %1,5’e çıkar (167). Onuncu haftaya kadar manuel vakum ile erken vakum aspirasyonunun başarısızlık ve komplikasyon oranları benzerdir. Bu yüzden prosedürü geciktirmenin gereği yoktur (166).

Avantajları:

- 1- Ofis prosedür
- 2- İstenmeyen gebelikler için erken rahatlama
- 3- Sadece lokal anestezi gereksinimi
- 4- Ektopik gebelik için erken teşhis(166)
- 5- Cost-efektif
- 6- Güvenli (167)

Kontrendikasyonlar:

- 1- Lokal anestezi için kesin alerjik reaksiyon
- 2- Premedikasyon için kullanılan lokal anestezik veya diğer ilaçlara kontrendikasyon
- 3- Zor ve uyumsuz hasta
- 4- Çok genç ve nullipar kadınlar
- 5- Psikolojik ya da fizyolojik olarak prosedürle baş edemeyecek herhangi bir hasta.

3.2.VAKUM ASPIRASYONU ($\leq$ 13. Gebelik Haftası):

Vakum aspirasyon ilk trimesterde az rahatsızlık ile kolay ve güvenli şekilde yapılabilir.

Avantajları:

- 1- Genel anestezi komplikasyonları riskini azaltır (165).
- 2- Kan kaybı, perforasyon, servikal laserasyon riski azdır (167)
- 3- Daha az oryantasyon bozukluğu ile anesteziden hızlı iyileşme sağlar
- 4- Derlenme odasında daha hızlı dönüş sağlar.
- 5- Daha hızlı normal aktiviteye dönüş sağlar.
- 6- Hasta kabulü kolaydır.
- 7- Daha ekonomiktir.

Kontrendikasyonları:

Manuel vakum aspirasyon ile aynıdır.

3.3.İŞLEM ÖNCESİ SERVİKAL DİLATASYON

İşlem öncesi servikal dilatasyonun avantajı; işlem sırasında yapılana göre daha güvenlidir. Böylece işlem öncesi servikal dilatasyon vakum aspirasyonu kolaylaştırır ve önemli ölçüde % 80'e kadar servikal laserasyon ve uterus perforasyon insidansını azaltır (168,169).

a- Kimyasal Dilatatörler:

Oral veya vaginal 400 mg Misoprostol 4-12 saat önce kullanıldığında ozmotik dilatatörlere benzer şekilde servikal yumuşama ve dilatasyon sağlayacaktır (170,171).

Avantajları:

- 1- Kolaylıkla evde hasta tarafından uygulanabilir.
- 2- Minimal ağrı
- 3- Ucuz

Potansiyel Dezavantajları:

- 1- Kramp
- 2- Kanama
- 3- Cerrahi işlem öncesi inkomplet aborttur.

b- Ozmotik Diüretikler:

Ozmotik dilatatörlerin iki tür vardır:

- 1- Laminaria ozmotik dilatörler
- 2- Sentetik poliakrilonitril ozmotik dilatör (Dilapan).

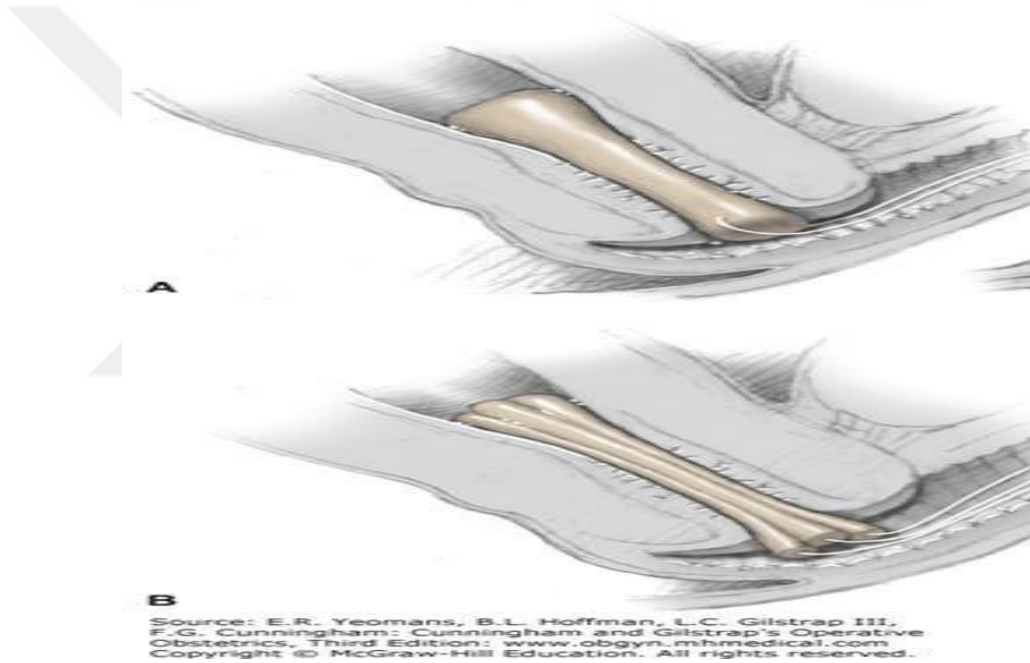
Ozmotik dilatatörler için potansiyel dezavantaj; eğer yanlış yerleştirilmiş ise, yanlış pasaj dilate olabilir ve endoservikal kanala erişim zorlaşır.

Ozmotik dilatatörler vaginal muayenesi zor olan veya primigravid kadınlarda zor yerleştirebilir. Tenekulumla tutulması ve servikal kanala yerleştirilmesi ağrıya neden olabilir. Laminaria 6-8 saatte dilatasyon sağlar. Poliakrilonitril ozmotik dilatörler sadece 4 saat sürer ve serviksi de yumuşatır (172) . Laminaria sonrası kramp ve kanama olasılığı hastaların %5' inden az olur (172)

Ozmotik Dilatatörlerin Yerleştirilmesi

- 1- Spekulum kullanarak serviks görünür ve antiseptik solüsyonla yıkanır.
- 2- Tek dişli tenekulum ya da diğer uygun bir aletle serviksin ön dudağını kavranır.

- 3- USG ile serviksin konumu, uzunluğu, çapı belirlenip nazık traksiyon ile servikal kanal düzeltir. Bu kullanılacak ozmotik dilatatörlerin boyutunun ve sayısının belirlenmesinde yardımcı olacaktır.
- 4- Uterus forseps ile uzak ucunda uzunlamasına osmotik dilatr kavrayıp servikal kanala takılır. Osmatik dilatatorn hem iç hem de dış osu geçmesi gerekir.
- 5- Ozmotik dilatör atılması riskini azaltmak için birkaç saniye yerinde tutulmalıdır.
- 6- Servikse gazlı bez konulur ve osmotik dilatator çıkarılana kadar yerinde bırakılır



şekil 7: Laminaria yerleştirilmesi (tekli ve oklu) (172)

3.4.İşlem ncesi İlaçlar:

Amerikan Kalp Derneđinin en son nerisi; enfeksiyon yokluğunda bakteriyel endokardit profilaksisini abort ya da dilatasyon ve küretaj için gerekli olmadığıdır (173). Çok sayıda meta-analizi göstermektedir ki rutin antibiyotik profilaksisi güvenli ve postabortal enfeksiyonunu önlemek için etkilidir (174). Hemen hemen tüm çalışmalarda profilaktik antibiyotiklerin, faydalı bir etkiye sahip, ucuz ve nadiren ciddi alerjik reaksiyonlara neden olduğu bulunmuştur (174,175).

Profilaksi rejimleri olarak; preoperatif 30-60 dakika önce veya postoperatif Doksisisiklin 200 mg oral ve preop Metronidazol 1 gr oral verilir ve takiben her 6 saatte üç doz 500 mg uygulanır.

Postabortal enfeksiyon için risk faktörleri arasında aşağıda belirtilen faktörler sayılabilir;

- Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü veya geçirilmiş postabortal endometrit
- Klamidya veya gonokokal enfeksiyonu öyküsü
- Abort sırasında veya öncesinde rahim içi araç
- İmmüsupresyon (Human İmmunodeficiency Virus, lupus, steroidler, insüline bağımlı diabetes mellitus)(175).

3.5.Ağrı Yönetimi

Birçok analjezik/ sedasyon rejimleri çeşitli doz ve uygulama yolları kullanılarak yapılabilir. Anestezi seçimi hastanın isteğine ve hekimin tercih ve risk değerlendirmesine bağlıdır (176). Unutulmaması gereken durum kadınların %34'ünde vakum sırasında paraservikal blok altında ciddi veya çok ciddi ağrı raporlanmıştır (177). İşlem öncesi NSAİ ilaç ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir (178) ancak sık kullanılan sedatifler (midazolam ve fentanil), paraservikal bloktan biraz daha fazla ağrı kontrolü yapar (178,179). Bu nedenle, birinci trimester abortus ile ağrının giderilmesi için mevcut uygulamaları optimal değildir. Anestezi uzmanı mevcut değilse sorumlu hekim komplikasyon çıktığında hazırlıklı olmalıdır. İntravenöz ilaçlar ve lokal anestezi kullanan tüm hekimler, resüsitasyon ve stabilizasyon teknikleri ve ekipmanları konusunda eğitilmelidir. Analjezikler veya sedasyon alan hastaların kan basıncı izlenmeli ve kan oksijen saturasyonu için bir pulse oksimetre olmalıdır.

Tüm cerrahi prosedürler cerrahi teknik ilkelerine uygun ve komplikasyonların önlenmesini içermelidir. Doğru preoperatif tanı ve değerlendirme, operatör deneyim düzeyi yüksek olmak, sağlam steril teknik kullanımı, travmatik cerrahi teknik uygulama, eksiksiz çıkarma ve doku tanımlanması, dikkatli postoperatif denetim ve takip yapmak, profilaktik olarak

ameliyat sırasında oksitosin uygulanması 15 hafta altı gebelerde, kan kaybını azalttığı gösterilmemiştir (180).

3.6.PROSEDÜRLER

- 1- Sedasyon veya genel anestezi verilmesi.
- 2- Hastanın litotomi pozisyonuna alınması. Gazlı tampon ve dilatatörler çıkarılması.
- 3- Uterus konum ve boyutunu değerlendirmek için bimanuel muayene yapılması
- 4- Spekulum yerleştirip serviksin görüntülenmesi
- 5- Bilinçli sedasyon kullanıldığında, servikal orifis anterior duvarına lokal anestezi çözeltinin 2 mL'si enjekte edilmesi.
- 6- Servikal orifis anterior duvarına atravmatik forseps veya bir tenakulum ile tutulması 7-10 ml %1'lik lidokain ile alt uterin segment derinliklerine her iki uterosakral lig etrafına paraservikal blok yapılması.
- 7- Derin enjeksiyonu takiben serviks etrafına saat 2-3-9-10 yönüne 20 ml anestezi solüsyon yapılması (181)
- 8- Dilatasyon öncesi 3-4 dk beklenmesi.
- 9- Ağrıyı azaltmak için, serviksin yavaş ve nazıkçe konik dilatatörlerle dilate edilmesi (örneğin, Pratt dilatörler 8. haftaya kadar 27 numara Pratt dilatator, 10. haftaya kadar 31-33 ve 12 haftaya kadar 37-39 numara dilatator) (182).
- 10- Dilatasyon sırasında, hasta uyanık ise menstrüel tip krampları yaşayacağını bildirilmesi.
- 11- Sonra vakum aspirasyon yapılması, tekrarlayan travma ve suctiondan kaçınılması. En büyük rahatsızlık internal os geçilirken yaşanılır.
- 12- Uterus boşaltıldığında endometrial kavite hafifçe keskin küret ile kontrol edilmesi. Vazopressin paraservikal bölgeye uygulanması kan kaybını azaltır ve oksitosinin de 15 hafta ve üzeri gebeliklerde kan kaybını önlemede büyük yararı vardır (181,183).

Doku İncelenmesi:

Tüm dokunun işlem sırasında veya sonrasında incelenmesi gerekmektedir. Hiçbir tanınabilir fetal parça veya plasenta yoksa temiz bir kap içerisinde ışık altında incelenmelidir (184). Koryon villus tespit edilemezse, ektopik gebelik veya inkomplet ya da başarısız kürtaj olasılığı dikkate alınmalıdır. Doku daha sonra patoloji laboratuvarında incelenmelidir.

Ameliyat Sonrası Bakım:

Hekim eğer komplikasyon çıkarsa hastayı tedavi etmede hazırda olmalıdır. Periyodik olarak, hastanın nabız, kan basıncı, dış kanama ve genel fiziksel durumu değerlendirilmelidir. Analjezi veya sedasyon için sistemik ajanlar verilirse hasta makul süre gözetildikten sonra taburcu edilebilir ancak araç sürmesine izin verilmez. İşlem sonrası düzelme 2 ila 4 hafta sürmektedir. Hastaya ilişki yasağı önerilmektedir.

Komplikasyonlar**Servikal Şok:**

Vazovagal reaksiyondur. Paraservikal blok yapılırken ya da sonrasında oluşabilir. Tonik klonik nöbetle karışabilir ancak bradikardi varlığı, hızlı düzelme ve postiktal durum olmamasıyla ayırt edilir. Genelde birkaç dakika sürer. Preoperatif osmatik dilatatorler ve atropinin servikal anestezide rutin kullanımıyla servikal şok engellenebilir (167).

Perforasyon:

Klinik prezentasyonu perforasyon yerine göre değişir. Eğer istmik bölgeden ise broad ligament içindeki uterin arter lasere olabilir ve hematoma ve karın içi kanama şiddetli ağrı yapar (185). Acil laparotomi ve gerekli damarların bağlanması yanı sıra uterus onarımını gerekir (186). Nadiren histerektomi gerekli olabilir. Düşük servikal laserasyon kardinal ligament içindeki uterin arter inen dalına zarar verebilir. Bu yaralanma genellikle serviksin güçlü dilatasyon sonucudur. Ameliyat öncesi servikal dilatasyon bu komplikasyonu azaltır (167). Bu durumda kanama intraabdomenden daha çok dışarıya

doğrudur. Kanama üzerine basılarak durdurabilir. Kanama nedeni ile ölümler; tanınamayan abortus servikal perforasyondan birkaç saat ya da gün sonra meydana gelmiştir. Arteriografi ve hipogastrik arterlerin seçici embolizasyonu, histerektomiden önce dikkate alınmalıdır (187). İşlemin sonunda oluşan bir fundal perforasyon sonrasında bekleme yönetimi uygun olacaktır. Perforasyon önce veya tahliyesi sırasında oluşursa, prosedürdoğrudan laparoskopik gözlem veya ultrasonik rehberlik altında tamamlanmalıdır (188). Perforasyon sonrası omentum ve barsağı kaviteye çekmemek için suction kullanmamak gerekir. Eğer içeri alınırsa laparotomi veya laparoskopi ile karın içeri incelemek gerekir (187). Abort sonrası persiste kanama mevcut ise retansiyon, hematometra veya perforasyon olabilir. Tekrar küretaj ve laparoskopi yapılmalıdır. Uterin arter embolizasyonu ve nadiren histerektomi gerekebilir (188).

Hematometra (Post-Abortal Sendrom):

İşlem sonrasında yarım saat içinde artan alt karın ağrısı hematometrayı düşündürmektedir. Uterus büyük, küresel ve gergin, hipotansiyon veya vazovagal yanıt ile ilişkilidir. Bu durum broad ligament hematomuyla karıştırılabilir ancak bunda kitle orta hat ve serviks kaynaklıdır. Utersun yeniden tahliyesi gerekir (188).

4. İKİNCİ TRİMESTER TERMİNASYON (> 13 HAFTA GEBELİK)

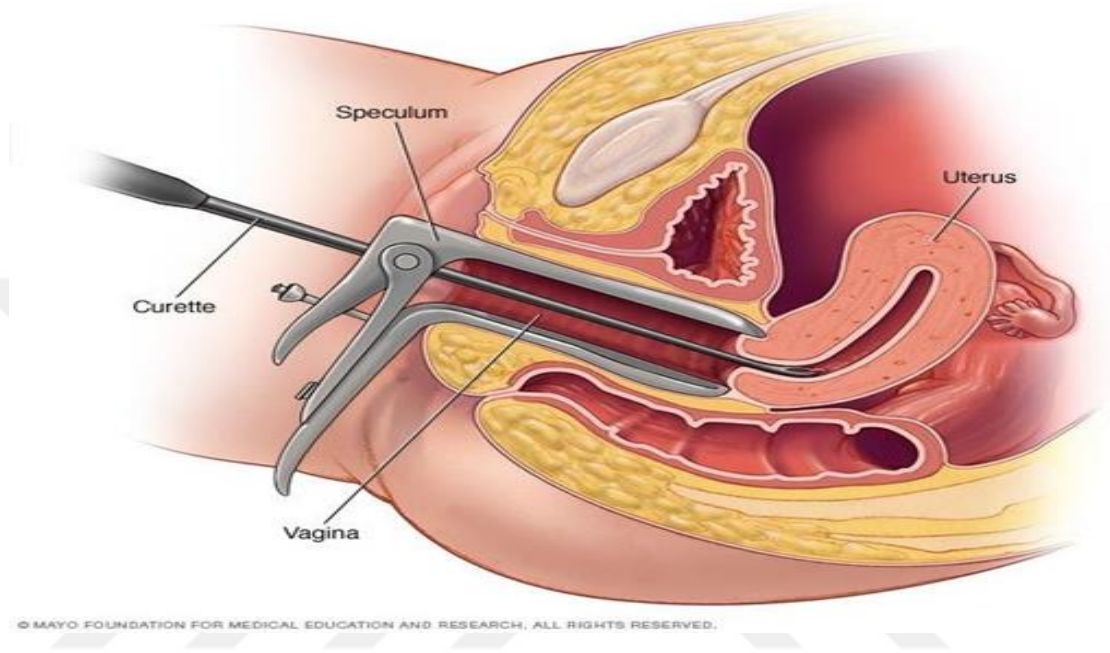
İkinci trimester kürtaj yöntemlerinden hasta ve hekim için en güvenli, en az stresli ve en uygun maliyetlisi tartışma konusu olmuştur. Bununla birlikte çalışmalar göstermiş ki D&E 16.haftaya kadar deneyimli hekimler tarafından yapıldığında hem histerotomi hem de histerektomiden daha güvenlidir (189,190).

5. CERRAHİ KÜRETAJ

5.1.DİLASYON VE EVAKUASYON (D&E)

D&E yapılırken 18 hafta altında birkaç gün önceden ozmatik dilatatorler konulmalıdır. 18 hafta ötesinde, dilatörler iki gün boyunca takılmalıdır (191). Uterosakral blok ya da paraservikal blok ağrıyı azaltmak ve dilatatörlerin sokulmasını kolaylaştırmak için kullanılabilir.

Misoprostol ucuz, oda sıcaklığında stabil ve kolay bir oral veya vajinal yolla tatbik olduğu için cazip bir ajandır. Gebeliğin 14.ila 16. haftasında D&E yapılırken 2-4 saat öncesinde bukkal misoprostol (600mg) verilmesi önerilir. Eğer misoprostol işlemden önce konulursa osmatik dilatatorlerden daha fazla beklenmedik doğum yaptırabilir.



Şekil 8:Dilatasyon ve Küretaj(Şekil www.mayoclinic.org/tests-procedures/dilation-and-curettage/about/pac-20384910)

5.2.PROSEDÜR:

D&E lokal anestezi altında (paraservikal blok) iv sedasyon ve analjezi ile güvenle yapılabilir. Güvenli D&E için en önemli gereksinim cerrahın uzmanlık eğitimi, beceri ve deneyimidir (190). Birden fazla ya da seri ozmotik dilatörler kullanılma ile ileri derece serviks dilatasyonu genellikle gereksizdir. On yedinci haftaya kadar uterus 16 numara kuret ile veya ekstraksiyon forcepsi ile tahliye edilebilir. On yedinci haftadan sonra amniotik sıvı suction küretle yavaşça boşaltılmalı ve sonra ekstraksiyon forcepsi ile gebelik ürünü çıkarılmalıdır (190).Geç gebelik boşaltılması için çeşitli forcepsler geliştirilmiştir.Forcepsle boşaltma sırasında hekimin bir elini fundusa koyması perforasyon riskini azaltır.Yine USG eşliğinde yapılması da perforasyon riskini azalır.

Fetal doku serviksten zorla çıkarılmamalıdır, kemik spikulleri serviksi yırtabilir. Kıvrırma ve döndürme teknikleri servikal travmayı azaltır (188). Forseps ekstraksiyondan sonra, uterus boşluğu tam tahliye sağlamak için büyük bir küret ile yavaşça kontrol edilmelidir. Gebelik ürünün bütünlüğü incelenmelidir. IV oksitosin (40 U/L) ve intraservikal vazopressin (2-4 U dilue -10-12 ml salin ile) kan kaybını azaltır (190). Kanama beklenenden daha ağır gibi görünüyorsa, bolus oksitosin (damar içine) ya da intra-servikal vasopressin tek başına ya da bir arada verilmelidir.

5.3.HİSTEROTOMİ VE HİSTEREKTOMİ

Nadiren birincil yöntem olarak kullanılır.Mortalite ve morbitide diğer yöntemlere göre daha fazladır (189).Çoğu zaman prostoglandinler ile başarısız olduğuna ve uterin anomali durumunda histerotomi gerekecektir.Gebelikte birliktehisterektomi için ayrı bir endikasyon varsa serviks, endometrium veya over kanser gibi, bu durumda histerektomi de yapılabilir.Oluşacak mortalite ve morbitide riskini artırmamak için tanıyı ve tedaviyi düzgün planlamak gerekir (192).

6. TIBBİ (MEDİKAL) KÜRETAJ

6.1.İntraamniotik Prostaglandinler ve Hiperozmotik Sıvılar

Birden fazla osmatik dilatatörlerin amnio infüzyondan 6-24 saat önce eklenmesi indüksiyon zamanını azaltabilir, servikal laserayon riskini azaltır ve neredeyse arka duvar rüptürünü ortadan kaldırır (188). Prostaglandinler (PGF2-E1-E2) servikal olgunlaştırma için kullanılabilir ancak kontrolsüz doğuma neden olabilir. Servikal olgunlaştırmanın diğer yolu Atad Double balon yerleştirilmesidir, bu method mekanik methodlardandır ve Prostaglandinler ile benzer abort oranlarına ve indüksiyon süresine sahiptir (193).

6.2.Amniosentez Teknikleri

Amniosentez için optimal yer karın duvarından palpe edilen uteusun 2.5 cm aşağısındandır. 16 numara teflon ekstre ile gerçekleştirilir. Amniotik kaviteye girilir ve tespit edildikten sonra sert iğne ile amnion sıvı drenajı sağlanır. Sıvıdan yapılan bir pH testi onun amniyotik kökenli olduğunu

teyit edecektir. İndüksiyon ajanı daha sonra amniyotik boşluğuna enjekte edilir (190). Ultrason ile rehberlik bazı durumlarda gerekli olabilir (örneğin hasta obez ise).

(A) Prostaglandin F2 (PGF2) Amnio-infüzyon;

Etkili bir tekniktir, ancak ikinci bir enjeksiyon ihtiyacı olabilir ve belirgin gastrointestinal(GIS) yan etkilerine neden olabilir (188). Tedavi öncesi laminaria tekrar enfeksiyon riskini azaltabilir ve Proklorperazin 10 mg IM/IV veya Loperamide (4 mg) oral alımı GIS yan etkileri azaltacaktır (185).

PGF2; 5 mg test dozu ilaç duyarlılığını ve yanlılıkla IV yerleştirilmesini tespit etmek için verilir. Daha sonra 40 ila 50 mg'lık toplam doz bir kaç dakika boyunca verilir (192). İlave 20 ila 40 mg membranlar bozulmamış ise veya kötü servikal silinme veya yetersiz uterus aktivitesi varsa gerekli olabilir. Amniyotik sıvının azlığı ya da yokluğunda alternatif yol gerekebilir (karboprost gibi).

(B) Hiperozmolar Üre Amnio-infüzyon:

Intra-amniyotik hiperozmolar üre(80-90 gr /100 ml %5 Dx içinde % 59,7 konsantrasyonunda) etkin bulunmuştur ancak aborta kadar geçen süre uzun bulunmuştur (194). PGF2 ile augmentasyon indüksiyon aralığını azaltır (195). Düşük başarısızlık oranı, canlı fetüs atılması azalır ve PGF2 ek doz ihtiyacı nerdeyse elemine edilir.

Amnio-infüzyon Sonrası Bakım

Oksitosin uterin aktivite yokluğunda ve fetal membranlar rüptüre olmadan kullanılmamalıdır.

Uterinaktivite varsa Prostaglandin fitil veya15 metilprostaglandin (İM) kullanılabilir. Doğumdan sonra plasenta, serviks ve vagina muayene edilmelidir. Plasenta içeride kalırsa iv oksitosin 8-10 U/L RL içinde verilmelidir. Hasta afebril ve kanama az ise spontan atılması için 8 saat beklenebilir. Hala içeride plasenta mevcut ise ring forceps ile tahliye edilmelidir. Nadiren ameliyathaneye gitmek gerekebilir.Gebelik ürünü tam tahliye edildikten sonra serviks muayene edilmelidir.

(C) Ekstra-amniyotik Prostaglandin

Ekstra amniyotik PGF2 ve PGE2 ikinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında etkili ve güvenlidir (196,197). Bu yöntem geç ikinci trimester terminasyonlarında veya amniyotik kaviteye girmek zor olduğunda yararlıdır. 12 G foley servikal kanaldan geçirilip 15 ml salin ile şişirilir. Balon, uterusu ancak ekstra amniyotiktir. PGF2, 0,5-1 mg salin içinde dilüe edilir ve belirli aralıklarla verilir ve kasılma şiddetine göre titre edilir. Hipertonik kasılma riskini ve uterusun rüptür riskini azaltmak için Prostaglandin infuzyonunun durdurulmasıyla oksitosin başlaması arasında belirli bir interval olmalıdır.

6.3.İM Carboprost (15-metil Prostaglandin F2, Prostin / 15M, Hemabate)

Karboprost enzimatik bozulmaya dirençli sentetik formdur. Bunun sonucu olarak daha potent ve düz kas uyarımını artırır ve PGE2 ve PGF2'den daha uzun süreli etki sağlar. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda karboprost ile 10-20 saatte %95 başarı sağlanmıştır (198). Geç ikinci trimester başarısız terminasyonlarında kullanılan doz 250 mg derin intramusküler injeksiyondur ve her 2 saatte bir gerekirse tekrarlanabilir. Toplam doz 1250-2500 mg'dır (198-200). Oksitosin karboprost ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır ve son dozdan 4 saate kadar sürede başlanmamalıdır.

6.3.1. Endikasyonları

- 1- Konvansiyonel tedavi ile (İntraamniotik PGF2, Oksitosin) başarısızlık (198)
- 2- Geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde amniotik maye az ya da yoksa (199,200)
- 3- Doğum veya abort sonrası dirençli kanama (201)

6.3.2. Avantajları

- 1- İntraamniotik methodlarla karşılaştırıldığında bireyleştirilmiş dozda daha potens
- 2- İM yönetiminin daha az ağrılı, daha kolay ve daha az invaziv olduğu için enfeksiyon riski daha az.
- 3- EMR lerde veya herhangi nedenle suyu az olanlarda (199,200)

- 4- Daha uzun süre için ayaktan tedavi olanağı sağlar

6.3.3. Dezavantaj

En önemlisi kusma ve diare.

7. KONSANTRE OKSİTOSİN İNFÜZYONU:

Oksitosin terminasyon induksiyonunda yaygın kullanılmaz çünkü 24 hafta altında etkisiz olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, artan konsantrasyonu ile birlikte uygulandığında, oksitosin etkili olmuştur (202).50 U oksitosin 500 ml %5 Dx içinde verilir.3 saat boyunca verilir takiben normal salin 1 saat verilir. Her 500 ml, 50 U eklenerek; abort edene kadar ya da max 300 U/500 ml olana kadar devam ettirilir. Doğuma kadar geçen ortalama süre 5,1-8,2 saattir.

8. MİSOPROSTOL:

Oral ve vaginal kullanılabilir. Oral uygulama bulantı ve ishal gibi GI sorunlar yapar (203). Bir çalışmadaki karşılaştırmada 200, 400 ve 600 mg vaginal her 12 saatte verildiğinde abort oranları sırasıyla % 70,6, 82, 96 olarak bulunmuştur(204). Şimdilik vaginal misoprostol 200 mg 12 saatten 48 saate kadar uygun rejim görünüyor çünkü dozlar arttıkça ya da interval kısaldıkça yan etki sayı ve şiddeti artmaktadır. (205,206). Bu rejimin 48 saatte abort sıklığı % 70.6-87.2 (204,205). İkinci trimester terminasyonları için optimal doz ve sıklığı daha fazla araştırmalar gerekmektedir.

İlk misoprotol dozu ile laminaria yerleştirilmesi etkinliği değiştirmemiştir (207).Misoprostol öncesinde de laminaria kullanımı etkinliği artırdığı raporlanmamıştır. Fetal ölüm ile karşılaştırıldığında canlı gebeliklerde başarısızlık oranları ve abort için geçen süre artmıştır (206). Önceden sezaryen olanlarda uterin rüptür raporlanmıştır ancak bu 20 hafta üzerinde ve yüksek doz ve infüzyon aralığı azaldığında (200-400 mg her 4-6 saatte) meydana gelmiştir.

9. D&E ve TIBBİ ABORTUSUN KARŞILAŞTIRILMASI

Doğum indüksiyonu ve D&E karşılaştıran prospektif randomize çalışma yoktur. Eski çalışmalar ve birkaç yeni çalışma D&E nin daha az komplikasyon içerdiğini belirtmektedir. (208,209). İndüksiyon ile ilgili en sık komplikasyon plasenta retansiyonudur. Misoprostol çok etkili ancak hala D&E'den daha çok komplikasyona neden olmaktadır(209). D&E gerçekleştirecek deneyimli hekimlerin mevcut olması gerekir.

10. ABORTUS KOMPLİKASYONLARI

Hem medikal yöntemlerde hem de cerrahi yöntemlerde komplikasyonlar benzerdir: Hemoraji, enfeksiyon, servikal laserasyon ve gebelik ürünlerinin retansiyonu. Dilatasyon ve evakuasyon yönteminde uterin perforasyon meydana gelebilir. Ancak medikal yöntemlerde uterin rüptür görülebilmektedir (85).

Küretajla ilişkili ölüm oranı düşüktür (0.6/100 000) ve doğumla ilişkili ölüm riski yaklaşık 14 kat daha yüksektir (210,211).Küretajla ilişkili ölüm oranı gebeliğin her haftasında artmaktadır. Bu oran 8 hafta gebeliğe kadar 100.000 'de 0,1 iken, 21 hafta ve ileriki haftalarda 100.000 'de 8,9 dur. (212).İlk trimesterden sonra komplikasyon oranları artmaktadır. Perforasyon, serviks laserasyonu, kanama, fetüs veya plasantanın tam çıkarılamaması ve postoperatif enfeksiyonlar görülebilecek komplikasyonlardır(213). Abortusun uzun dönem komplikasyonu ise uterin sineşi, servikal yetersizliktir.

Abortusa bağlı gelişen komplikasyonlar aşağıda sınıflandırılmıştır:

- **Akut komplikasyonlar:** İşlemden sonraki ilk 3 saat içinde gelişen komplikasyonlardır.
- **Subakut komplikasyonlar:** İşlemden sonraki 3 saatten 28 güne kadar olan komplikasyonlardır,
- **Geç komplikasyonlar:** 28 günden daha sonra ortaya çıkan komplikasyonlardır.
- **Akut Komplikasyonlar**
- **Hemoraji**

Nadir görülmesine rağmen ciddi ve çabuk farkedilmesi gereken bir komplikasyondur. Terminasyon sonrası kanama farklı çalışmalarda ayrı şekilde tanımlanmıştır. Klinik yanıt oluşturan, transfüzyon gereksinimi olan ya da en az 500 ml kan kaybı olması kanama olarak tanımlanır (214). Transfüzyon gerektiren kanama ikinci trimester gebelik terminasyonlarında D&E uygulamalarının %0.1-0.6'sında ve medikal yöntemlerin %0.7'sinde görülür. (214).

Kanama risk faktörleri arasında ileri maternal yaş, yetersiz servikal dilatasyon, genel anestezi ve birden fazla sezaryen doğum öyküsü yer alır(215).

Terminasyon sonrası kanamanın etyolojisinde; kavitede kalan gebelik ürünleri, uterin atoni, servikal laserasyon, uterin rüptür ve perforasyon, anormal plasental yerleşim ve dissemine intravasküler koagulopati (DIC) rol oynar.

➤ **Servikal travma**

En sık görülen komplikasyondur. En sık görülen tipi süperfisyel laserasyondur. Genellikle tenekulumla tutulan yerde travma ve kanama görülür. Uterin damarların çıktığı seviyeden olan longitudinal laserasyonlar servikovajinal fistül açısından önemlidir (216). Hem medikal hem cerrahi yöntemlerin %3.3'ünde servikal laserasyonlar raporlanmıştır (211,215). Servikal travma risk faktörleri; mekanik dilatasyon, nulliparite, ileri gebelik haftası, uygulayıcının deneyimsizliğidir. İşlemin lokal anestezi altında yapılması ve laminarya kullanımı riski 27 kat azaltır (217).

➤ **Akut Hematometra**

"Post-abortal sendrom" da denir. İnsidansı %0.1-1 arasında değişir. Abortustan yaklaşık 2 saat sonra kramp gelişir. Vajinal kanama beklenenden azdır. Hasta uyku halinde ve terlemiş olabilir. Uterus büyük ve hassastır. Tedavide tekrar küretaj yapılır.

➤ **Uterin Atoni**

Uterus corpus ve fundusun hipokontraktilitesi olarak tanımlanan uterus atonisi, kanamada yaygın bir nedendir. Yapılan bir çalışmada D&E yapılmış

3000 olgunun gözden geçirilmesinde, vakaların %2.6'sında uterin atoni meydana gelmiş olduğu ve ileri maternal yaş ve ileri gebelik haftasının bu komplikasyonun risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (218).

➤ **Uterin Perforasyon**

İkinci trimester gebelik terminasyonlarında uterin perforasyon sıklığı %0,2-0,5 tir (216-218). Perforasyonlar ileri gebelik haftası, multiparite, uygulayan kişinin deneyimsizliği, yetersiz servikal dilatasyon ile ilişkilidir (219). Şiddetli ağrı cerrahi bir perforasyona karşı uyarabilir.

Perforasyondaki başlıca iki tehlike hemoraji ve abdominal organ hasarıdır. Serviko- uterin bileşkede uterin arterlerin çıktığı seviyede meydana gelen lateral perforasyonlar daha tehlikelidir. Perforasyonlar daha çok fundal bölgeden olur. Çoğu zaman perforasyondan şüphelenilmediği için perforasyon atlanabilir (216). Arteryal bir laserasyon olmadıkça ciddi bir kanama sıklıkla görülmemektedir (220).

Perforasyonların hepsinde tedaviye gerek yoktur. Çoğu perforasyonda sadece takip yeterlidir. Dilatatörlerle olan perforasyonlarda abdominal organ hasarı beklenmez. Diğer yandan vakum küretajda kanül ve uterin forseps abdominal organ hasarına sebep olabilir (216).

Perforasyondan şüphelenildiğinde işlem durdurulmalıdır. Eğer ciddi hemoraji, genişleyen hematoma ve abdominal organlarda hasar şüphesi varsa acil laparotomi yapılmalıdır. Laparotomi ile perforasyon yeri görülüp koterize edilerek kanama varsa durdurulabilir (216).

➤ **Uterin Rüptür**

Medikal yöntem uygulanan olgularda rüptür görülebilmektedir. Daha önce sezaryen doğum öyküsü olan hastalarla olmayanlar arasında uterin rüptür riski benzerdir. (221,222)

➤ **Subakut Komplikasyonlar**

✓ **Retansiyon**

Abortus sonrası retansiyon, hemoraji ve enfeksiyon riskini artırır. Sık görülmeyen bir komplikasyondur. Kramp tarzında ağrı, kanama ve ateş olabilir. Ağrı, subfebril ateş ve kanama olması retansiyonu akla getirmelidir. (216)

✓ **Enfeksiyon**

Çoğunlukla sekonder gelişir. Febril morbidite oranı kullanılan metoda bağlıdır. 38 derecenin üzerinde ateş görülmesi (1 günden fazla) vakum küretajda %1 den az, D&E de %1,5, üre-prostaglandin uygulanmasında %6,3, hipertonic solüsyon uygulamasında %5 oranında görülür (221). Belirtiler ve bulgular genellikle terminasyondan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Enfeksiyon düşünülen olgularda retansiyon olabileceği akla getirilmelidir. Tedavi edilmemiş endoservikal gonore ve klamidy enfeksiyonu terminasyon sonrası enfeksiyon riskini artırır. D&E de lokal anestezi kullanımı genel anesteziye göre riski artırır (216).

Asendan genital sistem enfeksiyonları polimikrobiyaldir ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir (220). Profilaktik antibiyotik uygulaması işlem sonrası enfeksiyon riskini %40 azaltmaktadır. Bu sebeple özellikle D&E planlanacak hastalarda uygulanmalıdır (222). Tetrasiklinler ve metronidazol terminasyon sonrası pelvik inflamatuvar hastalığa karşı koruyucu ajanlardır. İşlemden 1 saat önce 100 mg ve işlemden sonra 200 mg doksisisiklin tablet oral kullanımı en etkili tedavi şeklidir (223).

Medikal terminasyon sonrası enfeksiyon genellikle hafif seyirlidir. Bu sebeple ikinci trimester gebelik terminasyonlarında medikal yöntemler öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı rutin olarak önerilmemektedir (224).

✓ **Septik Abortus, Sepsis**

Septik abortus, spontan veya isteğe bağlı oluşan düşüğün pelvik enfeksiyon ile komplike olma durumudur ve illegal yöntemlerle terminasyon olgularında daha sık rastlanmaktadır. İnkomplet abortus sonucu da gelişir. Enfeksiyon genellikle endometrit şeklindedir. Tedavi edilmediği takdirde enfeksiyon myometrium ve parametriumu ilerleme gösterir. Parametrit ise peritonite sebep olabilir. Septik abortusun herhangi bir evresinde hastada

bakteriyemi ve sepsis gelişebilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) septik abortusun en sık karşılaşılan komplikasyonudur (224).

✓ **Geç Komplikasyonlar**

✓ **Rh Sensitizasyonu**

Gebelik terminasyonu Rh sensitizasyonu için risk taşır. Gestasyonel yaş ilerledikçe riski artar. 1. trimesterde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastaların gebeliklerindeki sensitizasyon riski araştırılmıştır. İlk gebeliğinde Rh profilaksisi yapılmadan küretaj yapılan hastanın ikinci gebeliğindeki risk %0,5 olarak verilmiş, ileri hafta gebeliklerde (12 haftadan büyük) risk %2,6 olarak verilmiştir. Hastalara 12. gebelik haftasından önce 50 mcg, daha ileri hafta gebeliklerde ise 300 mcg Anti-D globulin uygulanmalıdır (216).

11. ABORTUSLARIN GELECEKTEKİ GEBELİKLER ÜZERİNE ETKİSİ

Abortusların (gebelik sonlandırılması) reproduktif geleceğe olumsuz etkileri infertilite, ektopik gebelik, düşük doğum ağırlığı gibi konularda 11 değişik dilde 150 epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda infertilite ve ektopik gebelik lehine bulgu çıkmamıştır.

Diğer yandan ilk gebeliği keskin küretajla sonlandırılan kadınlarda ilk bebeklerinin normal popülasyona göre düşük doğum ağırlıklı olduğu tespit edilmiş, fakat bu bulgu diğer yöntemlerde (suction küretaj gibi) gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalar indüklenmiş abortusun fertilitiyi etkilemediği, ektopik gebelik riskini ve prematürite riskini artırmadığı yönündedir (225,226).

13.GEREÇ VE YÖNTEM

13.1.Çalışma Grubu ve Çalışma Prosedürü

Tek merkezli bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 01/12/2017-01/12/2019 tarihleri arasında başvuran birinci ve ikinci trimester anormal gebeliği olan, maternal ve fetal nedenlere bağlı olarak terapötik doğum indüksiyonu gerektiren 216 hastaya ait verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/09/2020 tarih ve 2020/8-20 sayılı karar ile onayı gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri, 1. veya 2. trimester tekil gebelik olması,anormal gebelik tanısının kesinleşmiş olması,maternal sistemik hastalık olmaması, 2017 FİGO misoprostol doz yönergesi için onam vermek, hastanemizde tedavi ve takibi kabul etmektir. İsteğe bağlı tıbbi abortus istemi, 18 yaş altı ve 48 yaş üstü hastalar,çoğul tanısı olan kadınlar,hastanemizde yatarak tedavi ve izlemi kabul etmeyen ve/veya 2017 FİGO misoprostol doz yönergesi için onam vermeyen hastalar,koagülasyon bozukluğu bulunanlar, koryoamnionit bulguları olan hastalar ve ve low-lying plasenta veya plasenta previa tanısı olan olanlar çalışma dışı bırakıldı. FİGO 2017 misoprostol doz yönergesi Şekil 9' da gösterilmiştir.

Çalışmamıza 216 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Bu hastaların belirtilen tarihler arasında KARMED bilgi işlem sistemine kayıtlı anamnez ve muayene bilgileri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları not edildi . Çalışmamızdaki olguların resmi terminasyon kararları ve terminasyonların kayıt altına alındığı doğrulandı.

Hastalara ait yaş, obstetrik veriler (gravida, parite ve abortus sayıları), paritesi birin üstünde olan hastalarda ilk doğum şekli (vajinal/ sezaryen), vücut kitle indeksi (VKI) not edilid. Hastanın başvuru anındaki gebelik haftası ultrasonografik değerlendirme ve son adet tarihi ile birlikte değerlendirildi.

Terminasyon kararı nedenleri her bir hasta için belirtildi. Ortalama gebelik sonlanma süresi ilk misoprostol uygulanmasından sonra abortusa geçen süre olarak tanımlandı.

 MISOPROSTOL-ONLY RECOMMENDED REGIMENS 2017			
<13 weeks' gestation	13-26 weeks' gestation	>26 weeks' gestation ⁸	Postpartum use
Pregnancy termination^{a,b,1} 800µg sl every 3 hours or pv*/bucc every 3-12 hours (2-3 doses)	Pregnancy termination^{1,5,6} 13-24 weeks: 400µg pv*/sl/bucc every 3 hours* 25-26 weeks: 200µg pv*/sl/bucc every 4 hours ^f	Pregnancy termination^{1,5,9} 27-28 weeks: 200µg pv*/sl/bucc every 4 hours ^g >28 weeks: 100µg pv*/sl/bucc every 6 hours	Postpartum hemorrhage (PPH) prophylaxis^{1,2,10} 600µg po (x1) or PPH secondary prevention¹¹ (approx. ≥350ml blood loss) 800µg sl (x1)
Missed abortion^{c,2} 800µg pv* every 3 hours (x2) or 600µg sl every 3 hours (x2)	Fetal death^{1,5,6} 200µg pv*/sl/bucc every 4-6 hours	Fetal death^{2,9} 27-28 weeks: 100µg pv*/sl/bucc every 4 hours ^f >28 weeks: 25µg pv* every 6 hours or 25µg po every 2 hours ^h	PPH treatment^{1,2,10} 800µg sl (x1)
Incomplete abortion^{c,2,4} 600µg po (x1) or 400µg sl (x1) or 400-800µg pv* (x1)	Inevitable abortion^{c,2,5,6,7} 200µg pv*/sl/bucc every 6 hours	Induction of labor^{h,2,9} 25µg pv* every 6 hours or 25µg po every 2 hours	
Cervical preparation for surgical abortion^d 400µg sl 1 hour before procedure or pv* 3 hours before procedure	Cervical preparation for surgical abortion^d 13-19 weeks: 400µg pv 3-4 hours before procedure >19 weeks: needs to be combined with other modalities		
References a WHO Clinical practice handbook for safe abortion, 2014 b von Hertzen et al. Lancet, 2007; Sheldon et al. 2016 FIAPAC abstract c Gemzell-Danielsson et al. IJGO, 2007 d Säävi et al. Human Reproduction, 2015; Kapp et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010 e Dabash et al. IJGO, 2015 f Perritt et al. Contraception, 2013 g Mark et al. IJGO, 2015 h WHO recommendations for induction of labour, 2011 i FIGO Guidelines: Prevention of PPH with misoprostol, 2012 j Raghavan et al. BJOG, 2015 k FIGO Guidelines: Treatment of PPH with misoprostol, 2012 Notes 1 If mifepristone is available (preferable), follow the regimen prescribed for mifepristone + misoprostol⁸ 2 Included in the WHO Model List of Essential Medicines 3 For incomplete/inevitable abortion women should be treated based on their uterine size rather than last menstrual period (LMP) dating 4 Leave to take effect over 1-2 weeks unless excessive bleeding or infection 5 An additional dose can be offered if the placenta has not been expelled 30 minutes after fetal expulsion 6 Several studies limited dosing to 5 times; most women have complete expulsion before use of 5 doses, but other studies continued beyond 5 and achieved a higher total success rate with no safety issues 7 Including ruptured membranes where delivery indicated 8 Follow local protocol if previous cesarean or transverse uterine scar 9 If only 200µg tablets are available, smaller doses can be made by dissolving in water (see www.misoprostol.org) 10 Where oxytocin is not available or storage conditions are inadequate 11 Option for community based programs Route of Administration pv – vaginal administration sl – sublingual (under the tongue) po – oral bucc – buccal (in the cheek) * Avoid pv (vaginal route) if bleeding and/or signs of infection Rectal route is not included as a recommended route because the pharmacokinetic profile is not associated with the best efficacy			

Şekil 9:FIGO 2017 misoprostol doz yönergesi

Hastaların terminasyon öncesi ve sonrasına laboratuvar verilerinden tam kan sayımı değerleri kaydedildi. Hastada işlem sonrasında gelişen ishal, baş ağrısı, yorgunluk, meme hassasiyet, 38 °C'yi aşan ateş febril morbidite, 38 °C'yi aşan ateş febril morbidite, 500 cc'yi aşan vajinal kanama anormal olarak kabul edildi ve komplikasyon olarak değerlendirildi.

Terminasyon için kullanılacak misoprostol, 2017 yılında yapılan FIGO doz yönergesinde belirtilen durumlara göre uygun dozaj ve zaman aralıklarında sublingual yoldan uygulandı. Bu yönergeye göre; 13 haftadan küçük intrauterin ölü fetus nedeniyle yapılan terminasyonlarda 6 saatte bir 4 tablet misoprostol (**yüksek doz geniş aralık**) veya 4 saatte bir 3 tablet (**düşük doz sık aralık**), 13-26. Haftalar arası intrauterin ölü fetus nedeniyle yapılan terminasyonlarda 6 saatte bir 2 tablet misoprostol (yüksek doz geniş aralık) veya 4 saatte bir 1 tablet (düşük doz sık aralık) misoprostol verildi.

Uygulama sonrası ilk 24 saat sonunda abort edenlerin oranı, demografik sonuçları; yaş, vücut kitle indeksi, gravida, sezaryen ve küretaj sayıları, servikal uzunlukları, gebelik haftaları, amniotik sıvı indeksleri kaydedildi. Toplam kaç doz ilaç kullanıldığı, terminasyon işleminin kaç saat sürdüğü not edildi

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

13.2.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Normal dağılım testi olarak Kolmogrow Smirnov testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde ki-kare testi, Wilcoxon testi, binary lojistik regresyon testi kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri önemli kabul edilmiştir.

13.3.BULGULAR

216 gebenin yaş ortalaması $31.67\pm.67$ 'dir. Hastaların tanımlayıcı verileri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Tanımlayıcı veriler

	X	S.S.	Median	Min.	Max.
YAŞ	31,67	6,67	32,0	18,0	47,0
BMI	26,81	3,82	26,9	18,30	36,10
GEBELİK HAFTASI(GÜN)	82,07	28,46	75,0	19,0	139,0
GRAVİDA	3,79	2,66	3,0	1,0	17,0
PARİTE	2,02	1,92	2,0	,0	10,0
ABORTUS	0,74	1,18	0,0	,0	7,0
YAŞAYAN	1,19	1,66	0,0	,0	10,0

Hastaların tedavi protokollerine dair özellikler tablo 5'te verilmiştir.

Grup	n	%
Vajinal Mizoprostol	108	50,0
Sublingual Mizoprostol	108	50,0
Uygulanan Protokol		
Var	119	55,1
Yok	97	44,9
Doz sayısı		
1,0	98	45,4
2,0	88	40,7
3,0	26	12,0
4,0	4	1,9
Doğum Şekli		
Yok	68	31,5
C/S	59	27,3
Normal Vajinal doğum	89	41,2
Geçirilmiş Uterin Cerrahi		
Yok	149	69,0
C/S	57	26,4
Miyomektomi	8	3,7
Servise Yatmadan Önce Vajinal Kanama		
Var	93	43,1
Yok	123	56,9
EMR		
Var	9	4,2
Yok	207	95,8
İşlem Başarısı		
Komplet Abort	206	95,4
İnkomplet Abort	10	4,6
Hasta İlacı Tolere		
Tolere Etti	201	93,1
Tolere Etmedi	15	6,9
HASTA MEMNUNİYETİ		
Memnun Değil	79	36,6
Memnun	104	48,1
Çok Memnun	33	15,3
Ağrı Toleransı		
Az	46	21,3
Orta	79	36,6
İyi	91	42,1
Toplam	216	100,0

Tablo 5. Tedavi protokolü özelliklerinin dağılımı

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin ortalamaları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Tedavi öncesi sonrası laboratuvar değerleri

	X	S.S.	Median	Min.	Max.
İlaç Başlangıç - Tam Abortus Süreci (saat)	7,52	3,27	7,5	1,0	18,0
Abortus Öncesi Hb	12,82	1,47	13,0	8,5	16,6
Abortus Öncesi Wbc	8,81	2,66	8,3	2,3	21,4
Abortus Öncesi Plt	256,46	136,03	248,1	14,7	1994,0
Abortus Sonrası Hb	12,39	7,97	12,0	7,3	127,0
Abortus Sonrası Wbc	13,69	15,17	11,2	6,1	159,0
Abortus Sonrası Plt	246,88	60,17	241,5	63,7	415,0
Hasta Hastanede Yatış İhtiyacı Süresi (saat)	10,80	4,52	10,0	3,0	24,0

Hastaların tedavi protokolüne göre işlem başarısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta inkomplet abortus (%8.3) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi protokolüne göre İşlem Başarısı karşılaştırması

		Grup		p
		Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
İşlem Başarısı	Komplet Abort n	107	99	0.019
	%	99,1	91,7	
	İnkomplet n	1	9	
	Abort %	0,9	8,3	

Hastaların tedavi protokolüne göre işlem başarısı trimestera göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta inkomplet abortus (%19.1) oranlarının 2. Trimesterde olan gebelerde anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 7). Ayrıca bütün inkomplet abortus vakalarının 2. Trimesterde olduğu bulunmuştur.

Tablo 8. Gebelik haftası ve tedavi protokolüne göre işlem başarısı karşılaştırmaları

GRUP			İŞLEM BAŞARISI		p
			KOMPLET ABORT	İNKOMPLET ABORT	
Vajinal Mizoprostol	Gebelik hafta	1. trimester n	64 _a	0 _a	0.407
		%	100.0	0,0	
		2. trimester n	43 _a	1 _a	
		%	97.7	2.3	
Sublingual Mizoprostol	Gebelik hafta	1. trimester n	61 _a	0 _b	<0.001
		%	100.0	0,0	
		2. trimester n	38 _a	9 _b	
		%	80.9	19.1	
Total	Gebelik hafta	ilk trimester n	125 _a	0 _b	<0.001
		%	100.0	0,0	
		2 trimester n	81 _a	10 _b	
		%	89.0	11.0	

Hastaların tedavi protokolüne göre EMR karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta EMR (%7.4) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Tedavi protokolüne göre EMR karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
EMR	Var	n	1	8	0.035
		%	0,9	7,4	
	Yok	n	107	100	
		%	99,1	92,6	

Hastaların tedavi protokolüne göre hasta memnuniyeti karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi protokolüne göre hasta memnuniyeti karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Hasta Memnuniyeti	Memnun Değil	n	46	33	0.054
		%	42,6%	30,6%	
	Memnun	n	51	53	
		%	47,2%	49,1%	
	Çok Memnun	n	11	22	
		%	10,2%	20,4%	

Hastaların tedavi protokolüne göre ilacı tolere etme durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta ilacı tolere etmeyenlerin (%12) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi protokolüne göre ilacı tolere etme karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Tolere	Etti	n	106	95	0.007
		%	98,1	88,0	
	Etmedi	n	2	13	
		%	1,9	12,0	

Hastaların tedavi protokolüne göre ağrı toleransı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi protokolüne göre ağrı toleransı karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Ağrı toleransı	Az	n	17	29	0.127
		%	15,7	26,9	
	Orta	n	41	38	
		%	38,0	35,2	
	Çok	n	50	41	
		%	46,3	38,0	

Hastaların tedavi protokolüne göre normal kanama varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Tedavi protokolüne göre Normal kanama karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Normal kanama	Var	n	88	86	0.864
		%	81,5	79,6	
	Yok	n	20	22	
		%	18,5	20,4	

Hastaların tedavi protokolüne göre lekelenme varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi protokolüne göre lekelenme karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Lekelenme	Var	n	24	27	0.631
		%	22,2	25,0	
	Yok	n	84	81	
		%	77,8	75,0	

Hastaların tedavi protokolüne göre kramp durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta kramp (% 26.9) oranlarının vajinal uygulanan (%73.1) hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi protokolüne göre kramp karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Kramp	Var	n	79	46	<0.001
		%	73,1	42,6	
	Yok	n	29	62	
		%	26,9	57,4	

Hastaların tedavi protokolüne göre ateş durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta ateş (% 18.5) oranlarının vajinal uygulanan (%36.1) hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (tablo 16).

Tablo 16. Tedavi protokolüne göre ateş karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Ateş	Var	n	39	20	0.004
		%	36,1	18,5	
	Yok	n	69	88	
		%	63,9	81,5	

Hastaların tedavi protokolüne göre kusma durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta kusma (% 0) oranlarının vajinal uygulanan (%4.6) hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi protokolüne göre kusma karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Kusma	Var	n	5	0	0.030
		%	4,6	0,0	
	Yok	n	103	108	
		%	95,4	100,0	

Hastaların tedavi protokolüne göre ishal durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta ishal (% 22.2) oranlarının vajinal uygulanan (%37.0) hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Tedavi protokolüne göre ishal karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
İshal	Var	n	40	24	0.017
		%	37,0	22,2	
	Yok	n	68	84	
		%	63,0	77,8	

Hastaların tedavi protokolüne göre baş ağrısı varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi protokolüne göre baş ağrısı karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Baş ağrısı	Var	n	42	38	0.573
		%	38,9	35,2	
	Yok	n	66	70	
		%	61,1	64,8	

Hastaların tedavi protokolüne göre işlem sonrası USG karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi protokolüne göre işlem sonrası USG karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
İŞLEM	Normal	n	85	92	0.551
SONRASI USG		%	78,7	85,2	
KONTROL	Endometriyal	n	12	7	
	Kavitede Mayi	%	11,1	6,5	
	Endometriyal	n	7	7	
	Düzensizlik	%	6,5	6,5	
	Endometriyum Çift	n	4	2	
	Çizgi Kalınlığı 15 Mm ve Üstü	%	3,7	1,9	

Hastaların tedavi protokolüne uygulanan doz sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılığın olduğu bulunmuştur. Sublingual mizoprostol uygulanan grupta 2 doz uygulananların (% 49.1) oranlarının, vajinal uygulanan hastalarda 1 doz uygulananların (%56.5) anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 21).

Tablo 21. Tedavi Protokolüne Göre Uygulanan Doz Sayısı Karşılaştırması

			Grup		p
			Vajinal Mizoprostol	Sublingual Mizoprostol	
Uygulanan Doz Sayısı	1,0	n	61 ^a	37 ^b	0.008
		%	56,5	34,3%	
	2,0	n	35 ^a	53 ^b	
		%	32,4	49,1	
	3,0	n	11	15	
		%	10,2	13,9	
	4,0	n	1	3	
		%	0,9	2,8	

Hastaların ilaç başlangıcı ile abortus için geçen süreleri tedavi protokolüne göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Hastaların hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında ise sublingual mizoprostol uygulanan grubun kalış süresinin anlamlı olarak kısa olduğu bulunmuştur (Tablo 22).

Tablo 22. Tedavi Protokolüne Göre Abortus Süresi Ve Yatış Süresi Karşılaştırması

	Grup						
	Vajinal Mizoprostol			Sublingual Mizoprostol			p
	X	S.S.	Medyan	X	S.S.	Medyan	
İlaç başlangıç - tam abortus süreci	7,68	2,81	7,5	7,35	3,68	7,0	0.261
Hasta hastanede yatış ihtiyacı süresi(s)	11,94	4,48	11,0	9,66	4,28	9,0	<0.001

Tedavi protokolüne göre abort öncesi ve sonrası kan değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu bulunmuştur. Vajinal Mizoprostol grubunda Hb değerlerinin anlamı olarak düştüğü, Sublingual Mizoprostol verilen grupta ise anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. Tedavi protokolüne göre abort öncesi ve sonrası lab değerlerinin karşılaştırması

	Vajinal Mizoprostol				Sublingual Mizoprostol			
	X	S.S.	Medyan	p	X	S.S.	Medyan	p
Abortus Öncesi Hb	12,7	1,65	12,9	<0.001	12,9	1,2	13,0	<0.001
Abortus Sonrası Hb	11,5	1,62	11,8		13,2	1,1	12,2	
Abortus Öncesi Wbc	8,2	2,17	7,9	<0.001	9,3	2,9	8,7	<0.001
Abortus Sonrası Wbc	14,4	18,16	11,5		12,9	11,4	11,2	
Abortus Öncesi Plt	258,3	183,76	233,5	<0.001	254,5	58,3	254,8	<0.001
Abortus Sonrası Plt	251,0	64,61	240,0		242,7	55,3	246,0	

İşlem başarısı, inkomplet abortus gelişme riskini tahmin etmek için kurulan lojistik regresyon analizinin anlamlı olduğu bulunmuştur. Modele dahil edilen değişkenlerden gebelik günü ve tedavi protokolünün modele anlamlı katkı yaptığı bulunmuştur. Gebelik günü değişkenindeki bir birimlik artışın işlemin inkomplet sonuçlanma riskini 1.21 kat, sublingual mizoprostol uygulanması ise 42.6 kat artırmaktadır (Tablo 24).

Tablo 24. İnkomplet regresyon riski lojistik regresyon analizi

	B	p	O.R.	95% C.I.for O.R.	
				Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-0,185	0,084	0,831	0,674	1,025
Gebelik Günü	0,191	0,008	1,210	1,051	1,393
Gravida	-0,299	0,555	0,742	0,275	2,001
Parite	0,335	0,674	1,397	0,294	6,647
Grup	3,753	0,007	42,668	2,788	652,909
Constant	-20,583	0,017	0,000		

13.4.TARTIŞMA

Medikal abortus için vajinal ve sublingual yolla mizoprostol uygulanmasının klinik etkilerini araştıran bu çalışmada; sublingual yolla mizoprostol uygulanan kadınlarda inkomplet abort oranının vajinal yolla mizoprostol uygulanan hasta grubuna göre arttığı gösterilmiştir. Medikal abort sırasındaki gebelik haftasının de inkomplet abort oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca abort için yüksek doz gerekliliği sublingual mizoprostol uygulanan grupta fazladır. Buna karşılık sublingual mizoprostol uygulanan grupta kusma, ishal ve kanama gibi yan etkilerin vajinal mizoprostol uygulanan gruba göre daha az görüldüğü gösterilmiştir.

Tıbbi kürtaj, Türkiye için nispeten yeni olmakla birlikte, birçok Avrupa ülkesinde mevcut olan ve dünya çapında milyonlarca kadın tarafından başarıyla kullanılan bir yöntemdir. Yeni ortamlarda rutin üreme bakımına entegrasyonu, hem kürtaj isteyen kadınlar hem de hizmet sağlayıcılar tarafından kabul edilmesini gerektiriyor. Bu çalışmanın ve Türkiye'de yapılan ilk tıbbi düşük çalışmasının bulguları, kullanıcıların yüksek kabul edilebilirliğini ve memnuniyetini yansıtmaktadır. Günümüzde anne gebelik yaşının giderek artmasına bağlı olarak

intrauterin ölüm ve fetal anomaliler artmakta, buna bağlı olarak terapötik abortusların sayısı artmaktadır. Bu yüzden bu işlem için kullanılacak yöntem terapötik abortus süresini ne kadar kısaltırsa işlemin parasal maliyeti ve hastanın yatış süresi o kadar kısalacaktır. Sürenin kısalmasıyla hastaların işlemin psikolojik yönünden de daha az etkilenmeleri sağlanacaktır.

Ultrasonografi ile ex fetus ve anomalilerin tanısının konulabilmesi kadın doğum hekimlerini birinci ve ikinci trimesterde gebelik sonlandırılmasıyla karşı karşıya getirmektedir. Non invazif, uygulanması kolay, maliyeti düşük, çabuk sonuç veren ve güvenli uygulanmasıyla birinci ve ikinci trimester gebelik sonlandırılmasında misoprostol kullanımı önem kazanmıştır (170).

Prostaglandinlerden birçok çalışma yapılmış olan prostaglandin E analogları sulproston, gameprost ve misoprostoldür. Oda ısısında stabil olması, ucuz olması ve kullanım kolaylığı misoprostolün diğer analoglara tercih edilmesini sağlamıştır. Misoprostol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların mide üzerine olabilecek yan etkisinden mideyi korumak amacıyla bir ilaç olarak üretilmesine rağmen gebelik sonlandırması için kullanımında intravajinal, intraservikal, rektal ve sublingual olarak kullanılabilir. Hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda ise henüz görüş birliğine varılamamıştır(227).

Zieman ve ark. [228] tarafından yapılan, oral ve vajinal uygulamada emilim kinetikleri açısından incelendiğinde oral uygulamada, plasma misoprostol konsantrasyonunun hızla yükseldiği ve 12,5-60 dk arasında maksimum değere ulaştığı, 120 dk kadar kademeli olarak azalıp daha sonra düşük seviyede kaldığı; ancak vajinal uygulamada, 60-120 dk arasında plasma misoprostol konsantrasyonunun maksimum seviyeye ulaştığı ve oral uygulama ile karşılaştırıldığında, daha yavaş azalma ile uygulamadan 240 dk sonra maksimum seviyesinin ortalama %61'i düzeyinde kaldığı saptanmıştır.

Meckstroth ve ark. [229] kuru ve ıslak ilaç uygulayarak vajinal, sublingual ve rektal olarak uygulanan misoprostolün absorpsiyonu ve uterusun cevabı inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Serum ilaç düzeyi sublingual yola göre vajinal yolda daha yüksek saptanmıştır. Tüm uygulama yolları uterusun tonusu ve kontraktileti arttırmışlardır. En düşük uterusun tonusu ve en düşük serum ilaç düzeyi rektal uygulamada tesbit edilmiştir. Vajinal misoprostol çeşitli dozlarda minimum yan etki ile ikinci trimester abortuslarını sonlandırmada başarılı bir yöntem olarak saptanmıştır. Denielsson ve ark.[230] tarafından yapılan bir çalışmada ise vajinal misoprostolün oral misoprostole göre daha uzun süren ve şiddeti giderek artan uterusun kontraksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir.

Daha önce Türkiye’de yapılan bir çalışmada ağrı, kramplar, ateş ve titreme gibi yan etkilerinin birkaçı sublingual mizoprostol uygulamasında daha yaygın olarak görülmüş fakat genel memnuniyet ve etkisinin çok olduğu görülmüştür

(231). Misoprostol uygulanmasına bağlı oluşabilecek yan etkiler ateş, bulantı, kusma ve ishaldir. Shetty ve ark. misoprostol uygulamalarında %27.8 hastada bulantı ve kusma gördüklerini rapor etmişlerdir(231). Tang ve ark. yapmış olduğu çalışmada, sublingual misoprostol ile ilgili en belirgin yan etkiler ishal ve ateş olup; %94,4 ve %77,8 oranında bulmuşlardır (232). Ancak çalışmamızda kadınlardaki toleransın vajinal uygulamaya göre anlamlı farklılık göstermediği ve sublingual uygulamalarda kusma, ishal komplikasyonlarının daha az görüldüğünü göstermektedir. Ayrıca sublingual misoprostol uygulanmasında sublingual uygulama yapılan hastalarda kanama oranları vajinal sublingual gruba göre daha düşüktür. Bu nedenle ev konforunda abortus gerçekleştirmek için yada hekimin bulunmadığı bölgelerde yapılacak medikal abortus yöntemi için sublingual uygulama anlamlı bir seçenek olabilir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda misoprostolün geç dönemde kanamalara neden olabileceği belirtilmişse de bu çalışmada hastalar 1 ay sonraya kadar takip edilmiş ve kanama gelişmediği gözlenmiştir(233,234). Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına göre ultrason ile değerlendirme sırasında vajinal yolla değerlendirmeye göre anlamlı farklılık yoktu ve ultrasonda görülen anormal komplikasyona ait bulgu yoktu. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda ultrason ile abortus değerlendirmesinin anlamlı olmadığı ve komplikasyon gelişimini takip etmek için ihtiyaç duyulmadığı gösterilmiştir (235,236). Çalışmamızda ultrason ile değerlendirmede anlamlı farklılık olmaması bu verileri desteklemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda Bugallo ve ark. 22 haftaya kadar olan gebelerde %89 komplet abortus oranları bildirmişlerdir. (237) Özdemir ve ark. 123 olgu üzerinde yaptıkları birinci trimester gebeliklerin sonlandırılmasında misoprostol kullanımında %91 başarı gerçekleştirdiğini rapor etmişlerdir(238). Çalışmamızda inkomplet abortus oranları sublingual uygulamada yüksekti. Bu veri başarısızlık oranının sublingual uygulamada daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak aynı zamanda bu hastaların gebelik haftaları tedavinin uygulandığı diğer gebelere göre daha ileridedir. İleri gebelik haftası da bu sonuçlara yol açmış olabilir.

Doherty tarafından yapılan bir çalışmada nulliparite, genç anne yaşı ve gestasyonel yaşın büyük olması abort süresiyle bağlantı bulunmuştur (239). Bizim çalışmamızda ve Türkiye’den yapılan başka bir çalışmada bağlantı saptanmamıştır (240). Çalışmamız ana sonucu 24 saat içerisinde terminasyon değişkenini etkileyen bağımsız faktörlerden BMI ile istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Cosby ve arkadaşlarının yaptığı 43 hastayı içeren çalışmada istatistiksel farklılık bulunmamıştır(241).

Sezaryen geçirmiş olgularda ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında misoprostol kullanımının uterus rüptürlerine neden olması bu ilacın kullanımı konusunda endişelere yol açmaktadır(242). Uterus alt segment transvers kesisi olan olgularda uterus rüptürü riskinin gerçek insidansı, misoprostolün ikinci trimester gebelik sonlandırmaları için güvenle kullanılabileceğini bildiren yayınlargiderek artmakla birlikte bilinmemektedir. Geçirilmiş sezaryen öyküsü varlığında

misoprostol kullanımının kontrendike olmadığını ancak, bu hastalarda uterus rüptür riskinin yüksek olması sebebiyle takiplerinde dikkatli olunması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (243,244). Öte yandan misoprostolun uterus skarı olan kadınlarda ikinci trimester gebelik terminasyonu amacıyla kullanımının güvenilirliği halen tartışmalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikli olarak bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Bu durum hasta popülasyonunun homojen olmasına katkı sağlayabilse de çeşitliliği ve değerlendirilebilen popülasyonu kısıtlamaktadır. İkincisi ise ülkemizde mifepriston mevcut olmadığından çalışmamızda tek başına misoprostol kullanılmıştır. Her iki ilacın uygulanmasının karşılaştırılabileceği geniş popülasyonların dahil olduğu prospektif çalışmalar yapılabilir.

Bu çalışma Türkiye’de güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilecek sublingual misoprostol uygulanması ile yapılacak medikal abortusların, abortus oranlarının yüksek olduğu bölgelerde ve üçüncü basamak hastane hizmetlerinin ve cerrahi hizmetlerin ulaşamayacağı yerlerde, yan etkileri az ve toleransı yüksek bir yöntem olması nedeniyle tercih edilebilecek bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ancak ikinci trimester ve üstü medikal abortuslarda işlemin başarısız sonuçlanabileceği, bu yöntemin uygulanabileceği hasta seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızdaki misoprostol sonrası inkomplet abortus oranının yüksek olması, kavite kontrolünün rutin olarak yapılmasını desteklemektedir.

KAYNAKÇA

- 1- **Öztürka Y, Esinler İ.** İkinci trimester gebelik sonlandırmalarında sublingual, vajinal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması. Jinekoloji ve obstetri dergisi 2005;cilt2 sayı:3 sayfa:172-17
- 2- **Çetin O, Barut S, Zebitay AG, Yücel O.** İkinci trimester gebelik sonlandırmalarında misoprostol etkinliğinin, güvenilirliğinin ve maliyetinin değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi 2013;21(1):23-2
- 3- **Abu el Aish K. I., & Zourob H. S.** (2013). Oral Misoprostol versus Dinoprostone Vaginal Tablets. *Cukurova Medical Journal* , 382-389.
- 4- **Speroff L, Marc A F.** Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Erk A, Günalp S (Çeviren) s.233-254, Ankara, Güneş Kitabevi,2007.
- 5- **LokeYW:**humanimplantation:CEAbiologyandimmunology.CambridgeUniversitypress.1995
- 6- **CJ: Retinoid and growth factors:** toward molecular models for development. 1991. Cell66.199
- 7- **WeetmanAP.**Theimmunologyofpregnancy.Thyroid 9:643-6,1999.
- 8- **ErichMerchiers,MD,MarcDhont,MD,PhD,PaulA,DeSutterMD,Cathy J.B.**Predictivevalueofearlyembryoniccardiacactivityforpregnancyoutcome. ObstetGynecol 1991;165;11–14
- 9- **CunninghamFG,LevenoKJ,BloomSL,SpongCY,DasheJS,HoffmanBL,CaseyBM,SheffieldJS.**WilliamsObstetric24e,s350.
- 10- **Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Williams Doğum Bilgisi. Cengiz A.A (Çeviren) s.855-882, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,2001.**
- 11- **Hertig AT, Sheldon WH.** Minimal Criteria Required to Prove Prima Facie Case of Traumatic Abortion or Miscarriage: an analysis of 1000 spontaneous abortions. Ann Surg 1943; 117:596-606.
- 12- **Poland BJ, Miller JR, Harris M, LivingstonJ.** Spontaneous abortion. A study of 1961 women and their conceptuses. Acta Obstet Gynecol 1981; 102:1-32.
- 13- **Jacobs PA, Hassold TJ.** The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds). Human Embryonic and Fetal Death. New York, Academic Press, 1980:289.
- 14- **Early pregnancy loss** (editorial). American Collage of Obstetricians and Gynecologists; Technical bulletin 1995:212.
- 15- **Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S.** Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Hum Genet 1980; 55:87-98.

- 16- Sauerwein RW, Bisseling J, Horrevorts AM.** Septic abortion associated with *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* infection: case report and review of the literature. *Infection* 1993; 21:331-333.
- 17- Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P.** The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 1992; 3:418-422.
- 18- Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF.** Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12:186-190.
- 19- Montoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH.** Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 94:31-34.
- 20- Dayan CM, Daniels GH.** Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
- 21- Greene MF.** Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 127-136.
- 22- Salem HT, Ghaneimah SA, Shaaban MM, Chard T.** Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:382-385.
- 23- Harlap S, Shiono PH.** Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2:173-176.
- 24- Kline J, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D.** Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 1980; 2:176-180.
- 25- Brent RL.** The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989; 16:347-368.
- 26- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O.** Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785-788.
- 27- Biovin JF.** Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997; 54:541.

- 28-Kutteh W**, Pasquarette MM. Recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 1995; 2:147.
- 29-Dudley DJ**, Branch W. Antiphospholipid syndrome: A model for autoimmune pregnancy loss. *Infert Reprod Med Clin Nort Am* 1991; 2:149.
- 30-Harris EN**, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1272-1277.
- 31-Blumenfeld Z, Brenner B**. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72:765-774.
- 32-Rote N S**. Pregnancy-associated immunological disorders. *Curr Opin Immunol* 1989; 1: 1165-1172.
- 33-Coulam CB**. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Early Pregnancy* 1995; 1:13-26.
- 34-Cowchock FS**, Reece E A, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318-1323.
- 35-Ermel LD**, Marshburn PB, Kutteh WH. Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:14-20.
- 36-Ober CL**, Martin AO, Simpson JL, Hauck WW, Amos DB, Kostyu DD, et al. Shared HLA antigens and reproductive performance among Hutterites. *Am J Hum Genet* 1983; 35:994-1004.
- 37-Younis JS**, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 31- 35.
- 38-Nelen WL**, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95:519-524.
- 39-Dickey RP**, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM. Relationship of first- trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to

- subchorionic fluid, clinical bleeding, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 415-420.
- 40- Raziel A**, Arieli S, Bukovsky I, Caspi E, Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62:1080-1082.
- 41- March CM**, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril* 1981; 36:455-459.
- 42- Goldberg JM**, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72:1-7.
- 43- Porcu G**, Cravello L, D'Ercole C, Cohen D, Roger V, de Montgolfier R, et al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:81-84.
- 44- Caspi E**, Schneider DF, Mor Z, Langer R, Weinraub Z, Bukovsky I. Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 1990; 7:347-349.
- 45- Charles D**, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:1065-1071.
- 46- Therapel AT**, Tharapel SA, Bannerman RM: Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:899-914.
- 47- Kişnişci HA**, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, s;656-658.
- 48- Atasü T**. Şahmay S. Jinekoloji 2. baskı 2001 37:533-545
- 49- Harlap S**, Shiono PH: Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 2:173, 1980
- 50- Connolly A**, Ryan DH, Stuebe AM, et al: Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1):65-70.
- 51- Silver RM**, Branch DW, Goldenberg R, et al: Nomenclature for pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118(6):1402-8.
- 52- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy**. Cilt 1. 1991 Merk yayıncılık İstanbul. 1992; 747-60

- 53- **Kişnişci HA**, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, s:189-195.
- 54- **Hahlin M, Wallin A**, Sjoblom P, Lindblom B. Single progesterone assay for early recognition of abnormal pregnancy. Hum Reprod 1990; 5: 622-626.
- 55- **Stabile I, Campbell S**, Grudzinskas JG. Ultrasonic assessment of complications during first trimester of pregnancy. Lancet 1987; 2:1237-1240.
- 56- **Batzofin, JH, Fielding WL**, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. Obstet Gynecol 1984; 63:515-518.
- 57- **Funderburk SJ, Guthrie D**, Meldrum D. Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87:100-105.
- 58- **Fossum GT**, Davajan V, Kletzky OA. Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. Fertil Steril 1988; 49:788-791
- 59- **Von Stein GA**, Munsick RA, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. Obstet Gynecol 1992; 79:383-386.
- 60- **Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, et al**: Nomenclature for pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2011; 118(6):1402-8.
- 61- **Boue J, Boue A, Lazar P**: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. Teratology 1995; 12:11-16
- 62- **De Crispigny LC**, Cooper D, McKenna M: Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. J Ultrasound Med 1988; 7:1988
- 63- **Transvaginal sonography in the first trimester: embryology, anatomy, andh CG correlation. Semin ultrasound CT MRI 1990; 11:12-21**
- 64- **Vartian CV, Septimus EJ**: Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis following elective abortion. Rev Infect Dis 1991; 13:997-8.
- 65- **Savaris RF, Silvade Moraes G, Cristovam RA, et al**: Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by a cohort study. Am J Obstet Gynecol 2011; 204:301.
- 66- **American College of Obstetricians and Gynecologists**: Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. Practice Bulletin No. 104, May 2009, Reaffirmed 2011b.

- 67- Carp HJA, Toder V, Gazit E, et al.** Paternal leucocyte immunization and habitual abortion. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1988; 1: 49-59.
- 68- Salat-Baroux J.** Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28(6B): 1555-1568.
- 69- Clifford K, Rai R, Regan L.** Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 387-389.
- 70- Laufer MR, Ecker JL, Hill JA.** Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1:138-42.
- 71- Hassold TJ.** A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32(5): 723-730.
- 72- Arredondo F, Noble LS.** Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1): 33-39.
- 73- Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, Théron-Gérard L, Snaifer E, Cédric-Durnerin I, et al.** Hypothyroidism: from the desire for pregnancy to delivery. Article in French *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(3): 240-248.
- 74- Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR.** Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens)* 2014; 13(3): 314-322.
- 75- Kalinka J, Szekeres-Bartho J.** The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53(4): 166-171.
- 76- Szekeres-Bartho J, Balasch J.** Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2008; 14(1): 27-35.
- 77- Smith ML, Schust DJ.** Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29(6): 482-490.
- 78- Cumming DC, Honoré LH, Scott JZ, Williams KP.** The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil Steril* 1985; 43(5): 715-719.
- 79- Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M,**

- et al.** Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 101-113.
- 80- Sugino N.** [Luteal phase defect]. [Article in Japanese] *Nihon Rinsho* 2006; 64: 440-446.
- 81- Gabbe SG, Graves CR.** Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 857-868.
- 82- Glueck CJ, Streicher P, Wang P.** Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(8): 1177-1189.
- 83- Simpson JL, Mills JL, Kim H, Holmes LB, Lee J, Metzger B, et al.** Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1996; 11(3): 668-672.
- 84- Simpson JL, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A, Mena P, et al.** Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1996; 11(9): 2058-2060.
- 85- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin.** Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(2): 179-190.
- 86- Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N.** Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21(9): 2216-2222.
- 87- Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D.** Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1575-1578.
- 88- Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P.** Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 139-147.
- 89- Speroff L, Robert HG, Nathan GK.** *Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve İnfertilite*, 5. baskı 1996; 841-851.
- 90- Aksin Ş.,** Tekrarlayan Gebelik Kayıpları, *Van Tıp Derg* Cilt:24, Sayı:4,s:410-414 Ekim/2017
- 91- KollitzK,Meyn,LohrP,CreininM:** Mifepristone and misoprostol for early pregnancy failure: a cohort analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 386.e1–6.

- 92- **Simpson JL**: Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1):10-30.
- 93- **Hasan R, Baird DD, Herring AH**, et al: Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstet Gynecol* 2009; 114:860-7.
- 94- **Edlow AG, Srinivas SK, Elowitz MA**: Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: what is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:581.e1-6.
- 95- **Dukhovny S, Zutshi P, Abbott JF**: Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:451-8.
- 96- **Joo JG, Beke A, Berkes E**, et al: Fetal pathology in second-trimester miscarriages. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(2):186-91.
- 97- **Allanson B, Jennings B, Jacques A**, et al: Infection and fetal loss in the midsecond trimester of pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2010; 50(3):221-5.
- 98- **Srinivas SK, Ernst LM, Edlow AG**, et al: Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:402.e1-5.
- 99- **Bryant AG, Grimes DA, Garrett JM**: Second-trimester abortion for fetal anomalies or fetal death. Labor induction compared with dilation and evacuation. *Obstet Gynecol* 2011; 117(4):788-92.
- 100- **Edlow AG, Hou MY, Maurer R**, et al: Uterine evacuation for second-trimester fetal death and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2Pt1):307-16.
- 101- **Sedgh G, Singh S, Shah I**, et al: Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet* 2012; 379:625-32.
- 102- **Rosenfield A**. Abortion and women's reproductive health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46:173-9.
- 103- **Cates W Jr, Grimes DA**. Deaths from second trimester abortion by dilation and evacuation: causes, prevention, facilities. *Obstet Gynecol* 1981; 58:401-8.
- 104- **Grimes DA, Cates W Jr, Selik RM**. Abortion facilities and the risk of death. *Fam Plann Perspect* 1981; 13:30-2.
- 105- **Henshaw SK**. Factors hindering access to abortion services. *Fam Plann Perspect* 1995; 27:54-9.
- 106- **Statistics Canada**. **Induced (Therapeutic) Abortion 2000**. Ottawa: Health Statistics Division; 2000. Available at: www.statcan.ca/. Accessed: July 10, 2006.

- 107- Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS.** Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi
- 108- Jones RK, Kavanaugh ML:** Changes in abortion rates between 2000 and 2008 and lifetime incidence of abortion. *Obstet Gynecol* 2011; 117(6): 1358-66.
- 109- Baker A, Beresford T:** Informed consent, patient education, and counseling. In Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, et al (eds): *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy*. West Sussex, Wiley-Blackwell, 2009.
- 110- Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H, Forsum U, Pahlson C.** Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis: a double-blind randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 100–3.
- 111- Büyükkurt, S.,** Anomalili Fetüsün Takibi, Doğurtulması ve Gebeliğin Terminasyonu. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics*, 2017. 10(1): p. 110-116
- 112- Benrubi, G.I.,** Labor induction: historic perspectives. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2000. 43(3): p. 429-432.
- 113- Berić, B.M.** and M. Kupresanin, Vacuum aspiration, using pericervical block, for legal abortion as an outpatient procedure up to the 12th week of pregnancy. *The Lancet*, 1971. 298(7725): p. 619-621.
- 114- Liu, D.T. and I. Hudson,** Karman cannula and first-trimester termination of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1974. 118(7): p. 906- 909.
- 115- Wiebe ER.** Abortion induced with methotrexate and misoprostol. *Can Med Assoc J* 1996; 154: 165–70.
- 116- Cameron ST, Glasier AF, Logan J, Benton L, Baird DT.** Impact of the introduction of new medical methods on therapeutic abortions at the Royal Infirmary of Edinburgh. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Dec; 103(12): 1222-9.
- 117- Blayo C.L'** evolution du recours à l'avortement en France depuis 1976. *Population* 1995; 779–810.
- 118- Creinin MD, Darney PD.** Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993; 48: 339–48.

- 119- CreininMD, VittinghoffE, KederL, DarneyPD, TillerG.** Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. *Contraception* 1996;53:321–7.
- 120- CreininMD.** Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1996;54:15–8.
- 121- CreininMD, VittinghoffE, SchaffE, KlaisleC, DarneyPD, DeanC.** Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;90:611–6.
- 122- GonzalezCH, VargusR, PerezAB, KimCA, BrunoniD, Marques-DiasMJ.** Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester. *Am J Med Genet* 1993;47:59–64.
- 123- PastuszakAL, SchulerL, Speck-Martins, CE CoelhoKE, CordelloSM, VargasF.** Use of misoprostol during pregnancy and Mobius sequence in infants. *N Engl J Med* 1998;338:1881–5.
- 124- HausknechtRU.** Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995;333:537–40.
- 125- Borgatta L, Kapp N,** Society of Family Planning Contraception. Clinical guidelines. Labor induction abortion in the second trimester. 2011;84(1):4. Epub 2011 Mar 30
- 126- Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP.** WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;121(2):186. Epub 2013 Feb 19.
- 127- American College of Obstetricians and Gynecologists Practice bulletin no. 143:** medical management of first-trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):676-92.
- 128- Wildschut H, Both MI, Medema S,** et al. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;:CD005216.
- 129- TangOS, Gemzell-DanielssonK, HoPC.** Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99 Suppl 2:S160. Epub

2007 Oct26.

- 130- Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL .** Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. Contraception. 2005;71(1):22.
- 131- MeckstrothKR,WhitakerAK,BertischS,GoldbergAB,DarneyPD.**Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Pt1):582.
- 132- Lee VC, Yung SS, Li RH, Watzer B, Schweer H, Ng EH, Ho PC. A** randomized comparison of pharmacokinetics of a single vaginal dose of dry misoprostol or misoprostol moistened with normal saline or with acetic acid.. Hum Reprod. 2011;26(11):2981. Epub 2011 Sep9.
- 133- Şekil : O S Tang , K Gemzell-Danielsson, P C Ho.**Misoprostol:pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects Int J Gynaecol Obstet 2007Dec;99 Suppl 2:S160-7
- 134- Şekil** :www.obgynkey.com/first-and-second-trimester-pregnancy-termination.
- 135- Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A.** Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. N Engl J Med.1998;338:1241-7.
- 136- Jain JK, Mishell DR.** A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. N Engl J Med.1994;331:290-3.
- 137- Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GCY, Lee SWH.** Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;90:735-8.
- 138- Lawrie A, Penney G, Templeton A.**A randomized comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol.1996;103:1117-9.

- 139- **Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S.** Application of vaginal misoprostol before cervical dilation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. *Obstet Gynecol.*1994;83:729-31.
- 140- **Fıçıcıoğlu C, Taşdemir M, Taşdemir S.** Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.*1996;75:54-6.
- 141- **Platez Christensen JJ, Nielsen S, Hamberger L.** Is misoprostol the drug of choice for induced cervical ripening in early pregnancy termination? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:809-12.
- 142- **Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, Holzgreve W.** Oral misoprostol for third stage of labor: A randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.*1999;94:255-8.
- 143- **Walley RL, Wilson JB, Crane JMG, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D.** A double- blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol.*2000;107:1111-5.
- 144- **Bamigboye AA, Hofmeyr G, Merrell DA.** Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: A placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1043-6.
- 145- **Bamigboye AA, Merrell Da, Hofmeyr GJ, Mitchel R.** Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.*1998;77:178-81.
- 146- **Uldbjerg N, Ulmsten U, Ekman G.** The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. *Clin Obstet Gynecol.*1983;26:14-26.
- 147- **Theobald PW, Rath W, Kuhnle H, Kuhn W.** Histological and electrone microscopic examinations of collagenous connective tissue of the non-pregnant cervix, the pregnant cervix and the pregnant prostaglandin-treated cervix. *Arch Gynecol.* 1982;231:241-5.
- 148- **Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U, Wingerup L.** Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin. *Gynecol Obstet Invest.*1983;15:291-9.
- 149- **Neto CM, Leano EJ, Barreto EM, Keng G, De Aquino MM.** Use of misoprostol for labour induction in stillbirth. *Rev Paul Med.*1987;105:325-8.
- 150- **Shetty A, Danielian P, Templeton A.** Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.*2002;186:72-6.
- 151- **Buser D, Mora G, Arias F.** A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol.*1997;89:581-5.
- 152- **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Induction of labor. ACOG Technical Bulletin No: 217. *Int J Gynaecol Obstet.*1996;53:65-72.
- 153- **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Prostaglandins E2 gel for cervical ripening. ACOG Committee Opinion No: 123. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;42:212-4.

- 154- **Craft I.** Amniotomy and oral prostaglandin E2 titration for induction of labor. *BMJ*. 1972;2:191-4.
- 155- **Ramsey PS, Ogburn PL, Harris DY, Heise RH, Ramin KD.** Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1616-9.
- 156- **Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M.** Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol*. 1999;93:275-80.
- 157- **Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL.** Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1997;89:633- 42.
- 158- **Dragoman M, Shannon C, Winikoff B ,** Misoprostol as a singleagent for medical termination of pregnancy Up to Date2020.
- 159- **DavisVJ.** Guidelinesformedicalterminationofpregnancy. *JSocObstetGynaecolCan*1999;21(12)1169–74.
- 160- **Ngai S, Chan YM, Liu KL, Ho PC.** Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod*1997;12:2373–5
- 161- **Preutthipan S, Herabutya Y.** Arandomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervi- cal priming before hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1999;94:427–30
- 162- **Mendilcioglu I, Zorlu, CG, Simsek M.** Successful termination of cervical pregnancy with misoprostol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:96
- 163- **Mahajan, D.K.** and S.N. London, Mifepristone (RU486): a review. *Fertility and sterility*, 1997. 68(6): p. 967-976.
- 164- **Abuabara, K. and J. Blum,** Providing medical abortion in developing countries: an introductory guidebook. 2004: Gynuity HealthProjects.
- 165- **CreininMD, EdwardsJ.** Earlyabortion:surgicalandmedicaloptions. *CurrPr oblObstetGynecolFertil*1997;20:1–32.
- 166- **HodgsonJE.** Areassessmentofmenstrualregulation. *StudFamPlann*1977;8(10):263–7.
- 167- **GoldbergAB, DeanG, KangMS, YoussofS, DarneyPD.** Manualversusel ectricvacuumaspirationforearlyfirst- trimesterabortion:acontrolledstudyof complicationrates. *ObstetGynecol*2004;1 03:101.
- 168- **HernWM.** Laminariainabortion:usein1368patientsinfirsttrimesterabortion. *RockyMTMedJ*,1975;72(9):390–5.
- 169- **NewtonBW.** Laminariaosmoticdilator: relicofthepastormodernmedicaldevi ce? *AmJObstetGynecol*1979;113(4):442–8.
- 170- **ElRefaeyH, CalderL, Wheatley, TempletonA.** Cervicalprimingwithprostagl andinE1 analogues, misoprostolandgemeprost. *Lancet*1994;343:1207–9.
- 171- **NgaiSW, TangOS, LaoT, HoPC, MaHK.** Oralmisoprostolversusplaceboforc ervicaldilatationpriortovacuumaspirationinfirsttrimesterpregnancy. *HumRepr od*1995;10:1220–2.
- 172- **SchultzKF, GrimesDA, CatesW Jr.** Measurestopreventcervicalinjurydu ringsuctioncurettageabortion. *Lancet*1983;1:1182–4.
- 173- **DurackDT.** Preventionofinfectiveendocarditis. *NEnglJMed*1995;332:38–44.
- 174- **SawayaGF, GradyD, KerlikowskeK, GrimesDA.** Antibioticsatthetimeofind ucedabortion:thecaseforuniversalprophylaxisbasedonameta-

- analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884–90.
- 175- **Jones JL, Kaunitz AM.** Medical screening. In: Policar MJ, Pollack AE, eds. *Clinical training curriculum in abortion practice*. Washington, DC: National Abortion Federation. 1995.
 - 176- **Lichtenberg ES, Paul ME, Saporta V.** 1997 Provider clinical survey: first trimester surgical abortion practice. Washington, DC: National Abortion Federation; 1997.
 - 177- **Smith GM, Stubblefield PG, Chirchirillo L, McCarthy MJ.** Pain of first trimester abortion: its quantification and relations with other variables. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:489–98.
 - 178- **Suprpto K, Reed S.** Naproxen sodium for pain relief in first-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:1000–1.
 - 179- **Keder LM.** Best practices in surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:418–22.
 - 180- **Wong CY, Ng EH, Ngai SW, Ho PC.** A randomized, double blind, placebo-controlled study to investigate the use of conscious sedation in conjunction with paracervical block for reducing pain in termination of first trimester pregnancy by suction evacuation. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1222–5.
 - 181- **Penfield AJ.** Gynecologic surgery under local anesthesia. In: Penfield AJ, ed. *Gynecologic surgery under local anesthesia*. Baltimore–Munich: Urban and Schwarzenberg; 1986:48–9.
 - 182- **Hodgson JE.** Abortion by vacuum aspiration. In: Hodgson JE, ed. *Abortion and sterilization: medical and social aspects*. New York: Grune and Stratton; 1981:225.
 - 183- **Laurenson NH, Conrad P.** Effect of oxytocin agents on blood loss during first trimester suction curettage. *Obstet Gynecol* 1974;44:428–33.
 - 184- **Munsick RA.** Clinical test for placenta in 100 consecutive menstrual aspirations. *Obstet Gynecol* 1982;60:738–41.
 - 185- **Stubblefield PG, Berek JS.** Anatomical and clinical correlations of uterine perforations. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:181–4.
 - 186- **Lindell G, Flam F.** Management of uterine perforations in connection to legal abortions. *Acta Obstet Gynecol* 1995;74:373–5.
 - 187- **Borgatta L, Chen AY, Reid SK, Stubblefield PG, Christensen DD, Rashbaum WK.** Pelvic embolization for treatment of hemorrhage related to spontaneous and induced abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:530–6.
 - 188- **Stubblefield PG, Borgatta L.** Complications after induced abortion. In: Pearlman MD, Tintinalli JE, Dyne PL, eds. *Emergency care of the woman: diagnosis and management*. New York: McGraw Hill; 2004:65–86.
 - 189- **Grimes DA, Schulz KF.** Morbidity and mortality from second trimester abortion. *J Reprod Med* 1985;30(7):505–14.
 - 190- **Hern WH.** Second trimester surgical abortion. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and obstetrics*. Vol 6. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003:1–16.
 - 191- **Schneider D, Halperin R, Langer R, Caspi E, Bukovsky I.** Abortion at 18–22 weeks by laminaria dilatation and evacuation. *Obstet Gynecol* 1996;88:412–4.
 - 192- **The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.** Induced abortion guidelines. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996;48:1–18.
 - 193- **Toppozada MK, Shaala SA, Anwar MY, Haiba NA, Abdrabbo S, el-Absy HM.** Termination of pregnancy with fetal death in the second and third tri-

- mesters—the double balloon versus extra-amniotic prostaglandin. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;45:269–73.
- 194- Ferguson JE 2nd, Burkett BJ, Pinkerton JV, Thiagarajah S, Flather MM, Martel MM.** Intraamniotic 15(s)-15-methylprostaglandin F₂alpha and termination of middle and late second-trimester pregnancy for genetic indications: a contemporary approach. *Am J Obst.* 1993;169(2Pt1):332–9.
- 195- Castadot RG.** Pregnancy termination: techniques, risks and complications and their management. *Fertil Steril* 1986;45(1):5–17.
- 196- Peat B.** Second trimester abortion by extra-amniotic PGF₂alpha infusion: experience of 178 cases. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31(1):47–51.
- 197- Hill NC, Mackenzie IZ.** 2308 second trimester terminations using extraamniotic intra-amniotic prostaglandins E₂: analysis of efficacy and complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(12):1424–31.
- 198- Peat B.** Second trimester abortion by extra-amniotic PGF₂alpha infusion: experience of 178 cases. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31(1):47–51.
- 199- Hill NC, Mackenzie IZ.** 2308 second trimester terminations using extraamniotic intra-amniotic prostaglandins E₂: analysis of efficacy and complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(12):1424–31.
- 200- Corson SL, Bolognese RJ.** Use of intramuscular 15(S)-15-methylprostaglandin F₂alpha in failed abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1989;133(2):47–51.
- 201- Osler M, Lange AP, Moth I, Thomsen-Pedersen G, Westergaard JG.** 15(S)-15-methylprostaglandin F₂alpha used for induction of delivery in the case of intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64(2):131–2.
- 202- Winkler CL, Gray SE, Hauth JC, Owen J, Tucker JM.** Mid-second trimester labor abortion induction: concentrated oxytocin compared with prostaglandin E₂ vaginal suppositories. *Obstet Gynecol* 1991;77(2):297–300.
- 203- Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P.** A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in case of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101:1353–4.
- Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:161–5.
- 204- Jain JK, Mishell DR Jr.** A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E₂ for termination of second trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290–93.

- 205- Jain JK, Kuo J, Mishell DR Jr.** A comparison of two dosing regimens of intra vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1999;93:571–5.
- 206- Jain JK, Mishell DR Jr.** A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:173–7.
- 207- Grimes DA, Hulka JF, McCutchen ME.** Midtrimester abortion by dilatation and evacuation versus intra amniotic instillation of prostaglandin F₂: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:785–90.
- 208- Autry AM, Hayes EC, Jacobson GF, Kirby RS.** A comparison of medical induction and dilatation and evacuation for second trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:393
- 209- Raymond EG, Grimes DA.** The comparative safety of legal induced abortion and childbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;119:215–9. (Level III)
- 210- Grimes DA.** Risks of mifepristone abortion in context. *Contraception* 2005;71:161.
- 211- Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, Zane SB, Green CA, Whitehead S, et al.** Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:729–37.
- 212- Ercan Ö, Köstü B, Özer A, Serin S, Bakacak M.** Misoprostol versus misoprostol and foley catheter combination in 2nd trimester pregnancy terminations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep;29(17):2810-2.
- 213- Kerns J, Steinauer J.** Management of postabortion hemorrhage: release date November 2012 SFP Guideline #20131. *Contraception* 2013;87:331–42.
- 214- Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GM.** Midtrimester medical termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception* 2004;69:51–8. (Level III-3)
- 215- Tıraş, M.B., M.K. Baysal, And M.Z. Taner,** Birinci ve İkinci Trimesterde Gebelik Sonlandırılması. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 1995. 5(2): p. 71- 77.

- 216- Ben-Ami I, Schneider D, Svirsky R, Smorgick N, Pansky M, Halperin R.** Safety of late second-trimester pregnancy termination by laminaria dilatation and evacuation in patients with previous multiple cesarean sections. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:154.e1–154.e5.
- 217- Frick AC, Drey EA, Diedrich JT, Steinauer JE.** Effect of prior cesarean delivery on risk of second-trimester surgical abortion complications. *Obstet Gynecol* 2010; 115:760–4.
- 218- Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ Jr.** Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984;251:2108–11.
- 219- Aldrich T, Winikoff B.** Does methotrexate confer a significant advantage over misoprostol alone for early medical abortion? A retrospective analysis of 8678 abortions. *BJOG* 2007;114:555.
- 220- Borgatta L, Kapp N,** Society of Family Planning. Clinical guidelines. Labor induction abortion in the second trimester. *Contraception* 2011;84:4.
- 221- Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M.** Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 2009;116:1151–7
- 222- Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures.** ACOG Practice Bulletin No.
- 223- American College of Obstetricians and Gynecologists.** *Obstet Gynecol* 2009;113: 1180–9.
- 224- Achilles SL, Reeves MF.** Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 20102. Society of Family Planning. *Contraception* 2011;83:295–309.
- 225- Ivanisevic M, Djelmis J.** Amniotic fluid and maternal plasma prostoglandins in hypertonic saline-induced abortion *Int. Gynecol Obstet* 1999; 31:355.
- 226- Stubblefield PG , Manson RR.** Fertility after induced abortion: a prospective follow up study *Obstet Gynecol* 1984;63:186.
- 227- New US Food and Drug Administration Labeling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy.** ACOG Committee Opinion 283.

- Washington, DC:** American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003
- 228- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD.** Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88- 92. 9.
- 229- Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD.** Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol.* 2006;108:582-90. 10.
- 230- 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.
- 231- Akin A, Dabash R, Dilbaz B, Aktün H, Dursun P, Kiran S, Aksan G, Doğan B, Winikoff B:** Increasing women's choices in medical abortion: a study of misoprostol 400 microg swallowed immediately or held sublingually. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009, 14(3):169–175
- 232- Tang OS, Ho PC.** Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001;64:315- 317
- 233- Rorbye C, Norgaard M, Vestermark V, et al.** Medical abortion: defining success and categorizing failures. *Contraception* 2003;68:247–51. 22.
- 234- Rorbye C, Norgaard M, Vestermark V, et al.** Prediction of late failure after medical abortion from serial B-hCG measurements and ultrasonography. *Hum Reprod* 2004; 19:85–9
- 235- American College of Obstetricians and Gynecologists:** Misoprostol for postabortion care. ACOG Committee Opinion No. 427. *Obstet Gynecol* 2009, 113:465–468. 15.
- 236- World Health Organization: Safe abortion:** Technical and policy guidance for health systems. 2nd edition. Geneva: WHO; 2012
- 237- Bugallo A, Bigue C, Almeida L:** Pregnancy interruption by vaginal mizoprostol *Contraseption* 1993;36:226-229.
- 238- Özdemir A, Güralp H, Hızıroğlu S, Ertopçu K, Özdemir M, Haberal A.** İkinci Trimestir gebeliklerin sonlandırılmasında PGE-1 ve PGE-2'nin karşılaştırılması. *Jinekoloji Obstetrik* 1999;9(3):169-74

- 239- Dickinson JE, Doherty DA.** Factors influencing the duration of pregnancy termination with vaginal misoprostol for fetal abnormality. *Prenat Diagn* 2009;29: 520–524.
- 240- Talat Umut Kutlu Dilek, Arzu Doruk, Ilay Gozukara, Huseyin Durukan and Saffet Dilek** Effect of cervical length on second trimester pregnancy termination. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol.37, 2011;6:505–510.
- 241- Cosby K, Weitz T, Foster, DG.** Obesity and Abortion. Abstract originally presented at National Abortion Federation's Annual Meeting; April 23, 2007; Boston, Massachusetts. http://www.medscape.com/viewarticle/564707_6.
- 242- Berghahn L, Christensen D, Droste S.** Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001;98:976-977
- 243- Pongsatha S, Tongsong T.** Misoprostol for second trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:61-62
- 244- Choy-Hee L, Raynor BD.** Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1115-7

